

SKRIPSI

2022

**INSIDENS DAN FAKTOR RISIKO NEFRITIS LUPUS PADA ANAK DI
RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**



Disusun Oleh :

Nurlaila Tul Arafah

C011191213

Pembimbing :

dr. Jusli , M.Kes, Sp. A (K)

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

2022

**INSIDENS DAN FAKTOR RISIKO NEFRITIS LUPUS PADA ANAK DI
RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelas Sarjana Kedokteran

Nurlaila Tul Arafah

C011191213

Dosen Pembimbing :

dr. Jusli, M.Kes, Sp. A(K)

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2022

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Judul :

**“INSIDENS DAN FAKTOR RISIKO NEFRITIS LUPUS PADA ANAK DI RSUP DR.
WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR”**

Hari/Tanggal : Rabu, 23 November 2022

Waktu : 13. 00 WITA

Tempat : Zoom Meeting

Makassar, 23 November 2022

Mengetahui,

dr. Jusli, M.Kes, Sp. A(K)

NIP. 19760517 200312 1 008

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Nurlaila Tul Arafah
NIM : C011191213
Fakultas/Program Studi : Kedokteran / Pendidikan Dokter Umum
Judul Skripsi : Insidens dan Faktor Risiko Nefritis Lupus pada Anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Jusli, M.Kes, Sp. A(K) (.....)

Penguji 1 : Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, Sp. A(K) (.....)

Penguji 2 : dr. Sri Hardiyanti Putri, Sp. A (.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 23 November 2022

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

**“INSIDENS DAN FAKTOR RISIKO NEFRITIS LUPUS PADA ANAK DI RSUP DR.
WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR”**

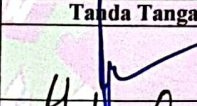


Disusun dan Diajukan Oleh :

Nurlaila Tul Arafah

C011191213

Menyetujui


Panitia Penguji


No.	Nmaa Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr. Jusli, M.Kes, Sp. A(K)	Pembimbing	
2	Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, Sp. A(K)	Penguji 1	
3	dr. Sri Hardiyanti Putri, Sp. A	Penguji 2	

Mengetahui,

Wakil Dekan
Bidang Akademik & Kemahasiswaan
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


dr. Agus Salim Bukhari, M. Clin. Med., Ph.D. Sp.GK(K)
NIP. 19700821 199903 1 001


dr. Ririn Nislawati, M.Kes., Sp.M
NIP. 19810118 200912 2 003

**DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Skripsi dengan Judul :

**“INSIDENS DAN FAKTOR RISIKO NEFRITIS LUPUS PADA ANAK DI RSUP DR.
WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR”**

Makassar, 23 November 2022

Pembimbing,

dr. Jusli, M.Kes, Sp. A(K)

NIP. 19760517 200312 1 008

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Nurlaila Tul Arafah
NIM : C011191213
Tempat & Tanggal Lahir : Makassar, 14 Maret 2000
Alamat Tempat Tinggal : Perum. Nusa Harapan Permai Blok B10 no. 14
Alamat Email : nurlailatularf14@gmail.com
Nomor HP : 085342508198

Dengan ini saya menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik lainnya. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Makassar, 23 November 2022

Penulis,



Nurlaila Tul Arafah
NIM C011191213

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah AWT. Yang telah melimpahkan Rahmat dan Karunia-Nya serta shalawat dan salam kepada Nabi Muhammad SAW, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi penelitian yang berjudul “Insidens dan Faktor Risiko Nefritis Lupus pada Anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar”. Skripsi ini disusun sebagai syarat untuk memperoleh gelas sarjana Kedokteran (S.Ked) di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Dalam penyusunan skripsi ini, penulis banyak mengalami kendala, namun berkat bantuan, bimbingan, dan saran-saran yang berharga dari berbagai pihak serta tidak luput keberkahan dari Allah SWT. sehingga skripsi ini dapat terselesaikan. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis tidak lupa mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT. atas segala berkat, rahmat dan karunia-Nya yang tak terhingga serta ridho-Nya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan lancar, baik dan tepat waktu.
2. Nabi Muhammad SAW. Yang merupakan sebaik-baiknya panutan yang telah menuntun kami ke jalan yang benar dan dirahmati serta diridhoi oleh Allah SWT.
3. Orang tua saya yang paling saya sayangi Ayah Henrit S.Ag, M.Pdi. dan Ibu Jumrawati, S.Ag. , serta adik-adik saya Kurnia, Shifwa dan Aflah yang telah memberikan semangat, memfasilitasi segala kebutuhan saya dan mengiringi langkah saya dengan doanya setiap saat serta dukungan moril, material dan restu sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
4. dr. Jusli, M.Kes, Sp.A(K) selaku pembimbing akademik dan dosen pembimbing skripsi yang telah memberikan arahan, bimbingan dan motivasi dalam proses pembuatan skripsi ini hingga selesai tepat waktu.
5. Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, Sp. A (K) selaku penguji I dan dr. Sri Hardiyanti, Sp.A selaku penguji II yang telah bersedia menyediakan

waktu untuk memberikan saran dan pendapat terkait perbaikan skripsi ini sehingga dapat diselesaikan dengan baik.

6. *Partner* skripsi saya Resky Amalia Sumarta yang senantiasa menemani, membantu serta memberikan semangat untuk menyelesaikan skripsi ini tepat waktu.
7. Sahabat-sahabat saya “B Aja” A. Sri Ramadani Jabir, Vinia Syafitri Pull Cherrima, Andi Arifah Azzarah Taufieq, Fithri Khalida Mursalim dan Tiara Resky Anugerah Mahmud yang senantiasa menemani, memberi dukungan, membantu serta sebagai pendengar yang baik dalam segala hal selama penyusunan skripsi ini hingga selesai.
8. Sahabat-sabahat saya sejak SMP di SMPN 12 Makassar hingga sekarang Aulia Resky Mufidah, S.Ked, Faradhiyah Jinan Bastini, S.T, Nabila Humairah, S.Ked, dan Resky Nadila Sulihing, S.Ak yang selalu membantu, memberi dukungan serta memotivasi penulis selama penyusunan skripsi ini hingga selesai.
9. Sahabat-sahabat saya sejak SMA di SMAN 5 Makassar hingga sekarang Riza, Opi, Nisa, Fiah, Tiara dan Shafirah yang selalu memberikan dukungan dan doa dalam menyelesaikan skripsi ini.
10. Seluruh keluarga besar Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, teman-teman Angkatan 2019 FILAGGRIN yang telah memberikan banyak inspirasi, semangat, motivasi serta doa kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan.
11. Serta seluruh pihak lain yang terlibat dalam memberikan dukungan dan doa kepada penulis selama proses pengerjaan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis memahami sepenuhnya bahwa skripsi ini tak luput dari kesalahan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan demi perbaikan di masa mendatang. Semoga skripsi ini dapat memberikan inspirasi bagi para pembaca untuk

melakukan hal yang lebih baik lagi dan semoga skripsi penelitian ini memberikan manfaat serta pembelajaran kepada kita semua.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Makassar, 21 November 2022

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Nurlaila Tul Arafah', with a horizontal line underneath the name.

Nurlaila Tul Arafah

ABSTRAK

Nurlaila Tul Arafah

Latar Belakang : Lupus eritematosus sistemik (LES) pada anak menjadi salah satu kontributor tertinggi terhadap morbiditas dan mortalitas pada anak. Anak-anak memiliki manifestasi dan kerusakan organ yang lebih parah pada saat terdiagnosis serta memiliki insidens yang lebih tinggi pada keterlibatan ginjal, kardiovaskular dan neuropsikiatri. Keterlibatan ginjal terjadi pada 50 - 75% pada anak-anak dengan LES dan lebih dari 90% berkembang menjadi nefritis lupus (NL) dalam waktu dua tahun setelah terdiagnosis. Pada sebuah penelitian dengan analisis bivariat terdapat hubungan bermakna antara LES dengan proteinuria, hematuria dan keterlibatan hematologic pada pasien NL. Faktor demografi dan sosial termasuk usia, jenis kelamin, ras, genetik, hormonal dan status sosial ekonomi berperan dalam perkembangan, keparahan dan luaran nefritis lupus.

Metode : menggunakan metode observasional deskriptif dengan pengambilan data rekam medis di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo untuk mengetahui insidens dan faktor risiko nefritis lupus pada anak di RSUP Wahidin Sudirohusodo tahun 2020 – 2021.

Hasil : Dari 67 pasien anak dengan LES dirawat inap, insidens nefritis lupus pada anak sebanyak 43 kasus (64,1%). Faktor risiko yang terbanyak yaitu usia remaja sebesar 81,4%, durasi penyakit <2 tahun sebesar 95,3%, perempuan sebesar 73,1%, usia pubertas sebesar 93%, dan proteinuria sebesar 95,3%.

Kesimpulan : Insidens nefritis lupus pada anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2020 – 2021 yaitu sebanyak 43 orang (0,7%). Faktor risiko nefritis lupus pada anak ditemukan pada kelompok usia remaja, kurang dari 2 tahun setelah terdiagnosis LES, perempuan, usia pubertas, dan proteinuria.

Kata Kunci : nefritis lupus, anak, insidens, faktor risiko

ABSTRACT

Nurlaila Tul Arafah

Background: *Systemic lupus erythematosus (SLE) in children is one of the highest contributors to morbidity and mortality in children. Children have more severe manifestations and organ damage at diagnosis and have a higher incidence of renal, cardiovascular and neuropsychiatric involvement. Renal involvement occurs in 50-75% of children with SLE and more than 90% develop lupus nephritis (NL) within two years of diagnosis. In a study with bivariate analysis, there was a significant association between SLE and proteinuria, haematuria and haematologic involvement in NL patients. Demographic and social factors including age, sex, race, genetics, hormonal and socioeconomic status play a role in the development, severity, and outcome of lupus nephritis.*

Method: *using a descriptive observational method by taking medical record data at Dr. Wahidin Sudirohusodo to find out the incidence and risk factors for lupus nephritis in children at Wahidin Sudirohusodo General Hospital in 2020 – 2021.*

Results: *Of the 67 pediatric patients with SLE who were hospitalized, the incidence of lupus nephritis in children was 43 cases (64.1%). The most common risk factors were adolescents (81.4%), disease duration <2 years (95.3%), women (73.1%), puberty (93%), and proteinuria (95.3%).*

Conclusion: *The incidence of lupus nephritis in children at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar 2020 – 2021 was 43 people (0.7%). Risk factors for lupus nephritis in children were adolescents, disease duration <2 after SLE was diagnosed, woman, puberty, and proteinuria.*

Keywords: *lupus nephritis, children, incidence, risk factors*

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN	i
HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME	v
KATA PENGANTAR.....	vi
ABSTRAK.....	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat	5
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	5

1.4.2 Manfaat Praktis	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Lupus Eritematosus Sistemik (LES).....	7
2.1.1 Definisi Lupus Eritematosus Sistemik.....	7
2.1.2 Epidemiologi Lupus Eritematosus Sistemik.....	7
2.1.3 Etiologi dan Patogenesis Lupus Eritematosus Sistemik	8
2.1.4 Diagnosis dan Klasifikasi Lupus Eritematosus Sistemik	10
2.1.5 Manifestasi Klinis Lupus Eritematosus Sistemik	14
2.1.6 Tatalaksana Lupus Eritematosus Sistemik	16
2.1.7 Komplikasi Lupus Eritematosus Sistemik.....	21
2.1.8 Prognosis Lupus Eritematosus Sistemik.....	23
2.2 Nefritis Lupus	24
2.2.1 Definisi Nefritis Lupus	24
2.2.2 Epidemiologi Nefritis Lupus	24
2.2.3 Etiologi dan Patogenesis Nefritis Lupus.....	25
2.2.4 Klasifikasi dan Diagnosis Nefritis Lupus	26
2.2.5 Manifestasi Klinis Nefritis Lupus.....	27
2.2.6 Tatalaksana Nefritis Lupus	29
2.2.7 Komplikasi Nefritis Lupus	32
2.2.8 Prognosis Nefritis Lupus	33
2.3 Insidens dan Faktor Risiko Nefritis Lupus	34
2.3.1 Insidens Nefritis Lupus.....	34

2.3.2 Faktor Risiko Nefritis Lupus	35
2.4 Kerangka Teori	37
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN	38
3.1 Kerangka Konsep.....	38
BAB 4 METODE PENELITIAN	39
4.1 Jenis Penelitian	39
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	39
4.3 Variabel Penelitian.....	39
4.4 Populasi dan Sampel.....	40
4.5 Kriteria Sampel	40
4.5.1 Kriteria Inklusi.....	40
4.5.2 Kriteria Eksklusi	40
4.6 Teknik Sampling.....	40
4.7 Etika Penelitian	41
4.8 Alur Penelitian	42
4.9 Pengumpulan Data.....	43
4.10 Manajemen Data	43
4.11 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	44
BAB 5	47

5.1 Insidens Nefritis Lupus pada Anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Tahun 2020 – 2021	48
5.2 Faktor Risiko Nefritis Lupus pada Anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Tahun 2020 - 2021.....	49
5.2.1 Kelompok Umur	49
5.2.2 Durasi Penyakit.....	50
5.2.3 Jenis Kelamin.....	50
5.2.4 Usia Pubertas	51
5.2.5 Proteinuria.....	52
BAB 6	53
6.1 Insidens Nefritis Lupus pada Anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Tahun 2020 – 2021	53
6.2 Faktor Risiko Nefritis Lupus pada Anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Tahun 2020 – 2021	54
BAB 7	59
7.1 Kesimpulan	59
7.2 Saran	59
7.3 Kelemahan Peneletian.....	60
DAFTAR PUSTAKA	61
Lampiran 1. Biodata Diri Peneliti.....	66

Lampiran 2. Surat Permohonan Etik.....	67
Lampiran 3. Surat Rekomendasi Persetujuan Etik	68
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian	69

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Kriteria Diagnosis LES menurut SLICC 2012	11
Tabel 2. 2 Pemeriksaan laboratorium yang direkomendasikan untuk LES onset anak	13
Tabel 2. 3 Definisi Manifestasi Klinis Nefritis Lupus pada Anak.....	29
Tabel 2. 4 Ringkasan Protokol Penatalaksanaan untuk Pasien Nefritis Lupus Menurut Klasifikasi Histopatologi.	30
Tabel 5.1. 1 Kriteria Diagnostik LES dengan Nefritis Lupus di Rawat Inap RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar (Januari 2020 – Desember 2021).....	48
Tabel 5.1. 2 Insidens Anak dengan Nefritis Lupus di Rawat Inap RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar (Januari 2020 – Desember 2021)	48
Tabel 5.2. 1 Distribusi Pasien Nefritis Lupus pada Anak Berdasarkan Kelompok Umur di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode (Januari 2020 – Desember 2021).....	49
Tabel 5.2. 2 Distribusi Pasien Nefritis Lupus pada Anak Berdasarkan Durasi Penyakit di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar (Januari 2020 – Desember 2021)	50
Tabel 5.2. 3 Distribusi Pasien Nefritis Lupus pada Anak Berdasarkan Jenis Kelamin di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar (Januari 2020 –Desember 2021)	51
Tabel 5.2. 4 Distribusi Pasien Nefritis Lupus pada Anak Berdasarkan Usia Pubertas di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar (Januari 2020 –Desember 2021)	51

Tabel 5.2. 5 Distribusi Pasien Nefritis Lupus pada Anak Berdasarkan Proteinuria di
RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode 1 Januari 2020 – 31 Desember
2021 52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Kriteria Diagnosis LES menurut ACR/EULAR 2019.....	12
Gambar 2. 2 Klasifikasi Histopatologis Nefritis Lupus Menurut Kriteria yang Diterapkan oleh International Society of Nephrology dan Renal Pathology Society (ISN/RPS) pada tahun 2003 direvisi pada tahun 2018	27

DAFTAR SINGKATAN

ACR	: <i>American Collage of Rheumatology</i>
ANA Test	: <i>Antinuclear Antibody Test</i>
Anti-dsDNA	: <i>Antibodi anti double stranded – DNA</i>
AZA	: <i>Azathioprine</i>
CARRA	: <i>Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance</i>
CIC	: <i>Circulating Immune Complexes</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
CRP	: <i>C-Reaktive Protein</i>
CYC	: <i>Cyclophosphamide</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ESR	: <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i>
EULAR	: <i>European League Against Rheumatism</i>
GC	: <i>Glukokortikoid</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
HCQ	: <i>Hydroxychloroquine</i>
LES	: <i>Lupus Eritematosus Sistemik</i>
LN	: <i>Lupus Nefritis</i>
MMF	: <i>Mycophenolate Mofetil</i>
NETosis	: <i>Neutrophil Apoptosis</i>
NIH	: <i>National Institutes of Health</i>
SHARE	: <i>Single Hub and Access poin for pediatric Rheumatology in Europe</i>

SLICC : *System Lupus International Collaborating Clinics Classification*

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Lupus eritematosus sistemik (LES) pada anak menjadi masalah karena menjadi salah satu kontributor tertinggi terhadap morbiditas dan mortalitas penyakit. Onset ini memiliki manifestasi dan kerusakan organ yang lebih parah pada saat terdiagnosis serta memiliki insidens yang lebih tinggi pada keterlibatan ginjal, kardiovaskular dan neuropsikiatri. (Harry, Yasin dan Brunner, 2018). Selain kerusakan organ, tatalaksana penyakit ini memiliki dampak yang merugikan dalam hal pertumbuhan, perkembangan dan kualitas hidup anak (Avner *et al.*, 2016). Pasien dengan onset kurang dari 5 tahun menunjukkan presentasi atipikal seperti kurangnya autoantibodi, perjalanan penyakit yang lebih parah serta prognosis yang sangat buruk (Charras, Smith dan Hedrich, 2021). Keterlibatan ginjal terjadi pada 50-75% pada anak-anak dengan LES dan lebih dari 90% berkembang menjadi nefritis lupus (NL) dalam waktu dua tahun setelah diagnosis. Tingkat kejadian NL onset anak dikaitkan dengan mortalitas dan morbiditas yang lebih tinggi (Pinheiro *et al.*, 2019). Lima puluh lima persen anak-anak dengan LES memiliki gagal ginjal kronik, serta nefritis lupus yang berkembang menjadi penyakit gagal ginjal kronik stadium 5 yaitu sekitar lebih dari 10% pasien dalam 10 tahun terdiagnosis (Buyon *et al.*, 2017; Knight *et al.*, 2017). Risiko pasien LES berkembang menjadi NL lebih tinggi di antara orang Asia, Afrika-Amerika dan Hispanik (Pinheiro *et al.*,

2019). Namun **belum ada data** yang melaporkan mengenai insidens LES dengan manifestasi nefritis lupus pada anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar tahun 2020-2021.

World Health Organization (WHO) mencatat jumlah penderita LES di dunia mencapai lima juta orang, Sebagian besar terjadi pada perempuan dengan usia produktif dan ditemukan lebih dari 100 ribu kasus baru setiap tahunnya. (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2019). Penyakit ini juga mengenai semua ras walau lebih banyak terlihat pada perempuan di Asia atau mereka yang berkulit hitam di Amerika (Septika, 2018). LES dengan onset anak didefinisikan sebagai onset penyakit sebelum usia 18 tahun dan mempengaruhi sekitar 15-20% pasien LES secara umum. Insidens LES onset anak berkisar antara 0,36 dan 2,5 per 100.000 anak dengan prevelensi 1,89-34,1 per 100.000 anak. (Charras, Smith dan Hedrich, 2021). Keterlibatan usia rata-rata anak yaitu 10-13 tahun dan menunjukkan insidens 0,72/100.000 kasus pertahun. (Pinheiro *et al.*, 2019).

Keterlibatan ginjal pada pasien dengan LES ditandai dengan adanya proteinuria yaitu protein urin 24 jam ≥ 500 mg atau rasio protein urin terhadap keratinin $\geq 0,5$ serta ditemukan sel darah merah dalam urin (Pinheiro *et al.*, 2019). Patogenesis terjadinya keterlibatan ginjal pada LES berasal dari deposisi CIC di jaringan ginjal atau dari pembentukan IC *in situ*. Deposisi IC di jaringan ginjal dapat mengaktifkan jalur komplemen, makrofag dan neutrofil dari peningkatan reseptor permukaan fagosit dan kompleks immunoglobulin. (Pinheiro *et al.*, 2019). Kelangsungan hidup lima tahun anak-anak dengan NL

telah meningkat tajam dalam beberapa dekade terakhir, dan saat ini berkisar antara 77% hingga 93%. Namun, jika dibandingkan dengan anak yang sehat, angka kematian pada anak dengan NL adalah 19 kali lebih besar. Prognosis anak-anak dengan NL dan penyakit ginjal stadium akhir sangat suram. Angka kematian dalam lima tahun pertama terapi penggantian ginjal dapat mencapai 22%. (Wenderfer, Ruth dan Brunner, 2017). Maka **penting** dilakukan penelitian mengenai insidens dan faktor risiko nefritis lupus pada anak.

Data mengenai faktor risiko nefritis lupus pada anak dapat memberikan manfaat berupa nefritis lupus dapat diidentifikasi lebih dini berdasarkan data faktor risiko yang didapatkan sehingga target manajemen yang tepat dapat dilakukan untuk menghindari tingkat kerusakan jangka panjang pada ginjal dan dapat meningkatkan kelangsungan hidup serta menurunkan insidens nefritis lupus pada anak (Buyon *et al.*, 2017; Pinheiro *et al.*, 2019). Maka **perlu** dilakukan penelitian mengenai insidens dan faktor risiko nefritis lupus pada anak.

Terdapat beberapa penelitian mengenai insidens atau faktor risiko nefritis lupus. Faktor demografi dan sosial termasuk usia, jenis kelamin, ras dan status sosial ekonomi berperan dalam perkembangan, keparahan dan luaran NL. Namun, ada kemungkinan faktor tambahan lain yang dapat mempengaruhi NL, termasuk penyebab genetik, imunologi, dan hormonal, serta temuan klinis dan laboratorium pada penyakit ini (Ntatsaki dan Isenberg, 2015). Penelitian yang dilakukan Lestari *et al* membahas mengenai faktor risiko penurunan fungsi ginjal pada pasien LES onset anak, ditemukan dari analisis bivariat terdapat

hubungan bermakna antara LES dengan proteinuria, hematuria, hipoalbumin dan keterlibatan hematologi pada pasien NL. (Lestari, 2019). Pada *Journal of International Medical Research* oleh Fang Yuan dkk menemukan tingkat immunoglobulin G dan A, proteinuria 24 jam dan tingkat positif antibody protein anti-dsDNA, anti-Sm dan anti- ribosom P semuanya meningkat secara signifikan pada pasien dengan NL aktif dibandingkan dengan NL tidak aktif. (Yuan *et al.*, 2019) Namun, penelitian yang membahas insidens dan faktor risiko nefritis lupus pada anak di Makassar dalam hal ini di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar belum pernah dilakukan. Sehingga berdasarkan hal tersebut dan latar belakang diatas, peneliti tertarik untuk mengetahui insidens dan faktor risiko nefritis lupus pada anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1.2.1 Berapakah insidens nefritis lupus pada anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar ?

1.2.2 Apakah faktor risiko Nefritis Lupus pada anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tahun Makassar ?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui insidens dan faktor risiko nefritis lupus pada anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menentukan insidens nefritis lupus pada anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.
2. Menentukan faktor risiko nefritis lupus pada anak di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Memberikan informasi tentang insidens dan faktor risiko nefritis lupus pada anak.
2. Memberikan sumbangan ilmiah dan sebagai pijakan serta referensi yang berkaitan dengan insidens dan faktor risiko nefritis lupus pada anak.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Menambah wawasan dan pengetahuan khususnya tentang insidens dan faktor risiko nefritis nupus pada anak.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

2.1.1 Definisi Lupus Eritematosus Sistemik

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah suatu penyakit autoimun yang ditandai dengan adanya inflamasi kronis serta dapat mempengaruhi banyak organ (Pinheiro *et al.*, 2019; Tang, Lim dan Arkachaisri, 2021). Orang dewasa dan anak-anak dengan LES memiliki banyak kesamaan dalam hal diagnosis dan pengobatan, namun ada beberapa perbedaan penting. LES onset anak sering muncul secara akut dan bersifat agresif yang mempengaruhi organ utama dalam tubuh, terutama seperti ginjal, kulit, jantung paru-paru dan sistem saraf. Jika dibandingkan dengan onset dewasa, LES onset anak memiliki aktivitas penyakit dan beban penyakit yang lebih tinggi, sehingga dapat mempengaruhi mortalitas dan morbiditas jangka panjang. (Tang, Lim dan Arkachaisri, 2021).

2.1.2 Epidemiologi Lupus Eritematosus Sistemik

LES yang dimulai pada seseorang yang berusia kurang dari 18 tahun, ini sering disebut sebagai lupus eritematosus sistemik onset anak (Harry, Yasin dan Brunner, 2018). Angka kejadian LES onset anak diperkirakan 0,3-0,9 per 100.000 anak per tahun dan prevalensi sekitar 3,3-8,8 per 100.000 anak. LES onset anak dilaporkan mencapai puncaknya selama bertahun-tahun pada anak peri-pubertas dengan usia rata-rata onset antara 11-12 tahun, sehingga penyakit ini sangat jarang terjadi dibawah usia 5 tahun. (Tang, Lim dan Arkachaisri,

2021). Seperti pada LES onset dewasa, frekuensi LES onset anak yang lebih tinggi pada orang Afrika-Amerika, Asia, Hispanik, dan penduduk asli Amerika. Konsisten dengan penyakit onset dewasa, LES onset anak juga didominasi pada wanita, rasio antara perempuan dan laki-laki masing-masing pada 4:3 dan 4:1 untuk onset penyakit pada dekade pertama dan kedua.(Harry, Yasin dan Brunner, 2018).

2.1.3 Etiologi dan Patogenesis Lupus Eritematosus Sistemik

Etiologi LES bersifat multifaktorial yang melibatkan faktor risiko yaitu genetik, lingkungan atau epigenetik, dan hormonal (Avner *et al.*, 2016). Patogenesis LES onset anak melibatkan interaksi antara kerentangan genetik dan faktor lingkungan, yang terutama mengakibatkan hilangnya toleransi imun dan timbulnya autoimunitas kronis. (Pinheiro *et al.*, 2019) Hilangnya toleransi imun merupakan pemicu awal LES. Toleransi kekebalan tidak hilang dalam kondisi normal, karena antigen nuklear dapat menjadi neutrofil apoptosis (NETosis), yang bertahan cukup lama untuk diproses oleh *antigen-presenting-cell* . Pembersihan sel-sel mati dan materi genetik yang terganggu pada LES karena adanya cacat apoptosis dan NETosis, yang dapat mengekspos *self-antigen* kesistem kekebalan tubuh.(Pinheiro *et al.*, 2019)

1. Faktor Genetik

Terdapat peningkatan 10 kali lipat dalam risiko LES diantara monozigot dibanding dengan kembar dizigot (Harry, Yasin dan Brunner, 2018). Saudara kandung pasien LES memiliki 8 hingga 20 kali lipat lebih

tinggi terkena LES. Penyakit ini merupakan penyakit poligenik, karena studi baru-baru ini menjelaskan bahwa penyebab monogenik sangat jarang ditemukan. Varian genetik yang sudah mencakup mutasi sangat jarang pada gen yang mengkode faktor pelengkap tertentu. Mutasi gen tunggal yang menyebabkan defisiensi C1q dapat meningkatkan risiko LES hingga lebih dari 90%. Kekurangan C4 juga merupakan faktor risiko yang pasti untuk penyakit ini dan jumlah salinan gen C4 yang rendah dapat meningkatkan risiko LES onset anak. Pada studi asosiasi genom telah mengidentifikasi serangkaian alel risiko tambahan yang berpotensi mempengaruhi fungsi sistem imun bawaan dan adaptif. Namun, predisposisi genetik saja tidak cukup untuk memperhitungkan risiko berkembangnya LES, mengingat bahwa tingkat kesesuaian diantara kembar monozigot adalah sekitar 40%. (Harry, Yasin dan Brunner, 2018).

2. Lingkungan/Epigenetik

Paparan berbagai faktor lingkungan dalam konteks kecenderungan genetik dapat memicu autoimunitas yang dapat mengakibatkan kerusakan organ (Borgia dan Silverman, 2015). Faktor epigenetik juga berkontribusi pada perkembangan dan manifestasi LES. Sinar ultraviolet, terutama ultraviolet B, infeksi organisme lain, dan toksin semuanya diduga memicu timbul dan aksaserbasi penyakit. Pemicu lingkungan melalui epigenetik dapat mengubah tingkat metilasi DNA dan fosforilasi histon yang mengarah pada perubahan tingkat transkripsi gen tanpa memodifikasi struktur genetik DNA itu sendiri. LES

telah dikaitkan dengan penurunan metilasi DNA di daerah gen yang dapat meningkatkan hilangnya toleransi sel B dan T. (Harry, Yasin dan Brunner, 2018).

3. Hormonal

Dibandingkan dengan laki-laki, LES memiliki 8-15 kali lebih sering terjadi pada wanita di tahun-tahun reproduksinya. Prevelensi LES yang lebih tinggi pada wanita menunjukkan bahwa gen pada kromosom X, estrogen, atau testosteron lainnya dapat memicu manifestasi LES. Faktanya, estrogen memang memperpanjang umur limfosit autoreaktif dan mutasi pada kromosom X telah dikaitkan dengan LES. (Harry, Yasin dan Brunner, 2018).

2.1.4 Diagnosis dan Klasifikasi Lupus Eritematosus Sistemik

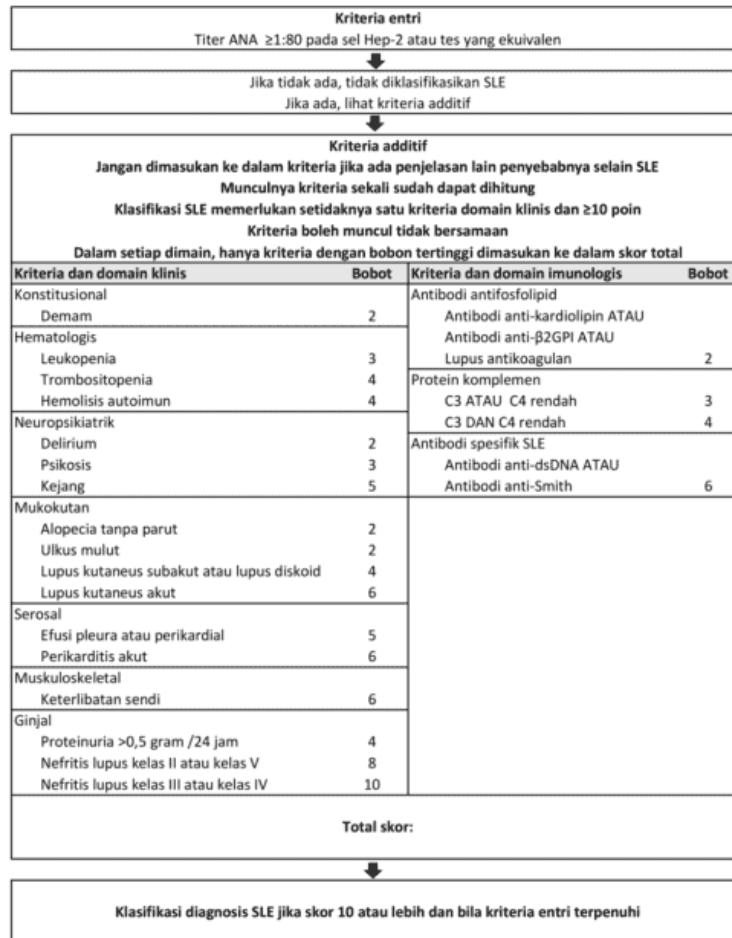
Diagnosis LES berdasarkan pada kombinasi gejala klinis, temuan laboratorium, serologi dan histologi organ yang terkena biasanya pada kulit dan ginjal. Kriteria klasifikasi untuk LES digunakan terutama untuk memastikan bahwa pasien sebanding dalam studi penelitian, bukan sebagai kriteria diagnostik dalam perawatan klinis yang rutin. (Thong dan Olsen, 2017). Hal tersebut yang telah diterapkan secara luas oleh *American Collage of Rheumatology* (ACR) yang sering digunakan untuk membantu diagnosis pasien LES. Untuk pasien dengan LES onset anak diklasifikasikan memiliki setidaknya 4 dari 11 kriteria yang harus ada saat didiagnosis atau secara kumulatif sebelum diagnosis. Telah dikembangkan juga kriteria klasifikasi oleh

Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria (SLICC Criteria) yang telah dijabarkan pada gambar 2.1. Dibandingkan dengan kriteria ACR, kriteria SLICC lebih sensitif tetapi kurang spesifik dalam menjangkau pasien yang telah di diagnosis LES oleh para ahli lupus. (Harry, Yasin dan Brunner, 2018). Tetapi pada tahun 2019 ACN dan *European League Against Rheumatism* (EULAR) mengeluarkan rekomendasi diagnosis terbaru untuk pasien LES yang telah dijabarkan pada gambar 2.2 (Ancira-Moreno, M; Smith, N; Lamadrid-Figueroa, 2020).

Tabel 2. 1 Kriteria Diagnosis LES menurut SLICC 2012

LES didefinisikan sebagai minimal 4 kriteria (dengan paling sedikit masing-masing 1 kriteria klinis dan 1 kriteria laboratorium) atau biopsi ginjal sesuai nefritis lupus dengan ANA atau dsDNA positif.	
Kriteria Klinis <ol style="list-style-type: none"> 1. Lupus kutaneus akut atau lupus subkutan subakut 2. Lupus kutaneus kronik 3. Ulkus oral atau nasal 4. Alopecia tanpa jaringan parut (<i>non-scarring alopecia</i>) 5. Artritis 6. Serositis 7. Manifestasi renal : rasio protein : kreatinin atau protein urine kuantitatif 24 jam 500 mg/24 jam atau lebih atau ditemukan sedimen eritrosit 8. Manifestasi neurologis multipleks, neuropati perifir atau kranial delirium 9. Anemia hemolitik 10. Leukopenia (<4000/mm³) atau limfopenia (<1000/mm³) 11. Trombositopenia (<100.000/mm³) 	Kriteria Laboratorium <ol style="list-style-type: none"> 1. ANA 2. Anti-dsDNA 3. Anti-Sm 4. Antibodi antifosfolipid 5. Test Coombs direk (tidak dihitung bila terdapat anemia hemolitik pada pasien)

Gambar 2. 1 Kriteria Diagnosis LES menurut ACR/EULAR 2019



Sumber : (Ancira-Moreno, M; Smith, N; Lamadrid-Figueroa, 2020)

Penilaian laboratorium dapat membantu menegakkan diagnosis LES onset anak, memantau aktivitas penyakit dan mendeteksi eksaserbasi penyakit (flare). Tes laboratorium yang paling membantu dalam mendukung diagnosis LES onset anak dirangkum dalam tabel 2.1. Hampir semua pasien dengan LES onset anak memiliki ANA *test* yang positif. Namun, ANA tidak spesifik untuk penyakit ini, beberapa penelitian menyatakan titer ANA yang rendah dapat ditemukan pada 10%-33% dari populasi anak secara umum. (Harry, Yasin dan Brunner, 2018). Dalam beberapa literatur, tingkat kepositifan ANA ditemukan

95%-100% dan tingkat kepositifan anti-dsDNA yaitu 73% - 90,6% (Atas *et al.*, 2021). Anti-dsDNA terjadi pada saat peradangan aktif dari LES onset anak, termasuk nefritis lupus. Antibodi terhadap antigen nuklear yang dapat diekstraksi yaitu anti-Amith, anti-ribonukleoprotein, anti-Ro, dan anti-La merupakan autoantibodi lain yang sering ditemukan pada pasien LES onset anak. Beberapa studi juga menemukan antibodi antihiston positif pada 80% pasien yang dapat mencerminkan aktivitas penyakit ini. (Harry, Yasin dan Brunner, 2018).

Tabel 2. 2 Pemeriksaan laboratorium yang direkomendasikan untuk LES onset anak

Tes Laboratorium	Asosiasi Klinis
Tes laboratorium dasar	
CBC	Evaluasi untuk sitopenia.
CMP	Transminitis, hypoalbuminemia, peningkatan kreatin dengan nefritis lupus.
<i>Inflammatory markers</i> (ESR, CRP)	Tidak spesifik, tetapi biasanya ESR meningkat dengan penyakit aktif akibat peradangan dan berguna dalam pemantauan penyakit. Kadar CRP yang tinggi secara kronis dianggap mencerminkan risiko kardiovaskular, namun dalam keadaan akut CRP tinggi lebih menunjukkan infeksi dari pada kekambuhan penyakit.
Urinalisis	Skrining untuk proteinuria, hematuria, dan leukosituria.
Tingkat komplemen, terutama C3 dan C4	Rendah atau tidak terdeteksi pada penyakit aktif dan kambuh.
Agen Autoantibodi	

ANA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Positif pada hampir semua pasien LES, tetapi tidak spesifik. 2. Tidak berkorelasi dengan aktivitas penyakit atau flare. 3. Tidak digunakan untuk pemantauan penyakit.
dsDNA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sangat spesifik untuk LES onset anak 2. Terdapat pada 75% pasien dengan LES onset anak. 3. Terkait dengan nefritis lupus 4. Dapat digunakan untuk memantau aktivitas penyakit dan memprediksi flare.
Histon	<ol style="list-style-type: none"> 1. Positif pada sekitar 50%-80% pasien. 2. Menggambarkan aktivitas penyakit.
Anti-Smith	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sangat spesifik untuk LES 2. Tidak menggambarkan atau memprediksi aktivitas penyakit

Sumber: (Harry, Yasin dan Brunner, 2018).

2.1.5 Manifestasi Klinis Lupus Eritematosus Sistemik

Diagnosis awal pada anak yang dimulai dari 1 bulan hingga 3,3 tahun sering mengalami keterlambatan, mengingat presentasi awal yang tidak spesifik dan sangat bervariasi pada LES onset anak. Pada onset penyakit ini, sering terjadi kombinasi demam, penurunan berat badan, arthritis, ruam malar, dan kelainan pada ginjal. Gambaran LES onset anak akut umumnya melibatkan banyak organ dalam diagnosis. Dibandingkan dengan orang dewasa, anak-anak sering mengalami perjalanan klinis yang lebih berat, demam, penurunan berat badan, malaise, kelelahan. Limfadenopati adalah gejala konstitusional yang paling sering pada LES onset anak. Namun, tidak satu pun dari gejala-

gejala ini dikhususkan untuk LES, pada penyakit lain termasuk infeksi dan keganasan perlu disingkirkan. (Harry, Yasin dan Brunner, 2018). Dalam studi multicenter pediatrik Prancis, ditemukan bahwa manifestasi awal yang paling umum adalah hematologi (72%), kulit (70%), muskuloskeletal (58%), ginjal (50%) dan demam (58%) (Avner *et al.*, 2016).

Keterlibatan kulit sangat umum pada kasus LES onset anak, baik pada saat diagnosis maupun selama perjalanan penyakit. Manifestasi kulit yang paling khas adalah erupsi tetap yang disebut ruam kupu-kupu atau ruam malar. Disisi lain sebagian besar pasien dengan LES onset anak menderita *arthritis*. *Arthritis* didefinisikan sebagai pembengkakan sendi yang dikombinasikan dengan nyeri dan keterbatasan gerak. *Arthritis* kronis terjadi kurang dari 5% pasien dengan LES onset anak dan dapat menyebabkan deviasi ulnaris tangan yang disebut *arthripty Jaccoud*. Kelainan hematologi yang paling umum terjadi pada pasien LES onset anak yaitu leukopenia, trombositopenia dan anemia hemolitik. Nefritis lupus merupakan prediktor penting dari kelangsungan hidup jangka panjang pasien dengan LES, terutama jika tidak dikontrol sejak dini. (Harry, Yasin dan Brunner, 2018).

Nyeri dada akibat pleuritis dan pericarditis merupakan manifestasi kardiorespirasi yang khas pada LES onset anak. Selain itu, abnormalitas sistem saraf pusat paling sering terjadi selama tahun pertama setelah terdiagnosis atau bahkan menjadi manifestasi klinik dari LES onset anak. Presentasi sistem saraf pusat yang paling umum adalah sakit kepala, gangguan mental, kejang, psikosis dan korea. Nyeri perut dan anoreksia termasuk salah satu gejala gastrointestinal

yang paling umum terjadi. Selain itu, autoimun pankreatitis dan adanya vaskulitis usus harus dipertimbangkan, terutama pada gejala perut yang lebih berat. Gejala lain seperti mual muntah akibat pengobatan LES onset anak lebih sering terjadi daripada penyakit yang mendasarinya. (Harry, Yasin dan Brunner, 2018).

2.1.6 Tatalaksana Lupus Eritematosus Sistemik

Pendekatan multidisiplin sangat penting untuk tatalaksana yang tepat pada LES onset anak. Kolaborasi antara ahli reumatologi, dokter anak umum, dan spesialis lain seperti ahli nefrologi dan psikologi sangat diperlukan, dengan terapi yang disesuaikan dengan keterlibatan organ. (Harry, Yasin dan Brunner, 2018). Tatalaksana ini bertujuan untuk kontrol aktivitas penyakit, menghindari flare, meringankan tanda dan gejala, mencegah kerusakan jangka panjang dan meminimalkan efek iatrogenik obat seta memaksimalkan kualitas hidup pasien (Trindade *et al.*, 2021).

1. Manajemen Umum

Manajemen umum untuk pasien LES onset anak yaitu perlindungan terhadap paparan sinar matahari, diet seimbang dengan garam rendah dan konsumsi kalsium yang cukup, serta melakukan imunisasi terhadap patogen umum. Hal tersebut disebabkan karena adanya disregulasi imun dan pengobatan immunosupresif yang dapat menyebabkan peningkatan risiko infeksi yang lebih nyata. Infeksi merupakan salah satu penyebab kematian yang paling umum dan dapat

menyebabkan kekambuhan penyakit pada pasien. Oleh karena itu, imunisasi sangat penting untuk mengurangi beban penyakit dalam tatalaksana klinis pasien LES onset anak. Hal tersebut telah direkomendasikan untuk dilakukan sebelum memulai pengobatan immunosupresif pada semua pasien. Pemberian vaksin mati yang rutin sangat disarankan untuk semua anak dan remaja dengan LES, seperti vaksin influenza, tetanus, hepatitis A dan B, meningikokus, pneumokokus, dan COVID-19. Sedangkan vaksin hidup yang dilemahkan seperti vaksin varicella-zoster, campak dan rubella umumnya tidak diindikasikan untuk pasien LES onset anak yang aktif mengonsumsi immunosupresif. (Trindade *et al.*, 2021) .

Aktivitas fisik secara rutin sangat direkomendasikan dalam tatalaksana LES onset anak. Beberapa studi menunjukkan bahwa pasien LES onset anak mengalami gangguan kapasitas aerobik dan penurunan kualitas hidup. Masalah yang berkaitan dengan kesehatan mental juga sangat penting untuk ditangani. Terutama kecemasan dan depresi yang sering terjadi pada anak-anak dan remaja dengan LES. Hal tersebut dapat mempengaruhi kualitas hidup terutama kesehatan mentalnya. Penatalaksanaan yang dapat dilakukan yaitu seperti pelatihan kesehatan mental yang telah diusulkan oleh *Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance* (CARRA). (Trindade *et al.*, 2021).

2. Terapi Farmakologi

2.1 Hidroksiklorokuin

Hydroxychloroquine (HCQ) adalah agen antimalaria yang digunakan pada pasien LES onset anak sebagai terapi lini pertama dan dapat mengurangi mortalitas dan morbiditas (Harry, Yasin dan Brunner, 2018). HCQ juga merupakan salah satu *steroid-sparing* yang efektif (Trindade *et al.*, 2021). Obat ini diketahui dapat meringankan penyakit kulit dan muskuloskeletal pada pasien LES onset anak, serta dapat menurunkan aktivitas penyakit dan angka kejadian flare (Harry, Yasin dan Brunner, 2018). Pengobatan dengan HCQ bermanfaat untuk banyak aspek lain, termasuk kelainan hematologi (Thong dan Olsen, 2017). Obat ini dapat mengganggu penghambatan pensinyalan TLR7 dan TLR9, fungsi sel dendritik, dan pengikatan antifosfolipid kompleks antibody- β 2-glikoprotein I. Rekomendasi *Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe* (SHARE) untuk diagnosis dan pengobatan LES onset anak menyarankan bahwa semua pasien harus menjalani pengobatan HCQ secara teratur dan dianggap sebagai indikator ukuran kualitas pengobatan LES pada anak (Trindade *et al.*, 2021).

Retinopati adalah efek samping yang paling penting dari HCQ. Rekomendasi *American Academy of Ophthalmology* revisi 2016 tentang skrining retinopati HCQ mengusulkan pemeriksaan oftalmologi dasar untuk semua pasien lupus selama tahun pertama konsumsi HCQ dan skrining tahunan setelah 5 tahun. Faktor risiko utama retinopati yaitu dengan penggunaan dosis harian > 5 mg/Kg dengan risiko tambahan

setiap tahun (Trindade *et al.*, 2021). Sedangkan rekomendasi yang dianjurkan oleh pedoman SHARE Eropa yaitu wajib melakukan pemeriksaan oftalmologi tahunan (Harry, Yasin dan Brunner, 2018).

2.2 Terapi Imunosupresi

Glukokortikoid (GC) merupakan obat anti-inflamasi dan imunosupresif yang efektif untuk terapi LES onset anak. (Trindade *et al.*, 2021). GC bekerja melalui penghambatan produksi prostaglandin dan sitokin, penghambatan proliferasi sel dan induksi apoptosis limfosit B, limfosit T dan makrofag (Smith *et al.*, 2021). Penggunaan GC dalam waktu lama dan dosis tinggi harus dihindari karena efek samping yang signifikan, terutama pada anak-anak dan remaja. Namun, penelitian longitudinal baru-baru ini menunjukkan bahwa orang dewasa dengan penyakit onset anak memiliki kerusakan terkait steroid secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang memiliki onset penyakit setelah 18 tahun (Trindade *et al.*, 2021). Infeksi merupakan efek samping dari penggunaan obat ini. Dengan demikian, manajemen LES onset anak harus mencakup upaya terus-menerus untuk meminimalkan dosis GC seminimal mungkin untuk mengontrol aktivitas penyakit. (Harry, Yasin dan Brunner, 2018).

Cyclophosphamide (CYC) adalah *alkylating agent*, yang digunakan terutama untuk pengelolaan keterlibatan organ yang parah seperti ginjal. CYC relatif stabil dan teruji, meskipun manfaatnya dalam mengendalikan LES onset anak memiliki banyak efek samping. Obat ini

dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi, terutama radang paru-paru. Dengan demikian pasien yang menerima terapi CYC umumnya juga menerima obat profilaksis, seperti kotrimoksazol atau pentamidine. (Harry, Yasin dan Brunner, 2018).

Mycophenolate mofetil (MMF) merupakan obat yang menghambat sintesis de novo nukleotida guanosi, yang memiliki efek sitostatik pada limfosit B dan T. MMF telah dipelajari secara ekstensif, terutama dalam pengobatan nefritis lupus dan sebagai agen *steroid-sparing* untuk manifestasi dermatologis LES onset anak. Efek samping utama dari obat ini yaitu gejala gastrointestinal. (Harry, Yasin dan Brunner, 2018).

Azathioprine (AZA) adalah salah satu agen *steroid-sparing* yang umum digunakan. *Thiopurine methyltransferase* adalah enzim utama yang bertanggung jawab untuk metabolisme AZA. *Thiopurine methyltransferase* menyebabkan penurunan degradasi AZA dan dikaitkan dengan peningkatan risiko toksisitas obat. Efek samping yang umum dari AZA yaitu keluhan gastrointestinal, leukopenia serta peningkatan risiko kanker terutama melanoma dan limfoma. (Harry, Yasin dan Brunner, 2018).

Belimumab merupakan antibodi monoklonal manusia yang mengikat protein stimulator limfosit B dan menghambat aktivitas biologisnya. Obat ini telah disetujui untuk pengobatakn LES onset dewasa dan sejauh ini belum diindikasikan pada nefritis lupus atau LES

dengan neuropsikiatri. Studi pada orang dewasa menunjukkan bahwa belimumab umumnya ditoleransi dengan baik dan dapat meningkatkan pengendalian penyakit serta membantu menurunkan penggunaan GC. Namun, ada peningkatan risiko infeksi yang terkait dengan pengobatan belimumab. (Harry, Yasin dan Brunner, 2018).

Rituximab merupakan antibodi monoklonal anti-CD20 yang menargetkan sel B serta mempunyai kemampuan untuk menghasilkan antibodi terhadap autoantigen. Studi pada anak-anak menunjukkan bahwa rituximab sangat efektif dalam mengobati sitopenia terkait LES onset anak, nefritis lupus, LES dengan neuropsikiatri, dan penyakit dermatologi. Peningkatan risiko infeksi merupakan perhatian utama untuk pasien LES onset anak. Oleh karena itu, obat profilaksis sering digunakan. Neutropenia dapat terjadi dalam waktu 4 minggu setelah memulai terapi, hipogammaglobinemia dan reaksi infus sangat penting untuk diperhatikan pada pasien dengan LES onset anak yang menerima rituximab. (Harry, Yasin dan Brunner, 2018).

2.1.7 Komplikasi Lupus Eritematosus Sistemik

Komplikasi infeksi pada LES merupakan penyebab kematian yang signifikan selama perjalanan penyakit. Hal tersebut dipengaruhi oleh leukopenia dan pengurangan fungsi fagosit, fungsional, hipokomplemen dan yang terpenting yaitu pengobatan dengan kortikosteroid dan agen immunosupresif. Trombosis juga merupakan komplikasi umum lain dari LES.

Faktor risiko yang mempengaruhi termasuk antibodi antifosfolipid, penurunan kadar protein S, dan beberapa pasien dengan risiko tambahan terkait dengan sindrom nefrotik. Risiko komplikasi trombosis lebih besar pada pasien LES terutama mereka yang memiliki antibody APL. Emboli paru juga sering terjadi dan dapat dipersulit oleh hipertensi pulmonal. (Avner *et al.*, 2016).

Gagal ginjal stadium akhir terjadi pada 10-20% pasien dengan penyakit ginjal berat setelah periode rata-rata tahun. Beberapa pasien memiliki perjalanan penyakit gagal ginjal yang sangat aktif. Hal tersebut berhubungan dengan sulitnya menentukan terapi akibat perawatan agresif yang dapat memungkinkan pemulihan fungsi ginjal dan penghentian dialisis. Di sisi lain, pasien ini juga berisiko lebih tinggi mengalami komplikasi iatrogenik, terutama infeksi yang memungkinkan mengancam jiwa pasien. Transplantasi ginjal merupakan pilihan pengobatan bagi mereka yang berkembang menjadi gagal ginjal. Namun, disarankan sebelum melakukan transplantasi, sebaiknya aktivitas klinis dan serologis lupus menurun. Selain itu, periode tanpa kortikosteroid dan agen immunosupresif juga bermanfaat bagi anak. (Avner *et al.*, 2016).

Komplikasi lupus pada tulang sangat jarang terjadi pada anak-anak. Beberapa faktor yang mempengaruhi yaitu adanya antibodi APL dan terapi kortikosteroid. Namun, keterlambatan pertumbuhan menjadi perhatian utama pada anak-anak yang dirawat selama beberapa tahun dengan kortikosteroid, terutama mereka yang bertahan mengonsumsi setiap hari. Kesehatan tulang yang buruk sering diakibatkan oleh aktivitas penyakit, penggunaan

kortikosteroid jangka panjang, dan kurangnya paparan sinar matahari. Komplikasi lain dari kortikosteroid yaitu katarak, pendarahan gastrointestinal, osteoporosis, dan diabetes melitus. Menurut penelitian terbaru, risiko kanker meningkat pada LES onset anak dibandingkan dengan populasi umum, terutama kanker hematologik. (Avner *et al.*, 2016).

2.1.8 Prognosis Lupus Eritematosus Sistemik

Penatalaksanaan pada penyakit LES onset anak yang lebih baik telah meningkatkan prognosis dengan tingkat kelangsungan hidup 10 tahun mendekati 90%. Flare dan periode remisi sering menandai perjalanan penyakit ini. Prognosis LES juga harus mempertimbangkan komplikasi iatrogenik karena sering dikaitkan dengan flare penyakit terutama infeksi, komplikasi vaskular, atau trombosis. Kerusakan organ secara signifikan lebih dominan terjadi pada pasien yang telah mengalami manifestasi neuropsikiatri, memiliki durasi penyakit yang lebih lama, dan telah menerima lebih banyak siklofosamid intravena. (Avner *et al.*, 2016). Peningkatan morbiditas dan mortalitas pada pasien LES onset anak disebabkan juga karena adanya kerusakan organ terkait penyakit dan efek samping pengobatan, terutama penggunaan steroid jangka panjang. Penyakit ginjal, infeksi, infark miokard, dan penyakit arteri coroner tetap menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas dimasa dewasa untuk pasien LES onset anak dan remaja. (Harry, Yasin dan Brunner, 2018). Pengaruh prognosis dan peningkatan risiko mortalitas

merupakan luaran kerusakan organ pada LES (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2019).

2.2 Nefritis Lupus

2.2.1 Definisi Nefritis Lupus

Nefritis lupus adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan glomerulonefritis yang berhubungan dengan lupus eritematosus sistemik. (Dowsett dan Oni, 2021a). Presentasi dan perkembangan klinis NL pada pasien anak-anak sangat bervariasi, mulai dari kasus yang jinak maupun yang berkembang lambat hingga penyakit yang berkembang pesat. Pasien NL biasanya datang dengan hematuria, asimtomatik, proteinuria ringan, sindrom nefrotik akut, glomerulonefritis, dan cedera ginjal akut atau kronis. (Pinheiro *et al.*, 2019).

2.2.2 Epidemiologi Nefritis Lupus

Keterlibatan ginjal terjadi pada 50-75% pasien anak dengan LES dan lebih dari 90% berkembang menjadi NL dalam waktu dua tahun setelah diagnosis. Risiko pasien dengan NL anak berkembang lebih tinggi diantara orang Asia, Afrika-Amerika, dan Hispanik. Individu yang berusia 10-13 tahun lebih sering terlibat dan menunjukkan insidens 0,72/100.000 anak per tahun. (Pinheiro *et al.*, 2019). Dalam sebuah penelitian terhadap pasien NL anak dari tahun 1980 hingga 2010, ras kulit hitam dikaitkan dengan tingkat CKD yang lebih tinggi terkait dengan komplikasi NL (Vazzana *et al.*, 2021). Sebuah studi yang

dilakukan *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, perkiraan prevelensi NL pada LES onset anak adalah 24%-37%, dengan mengidentifikasi 537 kasus NL dan menunjukkan bahwa prevelensi NL pada LES anak sekitar 36% dari tahun 2009 sampai 2019. Meskipun prevelensi NL dalam kohort ini lebih rendah daripada beberapa laporan sebelumnya, angkanya mirip dengan yang dilaporkan dalam studi epidemiologi yang lebih besar. (Wenderfer, Chang, *et al.*, 2022). Nefritis lupus umumnya terjadi pada wanita, dengan rasio 9:1 dan paling banyak pada onset anak usia 10-13 tahun. Sekitar 95% angka kelangsungan hidup pasien LES pada 5 tahun pertama dan 92% pada 10 tahun berikutnya setelah terdiagnosis. (Pinheiro *et al.*, 2019).

2.2.3 Etiologi dan Patogenesis Nefritis Lupus

Etiologi dari LES bersifat multifaktorial, yaitu genetik, faktor lingkungan dan hormonal. Pada pathogenesis LES, sel B aktif yang terus menerus terpapar *self-antigen* nuklear yang dapat menghasilkan autoantibodi, yang kemudian bereaksi dengan *self-antigen* nuklear untuk membentuk CIC (Circulating immune complexes). Keterlibatan ginjal pada LES berasal dari deposisi CIC di jaringan ginjal atau dari pembentukan in situ kompleks imun. Deposisi kompleks imun di jaringan ginjal dapat mengaktifkan jalur komplemen klasik, makrofag dan neutrofil dari pengikatan reseptor pada permukaan fagosit dan kompleks immunoglobulin. Sistem protein pelengkap C1q mengikat ke daerah IgG (khusus IgG1 dan IgG3) atau IgM yang ada dalam endapan kompleks imun untuk mendorong aktivasi neutrofil. Aktivasi neutrofil lokal dapat memicu

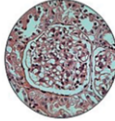
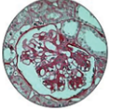
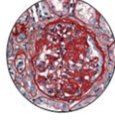
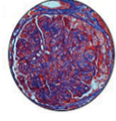
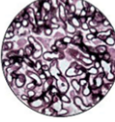
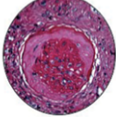
pelepasan spesies oksigen reaktif, produksi sitokin proinflamasi dan amplifikasi respon imun serta inflamasi pada jaringan ginjal. Sitokin proinflamasi dan profibrotik terutama *interleukin-4* (IL-4), *transforming growth factor beta* (TGF-beta), *tumor necrosis factor* (TNF), dan *interferon gamma* (IFN- γ) dapat menginduksi berbagai tingkat cedera podosit, proliferasi sel epitel mesangial, endotel dan parietal. Hal tersebut juga dapat meningkatkan sintesis dan deposisi matriks ekstraseluler dan mengakibatkan gangguan pada ginjal. (Pinheiro *et al.*, 2019). Pentingnya respon sel B pada LES onset anak dan NL telah diketahui dengan baik, termasuk peran aktivasi sel B. NL dikaitkan dengan pembentukan sel B memori dan sel plasma, yang dapat memberikan memori imun jangka panjang di sumsum tulang belakang. (Dowsett dan Oni, 2021a).

2.2.4 Klasifikasi dan Diagnosis Nefritis Lupus

Deteksi dini NL sangat penting, karena keterlibatan ginjal dapat menurunkan kelangsungan hidup 10 tahun sebesar 88%. Pemeriksaan histopatologi dengan biopsi menjadi *gold-standard* dalam mendiagnosis dan mengklasifikasikan nefritis lupus pada tabel 2.2. *The International Society of Nephrology dan Renal Pathology Society* (ISN/RPS) pada tahun 2003 yang telah direvisi pada tahun 2018 menjadikan klasifikasi histologis NL sebagai alat yang paling banyak digunakan untuk menilai fitur NL dan digunakan untuk menentukan pengobatan NL. Disisi lain, Lesi vaskular juga dapat terlihat pada pasien dengan NL. Deposit imun dapat diidentifikasi pada dinding

pembuluh darah kecil arteriol ginjal, yang memungkinkan terjadinya nekrosis dan mengakibatkan prognosis yang sangat buruk. (Dowsett dan Oni, 2021a).

Gambar 2. 1 Klasifikasi Histopatologis Nefritis Lupus Menurut Kriteria yang Diterapkan oleh International Society of Nephrology dan Renal

Klasifikasi Histopatologis Nefritis Lupus	
 <p>Kelas I NL Mesangial Minimal Mikroskop cahaya : Normal Imunofluoresensi : Deposit imun mesangial</p>	 <p>Kelas II NL Mesangial Proliferatif Mikroskop cahaya : Deposit imun mesangial tetapi tidak ada deposit subendotel atau epitel Imunofluoresensi : Deposit imun mesangial</p>
 <p>Kelas III NL Fokal Mikroskop cahaya : Glomerulonefritis segmental atau global (<50% glomeruli) Imunofluoresensi : Deposit imun subendotelial difus</p>	 <p>Kelas IV NL Diffuse Mikroskop cahaya : Glomerulonefritis segmental atau global (>50% glomeruli) Imunofluoresensi : Deposit imun subendotelial difus</p>
 <p>Kelas V NL Membranosa Mikroskop cahaya : - Imunofluoresensi : Deposit imun subepitel, dapat terjadi bersamaan dengan kelas III dan IV dan memungkinkan memiliki bukti lesi sklerotik</p>	 <p>Kelas VI NL sklerosis lanjut Mikroskop cahaya : Nefritis lupus (>90% terjadi glomerulosklerosis global tanpa aktivitas residual) Imunofluoresensi : -</p>

Pathology Society (ISN/RPS) pada tahun 2003 direvisi pada tahun 2018

Sumber : (Pinheiro *et al.*, 2019; Dowsett dan Oni, 2021a)

2.2.5 Manifestasi Klinis Nefritis Lupus

Glomerulus adalah struktur yang paling parah terkena dampak pada nefron individu dengan NL. Perubahan permeabilitas membran ultrafiltrasi merupakan temuan paling umum yang dikaitkan dengan proteinuria dengan berbagai derajat dan peradangan lokal. Hal tersebut juga berkaitan dengan hematuria glomerulus dan penurunan filtrasi glomerulus. Oleh karena itu, presentasi dan perkembangan klinis NL pada pasien anak-anak sangat

bervariasi, mulai dari kasus yang jinak dan berkembang lambat hingga penyakit yang berkembang pesat. Pasien sering datang dengan hematuria asimtomatik, proteinuria ringan, sindrom nefrotik, sindrom nefrotik akut, glomerunefritis progresif cepat, hipertensi, dan cedera ginjal akut atau kronis. Dalam beberapa kasus interstitium dan tubulus ginjal dapat terganggu, sehingga dapat mengganggu mekanisme konsentrasi urin dan reabsorpsi elektrolit. Meskipun manifestasi klinis, tanda dan gejala NL tidak selalu mencerminkan tingkat keparahan penyakit. Selain itu, temuan klinis tidak memprediksi perkembangan klinis atau prognosis pasien dengan penyakit tersebut. Oleh karena itu biopsi ginjal menjadi ukuran penting dalam menilai keterlibatan jaringan, mengkategorikan LN dan memilih jalan terapi yang tepat. (Pinheiro *et al.*, 2019). Beberapa manifestasi klinis utama dan indikator laboratorium anak-anak dengan NL saat diagnosis ditunjukkan pada tabel 2.3. Studi ini menggambarkan manifestasi klinis yang paling umum yaitu proteinuria.(Qiu *et al.*, 2021).

Tabel 2. 3 Definisi Manifestasi Klinis Nefritis Lupus pada Anak.

Manifestasi Klinis	Definisi
Demam	$\geq 38^{\circ} \text{C}$ (kecuali demam yang disebabkan oleh infeksi)
Hipertensi	Tekanan darah sistolik dan diastolik lebih besar atau sama
Leukopenia	Jumlah sel darah putih pada pemeriksaan darah tepi $< 4 \times 10^9/\text{L}$
Trombositopenia	Jumlah trombosit darah tepi $< 100 \times 10^9/\text{L}$
Anemia	Hemoglobin darah tepi $< 110 \text{ g/L}$
Hipoproteinemia	Serum albumin $< 25 \text{ g/L}$
Oliguria	Volume urin harian anak usia sekolah $< 400 \text{ mL/m}^2$, anak prasekolah $< 300 \text{ mL/m}^2$
Proteinuria Nefrotik	Proteinuria $\geq 50 \text{ mg/Kg/hari}$
Proteinuria non-nefrotik	Proteinuria antara $0,15 \text{ g/hari}$ dan 50 mg/kg/hari

Sumber : (Qiu *et al.*, 2021)

2.2.6 Tatalaksana Nefritis Lupus

Terapi pada pasien NL bertujuan untuk mencapai remisi ginjal yang cepat, menghindari flare, mencegah kerusakan ginjal kronis meningkatkan kelangsungan dan kualitas hidup, dan meminimalkan efek iatrogenik. Pengobatan nefritis lupus umumnya dibagi menjadi dua fase yang berbeda yaitu fase induksi dan pemeliharaan. Terapi induksi yang direkomendasikan yaitu siklofosfamid intravena (IV-CYC) atau MMF bersama dengan steroid selama 6 bulan. Sedangkan terapi pemeliharaan bertujuan untuk mencegah flare dan mengendalikan penyakit dengan membatasi inflamasi dan kerusakan organ. Rekomendasi Eropa berbasis bukti untuk pengobatan nefritis lupus onset anak

menyarankan penggunaan MMF atau AZA sebagai terapi pemeliharaan. (Scobell dan Pradhan, 2020). Secara umum, imunosupresif yang tersedia saat ini untuk kasus NL onset anak dalam praktik klinis adalah siklofosfamid, anti-metabolit seperti MMF, dan terapi biologis DMARD seperti Rituximab. (Tanaka, Joh dan Imaizumi, 2017). Pengobatan untuk NL didasari pada temuan histologinya. Rekomendasi konsensus Eropa diperkenalkan pada tahun 2012 dan diperbaharui pada tahun 2019 dengan tujuan menstandarisasikan manajemen NL. Berikut pada tabel 2.4 ringkasan penatalaksanaan pasien NL menurut klasifikasi histopatologis. (Pinheiro *et al.*, 2019; Dowsett dan Oni, 2021b).

Tabel 2. 4 Ringkasan Protokol Penatalaksanaan untuk Pasien Nefritis Lupus Menurut Klasifikasi Histopatologi.

Klasifikasi NL	Tatalaksana
NL Kelas I	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prednison/prednisolon (<0,5 mg/kg/hari, tidak lebih dari 30 mg/hari). 2. HCQ umumnya tidak diperlukan, tetapi DMARD (<i>disease modifying anti rheumatic drugs</i>) lainnya direkomendasikan berdasarkan manifestasi klinis LES.
NL Kelas II	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prednison/prednisolone (0,25-0,5 mg/kg/hari, tidak lebih dari 30 mg/hari), dengan penurunan bertahap. 2. HCQ umumnya diperlukan dalam kasus proteinuria persisten, jika tidak ada remisi setelah tiga bulan prednisolone dosis rendah, atau untuk mengelola manifestasi ekstrarenal.

<p>NL Kelas III dan IV, terkait atau tidak dengan NL kelas V</p>	<p>Terapi induksi: MMF atau siklofosfamid + kortikosteroid.</p> <p>Regimen kemoterapi (MMF atau siklofosfamid), terdapat 3 pilihan sesuai rekomendasi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Euro-Lupus : Siklofosfamid intravena (dosis tetap 500 mg, setiap 15 hari selama tiga bulan, total dosis 3000 mg), diikuti dengan terapi pemeliharaan dengan AZA. 2. NIH : Siklofosfamid intravena (500mg/m², meningkat menjadi 750 mg/m² jika ditoleransi, setiap 30 hari selama enam bulan, dosis maksimal 1g), diperlukan kontrol selama 18 bulan. 3. SHARE : MMF oral (1200mg/m²/hari, menyesuaikan dosis hingga maksimum 1800 mg/m²/hari, selama enam bulan, dosis maksimal 3000 mg/hari). <p>Terapi kortikosteroid, terdapat 2 pilihan:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Metilprednisolon intravena (30 mg/kg/dosis selama 3 hari berturut-turut, dosis maksimal 1g) + prednisolone oral (0,5-1 mg/kg/hari, dosis maksimal 40 mg/hari, selama empat minggu) dengan penghentian bertahap. 2. Prednisolon oral dosis tinggi (1-2 mg/kg/hari, dosis max 60 mg/hari, selama 4 minggu) dengan penghentian bertahap. <p>Terapi Pemeliharaan :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AZA oral: dosis 2-3 mg/kg/hari, dosis max 150mg/hari. 2. MMF oral: dosis 500-3000 mg/hari (teratogenik) <p>NL Kelas V</p> <p>Terapi Induksi, sesuai rekomendasi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. SHARE : MMF oral + prednisone dalam dosis 0,5 mg/kg/hari, dengan penghentian bertahap.
--	--

	2. Siklofosfamid dan rituximab harus dipertimbangkan sebagai pilihan untuk non-reponder.
	Terapi Pemeliharaan, sesuai rekomendasi:
	1. SHARE : MMF oral atau AZA oral.
Adjuvan	1. Gunakan <i>sun screen</i> setiap hari
	2. Pemeriksaan laboratorium rutin untuk aktivitas lupus
	3. Pemeriksaan mata secar aberkala untuk pasien yang sedang menjalani pengobatan HCQ
	4. <i>Daily exercises</i> untuk membantu mencegah penyakit kardiovaskular.
	5. Diet seimbang, kaya kalsium dan rendah garam.
	6. Suplementasi dengan vitamin D, sehingga kadar serum vitamin D di atas 30 ng/mL.
	7. Kontrol tekanan darah dan tatalaksana proteinuria yang rutin dengan ACEi dan atau ARB bila memungkinkan.
	8. Kontrol dislipidemia.
	9. Hindari obat nefrotoksik (seperti : obat anti-inflamasi non steroid).

Sumber : (Pinheiro et al., 2019).

2.2.7 Komplikasi Nefritis Lupus

Pengobatan jangka panjang NL menunjukkan tingkat komplikasi menjadi *chronic kidney disease* (CKD) pada onset anak-anak mencapai 15%. Namun, masih sangat sedikit data spesifik yang terpublikasikan mengenai risiko mengembangkan CKD sebelum memerlukan terapi penggantian ginjal terutama kasus CKD stadium 5 pada anak-anak dengan lupus. Pada orang dewasa dengan LES, sebuah penelitian besar di Prancis mengevaluasi beban

CKD stadium 3-5 yaitu laju filtrasi glomerulus GFR <60 ml/menit/m². Pada analisis multivariat ini juga menemukan bahwa 6,7% pasien dengan LN yang berkembang menjadi CKD stadium 3-5 yang terkait dengan penurunan GFR pada presentasi awal penyakit. (Oni *et al.*, 2021). Nefritis lupus juga merupakan salah penyebab paling umum dari glomerulonefritis sekunder yang mempengaruhi prognosis jangka panjang pada anak-anak. (Qiu *et al.*, 2021).

2.2.8 Prognosis Nefritis Lupus

Prognosis anak-anak dengan LN dengan penyakit ginjal stadium akhir sangat suram. Angka kematian dalam lima tahun pertama terapi penggantian ginjal dapat mencapai 22%, terutama karena komplikasi kardiopulmoner. (Pinheiro *et al.*, 2019). Mayoritas penyakit yang terbukti secara histologis adalah LN kelas IV, kelas yang penyakit yang paling aktif yang terkait dengan prognosis ginjal terburuk. Fitur aktivitas dan kronisitas terlihat secara histologis memprediksi hasil ginjal yang buruk. Rendahnya tingkat respon terhadap pengobatan cenderung mempengaruhi perkembangan penyakit ginjal kronis karena kerusakan ginjal progresif dari peradangan yang sedang berlangsung. Anak-anak yang lebih muda memiliki tingkat kematian tertinggi seperti yang ditunjukkan dalam kohor LES onset anak, dimana pengaruh usia dapat terlihat jelas. Dalam sebuah penelitian di Brazil, anak-anak dengan penyakit sangat dini yaitu usia terdiagnosis <6 tahun memiliki kecenderungan peningkatan kematian (15%) dibandingkan dengan anak-anak usia pertengahan (usia >6 dan <12

tahun) yang memiliki risiko kematian 10% dan remaja (usia >12 dan <18 tahun) yang memiliki 6% risiko kematian. (Oni *et al.*, 2021).

2.3 Insidens dan Faktor Risiko Nefritis Lupus

2.3.1 Insidens Nefritis Lupus

Prevelensi LES di setiap negara beda-beda. Sekitar 0,9-3,1 per 100.000 populasi per tahun insidens yang ditemukan pada suatu studi sistemik di Asia Pasifik, prevelensinya sekitar 4,5 - 45,3 per 100.000 populasi. The Lupus Foundation of America memperkirakan sekitar 1,5 juta kasus yang terjadi di Amerika dan terjadi sekitar lima juta kasus di dunia, diperkirakan terjadi sekitar 16 ribu kasus baru pertahunnya. WHO melaporkan bahwa penderita LES di dunia mencapai lima juta orang, Sebagian besar terjadi pada perempuan dengan usia produktif dan ditemukan lebih dari 100 ribu kasus baru yang ditemukan setiap tahunnya. (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2019). LES onset anak memiliki tingkat keterlibatan dan mortalitas penyakit ginjal yang lebih tinggi dibandingkan dengan LES onset dewasa. Studi *American Society Nephrology* menjelaskan bahwa epidemiologi LES onset anak mencapai 20% dari semua kasus LES yang didiagnosis sebelum usia 18 tahun dan 35%-70% melibatkan ginjal. Nefritis Lupus berkembang lebih awal dan berperilaku lebih agresif pada LES onset anak dibandingkan dengan LES onset dewasa. (Wenderfer, Chang, *et al.*, 2022).

Seperti pada LES onset dewasa, frekuensi LES onset anak yang lebih tinggi pada orang Afrika-Amerika, Asia, Hispanik, dan penduduk asli Amerika. Konsisten dengan penyakit onset dewasa, LES onset anak juga didominasi pada wanita, rasio antara perempuan dan laki-laki masing-masing pada 4:3 dan 4:1 untuk onset penyakit pada dekade pertama dan kedua. (Harry, Yasin dan Brunner, 2018). Pada studi *European Journal of Rheumatology* di negara berkembang ditemukan bahwa dari 78 anak yang didiagnosis LES onset anak memiliki keterlibatan ginjal yaitu NL dengan insidens 58,97% (Samanta *et al.*, 2017). Manifestasi NL sangat bergantung pada usia, sebagian besar pasien mengalami nefritis yang berat di awal perjalanan LES terutama pada anak-anak dibandingkan onset dewasa. Keterlibatan etnis juga sangat mempengaruhi penyakit ini, terutama di negara Afrika Amerika dan Asia dengan keterlibatan ginjal yang lebih berat dibandingkan dengan kelompok etnis lainnya. (Ntatsaki dan Isenberg, 2015).

2.3.2 Faktor Risiko Nefritis Lupus

Faktor demografi dan sosial termasuk usia, jenis kelamin, ras dan status sosial ekonomi berperan dalam perkembangan, keparahan dan luaran NL. Namun, ada kemungkinan faktor tambahan lain yang dapat mempengaruhi NL, termasuk penyebab genetik, imunologi, dan hormonal, serta temuan klinis dan laboratorium pada penyakit ini (Ntatsaki dan Isenberg, 2015). Anak-anak dan remaja perempuan lebih sering mengalami LES, kemungkinan karena adanya perubahan hormonal pada masa pubertas. Keterlibatan ginjal terjadi pada 50-

75% pasien anak dengan LES dan lebih dari 90% berkembang menjadi NL dalam waktu dua tahun setelah diagnosis (Pinheiro *et al.*, 2019).

Keterlibatan ginjal pada LES onset anak meningkatkan morbiditas karena efek immunosupresif dosis tinggi, disfungsi ginjal, dan hipertensi (Qiu *et al.*, 2021). Antibodi anti-dsDNA positif dan proteinuria 24 jam meningkat secara signifikan, sedangkan kadar hemoglobin, albumin serum dan C3 dan C4 menurun secara signifikan pada pasien dengan NL aktif dibandingkan dengan pasien dengan NL tidak aktif. Begitu pula dengan berat ringannya NL pada pasien. Kelainan hematologi merupakan manifestasi klinis NL paling umum. (Yuan *et al.*, 2019). Perubahan manajemen dalam kelangsungan hidup ginjal dapat dipengaruhi oleh penambahan immunosupresif pada fase pemeliharaan setelah terapi fase induksi. Terdapat 55% pasien LES onset anak dengan NL proliferasif (kelas III dan IV) yang mencapai remisi pada penggunaan immunosupresif. Sementara 90% pasien LES onset anak dengan NL kelas V mencapai remisi, hanya 76% yang dapat mempertahankan remisi meskipun kortikosteroid oral dosis rendah seperti penggunaan AZA dan MMF. (Wenderfer, Ruth dan Brunner, 2017).

Penelitian di RSMH Palembang mengenai faktor risiko penurunan fungsi ginjal pada pasien LES menemukan bahwa, terdapat hubungan yang bermakna antara LES dengan proteinuria, hematuria, hipoalbumin dan keterlibatan fungsi ginjal yang menurun. Sedangkan jenis kelamin, usia, usia saat terdiagnosis, onset penyakit, leukosituria dan keterlibatan ekstra renal tidak memiliki hubungan bermakna pada pasien LES onset anak dengan NL. (Lestari, 2019).

Penelitian Shiyuan dkk dengan analisis univariat menemukan bahwa hipoalbuminemia, anti-dsDNA positif, proteinuria, hipertensi dan kepatuhan minum obat ditemukan pada pasien SLE onset anak dengan NL. (Qiu *et al.*, 2021).

2.4 Kerangka Teori

