



# RHEUMATOLOGY & PAIN UPDATE

Indonesian Rheumatology Association (IRA)

OPTIMIZING RHEUMATOLOGY CARE : FROM TRIALS TO CLINICAL PRACTICE



Hotel Santika Malang, 31 Agustus - 2 September 2018

Editor :

Handono Kalim

C. Singgih Wahono

B. P. Putra Suryana

Perdana Aditya Rahman

**Rheumatology and Pain Update**

Indonesian Rheumatology Association (IRA)

Optimizing Rheumatology Care: From trials to clinical practice

© Media Sutra Atiga Publishing, 2018

**Editor**

Handono Kalim

C. Singgih Wahono

B. P. Putra Suryana

Perdana Aditya Rahman

Cetakan 1, Agustus 2018

ISBN : 978-602-61453-7-6

Diterbitkan pertama kali oleh



**Media Sutra Atiga**

CV Media Sutra Atiga

Email: mediasutraatiga@gmail.com

*All rights reserved*

Hak cipta dilindungi oleh undang-undang.

Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian  
atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari penerbit

MODERATOR	dr. Awalia, SpPD, KR	
09.25 – 09.45	DMARD in RA: Available options and how to fit to patients?	dr. Andri Reza Rahmadi, SpPD, KR
09.45 – 10.05	Osteoporosis Risks in Rheumatoid Arthritis: Clinical assessment and management	dr. Radiyati Umi Partan, SpPD-KR
10.05 – 10.20	Diskusi	
10.20 – 11.15	Simposium 8 Pain in Arthritis	
MODERATOR	Dr.dr.C.Singgih Wahono, SpPD-KR	
10.20 – 10.40	Current Challenges and How to Minimalize Inadequate Pain Relief in Pain Management	Prof.DR.dr.Handono Kalim, SpPD-KR
10.40 – 11.00	The role of Etoricoxib in Pain Management	dr. BP Putra Suryana SpPD-KR
11.00 – 11.15	Diskusi	
11.15 – 12.10	Simposium 9 New Kids on The (Rheumatology) Block	
MODERATOR	dr. Ayu Paramaiswari, SpPD-KR	
11.15 – 11.35	Tacrolimus in the Management of Lupus Nephritis	Dr. dr. Radiyati Umi Partan, SpPD, KR
11.35 – 11.55	Hyperuricemia and Gout Treatment: When to use febuxostat	Dr. dr. Arief Nurudhin, SpPD, KR
11.55 – 12.10	Diskusi	
12.10 – 12.40	Makan Siang	

## Peran Tacrolimus Pada Penatalaksanaan Lupus Nefritis

Dr.dr. Radiyati Umi Partan, SpPD, K-R, M.Kes

Staf divisi Reumatologi bagian Ilmu Penyakit Dalam  
FK Universitas Sriwijaya/RS Moeh.Hoesin Palembang

### DEFINISI

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) adalah penyakit autoimun yang ditandai adanya inflamasi tersebar luas, yang mempengaruhi setiap organ atau sistem dalam tubuh. Pada LES terjadi disregulasi baik pada sistem imun spesifik maupun non spesifik sehingga terjadi gangguan toleransi dan produksi berbagai autoantibodi, kompleks imun dan sitokin inflamasi sehingga mengakibatkan kerusakan jaringan.<sup>1,2,3</sup>

### EPIDEMIOLOGI

Penyakit ini menyerang wanita muda dengan insiden puncak usia 15-40 tahun selama masa reproduktif dengan ratio wanita dan pria 9:1. Dalam 30 tahun terakhir, LES telah menjadi salah satu penyakit autoimun utama di dunia. Prevalensi LES didunia berkisar antara 20-150 per 100.000. LES lebih sering ditemukan pada ras tertentu seperti bangsa negro (Afrika), Amerika, Hispanik dan asia.<sup>1,2,3</sup> Prevalensi LES di Indonesia terus meningkat. Berdasarkan data Yayasan Lupus Indonesia tahun 2010 terdapat 10.000 orang menderita penyakit lupus. Belum ada data epidemiologi LES yang mencakup semua wilayah Indonesia. Data tahun 2002 di RSUP Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta, didapatkan 1,4% kasus LES dari total kunjungan pasien dipoliklinik reumatologi penyakit dalam, sementara di RS Hasan Sadikin Bandung terdapat 291 pasien LES atau 10,5% dari



# Sertifikat

Diberikan kepada :

Dr.dr.Radiyati Umi P.,SpPD,K-R

sebagai PEMBICARA

pada acara:

## **SIMPOSIUM** **Rheumatology & Pain Update** **Indonesian Rheumatology Association (IRA)**

Hotel Santika - Malang, 1 September - 2 September 2018

DR. dr. C. Singgih Wahono,SpPD-KR

Ketua



dr. Perdana Aditya Rahman,SpPD

Sekretaris

Akreditasi IDI No. 432 / PKB / IDI-WJ / 2018 : Peserta 12 SKP, Pembicara 8 SKP, Moderator 2 SKP, Panitia 1 SKP

# **Peran Tacrolimus Pada Penatalaksanaan Lupus Nefritis**

Dr.dr.RadiyahUmiPartan, SpPD,K-R, M.Kes

Staf divisi Reumatologi bagian Ilmu Penyakit Dalam, FK Universitas Sriwijaya/RS

Moeh.Hoesin Palembang

## **1. Definisi**

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) adalah penyakit autoimun yang ditandai adanya inflamasi tersebar luas, yang mempengaruhi setiap organ atau sistem dalam tubuh. Pada LES terjadi disregulasi baik pada sistem imun spesifik maupun non spesifik sehingga terjadi gangguan toleransi dan produksi berbagai autoantibodi, kompleks imun dan sitokin inflamasi sehingga mengakibatkan kerusakan jaringan.<sup>1,2,3</sup>

## **2. Epidemiologi**

Penyakit ini menyerang wanita muda dengan insiden puncak usia 15-40 tahun selama masa reproduktif dengan ratio wanita dan pria 9:1. Dalam 30 tahun terakhir, LES telah menjadi salah satu penyakit autoimun utama di dunia. Prevalensi LES didunia berkisar antara 20-150 per 100.000. LES lebih sering ditemukan pada ras tertentu seperti bangsa negro (Afrika), Amerika, Hispanik dan asia.<sup>1,2,3</sup> Prevalensi LES di Indonesia terus meningkat. Berdasarkan data Yayasan Lupus Indonesia tahun 2010 terdapat 10.000 orang menderita penyakit lupus. Belum ada data epidemiologi LES yang mencakup semua wilayah Indonesia. Data tahun 2002 di RSUP Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta, didapatkan 1,4% kasus LES dari total kunjungan pasien dipoliklinik reumatologi penyakit dalam, sementara di RS Hasan Sadikin Bandung terdapat 291 pasien LES atau 10,5% dari total pasien yang berobat ke poliklinik reumatologi selama tahun 2010.<sup>18</sup> Data di palembang, RSMH total pasien yang didiagnosis LES dengan menggunakan kriteria ACR 1997 pada periode 2009-2014 didapatkan 155 kasus.<sup>19</sup>

## Diagnosis Lupus Nefritis

Diagnosis NL ditentukan dengan ditemukannya minimal 4 dari 11 kriteria ARA di atas ditambah dengan kriteria yang dikeluarkan oleh *American College of Rheumatology* (ACR). Prevalensi gangguan ginjal pada pasien NL dengan kriteria ini sekitar 29% sampai 65%. Kriteria gangguan ginjal menurut ACR 1987 adalah proteinuria yang menetap atau lebih besar dari 0.5 gram perhari (atau pada pemeriksaan dipstik didapatkan proteinuri >3 +), atau adanya kelainan sedimen yaitu silinder selular dalam berbagai bentuk (Dooley, 2007). Kriteria lain dengan sensitifitas lebih dari 95 % dibuat dari penelitian Wallace/Dubois tahun 1950 sampai 1991. Kriteria tersebut adalah : (1) Hasil biopsi ginjal menurut klasifikasi WHO adalah kelas IIB mesangial, proliferasi fokal, proliferasi difus atau glomerulonefritis membranous, (2) Penurunan klirens kreatinin 30% dalam 1 tahun pada pasien lupus yang aktif, (3) Protein urin lebih dari 1 gr/ 24 jam. Bila salah satu kriteria ini terpenuhi maka disebut NL.

Manifestasi klinis, perjalanan penyakit dan terapi NL berhubungan erat dengan gambaran histopatologi ginjal. Manifestasi klinis Nefritis lupus bervariasi mulai dari kelainan urinalisis tanpa keluhan yang ditemukan pada pemeriksaan rutin maupun dalam keadaan sindroma nefrotik atau keadaan darurat medis (sindroma nefrotik akut dan *syndrome rapidly progressive glomerulonephritis*). Gejala NL biasanya berkorelasi baik dengan tingkat keterlibatan glomerulusnya (Dooley, 2007).

### 2.2.3. Klasifikasi Histopatologi Nefritis Lupus

Pemeriksaan histopatologi ginjal dapat menggambarkan secara pasti kelainan ginjal pada NL. Perubahan morfologi biopsi ginjal dari pasien NL meliputi spektrum vaskuler, glomerulus, dan lesi tubulointerstisial. Biopsi ginjal sangat penting karena berhubungan dengan klinikopatologi dan dapat memberikan informasi mengenai prognosis dan pilihan rekomendasi terapi. Klasifikasi WHO tahun 1982 membagi Nefritis lupus dalam 6 kelas. Klasifikasi ini berdasarkan hasil biopsi spesimen yang didapat dari mikroskop cahaya, imunofluoresen dan mikroskop elektron. Klasifikasi WHO ini kemudian dimodifikasi tahun 2004 oleh *International Society of Nephrology* (ISN) dan *Renal Pathology Society* (RPS) (Tabel 2.2).

Beberapa peneliti berpendapat bahwa sangatlah penting untuk melengkapi klasifikasi NL dengan penilaian semikuantitatif terhadap indeks histopatologi aktivitas NL (pada lesi yang potensial *reversible*) dan indeks histopatologi kronisitas NL (pada lesi yang *irreversible*). Klasifikasi histopatologis indeks aktivitas dan indeks kronisitas merupakan faktor prediksi untuk menentukan prognosis renal atau progresi dari penyakit ginjal. Penilaian indeks

histopatologi aktivitas dan kronisitas yang banyak digunakan mengacu pada sistem *National Institutes of Health* (NIH). Indeks aktivitas merefleksikan keadaan inflamasi aktif. Lesi ginjal dengan indeks aktivitas yang tinggi lebih memerlukan terapi agresif sehingga dapat dicegah gagal ginjal. Indeks kronisitas merefleksikan banyaknya fibrosis dan jaringan parut atau nekrosis yang kemungkinan tidak berespon terhadap terapi.

**Tabel 2.2. Klasifikasi Nefritis Lupus Menurut ISN/RPS Tahun 2004**

<b>Kelas I: Minimal Mesangial</b>
Glomerulus normal dengan mikroskop biasa, namun nampak deposit imun mesangial dengan immunofluorescen
<b>Kelas II: Mesangial Proliferatif</b>
Hiperselularitas mesangial murni dengan derajat apapun atau perluasan matrix mesangial dengan pemeriksaan mikroskop biasa disertai dengan deposit imun. Beberapa deposit subepitel dan subendotel dapat terlihat dengan immunofluorescen atau mikroskop elektron namun tidak tampak dengan mikroskop biasa.
<b>Kelas III: Fokal</b>
Glomerulonephritis fokal aktif atau inaktif, segmental atau global endokapiler atau ekstrakapiler terjadi pada <50%
kelas III (A): Lesi aktif - fokal proliferatif lupus nephritis
Kelas III (A/C): Lesi aktif dan kronis - fokal proliferatif dan sklerosing lupus nephritis
Kelas III (C): Lesi inaktif kronis disertai dengan jaringan parut glomerular—fokal sklerosing
<b>Kelas IV: Difus</b>
Glomerulonephritis difus aktif atau inaktif, segmental atau global endo atau ekstrakapiler yang melibatkan 50% dari seluruh glomerulus, biasanya dengan deposit imun yang difus, disertai atau tanpa perubahan mesangial. Kelas ini dibagi atas lupus nephritis segmental difus (IV-S) jika 50% dari glomerulus yang terkena memiliki lesi yang segmental dan lupus nephritis difus global (IV-G) jika 50% dari glomerulus yang terlibat memiliki lesi yang global. <i>Segmental</i> diartikan sebagai lesi glomerulus yang melibatkan tidak lebih dari setengah dari unit glomerulus. Kelas ini termasuk kasus dengan deposisi pada loop yang difus namun dengan sedikit atau tanpa proliferasi glomerulus.
Kelas IV-S (A): Lesi aktif —Lupus nephritis difus segmental proliferatif
Kelas IV-G (A): Lesi aktif —Lupus nephritis difus global proliferatif
Kelas IV-S (A/C): Lesi aktif dan kronik— lupus nephritis diffus segmental proliferatif dan lupus nephritis sklerosing
Kelas IV-G (A/C): Lesi aktif dan kronik —lupus nephritis difus global proliferative dan lupus nephritis sklerosing
Kelas IV-S (C): Lesi inaktif kronis dengan jaringan parut —lupus nephritis diffuse segmental sclerosing
Kelas IV-G (C): Lesi inaktif kronis dengan jaringan parut —lupus nephritis difus global sklerosing
<b>Kelas V: Membranous</b>
Deposit imun subepitel global atau segmental atau dengan sekuele morfologis dilihat dari pemeriksaan mikroskop dan dengan immunofluorescence atau mikroskop elektron, disertai atau tanpa perubahan mesangial. Lupus nephritis kelas V dapat terjadi dengan kombinasi kelas III dan IV, dimana pada kasus ini keduanya dapat didiagnosis. Lupus nephritis kelas V dapat memperlihatkan sklerosis yang sudah berat.
<b>Kelas VI: Advanced Sclerotic Lupus Nephritis</b>
90% dari glomerulus telah mengalami sklerosis secara global tanpa aktivitas residual

( Sumber : D' Agati and Appel, 2007)



### 2.1.8 Penatalaksanaan LES

Penyuluhan dan intervensi psikososial sangat penting diperhatikan dalam penatalaksanaan penderita LES, terutama pada penderita yang baru terdiagnosis. Hal ini dapat dicapai dengan penyuluhan langsung kepada penderita atau dengan membentuk kelompok penderita yang bertemu secara berkala untuk membicarakan masalah penyakitnya. Pada umumnya, penderita LES mengalami fotosensitivitas sehingga penderita harus selalu diingatkan untuk tidak terlalu banyak terpapar oleh sinar matahari. Mereka dinasihatkan untuk selalu menggunakan krim pelindung sinar matahari, baju lengan panjang, topi atau payung bila akan berjalan di siang hari. Pekerja di kantor juga harus dilindungi terhadap sinar matahari dari jendela. Selain itu, penderita LES juga harus menghindari rokok.<sup>1,2,3,23</sup>

Karena infeksi sering terjadi pada penderita LES, penderita harus selalu diingatkan bila mengalami demam yang tidak jelas penyebabnya, terutama pada penderita yang memperoleh kortikosteroid dosis tinggi, obat-obat sitotoksik, penderita dengan gagal ginjal, vegetasi katup jantung, ulkus di kulit dan mukosa. Profilaksis antibiotika harus dipertimbangkan pada penderita LES yang akan menjalani prosedur genitourinarius, cabut gigi dan prosedur invasif lainnya.<sup>1,2,3,23</sup>

Pengaturan kehamilan sangat penting pada penderita LES, terutama penderita dengan nefritis, atau penderita yang mendapat obat-obat yang merupakan kontraindikasi untuk kehamilan, misalnya antimalaria atau siklofosamid. Kehamilan juga dapat mencetuskan eksaserbasi akut LES dan memiliki risiko tersendiri terhadap fetus. Oleh sebab itu, pengawasan aktifitas penyakit harus lebih ketat selama kehamilan.<sup>1,2,3,23</sup>

Sebelum penderita LES diberi pengobatan, harus diputuskan dulu apakah penderita tergolong yang memerlukan terapi konservatif, atau immunosupresif yang agresif. Pada

umumnya, penderita LES yang tidak mengancam nyawa dan tidak berhubungan dengan kerusakan organ, dapat diterapi secara konservatif. Bila penyakit ini mengancam nyawa dan mengenai organ-organ mayor, maka dipertimbangkan pemberian terapi agresif yang meliputi kortikosteroid dosis tinggi dan imunosupresan lainnya.<sup>1,2,3,23</sup>

### **Pengobatan LES Berdasarkan Aktivitas Penyakitnya<sup>23</sup>**

#### **a. Pengobatan LES Ringan**

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

#### **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 LES Sedang**

Pilar penatalaksanaan LES sedang sama seperti pada LES ringan kecuali pada pengobatan. Pada LES 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 LES.<sup>23</sup>

## **c. Pengobatan LES Berat atau Mengancam Nyawa**

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

### **Glukokortikoid Dosis Tinggi**

Lupus nefritis, serebritis atau trombositopenia: 40 – 60 mg / hari (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.

### **Obat Imunosupresan atau Sitotoksik**

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

### **Peran tacrolimus pada Penatalaksanaan Lupus Nephritis**

## **Daftar Pustaka**

Boor P, Sebekova K, Ostendorf T, Floege J. 2007. Treatment Target in Renal Fibrosis. *Nephrol Dial Transplant.* **22**: 3391–3407

Brunner H.I, Bennett M.R, Mina R, Suzuki M, Petri M, Kiani AN, Pendl J, Witte D, Ying J,

Rovin BH, Devarajan P. 2012. Association of Noninvasively Measured Renal Protein Biomarkers With Histologic Features of Lupus Nephritis. *Arthritis & rheumatism.* **64**( 8) : 2687–2697

D'Agati V.D., Appel G.B. 2007. Lupus Nephritis: Pathology and Pathogenesis. In: Wallace DJH, Bevara Hannahs. (Ed.) *Dubois' Lupus Erythematosus.* 7th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, p. 1096-1108.

Gladman D.D. 2004. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. In: Lahita RG. (Ed.)

*Systemic Lupus Erythematosus.* 4<sup>th</sup> ed. Toronto. Elsevier, p. 697-709.

Grande J.P. 1998. Mechanisms of Progression of Renal Damage in Lupus Nephritis : Pathogenesis of Renal Scarring. *Lupus.* **7**: 604-610.

Tutuncu ZN, Kalunian KC, 2007. The Definition and Classification of Systemic Lupus Erythematosus. In. Wallace, Daniel J, Hahn, Hannahs B, editors. *Dubois Lupus Erythematosus.* 7<sup>th</sup> ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia : 16-19