

TINJAUAN PUSTAKA: PATOGENESIS DAN DIAGNOSIS SISTEMIK LUPUS ERITEMATOSUS

May Fanny Tanzilia^{1*}, Betty Agustina Tambunan², Desak Nyoman Surya Suameitria Dewi³

¹Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Ciputra

²Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

³Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Ciputra

Submitted: September 2020

Accepted: December 2020

Published: March 2021

ABSTRAK

Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) adalah penyakit inflamasi autoimun kronis dengan manifestasi klinis yang luas. Perjalanan penyakit dan prognosis dari SLE pun beragam. Faktor lingkungan, imunologi, hormonal, dan genetik diketahui memegang peranan dalam perkembangan SLE. Penyakit SLE lebih banyak menyerang wanita terutama usia produktif. Patogenesis SLE dipengaruhi oleh berbagai faktor meliputi faktor genetik, hormonal, dan lingkungan terutama sinar UV. Patogenesis SLE mengikutsertakan berbagai sel dan molekul yang berperan pada proses apoptosis, respons imun *innate* dan adaptif. Kerusakan multiorgan terjadi akibat deposisi autoantibodi dan kompleks imun. Diagnosis SLE ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis dan pemeriksaan laboratorium menurut American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) 2019. Terapi SLE bersifat individual berdasarkan manifestasi klinis yang dialami pasien, aktivitas penyakit dan derajat keparahan penyakit serta komorbiditas. Prognosis SLE bervariasi mulai dari ringan hingga berkembang cepat menjadi berat disertai kegagalan multiorgan, bahkan kematian. Studi pustaka non-sistematik ini diharapkan dapat memberikan informasi lebih mendalam mengenai patogenesis dan cara menegakkan diagnosis SLE sehingga dapat menjadi dasar dalam pengembangan penelitian mengenai SLE di masa yang akan datang.

Kata Kunci: lupus, SLE, autoimun

ABSTRACT

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune inflammatory disease with a wide range of clinical manifestations and disease course and also a varied prognosis. Environmental, immunological, hormonal, and genetic factors have a role in the development of SLE. Women had higher risk to get SLE rather than man, especially in productive age. The SLE pathogenesis influenced by various factors such as genetical, hormonal, and environmental factor especially UV rays. SLE pathogenesis involves many different crucial cells and molecules for apoptosis process, innate, and adaptive immune responses. Multiorgan damage occurs due to deposition of autoantibody and immune complexes. SLE diagnosis is based on clinical manifestations and laboratory tests based on ACR/EULAR 2019. SLE therapy is individualized based on clinical manifestations experienced by the patient, disease activity and the severity of the disease and co-morbid. The prognosis for SLE varies from mild to rapidly progressing into severe with multi-organ failure and even death. The intention of this non-systematic literature study is to offer an in-depth information about pathogenesis and ways to diagnosis SLE so it can be the foundation in future research regarding SLE.

Keywords: lupus, SLE, autoimmune

Korespondensi: may.fanny@ciputra.ac.id

Pendahuluan

Penyakit sistemik lupus eritematosus (SLE) adalah penyakit inflamasi autoimun kronis dengan manifestasi klinis yang tidak sempit serta perjalanan penyakit dan prognosis yang beragam.¹⁻³ Istilah 'lupus' (bahasa Latin untuk *wolf*) pertama kali digunakan untuk mendeskripsikan lesi kulit erusif (*'wolf's bite'*). Moriz Kaposi adalah orang yang pertama kali memperkenalkan lupus sebagai penyakit sistemik dengan berbagai macam manifestasi klinis. Penyakit SLE ditandai dengan *self-tolerance* yang hilang akibat fungsi imunologik yang abnormal dan produksi autoantibodi berlebih, diikuti dengan terbentuknya kompleks imun yang akan berdampak pada jaringan sehat.^{1,4} Mekanisme etiologi SLE belum seluruhnya diketahui. Ada dugaan bahwa faktor seperti genetik, hormonal, imunologik bahkan lingkungan memiliki peran dalam patogenesis SLE.⁵

Wanita memiliki risiko untuk mengalami SLE yang lebih besar dibanding pria, terutama wanita usia produktif. Perbandingan risiko wanita dan laki-laki untuk terkena SLE adalah 9-14:1. Saat ini, belum ada data epidemiologi SLE yang mencakup seluruh daerah di Indonesia.^{1,6} Diagnosis

SLE tidak mudah untuk dilakukan karena perjalanan penyakit dan juga manifestasi klinis yang beragam serta tingkat kematian yang tinggi. SLE pada tahap awal sering kali disertai penyakit lain seperti, anemia, dermatitis, dan *rheumatoid arthritis*. Penentuan diagnosis penyakit SLE menjadi suatu hal yang sangat penting. Diagnosis SLE ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis dan pemeriksaan laboratorium seperti darah lengkap, urine lengkap, faal ginjal, faal hati dan pemeriksaan serologi untuk menentukan produksi autoantibodi yang secara umum akan meningkat pada SLE.¹

Autoantibodi pada pasien SLE telah berhasil ditemukan ketika fenomena lupus dideskripsikan oleh Hargraves *et al* pada tahun 1948. Tahun 1957, antibodi terhadap DNA berhasil diidentifikasi. Tahun 1966, Tan dan Kunkel menemukan autoantibodi terhadap antigen yang berbeda dari DNA dan dideskripsikan adanya antibodi anti-Smith (Sm). Sherer *et al* pada tahun 2004 melaporkan ada 116 autoantibodi yang telah dapat dideskripsikan pada pasien SLE. Autoantibodi terhadap komponen inti sel memegang peran yang sangat penting dalam menentukan diagnosis dan patogenesis SLE.⁴

Tujuan pembuatan tinjauan pustaka non sistematis ini untuk memberikan informasi lebih mendalam mengenai patogenesis dan cara menegakkan diagnosis SLE terutama berkaitan dengan pemeriksaan laboratorium yang diperlukan.

Etiologi

Mekanisme etiologi SLE belum seluruhnya diketahui, namun berdasarkan penelitian yang dilakukan selama beberapa dekade, diketahui bahwa terjadinya SLE ada hubungannya dengan berbagai faktor seperti faktor genetik, hormonal, imunologik dan lingkungan.⁵ Faktor genetik diduga memengaruhi kerentanan dan perkembangan maupun tingkat keparahan penyakit SLE. Sejumlah kombinasi ekspresi varian gen berhubungan dengan manifestasi klinis SLE, misal komponen komplemen C1q mengeliminasi buangan sel nekrotik (bahan apoptotik) pada individu sehat, namun pada pasien SLE, defisiensi komponen C1q menimbulkan ekspresi penyakit. Contoh lain adalah STAT4 yang merupakan faktor genetik yang memiliki risiko untuk terjadinya *rheumatoid arthritis* dan SLE, berhubungan dengan SLE berat.²

Gen *Human Leucocyte Antigen* (HLA) kelas II berhubungan dengan beberapa autoantibodi seperti *anti-Smith* (Sm), *anti Sjögren's-syndrome-related antigen A* (Anti-SSA) autoantibodi yang juga disebut anti-Ro, anti-La (SS-B), anti terhadap *ribonucleoprotein* (anti-RNP) dan *anti-double stranded DNA* (anti-dsDNA). Gen non-HLA dilaporkan juga berhubungan dengan SLE. Gen tersebut antara lain *mannose binding protein* (MBP), *tumor necrosis factor α* , reseptor sel T, dan lain-lain. Beberapa gen polimorfik memiliki risiko tertentu terhadap pasien SLE, misal polimorfisme *Fc γ RIIA* berhubungan dengan kejadian nefritis pada ras *African, American* dan *Korean* (Tabel 1).⁷ Risiko SLE juga dipengaruhi pula oleh efek epigenetik seperti metilasi DNA dan modifikasi *post-translational* histon yang dapat disebabkan karena perubahan lingkungan maupun diturunkan (*inherited*).²

Mekanisme hormon terhadap perkembangan SLE tidak banyak diketahui. Estrogen berhubungan dengan stimulasi sel T dan sel B, makrofag serta sitokin (Tabel 2). Progesteron mempengaruhi produksi autoantibodi. Kadar prolaktin yang meningkat berhubungan dengan *flares* SLE.^{5,7} Faktor imunologik terjadi karena

hilangnya *self-tolerance* pasien SLE. Ketidakseimbangan proses fagositosis imun yang tidak sempurna. Pembentukan autoantibodi dan kompleks imun (pada kombinasi dengan antigen) menimbulkan inflamasi dan merusak jaringan.^{2,7}

Faktor lingkungan meliputi obat demetilasi, infeksi virus, virus endogen atau elemen seperti viral serta sinar ultraviolet (sinar UV).^{2,8} Sinar UV merupakan faktor lingkungan yang paling sering menyebabkan eksaserbasi SLE. Sinar UV akan menstimulasi keratinosit sehingga menyebabkan stimulasi sel B dan produksi antibodi.

pada pasien SLE menyebabkan *clearance* sel apoptotik dan kompleks Aktivitas sel T juga akan terstimulasi sehingga menambah produksi antibodi.²

Virus *Epstein-Barr (Epstein-Barr Virus- EBV)* berkaitan dengan kejadian SLE pada anak. Pasien SLE didapatkan memiliki kadar antibodi paling tinggi terhadap EBV. Virus *Epstein-Barr* berinteraksi dengan sel B dan memicu *plasmacytoid dendritic cells (pDCs)* untuk memproduksi interferon α (IFN- α) sehingga peningkatan IFN- α pada SLE kemungkinan besar berhubungan dengan infeksi virus dalam jangka panjang yang tidak terkontrol.²

Tabel 1. Keterlibatan Gen pada SLE⁷

Gen HLA
DR2, DR3 (<i>relative risk 2-5</i>)
DR2, DR3, DR7, DQw1, DQw2, DQA1, DQB1, B8 (anti-Ro)
DR3, DR8, DRw12 (anti-La)
DR3, DQw2, DQA1, DQB1, B8 (anti-Ro dan anti-La)
DR2, DR3, DR7, DQB1 (anti-DNA)
DR2, DR4, DQw5, DQw8, DQA1, DQB1 (anti-U1 <i>ribonuclear protein</i>)
DR2, DR4, DR7, DQw6, B61 (anti-Sm)
DR4, DR7, DQ6, DQ7, DQw7, DQw8, DQw9 (antikardiolipin atau lupus antikoagulan)
Gen komplemen (C2, C4, C1q)
Gen Non-HLA
<i>Mannose binding lectin polymorphisms</i>
TNF- α (<i>Tumour necrosis factor α</i>)
Reseptor sel T
IL-6 (Interleukin 6)
CR1
Imunoglobulin Gm dan Km
<i>FcγRIIA (IgG Fc receptor)</i>
<i>FcγRIIIA (IgG Fc receptor)</i>
<i>PARP (poly-ADP ribose polymerase), Heat shock protein 70, Humhr 3005</i>

Lebih dari 100 macam obat seperti antivirus dan agen biologik dilaporkan dapat memicu penyakit SLE, namun

belum diketahui mekanismenya. Hal ini dikenal dengan istilah *drug-induced lupus (DIL)*. Ada kemungkinan faktor

genetik berperan pada beberapa obat dengan mekanisme metabolisme secara asetilasi seperti *procainamide* dan *hydralazine*. Obat-obat tersebut akan mempengaruhi ekspresi gen pada sel T CD4⁺ dengan cara menghambat metilasi DNA dan menginduksi ekspresi

lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1) dalam jumlah yang besar dan kemudian akan memicu otreaktivitas.^{2,5} Diketahui pula bahwa merokok, silika dan beberapa produk tata rias rambut dapat memicu lupus.^{2,7}

Tabel 2. Efek Hormon Estrogen terhadap Fungsi Imun⁷

Efek Tipe Sel	Dosis
Sel B	
• Meningkatkan diferensiasi sel B dan produksi Ig <i>in vitro</i> termasuk anti-dsDNA (pasien dengan SLE dan individu sehat)	• Fisiologik
• Menurunkan apoptosis PBMC <i>in vitro</i> dan menurunkan produksi TNF- α (pasien SLE)	• Fisiologik
Sel T	
• Menurunkan respons proliferaatif terhadap mitogen dan antigen	• Tinggi
• Menurunkan ekspresi IL-2R dan produksi IL-2 pada sel T darah perifer yang teraktivasi (individu sehat)	• Tinggi
• Meningkatkan kadar <i>calcineurin mRNA</i> pada sel T yang dikultur (pasien SLE)	• Tergantung dosis
• Meningkatkan ekspresi CD40L sel T darah perifer (pasien SLE)	• Fisiologik
Monosit	
• Meningkatkan produksi IL-10 (pasien SLE dan individu sehat)	• Fisiologik
• Meningkatkan pelepasan cNOS	• Fisiologik
Lain-lain	
• Meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada sel endotel	• Tinggi

CD40L : CD40 ligand; *cNOS* : cytoplasmic Nitric Oxide Synthase; *dsDNA* : double stranded DNA; *Ig* : Immunoglobulin; *IL* : interleukin; *IL-2R* : Interleukin-2 receptor; *PBMC* : Peripheral Blood Mononuclear Cells; *TNF- α* : Tumor Necrosis Factor- α

Epidemiologi

Kejadian SLE bervariasi di antara kelompok etnik, lokasi geografis, jenis kelamin dan usia. Prevalensi SLE pada populasi umum berkisar antara 20-150 kasus per 100.000 penduduk. Ras *African-Americans*, *Asians*, *Hispanics* dan *Native Americans* adalah kelompok ras yang paling banyak menderita SLE.² Amerika memiliki kasus prevalensi SLE

yang cukup besar yaitu 52 kasus per 100.000 penduduk dengan angka

kejadian sebesar 5,1 per 100.000 penduduk. Prevalensi SLE di antara pasien Kaukasia di Rochester, Minnesota, Amerika Serikat sekitar 40 kasus per 100.000 orang sedangkan pada pasien Hispanik di Nogales, Arizona, Amerika Serikat adalah 100 kasus per 100.000 orang. Belum ada data

epidemiologik yang mencakup semua wilayah di Indonesia.^{1,5,6}

Berdasarkan hasil survei di masyarakat yang dilakukan oleh Kalim et al menunjukkan bahwa prevalensi SLE di Indonesia sebesar 0,5% dari seluruh total populasi.⁹ Tahun 2016, Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) Online melaporkan sebanyak 2.166 pasien rawat inap di-diagnosa mengidap SLE, dan 550 di antaranya tidak dapat terselamatkan. Jumlah kasus SLE dan juga jumlah kematian akibat SLE menunjukkan peningkatan hingga dua kali lipat sejak tahun 2014 hingga 2016. Sekitar 25% dari pasien SLE yang menjalani rawat inap pada tahun 2016 meninggal dunia. Angka kematian yang cenderung makin meningkat tersebut perlu mendapat perhatian khusus.⁹

Tingkat keberlangsungan hidup dari penderita SLE berkisar antara 85% dalam 10 tahun pertama dan 65% setelah 20 tahun menderita SLE.⁶ Angka mortalitas pasien akibat SLE cukup tinggi, yaitu hampir 5 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum.¹ Dekade terakhir menunjukkan adanya penurunan angka mortalitas SLE karena deteksi dini yang lebih baik dan kemajuan terapi. Rerata *10-year survival rate* saat ini sebesar 90%, sedangkan tiga dekade lalu sebesar 76%.²

Penyakit SLE dapat terjadi pada wanita maupun laki-laki di segala usia, namun lebih banyak menyerang pada perempuan usia produktif. Hal ini mungkin berkaitan dengan adanya hormon estrogen. Wanita dengan *menarche* dini atau menggunakan kontrasepsi oral maupun terapi hormon memiliki risiko lebih besar terjadi SLE. Sindroma *Klinefelter* yang ditandai kelebihan kromosom X pada laki-laki akan meningkatkan kejadian SLE. Hal ini mendukung pernyataan mengenai adanya hubungan antara patogenesis SLE dengan hormon.^{5,7}

Laki-laki dengan SLE lebih jarang mengeluhkan fotosensitif dibanding perempuan, akan tetapi lebih banyak menderita serositis.^{2,8} Penyakit SLE pada laki-laki lebih banyak terdiagnosis pada usia renta dan memiliki mortalitas 1 tahun lebih tinggi daripada perempuan. Penyakit SLE menyerang usia antara 16 dan 55 tahun sebesar 65%, 20% terjadi sebelum usia 16 tahun dan 15% sesudah usia 55 tahun.²

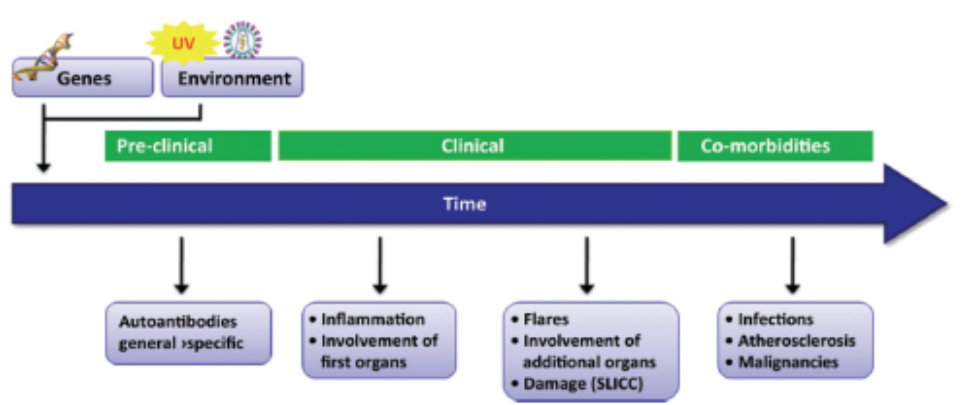
Patogenesis

Penyakit SLE bersifat multifaktorial karena faktor risikonya beragam meliputi faktor genetik, hormonal serta lingkungan, terutama sinar UV. Tahap awal penyakit (fase

preklinik) SLE sering kali menyerupai penyakit lain.

Pembentukan dan deposisi kompleks imun yang kian berkembang menyebabkan perjalanan penyakit SLE memasuki tahap yang lebih lanjut

dengan manifestasi klinis yang makin beragam dan bersifat multiorgan. Tahap akhir perjalanan penyakit SLE umumnya diakibatkan komplikasi jangka panjang SLE yang menyebabkan kerusakan organ tubuh (Gambar 1).⁷



Gambar 1. Perjalanan penyakit SLE.² Patogenesis SLE dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan (seperti sinar UV). Perjalanan penyakit SLE dimulai dengan fase preklinik yang ditandai pembentukan autoantibodi, kemudian berlanjut pada fase klinik yang lebih spesifik. Selama periode ini dapat terjadi *flares* dan kerusakan organ. Kerusakan pada tahap awal berhubungan dengan penyakit sedangkan kerusakan pada tahap yang lebih lanjut disebabkan komplikasi penyakit yang telah berlangsung kronik serta akibat terapi immunosupresif.

Keterangan: SLICC= *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*.

Karakteristik utama SLE ditandai dengan munculnya respons imun terhadap antigen endogen nuklear.² Kerusakan berbagai organ tubuh pada penyakit SLE terjadi akibat pembentukan dan deposisi autoantibodi dan kompleks imun. Sel B yang hiperaktif berasal dari stimulasi sel T dan antigen yang akan meningkatkan produksi antibodi terhadap antigen yang terpapar pada permukaan sel apoptotik.⁵

Antigen menyebabkan stimulasi sel T dan sel B yang berkontribusi terhadap *clearance* sel apoptotik yang tidak sempurna. Selama proses apoptosis, ada potongan-potongan bahan seluler yang terbentuk pada permukaan sel yang mati. Normalnya, antigen tidak ada pada permukaan sel akan tetapi pada SLE didapatkan antigen pada permukaan sel. Nukleosom dan fosfolipid anionik adalah contoh antigen yang ditemukan pada pasien SLE, antigen tersebut

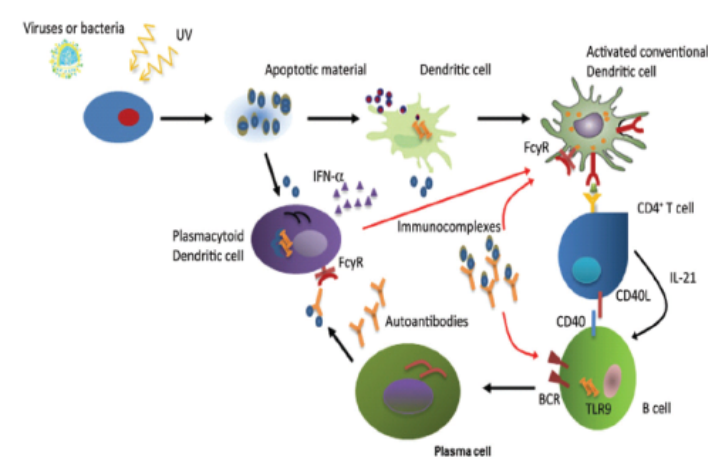
berpotensi memicu respons imun. Clearance sel apoptotik yang tidak optimal pada pasien SLE disebabkan

Semua jalur pada SLE menyebabkan produksi interferon α (IFN- α) yang diperantarai oleh asam nukleat endogen. Peningkatan produksi autoantigen selama apoptosis (secara spontan maupun dipicu oleh sinar UV), penurunan clearance dan deregulasi berperan penting dalam inisiasi respons autoimun. Nukleosom mengandung ligan endogen berbahaya yang dapat terikat pada reseptor *pathogen-associated molecular pattern*, bergabung dengan *apoptotic blebs* yang kemudian akan mengaktifasi sel dendritik dan sel B serta produksi IFN dan autoantibodi.²

Reseptor permukaan sel seperti BCR dan FcRIIa memfasilitasi

ketidakseimbangan fungsi sel fagositik (Gambar 2).⁵

endositosis kompleks imun atau material yang mengandung asam nukleat dan terikat pada reseptor endosomal dari sistem imun *innate* seperti TLRs. Penyakit SLE pada tahap awal, autoantibodi dan kompleks imun belum terbentuk, terdapat proses pelepasan peptida antimikroba oleh jaringan yang rusak seperti LL37 dan *neutrophil extracellular traps*. Kedua produk yang dilepas tersebut mungkin akan terikat dengan asam nukleat sehingga mampu menghambat degradasi dan memfasilitasi endositosisnya serta stimulasi TLR-7/9 di plasmatisoid sel dendritik.²



Gambar 2. Patogenesis penyakit SLE.²

Peningkatan jumlah asam nukleat endogen yang berkaitan dengan apoptosis menstimulasi produksi IFN dan autoimun dengan pemecahan *self-tolerance* melalui aktivasi dan maturasi sel dendritik konvensional (mieloid). Sel dendritik imatur menyebabkan toleransi sedangkan sel dendritik matur yang teraktivasi menyebabkan otoreaktif. Produksi autoantibodi oleh sel B pada SLE dikendalikan oleh availabilitas antigen endogen dan sangat bergantung terhadap bantuan sel T yang diperantai oleh interaksi permukaan sel (CD40L/CD40) dan sitokin (IL21).⁵

Kompleks imun yang mengandung kromatin menstimulasi sel B melalui ikatan silang BCR/TLR.² Penyakit SLE berkembang ketika limfosit T teraktivasi oleh antigen yang dipresentasikan oleh *Antigen Presenting Cells* (APC) melalui *Major Histocompatibility Complex* (MHC), kemudian limfosit T yang teraktivasi tersebut akan melepaskan sitokin, inflamasi dan menstimulasi sel B. Stimulasi sel B dan produksi autoantibodi imunoglobulin G (IgG) dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Sel T dan sel B yang spesifik terhadap

autoantigen akan berinteraksi dan memproduksi autoantibodi.⁵

Diagnosis

Periode remisi dan episode serangan akut dengan manifestasi klinis beragam menjadi penanda dari SLE.⁶ Diagnosis SLE terutama berdasarkan manifestasi klinis dan pemeriksaan laboratorium.¹⁰ Manifestasi klinis SLE pada tahap awal seperti lemah badan, berat badan turun, demam berkepanjangan sering membuat diagnosis SLE tidak dapat ditegakkan dan didiagnosis dengan penyakit lain. Setelah beberapa tahun, manifestasi klinis menjadi lebih beragam namun lebih spesifik dan dapat berdampak pada semua organ.²

Diagnosis SLE mengacu pada kriteria *American Rheumatology Association* (ARA) 1982 yang kemudian direvisi pada tahun 1997 dengan memasukkan *immunological disorder* sebagai salah satu kriteria. Penegakkan diagnosis SLE harus memenuhi 4 dari 11 kriteria (Tabel 3). Mengingat manifestasi klinis dan perjalanan penyakit SLE yang dinamis serta pada kondisi tertentu seperti lupus nefritis, neuropsikiatrik

lupus (NPSLE) maka kriteria tersebut belum tentu dapat terpenuhi.^{1,2} Tahun 2019, *American College of Rheumatology* (ACR) dan *European League Against Rheumatism* (EULAR) mengeluarkan rekomendasi diagnosis terbaru untuk SLE (Gambar 3).¹¹

Meskipun kriteria ARA dipakai untuk membantu menegakkan diagnosis SLE, namun memiliki beberapa keterbatasan. Kriteria ARA dikembangkan untuk membuat klasifikasi pasien sesuai dengan perjalanan penyakit yang kronik sehingga mungkin saja mengeksklusi pasien yang masih pada tahap awal penyakit maupun yang terbatas pada beberapa organ saja. Sensitivitas kriteria ARA pada pasien yang masih berada pada tahap awal penyakit sangat rendah. Kelemahan yang lain adalah beberapa sistem organ nampak terlalu banyak perwakilan kriteria, misal pada sistem mukokutaneus, dipresentasikan dalam 4 kriteria (*fotosensitif, malar rash, discoid rash* dan *ulkus oral*).²

Sensitivitas dari kriteria diagnosis SLE sebesar 85% dengan spesifisitas 95% apabila dijumpai ≥ 4 kriteria (Tabel 3). Apabila hanya ditemui 3 kriteria dan salah satu kriteria adalah *antinuclear antibody* (ANA) positif maka diagnosis SLE mungkin sangat bergantung pada

pengamatan klinis. Bila hasil pemeriksaan ANA negatif maka kemungkinan bukan SLE. Pengamatan jangka panjang diperlukan apabila tidak ada manifestasi klinis namun hasil pemeriksaan ANA positif.¹

Berdasarkan ACR/EULAR 2019, *entry criterion* (kriteria entri) menggunakan titer ANA $\geq 1:80$ pada sel HEp-2 atau tes ekuivalen lain minimal diperiksa positif satu kali memiliki performa yang lebih baik karena sensitivitas ANA yang tinggi (98%) sebagai pemeriksaan skrining. Hal tersebut berarti pasien dengan ANA negatif persisten tidak dapat dimasukkan dalam kriteria SLE. Apabila ANA positif, maka diagnosis ditegakkan dengan melihat kriteria tambahan (*additive criteria*) yang mungkin ditemukan pada pasien. Klasifikasi SLE membutuhkan minimal satu kriteria klinik dan ≥ 10 poin. Kriteria tambahan tersebut meliputi demam, kelainan hematologi (leukopenia, trombositopenia, hemolisis autoimun), neuropsikiatrik (delirium, psikosis, kejang), kelainan mukokutaneus, serosal, kelainan muskuloskeletal (keterlibatan sendi), gangguan ginjal, antibodi antifosfolipid positif, protein komplemen, dan antibodi spesifik SLE

(Gambar 3). Definisi dari tiap kriteria dapat dilihat pada Tabel 4.¹¹

Tabel 3. Kriteria SLE Berdasarkan *American Rheumatology Association (ARA)* Tahun 1997¹

No	Kriteria	Batasan
1.	Ruam malar (<i>Malar rash</i>)	Eritema yang menetap, rata atau menonjol pada daerah malar dan cenderung tidak melibatkan lipas nasolabial
2.	Ruam diskoid (<i>Discoid rash</i>)	Plak eritema menonjol dengan keratotik dan sumbatan folikular. SLE stadium lanjut bisa didapatkan parut atrofik
3.	Fotosensitifitas	Ruam kulit akibat reaksi yang tidak normal terhadap sinar matahari
4.	Ulkus mulut / nasofaring (<i>Oral/nasopharyngeal ulcers</i>)	Ulkus mulut atau nasofaring yang seringkali tidak menimbulkan rasa nyeri
5.	Artritis	Artritis non erosif, melibatkan ≥ 2 sendi perifer yang ditandai dengan nyeri tekan, bengkak atau efusi
6.	Serositis : - Pleuritis - Perikarditis	Riwayat nyeri pleuritik atau <i>pleuritic friction rub</i> atau efusi pleura Dapat dibuktikan dari rekaman elektrokardiografi (EKG) atau <i>pericardial friction rub</i> atau didapatkan efusi perikardium
7.	Gangguan renal (<i>Renal disorder</i>)	a. Proteinuria persisten $> 0,5$ gram/24 jam atau $> 3+$ bila dilakukan pemeriksaan semikuantitatif b. Silinder seluler/ <i>Cellular casts</i> (silinder eritrosit, hemoglobin, granular, tubuler atau campuran)
8.	Gangguan neurologik (<i>Neurological disorder</i>)	a. Terdapat kejang yang tidak disebabkan karena obat-obatan atau gangguan metabolik seperti uremia, ketoasidosis atau ketidakseimbangan elektrolit b. Psikosis yang bukan disebabkan karena obat-obatan maupun gangguan metabolik
9.	Gangguan hematologik (<i>Hematological disorder</i>)	a. Anemia hemolitik dengan retikulositosis b. Leukopenia ($< 4.000/mm^3$) pada ≥ 2 kali pemeriksaan c. Limfopenia ($< 1.500/mm^3$) pada ≥ 2 kali pemeriksaan d. Trombositopenia ($< 100.000/mm^3$) yang bukan disebabkan karena obat-obatan
10.	Gangguan imunologik (<i>Immunological disorder</i>)	a. Anti-DNA : Antibodi terhadap <i>native DNA</i> dengan titer yang tidak normal b. Anti-SM : Didapatkan antibodi terhadap antigen nuklear Sm c. Temuan positif terhadap antibodi antifosfolipid berdasarkan : 1. Kadar serum antibodi antikardiolipin (IgG / IgM) tidak normal 2. Hasil pemeriksaan lupus antikoagulan positif (metode standard) 3. Pemeriksaan serologi sifilis memberikan hasil positif palsu setidaknya selama 6 bulan dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan imobilisasi <i>Treponema pallidum</i> atau pemeriksaan fluoresensi absorpsi antibodi treponema
11.	Antibodi antinuklear (<i>Antinuclear antibody - ANA</i>) positif	Titer antibodi antinuklear yang tidak normal dengan pemeriksaan imunofluoresensi atau yang sederajat pada tiap waktu perjalanan penyakit tanpa ada keterlibatan obat yang berhubungan dengan sindroma lupus yang diinduksi obat

Gejala konstitusional terjadi pada sebagian besar (50-100%) pasien SLE. Sebanyak 73% pasien SLE mengalami

manifestasi pada kulit, 16-38 % mengalami kelainan pada ginjal, 36% pasien mengalami kelainan hematologik

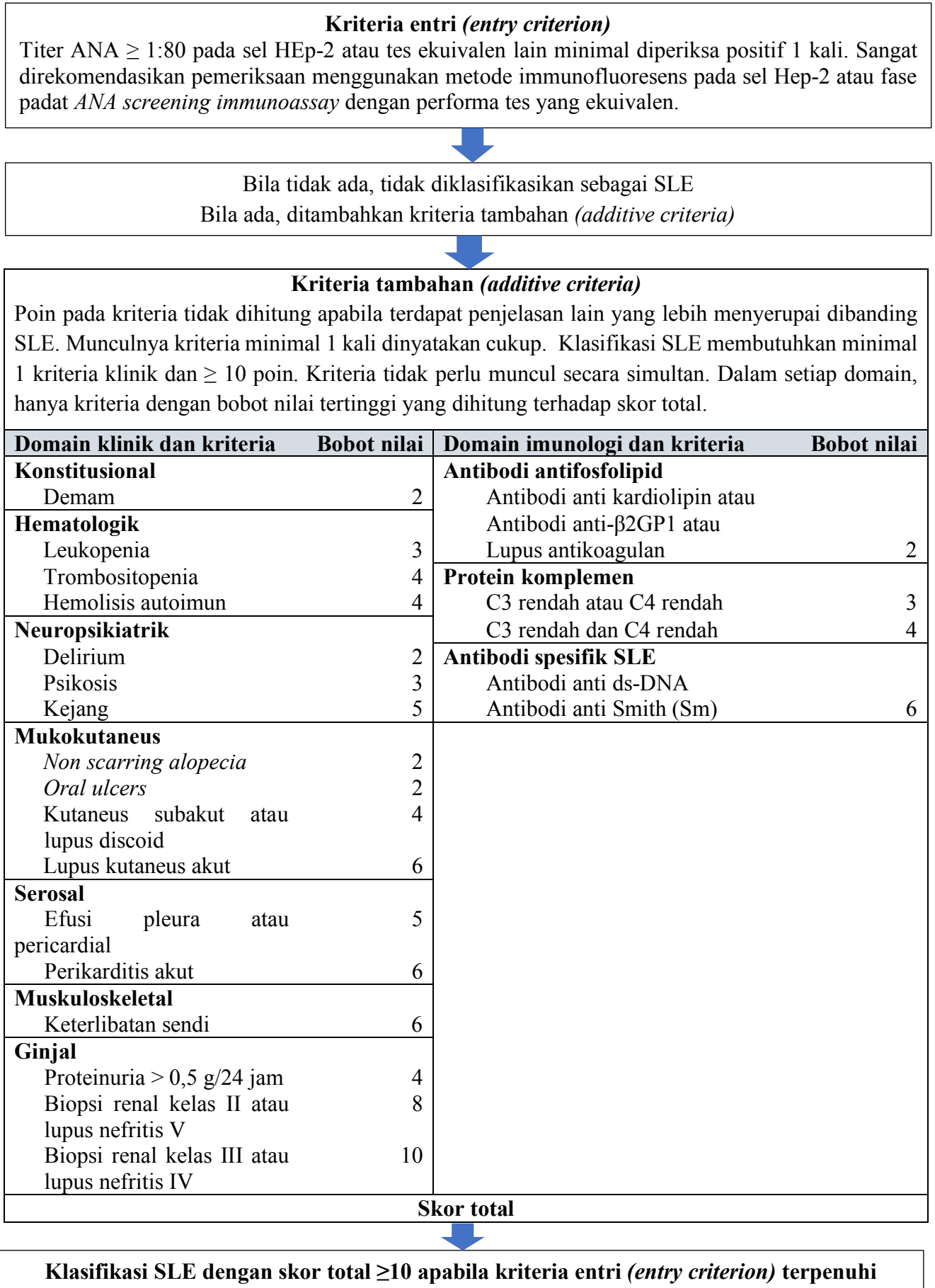
yang meliputi anemia, trombositopenia, leukopenia. Sebanyak 62-67% pasien SLE bermanifestasi pada sistem

Lesi mukokutaneus umum terjadi pada SLE, meliputi lesi spesifik maupun non spesifik (Tabel 6). Ruam klasik pada SLE (*malar rash/ butterfly rash*) nampak eritematus yang muncul secara akut, lesi meninggi, gatal atau nyeri, terdistribusi di area malar, sering di-presipitasi paparan sinar matahari.² Iradiasi sinar UV juga diketahui menyebabkan pembentukan molekul oleh sel epidermal dan dermal yang berbeda. Molekul tersebut memiliki kemampuan untuk meningkatkan prostaglandin E₂, TNF- α , *reactive oxygen species* (ROS), IL-1, *intercellular adhesion molecule-1* dan menurunkan proses inflamasi (IL-10, antagonis reseptor IL-1). Regulasi genetik penting dalam menginduksi molekul-molekul tersebut, oleh karena itu diduga polimorfisme genetik memiliki peran penting pada fotosensitifitas SLE.

Mekanisme fotosensitif pada SLE juga dapat disebabkan apoptosis keratinosit yang diinduksi sinar UV. Casciola-Rosen *et al.* (1994)

muskuloskeletal, 12-21% mengalami manifestasi klinis pada sistem neuro (Tabel 5).¹⁰

menunjukkan pengelompokan autoantigen pada permukaan sel keratinosit yang di-kultur dengan perubahan apoptosis sehubungan dengan iradiasi sinar UV. Autoantigen tersebut terdiri dari dua bentuk, bagian yang lebih kecil adalah Ro/SSA, kalretikulin, ribosom dan retikulum endoplasmik sedangkan bagian yang lebih besar terdiri dari *anti Sjögren's-syndrome-related antigen A* (Anti-SSA) autoantibodi yang juga disebut anti-Ro (Ro/SSA), La/SSB dan nukleosom DNA. Konsentrasi autoantigen yang terlokalisir dapat menghilangkan *self tolerance* dan menyebabkan autoimunitas.



Gambar 3. Kriteria SLE berdasarkan ACR / EULAR 2019¹¹

Tabel 4. Definisi kriteria SLE berdasarkan ACR / EULAR 2019¹¹

Kriteria	Definisi
Antibodi antinuklear (ANA)	Titer ANA \geq 1:80 pada sel HEp-2 atau tes ekuivalen lain minimal diperiksa positif 1 kali. Sangat direkomendasikan pemeriksaan menggunakan metode immunofluoresens pada sel Hep-2 atau fase padat <i>ANA screening immunoassay</i> dengan performa tes yang ekuivalen
Demam	Suhu $>$ 38,3°C
Leukopenia	Jumlah sel darah putih $<$ 4.000 / mm ³
Trombositopenia	Jumlah trombosit $<$ 100.000 / mm ³
Hemolitik autoimun	Adanya tanda hemolisis, seperti retikulositosis, haptoglobin rendah, peningkatan bilirubin indirek, peningkatan kadar LDH, dan tes antiglobulin direk (Direct Coombs test) positif
Delirium	Ditandai dengan: <ol style="list-style-type: none"> 1. Perubahan kesadaran atau derajat bangun dengan berkurangnya kemampuan untuk fokus, 2. Perkembangan gejala dalam hitungan jam sampai $<$2 hari, 3. Gejala berfluktuasi seiring hari, 4. satu diantara: <ul style="list-style-type: none"> o Perubahan akut / subakut pada kognisi (contoh defisit memori atau disorientasi), atau o Perubahan perilaku, mood, atau afek (misal gelisah, terbalik siklus tidur/bangun)
Psikosis	Ditandai oleh: <ol style="list-style-type: none"> 1. Delusi dan / atau halusinasi tanpa tilikan, dan 2. Tidak adanya delirium
Kejang <i>Non scarring alopecia</i>	Kejang umum primer atau parsial/demam fokal Tampak oleh pemeriksa adanya kerontokan rambut namun tidak disertai adanya jaringan parut di kulit
<i>Oral ulcers</i>	Tampak adanya ulkus mulut yang terobservasi oleh pemeriksa
Kutaneus subakut atau lupus diskoid	<ul style="list-style-type: none"> • Adanya lupus kutaneus subakut: <ul style="list-style-type: none"> o Erupsi kulit annular atau papuloskuamosa (psoriasiformis), biasanya sesuai di tempat pajanan sinar matahari o Jika dilakukan biopsi perubahan yang harus tampak yaitu dermatitis vakuolar interfase yang disertai dengan infiltrasi limfosit perivaskular, sering kali ada disertai dermal mucin • ATAU • Adanya lupus diskoid: <ul style="list-style-type: none"> o Lesi kulit eritematosa-violaceous (merah keunguan) dengan perubahan sekunder berupa parut atrofi, dispigmentasi, sering kali dengan hiperkeratosis folikuler sehingga menyebabkan kebutakan akibat adanya jaringan parut o Jika dilakukan biopsi kulit perubahan yang harus tampak berupa dermatitis vakuolar yang terdiri dari infiltrat limfosit perivaskular atau periapendik. Tampak pada kulit kepala adanya sumbatan keratin folikuler. Pada lesi lama, tampak deposit mucin
Lupus kutaneus akut	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Malar rash</i> atau lesi mukopapular generalisata

<p>Efusi pleura atau perikardial</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Jika dilakukan biopsi kulit perubahan yang harus tamak adalah dematitis vakuolar interfase yang disertai dengan infiltrasi limfohistiosit perivaskular, sering kali ada disertai dermal mucin. Dapat ditemukan adanya infiltrat neutrofil perivaskuler pada lesi yang baru
<p>Perikarditis akut</p>	<p>Bukti radiologis (USG, sinar-X, CT-scan, atau MRI) baik pleura, perikardial, atau keduanya</p>
	<p>≥ 2 dari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nyeri perikardia (umunya nyeri tajam, diperburuk dengan inspirasi, membaik dengan sedikit membungkuk ke depan) • <i>Pericardial rub</i> • EKG dengan elevasi segmen ST yang luas atau depresi PR • Efusi yang baru atau perburukan pada pemeriksaan radiologis
<p>Keterlibatan sendi</p>	<p>Salah satu dari:</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Sinovitis yang melibatkan setidaknya dua sendi dengan ciri bengkak atau adanya efusi • Nyeri tekan pada dua atau lebih sendi dan ditambah adanya kekakuan pagi hari minimal 30 menit
<p>Proteinuria > 0,5 g/24 jam</p>	<p>Proteinuria > 0,5 g dalam 24 jam atau pemeriksaan rasio protein urin terhadap kreatinin urin sewaktu yang ekuivalen</p>
<p>Biopsi renal kelas II atau lupus nefritis V berdasarkan klasifikasi ISN / RPS 2003</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kelas II: Nefritis lupus mesangial proliferatif : hiperseluler yang murni mesangial dengan derajat apapun atau ekspansi matriks mesangial pada pemeriksaan mikroskop cahaya, dengan deposit imun mesangial. Beberapa deposit subendotelial atau subepitel terisolasi dapat ditemukan pada pemeriksaan immunofluoresens namun tidak dengan mikroskop cahaya
	<ul style="list-style-type: none"> • Kelas V: Nefritis lupus membranosa: deposit imun subepitelial global atau segmental atau sekuelnya pada pemeriksaan mikroskop cahaya dan oleh mikroskop immunofluoresens tanpa adanya perubahan mesangial
<p>Biopsi renal kelas III atau lupus nefritis IV berdasarkan klasifikasi ISN / RPS 2003</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kelas III: Nefritis lupus fokal, adanya keterlibatan aktif atau inaktif fokal, segmental, atau global glomerulonefritis endokapiler atau ekstrakapiler terhadap <50% glomeruli, tipikal dengan deposit imun subendotelial, dengan atau tanpa adanya perubahan mesangial
	<ul style="list-style-type: none"> • Kelas IV: Nefritis lupus difus, adanya keterlibatan aktif atau inaktif fokal, segmental, atau global glomerulonefritis endokapiler atau ekstrakapiler terhadap ≥50% glomeruli, tipikal dengan deposit imun subendotelial, dengan atau tanpa adanya perubahan mesangial. Kelas ini termasuk ke dalamnya deposit <i>wire loop</i> difus tetapi tanpa adanya atau hanya minimal adanya proliferasi glomerular
<p>Antibodi antifosfolipid</p>	<p>Antibodi antikardiolipin (IgA, IgG, atau IgM) titer medium atau tinggi (>40 APL, GPL, atau MPL, atau > persentil ke-99) atau positif dari antibodi anti-β₂GPI (IgA, IgG, atau IgM), atau lupus antikoagulan positif</p>
<p>C3 rendah atau C4 rendah</p>	<p>C3 atau C4 dibawah batas nilai normal</p>

C3 rendah dan C4 rendah Antibodi anti ds-DNA atau antibodi anti Smith (Sm)	C3 dan C4 keduanya dibawah batas nilai normal Antibodi anti ds-DNA positif dengan pemeriksaan immunoassay yang mencapai spesifisitas $\geq 90\%$ untuk SLE dibandingkan penyakit relevan ATAU antibodi anti Smith (Sm) positif
-------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Penyakit SLE dapat bermanifestasi pada sistem pernafasan mulai dari saluran nafas, parenkim paru, pembuluh darah paru, pleura dan diafragma.¹⁰⁻¹⁴ Komplikasi yang terjadi pada sistem pernafasan diakibatkan pula oleh deposit kompleks imun.¹² Sulit untuk membedakan gangguan pada sistem pernafasan tersebut diakibatkan komplikasi SLE atau murni karena infeksi.¹³

Pleuritis adalah manifestasi pada sistem pernafasan terbanyak yang ditimbulkan SLE.^{13,14} Sekitar 45 – 60% pasien SLE memiliki gejala pleuritis dan berhubungan dengan efusi pleura yang terjadi. Penyebab lain perlu disingkirkan. Pasien mengeluhkan nyeri pleuritik (nyeri dada yang meningkat dengan inspirasi), sesak nafas dan demam. Didapatkan *pleural friction rub* dan tanda efusi pleura pada pemeriksaan fisik. Gambaran radiologi thoraks nampak sudut kostophrenik tumpul.

Nefritis pada SLE diperantarai oleh kompleks imun, merupakan komplikasi yang umum terjadi pada pasien SLE. Dapat ditemukan deposit autoantibodi glomerular, infiltrasi sel

mononuklear, ekspresi sitokin yang berlebih dan inflamasi, yang pada perjalanan penyakit lebih lanjut dapat menyebabkan gagal ginjal. Morfologi dan manifestasi klinis penyakit berhubungan erat dengan lokasi deposit kompleks imun. Pembentukan deposit kompleks imun pada glomerular merupakan awal proses inflamasi pada lupus nefritis.^{15,16}

Produksi antibodi berperan penting dalam patogenesis lupus nefritis. Ada antibodi yang bersifat nefritogenik dan ada yang tidak. Antibodi *anti-double stranded DNA (dsDNA)* memiliki implikasi pada patogenesis lupus nefritis, meskipun belum diketahui mekanisme yang menyebabkan antibodi anti-dsDNA berlokasi pada ginjal. Data yang ada menunjukkan bahwa nukleosom adalah target dan mediator antibodi sehubungan dengan deposit kompleks imun pada glomerular. Antibodi reaktif terhadap nukleosom telah terdeteksi pada pasien lupus maupun *murine models* sebelum antibodi anti-dsDNA dan anti-histon berkembang. Antibodi tersebut adalah isotipe IgG, terutama IgG2a dan IgG2b

sesuai dengan respons antigen yang diperantarai sel T.^{15,17}

Tabel 5. Angka Kejadian Manifestasi Klinis SLE¹⁰

Sistem Organ	Persentase Pasien	Gejala dan Tanda
Konstitusional	50 – 100	Lemah, demam (bukan disebabkan karena infeksi), berat badan turun
Kulit	73	<i>Butterfly rash</i> , fotosensitif, lesi membran mukosa, alopecia, <i>Raynaud's phenomenon</i> , purpura, urtikaria, vaskulitis
Muskuloskeletal	62 – 67	Arthritis, arthralgia, miositis
Renal	16 – 38	Hematuria, proteinuria, <i>cellular cast</i> , sindroma nefrotik
Hematologik	36	Anemia, trombositopenia, leukopenia
Retikuloendotelial	7 - 23	Limfadenopati, splenomegali, hepatomegali
Neuropsikiatrik	12 - 21	Psikosis, kejang, <i>peripheral neuropathies</i> , <i>organic brain syndrome</i> , <i>transverse myelitis</i> , <i>cranial neuropathies</i>
Gastrointestinal	18	Mual, muntah, miokarditis
Kardiak	15	Perikarditis, endokarditis, miokarditis
Sistem pernafasan	2 - 12	Pleuritis, hipertensi pulmonal, penyakit paru parenkimal

Sistem saraf seringkali terlibat dalam manifestasi klinis SLE. Sekitar 28-40% neuropsikiatrik lupus (NPSLE) terjadi sebelum atau saat diagnosis SLE ditegakkan. Prevalensi NPSLE pada dewasa berkisar antara 14-80% sedangkan pada anak berkisar antara 22-95%. Penyebab NPSLE adalah multifaktorial meliputi produksi autoantibodi, mikroangiopati, produksi sitokin proinflamatori intrathekal, atherosklerosis prematur. Mikrovasculopati paling banyak didapatkan pada pemeriksaan jaringan otak yang dilakukan secara mikroskopik. Mikrovasculopati yang terjadi berhubungan dengan deposit kompleks imun pada otak. Saat ini banyak diyakini

kemungkinan terjadinya mikrovaskulopati karena aktivasi komplemen.

Gangguan hematologik pada SLE sering terjadi. Manifestasi klinis yang muncul meliputi anemia, trombositopenia, leukopenia, dan sindrom antifosfolipid. Pasien SLE sering mengalami anemia yang disebabkan antara lain oleh anemia penyakit kronik, hemolisis (autoimun atau mikroangiopati), perdarahan, insufisiensi renal, obat-obatan, infeksi, hipersplenisme, mielodisplasia, mielofibrosis dan anemia aplastik. Penyebab terbanyak adalah eritropoiesis yang tersupresi akibat inflamasi kronik. Perdarahan yang terjadi pada SLE dapat

disebabkan perdarahan saluran cerna, dan lain-lain yang mana dapat akibat terapi Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS), menstruasi berlebihan, menyebabkan anemia defisiensi besi.²

Tabel 6. Klasifikasi Lesi Kulit pada SLE²

Lesi Kulit Spesifik	Lesi Kulit Non Spesifik
<i>Acute cutaneous LE</i>	<i>Cutaneous vascular disease</i>
<i>Localised</i>	<i>Vasculitis</i>
<i>Generalised</i>	<i>Leucocytoclastic</i>
<i>Subacute cutaneous LE</i>	<i>Palpable purpura</i>
	<i>Urticarial vasculitis</i>
<i>Annular</i>	<i>Polyarteritis nodosa-like</i>
<i>Papulosquamous (psoriasiform)</i>	<i>Papulonodular mucinosis</i>
	<i>Dego's disease-like</i>
<i>Chronic cutaneous LE</i>	<i>Atrophy blanche-like</i>
<i>'Classical' LE (DLE)</i>	<i>Livedo reticularis</i>
<i>Localised</i>	<i>Thrombophlebitis</i>
<i>Generalised</i>	<i>Raynaud's phenomenon</i>
<i>Hypertrophic (verrucous) DLE</i>	<i>Erythromelalgia</i>
<i>Lupus panniculitis (profundus)</i>	<i>LE non-specific bullous lesions</i>
<i>Mucosal LE</i>	<i>Epidermolysis bullosa acquisita</i>
<i>Lupus tumidus</i>	<i>Dermatitis herpetiformis-like bullous LE</i>
<i>Chilblains lupus</i>	<i>Pemphigus erythematosus</i>
	<i>Porphyria cutanea tarda</i>
	<i>Urticaria</i>
	<i>Vasculopathy</i>
	<i>Anetoderma/cutis laxa</i>
	<i>Acanthosis nigricans (type B insulin resistance)</i>
	<i>Periungal telangiectasia</i>
	<i>Erythema multiforme</i>
	<i>Leg ulcers</i>
	<i>Lichen planus</i>
	<i>Alopecia (non-scarring)</i>
	<i>'Lupus hair'</i>
	<i>Telogen effluvium</i>
	<i>Alopecia areata</i>
	<i>Sclerodactyly</i>
	<i>Rheumatoid nodules</i>
	<i>Calcinosis cutis</i>

Diagnosis SLE ditegakkan tidak hanya berdasarkan manifestasi klinis saja, namun juga didukung dengan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium berperan dalam menunjang

diagnosis SLE sekaligus memantau perjalanan penyakit (*monitoring*). Pemeriksaan yang diperlukan meliputi darah lengkap, laju endap darah, urine lengkap, protein kuantitatif, kimia darah

(fungsi ginjal dan fungsi hati, dan lain-lain), faal hemostasis, seperti *activated partial thromboplastin time* (APTT) dan *partial thromboplastin time* (PTT) pada sindroma antifosfolipid, pemeriksaan serologi.^{1-3,19-34}

Leukopenia juga sering terjadi pada SLE dan berhubungan pula dengan aktivitas penyakit. Sebanyak 30-40% kasus didapatkan jumlah sel darah putih <4500/mm³, terutama pada SLE yang aktif. Trombositopenia ringan (100.000-150.000/mm³) dilaporkan pada 20-25% pasien, sedangkan trombosit <50.000/mm³ hanya nampak pada 10% pasien. Penyebab trombositopenia terbanyak pada SLE adalah destruksi trombosit yang dimediasi imun. Trombositopenia pada SLE dapat disebabkan juga karena konsumsi trombosit yang meningkat seperti pada anemia hemolitik mikroangiopati atau hipersplenisme, akibat obat-obatan yang mengganggu produksi trombosit.² Umumnya, pemeriksaan laju endap darah (LED) adalah indikator inflamasi dan aktivitas SLE yang sensitif tetapi tidak spesifik dan lambat merefleksikan perubahan aktivitas penyakit.^{21,23,29}

Serum kreatinin dan estimasi laju filtrasi glomerulus yang meningkat merefleksikan lupus nefritis.^{23,16} Peningkatan kadar *alanin*

aminotransferase (ALT), *aspartate aminotransferase* (AST) dan *alkaline phosphatase* (ALP) didapatkan pada pasien dengan SLE aktif.²¹ Proteinuria atau *cellular casts* (terutama *red blood cell casts*) dan hematuria berhubungan dengan lupus nefritis.^{25,29} Penentuan kadar proteinuria membantu menilai derajat keparahan penyakit glomerular.²⁰

Pemeriksaan ANA umum dipakai untuk skrining pasien SLE.^{17,22} Pasien dengan ANA positif belum tentu pasien SLE, tetapi pasien SLE memiliki ANA positif. Pemeriksaan ANA didapatkan positif pada penyakit selain SLE, seperti *Sjorgen's syndrome* (68%), skleroderma (40-75%), rheumatoid arthritis (25-50%), *juvenile rheumatoid arthritis* (16%), dan fibromialgia. Titer ANA pada penyakit selain SLE pada umumnya rendah dan menunjukkan pola *immunofluorescent* yang berbeda. Pola homogen, *speckled* dan *peripheral (rim)* umumnya berhubungan dengan SLE. Pemeriksaan antibodi anti-dsDNA dapat membantu menegakkan diagnosis SLE pada pasien yang tidak menunjukkan manifestasi klinis namun hasil pemeriksaan ANA positif.¹⁰ Antibodi anti-dsDNA memiliki spesifisitas yang tinggi dan berkorelasi baik dengan SLE maupun aktivitas penyakit SLE sehingga digunakan secara universal untuk

mendiagnosis maupun memantau perkembangan hasil terapi SLE.²²

Penatalaksanaan

Tata laksana SLE tidak hanya sebatas pemberian obat saja namun juga meliputi pendekatan holistik yang berdasarkan pendekatan bio-psiko-sosial. Tujuan utama penatalaksanaan SLE adalah meningkatkan kualitas hidup pasien SLE. Tujuan khusus penatalaksanaan SLE antara lain mampu menurunkan aktivitas penyakit hingga pada level yang rendah, mencapai masa remisi yang panjang, mengurangi rasa nyeri dan memelihara fungsi organ agar aktivitas hidup sehari-hari tetap baik sehingga kualitas hidup yang optimal dapat tercapai.^{1,19,35}

Terapi SLE bersifat individual berdasarkan manifestasi klinis yang dialami pasien, aktivitas penyakit dan derajat keparahan penyakit serta komorbiditas. Strategi terapi atau disebut dengan pilar terapi SLE meliputi antara lain, 1) edukasi dan konseling, 2) program rehabilitasi, 3) terapi medikamentosa (OAINS, antimalaria, steroid, immunosupresan / sitotoksik, dan terapi lain). Pasien yang mendapatkan terapi perlu dilakukan *monitoring* secara reguler oleh ahli reumatologi untuk mengoptimalkan terapi farmakologik

maupun non farmakologik serta mencapai tujuan terapi.^{1,35}

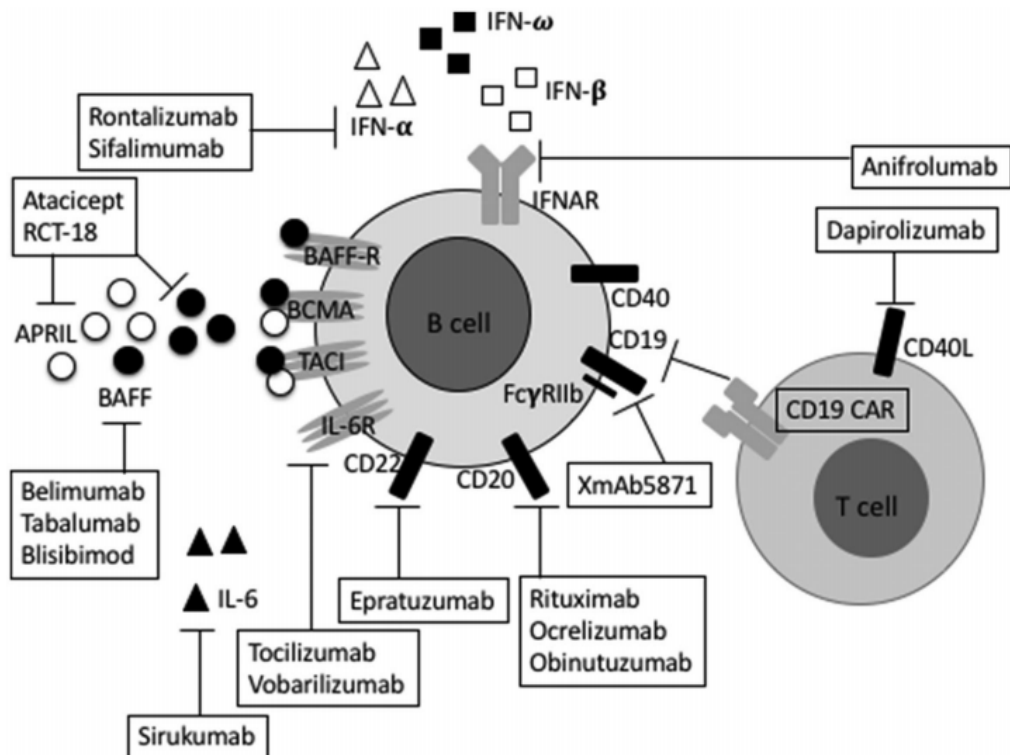
OAINS dipakai sebagai analgesik dan anti inflamasi serta antikoagulan. Obat antimalaria efektif untuk mengobati berbagai gejala dan tanda SLE dan mencegah *flares*. Mekanismenya belum jelas, kemungkinan obat antimalaria mengganggu aktivasi sel T, menghambat aktivitas sitokin dan *toll-like receptors* intraseluler. Obat antimalaria dapat mengenali dan mengikat bahan asing yang kemudian berkontribusi dalam mengaktivasi sistem imun. Obat immunosupresan (misal *cyclophosphamide*, *azathioprine*) biasa dipakai pada kasus berat apabila kortikosteroid dosis tinggi dan antimalaria gagal mengontrol gejala dan tanda eksaserbasi. Selain itu, dapat dipakai juga untuk menginduksi dan mempertahankan remisi serta mengurangi *flares* atau kekambuhan.¹

Food and Drug Administration (FDA) pada bulan Maret 2011 menyetujui antibodi monoklonal manusia pertama untuk terapi SLE. Antibodi monoklonal tersebut dinamakan Belimumab. Belimumab adalah *human antibody monoclonal* yang menghambat pembentukan *B cell survival factor* (BLyS atau BAFF). Kadar

BLyS meningkat pada beberapa pasien SLE dan memegang peran dalam patogenesis lupus melalui pembentukan dan ketahanan sel memori B dan plasmablast membentuk autoantibodi.^{1,19,35,36} Belimumab menghambat aktivasi limfosit B dengan cara mempengaruhi protein yang diperlukan untuk aktivitas sel B (*BLys*). Belimumab direkomendasikan bagi pasien SLE aktif yang menerima terapi standar dengan OAINS, antimalaria, kortikosteroid dan atau immunosupresan.^{1,5} Terdapat pula antibodi monoklonal *chimeric* terhadap

antigen CD 20 yang disebut Rituximab. Mekanisme kerja rituximab adalah mengurangi substansi yang memediasi sistem imun yang berhubungan dengan SLE.³⁶

Sejumlah besar pendekatan terapi untuk SLE masih dalam penelitian, antara lain anti-interleukin (IL)-10, *B-cell-targeted therapy* (*Atacept* dan *blisibimod*), anti-Jak/stat atau tirosin kinase, reseptor anti-IL-6, inhibitor interferon α dan γ seperti *sifalimumab*, *T-cell costimulation blocker* (*Abatacept*), inhibitor proteosom (*Bortezomib*) (Gambar 4).^{19,35,36}



Gambar 4. Target terapi sel B pada SLE.³⁶

Prognosis

Prognosis SLE bervariasi mulai dari ringan hingga berkembang cepat menjadi berat disertai kegagalan multiorgan bahkan kematian. Rerata *five year survival* pada SLE telah meningkat secara signifikan sejak pertengahan abad ke-20, dari sekitar 40% pada tahun 1950 menjadi lebih dari 90% pada tahun 1980. Hal ini berkaitan dengan berbagai faktor yang meliputi pengenalan lebih dini dan pemeriksaan yang lebih sensitif untuk menegakkan diagnosis SLE, terapi yang lebih baik.

Sekalipun berbagai perkembangan diagnosis maupun terapi telah menjadi lebih baik, pasien SLE tetap memiliki rerata mortalitas 2 -5 kali lipat lebih tinggi daripada populasi umum. Prognosis pasien dengan SLE lebih buruk apabila disertai dengan atau pada keadaan penyakit renal (terutama glomerulonefritis proliferasif difus), hipertensi, jenis kelamin laki-laki, usia muda, usia yang lebih tua saat muncul gejala, status sosioekonomi rendah, ras kulit hitam, antibodi anti fosfolipid positif, aktivitas penyakit yang tinggi.

Penyebab mortalitas pada beberapa tahun pertama adalah penyakit yang aktif (misal penyakit sistem saraf pusat atau ginjal) atau infeksi yang

berhubungan dengan immunosupresi. Penyebab kematian di tahun-tahun selanjutnya adalah akibat komplikasi SLE (misal penyakit ginjal stadium akhir), komplikasi terapi, penyakit kardiovaskuler. Pasien SLE memiliki risiko kematian 3 kali lipat lebih besar dibanding populasi umum.

Risiko morbiditas pada pasien SLE juga menunjukkan peningkatan sehubungan dengan penyakit yang aktif dan efek samping obat seperti glukokortikoid dan obat sitotoksik. Glukokortikoid dapat menginduksi nekrosis panggul dan lutut, osteoporosis, *fatigue* serta disfungsi kognitif.^{1,35}

Simpulan dan Saran

Faktor genetik, hormonal, imunologik dan lingkungan diduga memegang peranan dalam perkembangan patogenesis SLE. Patogenesis SLE melibatkan berbagai sel dan molekul yang berperan pada proses apoptosis, respons imun *innate* dan adaptif. Kerusakan multiorgan terjadi akibat deposisi autoantibodi dan kompleks imun. Antigen yang berasal dari bahan apoptotik dipresentasikan oleh APC melalui MHC sehingga limfosit T akan teraktivasi dan melepaskan sitokin serta menstimulasi

sel B. Stimulasi sel B dan produksi autoantibodi IgG dapat menyebabkan kerusakan jaringan.

Pada tahun 2019, ACR dan EULAR mengeluarkan rekomendasi diagnosis terbaru untuk SLE yang dipakai hingga sekarang. Klasifikasi SLE membutuhkan minimal satu kriteria klinik dan ≥ 10 poin.

Pemeriksaan ANA umum dipakai untuk skrining. Metode yang dipakai untuk mendeteksi adalah *indirect immunofluorescence (IIF)*, *enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)* dan *radioimmunoassay (RIA)*. Pola yang berbeda memiliki makna klinis yang berbeda pula.

Studi pustaka ini diharapkan dapat memberikan informasi lebih mendalam mengenai patogenesis dan cara menegakkan diagnosis SLE sehingga dapat menjadi dasar dalam melakukan penelitian di masa depan.

Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Rektorat Universitas Ciputra, Surabaya yang telah memberikan dukungan dan juga bantuan dana.

Daftar Pustaka

1. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. (Online) 2011. Diagnosis dan pengelolaan lupus eritematosus sistemik. www.reumatologi.or.id. [diakses tanggal 15 Juni 2016].
2. Bertias G, Cervera R, Boumpas DT. (Online) 2012. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. *Eular*. 20:476-505; https://www.eular.org/myupload_data/files/sample%20chapter20_mod%2017.pdf [diakses tanggal 15 Juli 2016].
3. Souirti Z, Lahlou M, Ouali OE, Chtaou N, Aarab C, Ghazouani FE, et al. 2013. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases*. 3:86-91.
4. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. 2014. Serology of lupus erythematosus: correlation between immunopathological features and clinical aspects. *Autoimmune Diseases*. 2014: 321359.
5. Maidhof W dan Hilas O. 2012. Lupus: an overview of the disease and management options. *P&T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*. 37(4):240-246, 249.
6. Anggraini NS. 2016. Lupus eritematosus sistemik. *Jurnal Medula Unila*. 4(4):124-131.
7. Mok CC dan Lau SC. 2003. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Pathology*. 56(7):481-490.
8. Lehmann P dan Kuhn A. 2005. Photosensitivity in lupus erythematosus. In: Kuhn A., Lehmann P., Ruzicka T. (eds) *Cutaneous Lupus Erythematosus*. Berlin: Springer. Chapter 12:161-175.
9. Kementerian Kesehatan RI (InfoDATIN: Pusat Data dan

- Informasi Kementerian Kesehatan). (Online) 2017. Situasi Lupus di Indonesia. Jakarta: PUSDATIN. www.pusdatin.kemkes.go.id. [diakses 18 Agustus 2020].
10. Gill JM, Quisel AM, Rocca PV, Walters DT. 2003. Diagnosis of systemic lupus erythematosus. *American Family Physician*. 68(11):2179-2186.
 11. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman RR, et al. 2019. 2019 European league against rheumatism/American college of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatology (Hoboken, N.J.)*. 71(9):1400-1412
 12. Rai DK, Upadhyaya SK, Sharma A, Kuldeep K. 2012. A case of lupus pneumonitis mimicking as infective pneumonia. *IOSR Journal of Pharmacy*. 2(5):11-14.
 13. Gari AG, Telmesani A, Alwithenani R. (Online) 2012. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Almoallim H. Systemic Lupus Erythematosus. Shanghai: IntechOpen. Chapter 14;313-336. <https://www.intechopen.com/books/systemic-lupus-erythematosus/pulmonary-manifestations-of-systemic-lupus-erythematosus> [diakses tanggal 30 Juni 2016].
 14. Yip YF dan Chan WKY. 2006. Acute respiratory failure in systemic lupus erythematosus. *Hong Kong Journal of Paediatrics (New Series)*. 11:147-152.
 15. Agrawal S. 2004. Lupus nephritis: an update on pathogenesis. *Journal of Indian Rheumatology Association*. 12:11-15.
 16. Liu Y dan Anders HJ. 2014. Lupus nephritis: from pathogenesis to targets for biologic treatment. *Nephron Clinical Practice*. 128(3-4):224-231.
 17. Gibson K, Goodemote P, Johnson S. 2011. FPIN's clinical inquiries: antibody testing for systemic lupus erythematosus. *American Family Physician*. 84(12):1407-1409.
 18. Muscal E dan Brey RL. 2010. Neurological manifestations of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Neurologic Clinics*. 28(1):61-73.
 19. Shankar S dan Behera V. 2014. Advances in management of systemic lupus erythematosus. *Journal of Mahatma Gandhi Institute of Medical Sciences*. 19:28-36.
 20. Johns Hopkins Lupus Center. (Online) 2020. Urinalysis. Baltimore: John Hopkins Lupus Center. www.hopkinslupus.org. [diakses tanggal 11 Agustus 2020].
 21. Bessone F, Poles N, Roma MG. 2014. Challenge of liver disease in systemic lupus erythematosus: clues for diagnosis and hints for pathogenesis. *World Journal of Hepatology*. 6(6):394-409.
 22. Euroimun a PerkinElmer company insert kit. (Online) 2020. ANA diagnostics using indirect immunofluorescence. Lübeck: Euroimmun. www.euroimmun.com. [diakses tanggal 7 Agustus 2020].
 23. Richey Monica. (Online) 2019. Understanding laboratory test

- and results for systemic lupus erythematosus (SLE). New York: SLE Workshop at Hospital for Special Surgery. https://www.hss.edu/conditions_understanding-laboratory-tests-and-results-for-systemic-lupus-erythematosus.asp. [diakses tanggal 11 Agustus 2016].
24. Bloch DB. (Online) 2019. The anti-Ro/SSA and anti-La/SSB Antigen – antibody Systems. <https://www.uptodate.com/contents/the-anti-ro-ssa-and-anti-la-ssb-antigen-antibody-systems>. [diakses tanggal 21 Juni 2020].
 25. O'Sullivan M, McLean-Tooke A, Loh RKS. 2013. Antinuclear antibody test. *Australian Family Physician*. 42(10):718-721.
 26. Lab Tests Online. (Online) 2017. Extractable nuclear antigen antibodies (ENA) Panel. Washington DC: Lab Test Online AACC. www.labtestonline.org. [diakses tanggal 7 Agustus 2017].
 27. Mayo Foundation for Medical Education and Research. (Online) 2017. Antibody to extractable nuclear antigen evaluation serum. Rochester: Mayo Clinic Laboratories. www.mayomedicallaboratories.com. [diakses tanggal 11 Agustus 2016].
 28. Euroimmun a PerkinElmer company insert kit. (Online) 2017. Anti-dsDNA radioimmunoassay (IgA/IgG/IgM). Lübeck: Euroimmun. www.euroimmun.com [diakses tanggal 7 Agustus 2016].
 29. Bloch DB. (Online) 2019. Measurement and clinical significance of antinuclear antibodies. <https://www.uptodate.com/contents/measurement-and-clinical-significance-of-antinuclear-antibodies>. [diakses tanggal 21 Juni 2020].
 30. Bloch DB. (Online) 2020. Clinical significance of antinuclear antibody staining patterns and associated autoantibodies. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-significance-of-antinuclear-antibody-staining-patterns-and-associated-autoantibodies>. [diakses tanggal 15 Juli 2020].
 31. Kavanaugh AF, Solomon DH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. 2002. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis & Rheumatology*. 47(5):546-555.
 32. Liu CC, Manzi S, Ahearn JM. 2005. Biomarkers for systemic lupus erythematosus: a review and perspective. *Current Opinion in Rheumatology*. 17(5):543-549.
 33. Kumar Y, Bhatia A, Minz RW. 2009. Antinuclear antibodies and their detection methods in diagnostics connective tissue diseases: a journey revisited. *Diagnostic Pathology*. 4: 1.
 34. Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, Bombardieri S. 2005. Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity*. 38(1):47-54.
 35. Wallace JD. (Online) 2020. Overview the management and prognosis of systemic lupus erythematosus. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-and-prognosis-of-systemic-lupus-erythematosus>.

- in-adults. [diakses tanggal 15 Juli 2020].
36. Lee WS dan Amengual O. 2020. B cells targeting therapy in the management of systemic lupus erythematosus. *Immunological Medicine*. 43(1):16-35.