

Nefritis Lupus: Klasifikasi dan Tata Laksana Terkini

Irianto,¹ Willy Sunjaya,² Jonathan Koswara³

¹Dokter Umum, Metro Hospitals Cikupa, Tangerang

²Departemen Kedokteran Keluarga Layanan Primer, Universitas Prima Indonesia, Medan

³Dokter Umum, RSU Deli, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Nefritis lupus (NL) merupakan salah satu komplikasi lupus eritematosus sistemik (LES) yang paling sering. Jika tidak cepat dideteksi, NL sering dapat menurunkan fungsi ginjal dalam 5 tahun, sehingga perlu terapi pengganti ginjal. NL didiagnosis dan diklasifikasi sesuai hasil biopsi ginjal. Terapi NL tergantung klasifikasi kelas histologi dan sebaiknya dipilih yang paling sesuai dengan kebutuhan pasien. Jika tidak terjadi remisi atau terjadi relaps, perlu dikaji kembali faktor-faktor penyebab dan mencari strategi untuk mengatasinya. Semakin cepat dilakukan terapi, maka semakin banyak sel nefron yang bisa diselamatkan untuk mencegah pasien jatuh ke penyakit ginjal kronik (PGK) stadium akhir.

Kata Kunci: Lupus sistemik eritematosus, nefritis lupus, penyakit ginjal kronik.

ABSTRACT

Lupus nephritis (LN) is one of the most common complications in systemic lupus erythematosus. If not detected quickly, LN will often cause reduced kidney function in five years necessitating kidney replacement. Diagnosis and classification of LN are made with a kidney biopsy. The drug of choice is based on the histopathology classification and needs to be tailored case by case. If complete remission is not achieved or if it relapses, the causes need to be investigated. More nephron cells can be saved in earlier therapy to prevent end stage kidney disease complications. Irianto, Willy Sunjaya, Jonathan Koswara. **Lupus Nephritis: Classification and Recent Management.**

Keywords: Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, chronic kidney disease.



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

Nefritis lupus (NL) merupakan salah satu manifestasi yang sering muncul pada lupus eritematosus sistemik (LES). Gangguan fungsi ginjal terjadi karena lesi glomerulus, tubulointerstitial dan vaskular.¹ Nefritis lupus ditandai dengan deposit kompleks imun di glomerulus yang menyebabkan inflamasi ginjal.² Nefritis lupus merupakan kontributor morbiditas yang besar, di mana insiden kumulatif pasien NL yang mengalami penyakit ginjal kronik stadium akhir dalam 5 tahun sebesar 3%-11% dan dalam 10 tahun menjadi sebesar 6%-19%.² Insiden NL bervariasi sesuai etnisitas dan spektrum manifestasi klinisnya berupa abnormalitas urin asimtomatik hingga sindrom nefrotik atau gagal ginjal progresif cepat yang simptomatis.¹

Gagal ginjal merupakan salah satu penyebab kematian utama pasien lupus. Biasanya pasien NL akan mengalami PGK stadium akhir dalam 5 tahun, dan persentase bertahan hidup

dalam 10 tahun pada pasien NL adalah 81%-98%.³

Etiologi

Nefritis lupus disebabkan oleh reaksi hipersensitivitas tipe-3 yang menyebabkan pembentukan kompleks imun di ginjal. Kompleks imun tersebut terdeposit di mesangium, subendotel dan/atau ruang subepitel di dekat membran basalis glomerulus ginjal. Hal ini menyebabkan respons inflamasi yang menghasilkan awitan NL, jalur komplemen diaktivasi mengakibatkan arus neutrofil serta sel inflamatorik lainnya ke ginjal.

Meski NL merupakan suatu fenomena autoimun, ada juga komponen genetik yang mungkin mempredisposisi pasien LES untuk lebih berisiko menderita NL.⁴ Beberapa alel berisiko yang dikaitkan dengan kejadian LES juga terlihat pada pasien NL, namun studi genetik yang mengevaluasi NL secara spesifik

masih kurang memadai. Studi yang ada mengidentifikasi gen berisiko pada NL yang tidak dijumpai pada pasien LES tanpa nefritis, yaitu *apolipoprotein L1* (APOL1), *platelet-derived growth factor receptor alpha* (PDGFRA), dan *hyaluronan synthase 2* (HAS2).⁵ Modifikasi genetik pada alel HLA juga dikaitkan dengan NL. HLA-DR4 dan HLA-DR11 terlihat melindungi dari kejadian NL, sedangkan HLA-DR3 dan HLA-DR15 menghasilkan risiko yang lebih tinggi.⁵

Epidemiologi

Pada penelitian kohort Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), NL ditemukan pada 38,7% dari 1.827 pasien LES. Penderita NL biasanya berusia lebih muda, lebih sering pada pria serta suku/etnis Afrika, Asia, dan Hispanik. Dari studi tersebut pasien nefritis lebih sering memenuhi kriteria klasifikasi ACR untuk serositis, gangguan neurologis, dan gangguan imunologis, namun lebih jarang memenuhi kriteria penyakit

Alamat Korespondensi email: iriantoyap50@gmail.com



mukokutan, artritis, dan ANA.⁶

Hamijoyo, *et al*, melakukan penelitian kohort pada rumah sakit rujukan tersier di Bandung dan dari 813 pasien LES yang diteliti, 41,9% pasien mengalami keterlibatan ginjal. Pada penelitian tersebut persentase pasien pria yang mengalami LES hanya 4,4%, namun 50% darinya mengalami keterlibatan ginjal, dan ditemukan 41,6% pasien LES wanita yang mengalami keterlibatan ginjal, tetapi tidak dikatakan secara spesifik apakah merupakan nefritis lupus atau disebabkan oleh mekanisme lain.⁷ Pada kohort SLICC, 44,2% pasien LES pria menderita NL dan 29,3% pasien LES wanita menderita NL.⁶

Penderita LES pria cenderung mengalami penyakit yang lebih agresif dengan persentase keterlibatan ginjal dan kardiovaskular lebih tinggi dan lebih mungkin mengalami gagal ginjal dibandingkan penderita wanita. Pasien berkulit hitam dan Hispanik cenderung memiliki histopatologi dasar yang lebih parah, kadar kreatinin serum yang lebih tinggi, dan proteinuria yang lebih berat dibanding pasien berkulit putih saat terdiagnosis nefritis lupus. Selain itu, autoantibodi yang berkaitan kuat dengan NL, anti-Sm, anti-Ro, dan antibodi anti-ribonukleoprotein, lebih sering ditemukan positif pada pasien berkulit hitam dibandingkan dengan pasien berkulit putih. Walaupun alasan perbedaan ras dan etnis tersebut masih belum dipahami secara menyeluruh, faktor genetik dan sosioekonomi kemungkinan besar berkontribusi banyak.⁵

PATOFISIOLOGI

Nefritis lupus terbentuk pada pasien dengan kombinasi varian genetik tidak menguntungkan yang melemahkan pertahanan toleransi imun terhadap bahan nukleus endogen. Akibat hilangnya toleransi tersebut adalah autovaksinasi dan munculnya antibodi antinuklear/*antinuclear antibodies* (ANA) persisten, menandakan kloning sel T dan sel B yang terus aktif dan persisten. Hanya sebagian pasien yang menunjukkan gejala klinis, sering muncul saat terjadi infeksi (biasanya virus) atau pengaruh hormon yang memberikan stimulus non-spesifik untuk penambahan klon limfosit autoreaktif tersebut. Gejala pasien berkaitan dengan pelepasan interferon-alfa, sehingga biasanya tidak spesifik, seperti infeksi virus pada umumnya. Manifestasi kerusakan organ

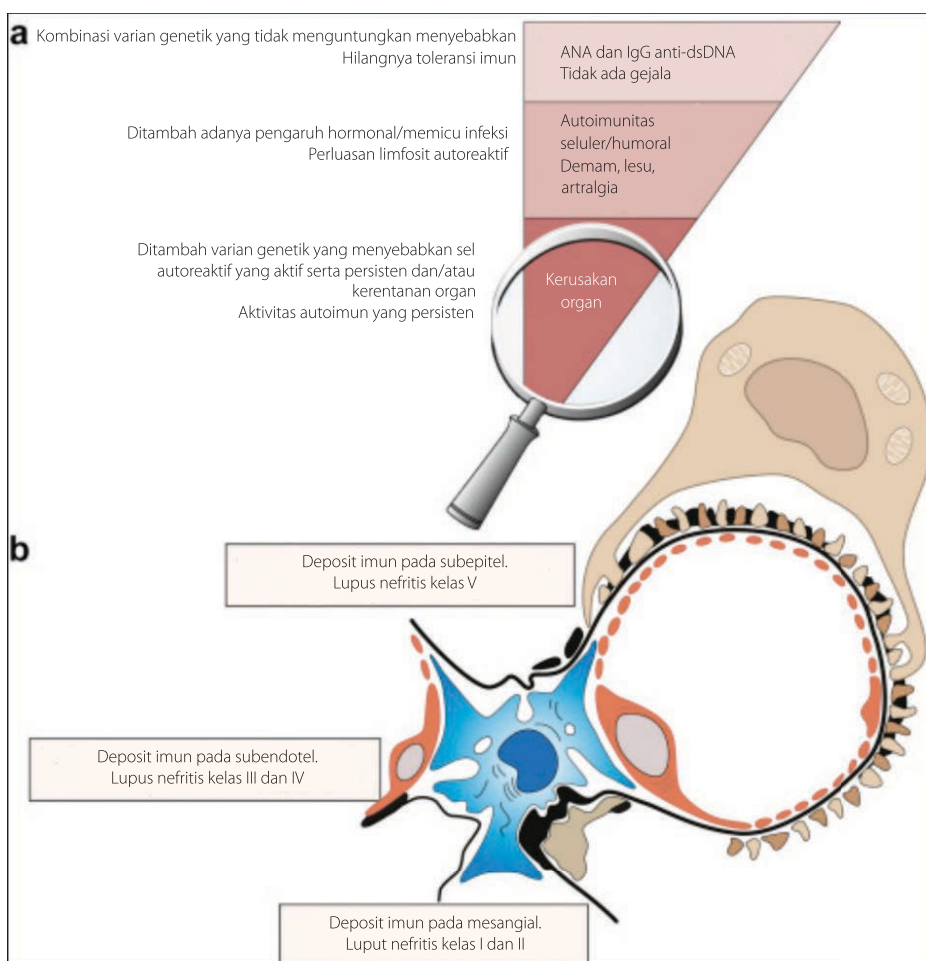
seperti nefritis lupus, tergantung pada ada tidaknya gen tambahan yang menambah kerentanan tersebut. Beberapa gen tersebut berkaitan langsung dengan ginjal, sedangkan gen lain mendorong inflamasi sistemik dan autoimunitas persisten.⁸

Nefritis lupus merupakan glomerulonefritis kompleks imun. Kompleks imun dapat berdeposit di kompartemen subendotel, mesangial ataupun subepitel dari glomerulus (**Gambar**). Lokasi akumulasi kompleks imun tersebut mendefinisikan perbedaan kelas histopatologis dari nefritis lupus menurut klasifikasi International Society of Nephrology/Renal Pathology Society terkini.⁸ Mengingat kelas tersebut berbeda dalam perihal prognosis dan tata laksana, maka penting untuk dilakukan biopsi ginjal.⁸

Meta-analisis studi asosiasi genom menunjukkan bahwa risiko NL pasien LES tergantung pada varian genetik yang

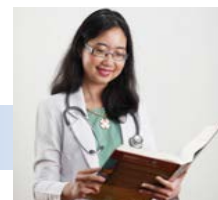
menyebabkan predisposisi terhadap kerusakan ginjal signifikan selama keadaan autoimun sistemik dari LES.⁹ Beberapa varian gen dapat meningkatkan proliferasi sel mesangial; varian lainnya memengaruhi stabilitas membran basalis (COL4A1) atau fungsi integrin-alfa M yang beraneka ragam (Mac-1/*complement receptor-3*, CD11b).⁸ Tambahan faktor "kelemahan" atau kerentanan tersebut menentukan apakah pasien akan mengalami tanda-tanda nefritis, yaitu hematuria dan proteinuria. Glomerulonefritis kompleks imun pada LES dapat bermanifestasi berbeda-beda tergantung tempat utama deposisi kompleks imun.¹⁰

Aktivasi non-spesifik sel B autoreaktif menjelaskan respons autoantibodi poliklonal yang menghasilkan penanda diagnostik NL, pola deposit IgM, IgA, dan IgG. Namun, tikus yang dijadikan tidak memiliki antibodi dalam suatu penelitian ternyata juga masih bisa mengalami NL; sehingga sel B memiliki efek



Gambar. Gambaran patofisiologi nefritis lupus.⁸

TINJAUAN PUSTAKA



patogenik selain produksi antibodi, termasuk presentasi autoantigen untuk mengaktivasi sel T autoreaktif dan efek proinflamatori lokal.¹¹

Sebelumnya diduga deposit kompleks imun yang bersirkulasi akan mengendap di saringan glomerulus, tapi ternyata kompleks imun terbentuk *in situ* via pengenalan autoantigen lupus intrarenal pada mesangium, ruang subendotel atau di luar membran basalis glomerulus di antara pedikel podosit. Setelah terbentuk, kompleks imun tersebut mengaktivasi komplemen, yang dapat merusak sel-sel di sekitarnya, mengakibatkan nefritis lupus mesangial (ISN/RPS kelas I dan

II), NL proliferasi endotel (kelas III dan IV), sindroma nefrotik (kelas V) atau berbagai kombinasinya.¹⁰ Titik persis pembentukan kompleks imun di dalam glomerulus menentukan tipe sel glomerulus untuk diaktivasi dan dicerai, seperti sel mesangial di kelas II (risiko rendah PGK dan PGK stadium akhir), sel endotel glomerulus di kelas III/IV (risiko tinggi PGK dan PGK stadium akhir), atau podosit pada kelas V dan VI (risiko tinggi PGK dan PGK stadium akhir). Glomerulonefritis tipe *necrotizing* dan kresenitik merupakan lesi yang lebih jarang dijumpai pada proses ini. Podositopati sekunder yang menyebabkan hilangnya podosit dan progresi

glomerulosklerosis fokal-segmental menjadi fokal-global merupakan patomekanisme yang mengubah kelas III/IV menjadi kelas VI dan mendasari penurunan laju filtrasi glomerulus yang progresif ke arah PGK stadium akhir.⁸

Pasien NL keturunan Afrika menunjukkan prevalensi alel gen berisiko APOL1, yang menandakan risiko percepatan progresi PGK dan PGK stadium akhir.¹² Akumulasi kompleks imun juga terjadi pada kapiler peritubuler, menyebabkan inflamasi interstisial dan pada penyakit yang sudah lanjut menyebabkan pembentukan organ limfoid tersier di interstisial ginjal.¹³ Nefritis tubulointerstisial

Tabel 1. Klasifikasi nefritis lupus ISN/RPS 2003.¹⁴

Kelas I	Nefritis lupus mesangial minimal Glomerulus normal dengan mikroskop cahaya, namun tampak deposit imun mesangial dengan imunofluoresensi
Kelas II	Nefritis lupus mesangial proliferasi Hiperseluleritas mesangial murni dengan derajat keparahan apapun atau ekspansi matriks mesangial dengan mikroskop cahaya, dengan deposit imun mesangial Beberapa deposit subepitel atau subendotel yang terisolasi dapat terlihat dengan imunofluoresensi atau mikroskop elektron, tapi tidak dengan mikroskop cahaya
Kelas III	Nefritis lupus fokal ^a Glomerulonefritis endo- atau ekstrakapiler global, segmental, baik fokal aktif maupun inaktif yang melibatkan <50% dari semua glomerulus, biasanya dengan deposit imun subendotel fokal, dengan atau tanpa perubahan mesangial
Kelas III (A)	Lesi aktif: Nefritis lupus fokal proliferasi
Kelas III (A/C)	Lesi aktif dan kronik: Nefritis lupus fokal proliferasi dan sklerosis
Kelas III (C)	Lesi inaktif kronik dengan jaringan parut glomerulus: Nefritis lupus fokal sklerosis
Kelas IV	Nefritis lupus difus ^b Glomerulonefritis endo- atau ekstrakapiler global, segmental, baik difus aktif maupun inaktif yang melibatkan ≥50% dari semua glomerulus, biasanya dengan deposit imun subendotel difus, dengan atau tanpa perubahan mesangial. Kelas ini dibagi menjadi nefritis lupus segmental difus (IV-S) jika ≥50% dari glomerulus yang terlibat memiliki lesi segmental dan nefritis lupus global difus (IV-G) jika ≥50% dari glomerulus yang terlibat memiliki lesi global. Segmental didefinisikan sebagai lesi glomerulus yang melibatkan kurang dari setengah jumbai glomerulus. Kelas ini mencakup kasus dengan deposit <i>wire-loop</i> difus, namun dengan proliferasi glomerular yang sedikit atau tidak ada sama sekali.
Kelas IV-S (A)	Lesi aktif: Nefritis lupus difus segmental proliferasi
Kelas IV-G (A)	Lesi aktif: Nefritis lupus difus global proliferasi
Kelas IV-S (A/C)	Lesi aktif dan kronik: Nefritis lupus difus segmental proliferasi dan sklerosis
Kelas IV-G (A/C)	Lesi aktif dan kronik: Nefritis lupus difus global proliferasi dan sklerosis
Kelas IV-S (C)	Lesi inaktif kronik dengan jaringan parut: Nefritis lupus difus segmental sklerosis
Kelas IV-G (C)	Lesi inaktif kronik dengan jaringan parut: Nefritis lupus difus global sklerosis
Kelas V	Nefritis lupus membranosa Deposit imun subepitel global atau segmental atau sekuele morfologiknya dengan mikroskop cahaya dan dengan imunofluoresensi atau mikroskop elektron, dengan atau tanpa perubahan mesangial Nefritis lupus kelas V dapat terjadi bersamaan dengan kelas III atau IV di mana keduanya akan didiagnosis Nefritis lupus kelas V dapat menunjukkan sklerosis yang bersifat lanjut
Kelas VI	Nefritis lupus sklerotik yang bersifat lanjut ≥90% glomerulus tersklerosis secara global tanpa aktivitas residual

Tandai dan nilai (ringan, sedang, berat) atrofi tubuler, inflamasi interstisial dan fibrosis, tingkat keparahan arteriosklerosis dan lesi vaskular lainnya.

^aTandai proporsi glomerulus dengan lesi aktif dan lesi sklerosis.

^bTandai proporsi glomerulus dengan nekrosis fibrinoid dan/atau *cellular crescents*.



terisolasi yang didominasi infiltrat sel B dan sel plasma, yang dijumpai pada sindrom Sjögren primer lebih jarang dijumpai. Inflamasi intrarenal dipertahankan via produksi sitokin dan kemokin lokal, yang memancing leukosit ke dalam glomerulus dan interstisium, yang akan semakin meningkatkan inflamasi lokal, kerusakan sel ginjal dan atrofi nefron.¹⁵ Proses ini dikaitkan dengan ekspresi mikroRNA intrarenal yang ekstensif dan peningkatan ekskresinya di dalam urin, namun kontribusi fungsional mikroRNA tersebut terhadap progresi dari nefritis lupus *in vivo* masih belum bisa dijelaskan dengan baik. Meskipun laju filtrasi glomerulus tidak selalu terganggu

pada serangan pertama NL, kekambuhan selanjutnya sering akan menurunkan fungsi ekskresi ginjal sebagai penanda lanjut dari kerusakan progresif nefron.⁸ Pada biopsi ginjal, kerusakan nefron ditunjukkan dengan glomerulosklerosis serta fibrosis interstisial dan atrofi tubuler.¹⁴

Penyakit ginjal pada LES tidak selalu berupa nefritis lupus yang diperantarai kompleks imun.¹⁶ Mikroangiopati trombotik merupakan salah satu lesi vaskular yang sering dijumpai pada nefritis lupus, ditemukan pada 8%-17% dari biopsi pasien nefritis lupus.¹⁷ Hal itu bisa terjadi akibat komplikasi sindrom antibodi

antifosfolipid sekunder terkait LES atau bisa juga sama sekali tidak terkait dengan antifosfolipid.¹⁸ PGK pada pasien LES yang lebih tua tanpa kejadian NL sebelumnya dapat terjadi akibat kerusakan nefron mendasar karena nefropati terkait penuaan. Salah satu yang menjadi pertimbangan bagi penderita LES jangka panjang dan ditatalaksana dengan *corticosteroid* selama bertahun-tahun adalah terjadinya penyakit yang dipicu terapi. Contohnya, diabetes dan aterosklerosis yang dipicu oleh *steroid* dapat menyebabkan nefropati diabetik dan penyakit renovaskular. Toksisitas obat pada ginjal merupakan kekhawatiran umum, terutama pada pasien

Tabel 2. Deskripsi rekomendasi revisi untuk klasifikasi nefritis lupus.¹⁹

Kategori	Rekomendasi	Komentar untuk <i>Guideline</i> 2003
Kelas II	Definisi untuk hiperseluleritas mesangial disesuaikan: Empat atau lebih nukleus yang dikelilingi sepenuhnya oleh matriks di dalam area mesangial yang tidak mencakup area hilar	Batasan untuk hiperseluleritas mesangial belum jelas.
Kelas III dan IV	Istilah proliferasi endokapiler diganti dengan hiperseluleritas endokapiler	Definisi untuk proliferasi endokapiler belum jelas; istilah proliferasi dianggap tidak menyeluruh.
	Istilah <i>crescent</i> digunakan untuk lesi yang terdiri dari hiperseluleritas ekstrakapiler, yang terdiri dari campuran beragam sel. Matriks fibrosa dan fibrin dapat ditemukan; 10% atau lebih dari keliling kapsula Bowman harus terlibat.	Proliferasi ekstrakapiler melibatkan >25% dari keliling kapsula Bowman merupakan batasan yang ditetapkan sebelumnya. Tidak ada definisi untuk <i>crescent</i> fibrosa atau fibroseluler.
	<i>Crescent</i> seluler: lebih dari 75% sel dan fibrin serta kurang dari 25% matriks fibrosa	
	<i>Crescent</i> fibrosa: lebih dari 75% matriks fibrosa serta kurang dari 25% sel dan fibrin	
	<i>Crescent</i> fibroseluler: 25%-75% sel dan fibrin dan sisanya matriks fibrosa	
	Adhesi: area kontinuitas bahan matriks ekstraseluler yang terisolir di celah antara pembuluh darah glomerulus dengan kapsul Bowman meskipun pada segmen tersebut tidak dijumpai sklerosis yang signifikan.	Tidak ada definisi adhesi.
	Nekrosis fibrinoid: Fibrin yang terkait dengan disrupsi membran basal glomerulus dan/atau lisis dari matriks mesangial; lesi ini tidak memerlukan keberadaan <i>karyorrhexis</i>	Tidak ada definisi nekrosis fibrinoid
Lesi tubulointerstisial	Menghilangkan subdivisi segmental dan global dari kelas IV	Definisi segmental dan global tidak jelas; variabilitas antar pengamat besar; kepentingan klinis masih belum pasti
	Modifikasi sistem skoring aktivitas dan kronisitas nefritis lupus NIH untuk dipakai menggantikan parameter A/C dan A/C yang dipakai saat ini	Penandaan aktivitas/kronisitas dengan A/C dan A/C dianggap terlalu luas dan tidak spesifik; lebih baik memakai pendekatan semikuantitatif untuk menjelaskan lesi aktif dan kronik
	Menandakan apakah inflamasi interstisial terjadi dengan atau tanpa fibrosis interstisial	Tidak adanya nilai batas untuk melaporkan keparahan dari lesi tubulointerstisial

Tandai dan nilai (ringan, sedang, berat) atrofi tubuler, inflamasi interstisial dan fibrosis, tingkat keparahan arteriosklerosis dan lesi vaskular lainnya.

^aTandai proporsi glomerulus dengan lesi aktif dan lesi sklerosis.

^bTandai proporsi glomerulus dengan nekrosis fibrinoid dan/atau *cellular crescents*.



arthritis terkait LES yang sering diberi obat anti anti-inflamasi *non-steroid* (OAINS).¹⁶

KLASIFIKASI

Klasifikasi nefritis lupus berdasarkan kriteria ISN/RPS tahun 2003 yang memodifikasi kriteria WHO. Kriteria ini direvisi dan dipublikasikan pada tahun 2018. Pada **Tabel 1 dan 2** tertera kriteria tahun 2003 serta revisinya pada tahun 2018.

Untuk re-evaluasi aktivitas dan kronisitas nefritis lupus, tim revisi menggunakan sistem dari National Institutes of Health (NIH) yang didasarkan dari jurnal Austin, *et al.*²⁰ Sistem ini dapat dipakai untuk melaporkan tingkat aktivitas dan kronisitas lupus nefritis secara semikuantitatif. Namun, sistem skoring ini belum dikembangkan sesuai pendekatan berbasis bukti. Pada fase 2 nanti direncanakan

akan dibuat modifikasi sistem dengan pendekatan berbasis bukti tanpa asumsi apapun.¹⁹

TANDA DAN GEJALA

Identifikasi klinis NL terkadang sulit karena pasien sering tidak menunjukkan tanda dan gejala penyakit ginjal yang jelas, terutama di fase awal NL. Nefritis lupus paling umum dijumpai setelah pemeriksaan urin dan laboratorium pada pasien lupus.⁵ Urinalisis, fungsi ginjal dan proteinuria 24 jam dapat dijumpai normal pada fase awal NL. Nefritis lupus dapat ditandai dengan abnormalitas urin seperti hematuria, leukosituria, *cast* seluler urin, dan proteinuria ringan atau malah manifestasi yang lebih jelas seperti sindroma nefrotik atau sindroma nefritik akut atau gagal ginjal progresif cepat.¹

Pasien nefritis lupus sudah memiliki berbagai manifestasi klinis LES seperti ruam malar, lesu, demam, sensitif cahaya, serositis, ulkus mulut, arthritis non-erosif, kejang, psikosis, atau gangguan hematologi lainnya. Beberapa pasien nefritis lupus bisa mengalami poliuria, nokturia, urin berbusa, hipertensi, dan edema. Nokturia dan urin berbusa bisa menjadi tanda awal proteinuria yang menandakan kerusakan tubuler atau glomerulus.⁴

Karena nefritis lupus terkadang bisa asimtomatis, tes fungsi ginjal rutin, proteinuria 24 jam, dan sedimen urin penting pada pasien lupus. Jika nefritis lupus dijumpai sejak dini, dengan tata laksana yang adekuat, prognosis pasien untuk tidak jatuh ke PGK dan PGK stadium akhir akan makin baik sehingga bisa mencegah dialisis. Dialisis akan menurunkan kualitas hidup dan meningkatkan mortalitas pasien pasien lupus nefritis.^{1,4}

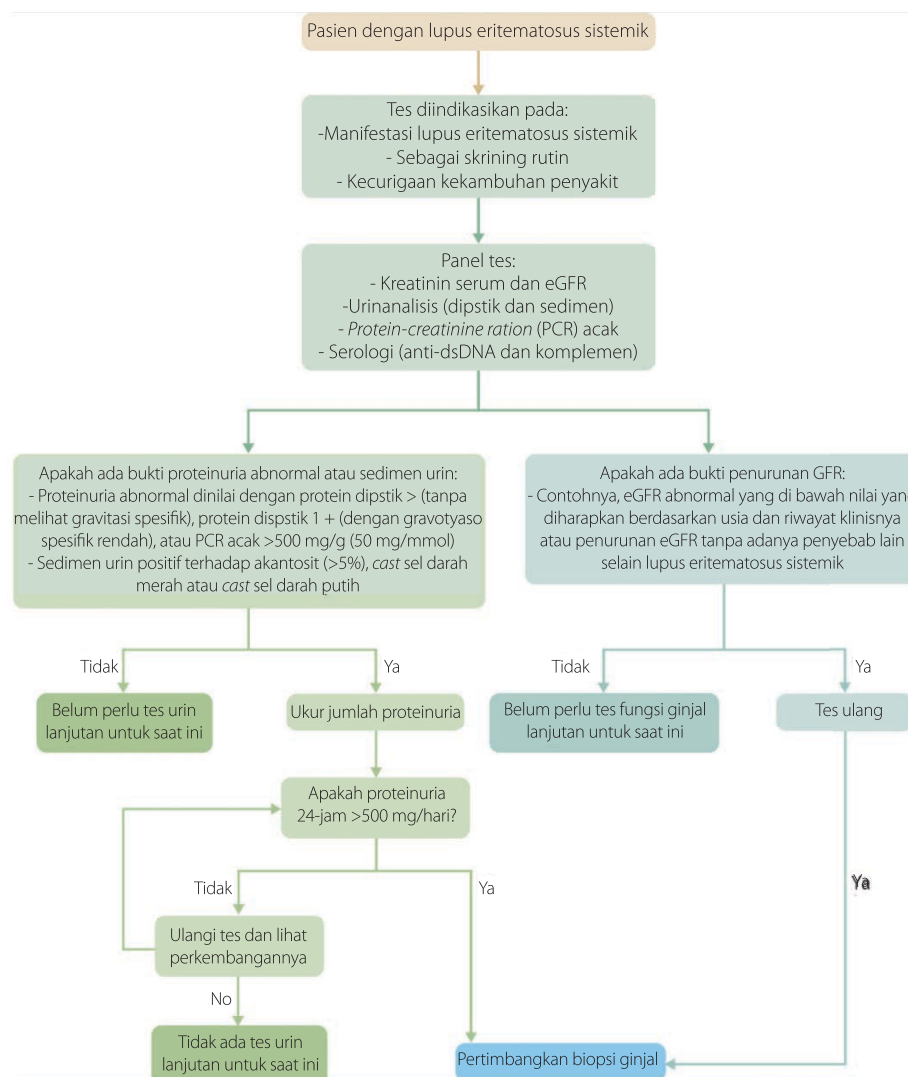
Evaluasi

Nefritis lupus sebaiknya diidentifikasi sedini mungkin untuk mempercepat tata laksana dan meningkatkan prognosis. Untuk itu, skrining proteinuria dan hematuria dilakukan setiap 3 bulan.⁵ Beberapa konsensus menyepakati bahwa biopsi ginjal sebaiknya dilakukan pada pasien dengan dugaan keterlibatan ginjal karena pemeriksaan lab dan klinis tidak dapat memprediksi gambaran histopatologi secara akurat. Gambaran histopatologi perlu untuk menentukan kelas nefritis lupus menurut klasifikasi ISN/RPS 2003 untuk memandu tatalaksananya.²¹⁻²³

Perhimpunan Reumatologi Indonesia (PRI) merekomendasikan biopsi ginjal jika ditemukan proteinuria >0,5 gram dengan/ tanpa sedimen urin aktif.²² Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) juga merekomendasikan biopsi ginjal jika ditemukan tanda keterlibatan ginjal, seperti proteinuria yang tetap $\geq 0,5$ gram/24 jam setelah pengulangan, dengan atau tanpa hematuria glomeruler dan/atau *cast* seluler.²³ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) tahun 2024 membuat algoritma diagnosis yang diadaptasi di **Skema**.

TATA LAKSANA

Tata laksana nefritis lupus bertujuan untuk mempertahankan fungsi ginjal jangka panjang, mencegah kekambuhan penyakit, menghindari efek negatif terapi, meningkatkan



Skema. Algoritma diagnosis nefritis lupus menurut KDIGO 2024.²¹



kualitas hidup serta menurunkan mortalitas pasien. Tata laksana utama nefritis lupus didasarkan pada hasil biopsi ginjal pasien dan tertera pada Tabel 3, 4, dan 5.

Tata Laksana Nefritis Lupus Kelas I dan II

Pasien nefritis lupus kelas I dan II biasanya memiliki fungsi ginjal yang normal atau paling berat mengalami proteinuria ringan atau terkadang ditambah hematuria mikroskopik. Oleh karena itu, KDIGO maupun Indonesian Rheumatology Association (IRA) tidak memberikan terapi immunosupresif

spesifik di luar terapi lupus non-renal yang dibutuhkan.^{21,22}

Untuk NL kelas II dengan proteinuria >1 gram/24 jam, terutama jika disertai hematuria glomerular, IRA merekomendasikan *corticosteroid* oral yaitu *methylprednisolone* 0,25–0,5 mg/kg/hari dengan/tanpa *azathioprine* 1-2 mg/kg/hari atau *mycophenolate mofetil* (MMF) atau *calcineurin inhibitor*. Pasien histologi kelas I atau II dengan proteinuria di rentang nefrotik atau dengan klinis sindrom nefrotik dianggap mengalami

podositopati lupus. Diagnosis ini dapat dikonfirmasi dengan temuan kerusakan podosit difus pada mikroskop elektron. Manifestasi klinis dan gambaran histologinya menyerupai *minimal change disease* (MCD) atau *focal segmental glomerulosclerosis* (FSGS), dan seringkali menunjukkan respons baik terhadap terapi *glucocorticoid*. Data observasi menunjukkan bahwa lebih dari 90% pasien yang diberi monoterapi *glucocorticoid* akan mencapai remisi dalam median 4 minggu. Namun, perlu diwaspadai adanya risiko relaps yang signifikan jika dosis *glucocorticoid* diturunkan bertahap. Meskipun durasi terapi yang optimal belum diketahui, KDIGO merekomendasikan terapi rumatan *corticosteroid* dosis rendah dan jika perlu ditambah obat tambahan seperti *mycophenolic acid analogs* (MPAA), *azathioprine*, *rituximab*, atau *calcineurin inhibitor* (CNI), terutama pada pasien dengan riwayat relaps.^{21,22}

Tabel 3. Terapi awal nefritis lupus kelas I/II dengan sindroma nefrotik menurut KDIGO 2024.²²

Pilihan Obat	Regimen
Serangan pertama, tata laksana dengan <i>corticosteroid</i>	<i>Prednisone</i> atau <i>prednisolone</i> dengan dosis: ■ 1 mg/kg/hari (maksimum 80 mg/hari) selama minimal 4 minggu dan maksimal 16 minggu, atau ■ 2 mg/kg setiap 2 hari (maksimum 120 mg setiap 2 hari) selama minimal 4 minggu dan maksimal 16 minggu Setelah remisi, turunkan dosis bertahap selama setidaknya 24 minggu.
Serangan pertama, dengan kontraindikasi <i>corticosteroid</i>	<i>Cyclophosphamide</i> oral: 2-2,5 mg/kg/hari selama 8 minggu, atau <i>Cyclosporine</i>: 3-5 mg/kg/hari dalam dosis terbagi selama 1-2 tahun <i>Tacrolimus</i>: 0,05-0,1 mg/kg/hari dalam dosis terbagi selama 1-2 tahun
Sering terjadi serangan/pasien ketergantungan <i>steroid</i>	■ <i>Cyclophosphamide</i> oral: 2-2,5 mg/kg/hari, disesuaikan dengan jumlah leukosit, selama 8-12 minggu. Durasi 12 minggu dapat dikaitkan dengan jumlah relaps yang lebih rendah pada pasien ketergantungan <i>steroid</i> . ■ <i>Calcineurin inhibitor</i> (CNI) <i>Cyclosporine</i>: 3-5 mg/kg/hari dalam dosis terbagi selama 1-2 tahun <i>Tacrolimus</i>: 0,05-0,1 mg/kg/hari dalam dosis terbagi selama 1-2 tahun Setelah <i>corticosteroid</i> diturunkan dosisnya, turunkan dosis CNI jika memungkinkan: <i>Cyclosporine</i>: <3 mg/kg/hari <i>Tacrolimus</i>: <0,05 mg/kg/hari Jika memungkinkan, coba turunkan CNI perlahan dan hentikan atau turunkan pada dosis serendah mungkin setelah minimal 1 tahun terapi. Ganti ke obat lain jika terdapat toksisitas CNI. ■ <i>Rituximab</i> Induksi: ■ 375 mg/m ² setiap minggu sebanyak 4 dosis ■ 375 mg/m ² dosis tunggal, ulang seminggu kemudian jika sel CD19 >5/mm ³ ■ 1 gram/dosis sebanyak 2 dosis, diberi jarak 2 minggu Relaps setelah induksi: ■ 375 mg/m ² 1 dosis atau ■ 1 gram IV 1 dosis ■ Analog <i>mycophenolic acid</i> <i>Mycophenolate mofetil</i>: 1.000 mg dua kali sehari <i>Mycophenolate sodium</i>: 720 mg dua kali sehari Jika memungkinkan, coba turunkan perlahan dan hentikan analog <i>mycophenolic acid</i> setelah minimal 1 tahun terapi.

Tata Laksana Nefritis Lupus Kelas IIIA/IVA +/-V

Nefritis lupus kelas III atau IV merupakan penyakit agresif yang perlu mendapat terapi efektif segera untuk menekan jumlah kerusakan nefron yang sedang terjadi. Target terapi immunosupresif adalah lesi inflamatorik aktif yang tampak pada histopatologi ginjal, bukan lesi kronik, yang jumlahnya menandakan kemungkinan PGK serta prognosis ginjal jangka panjang. *Glucocorticoid* tetap menjadi komponen kunci pada terapi awal untuk NL kelas III dan IV karena efek anti-inflamatorik dan immunosupresifnya. Penambahan immunosupresan lain dikaitkan dengan penurunan laju kekambuhan dan peningkatan tingkat bertahan hidup ginjal jangka panjang lebih baik dibandingkan dengan terapi *glucocorticoid* tunggal. Terapi kombinasi juga membantu meminimalisasi dosis *glucocorticoid*, sehingga menurunkan efek sampingnya.²¹

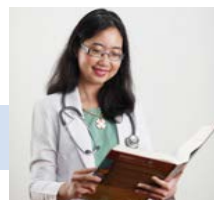
Untuk nefritis lupus kelas III/IV yang aktif, KDIGO 2024 merekomendasikan terapi *methylprednisolone* digabung dengan salah satu dari empat pilihan terapi pada Tabel 4. Regimen intravena biasanya dipilih jika kepatuhan minum obat pasien rendah. Untuk terapi *cyclophosphamide*, usia subur menjadi faktor penting karena risiko kegagalan gonad setelah penggunaan *cyclophosphamide* meningkat seiring bertambahnya usia dan

TINJAUAN PUSTAKA

paparan kumulatifnya. Peningkatan risiko keganasan juga meningkat seiring dengan jumlah paparan *cyclophosphamide*.²¹

Cyclophosphamide dosis tinggi biasanya merupakan lini pertama untuk pasien dengan fungsi ginjal memburuk cepat serta pada

pasien yang biopsi ginjalnya menunjukkan tanda aktivitas berat (seperti nekrosis kapiler, jumlah *crescents* tinggi) sesuai rekomendasi SLICC. Namun, analisis terbaru menunjukkan respons yang serupa antara terapi *glucocorticoid* ditambah *cyclophosphamide* dengan *glucocorticoid* ditambah MMF, meski



data tersebut menunjukkan bahwa terapi dengan *cyclophosphamide* lebih dikaitkan dengan durasi respons yang lebih lama dan hasil akhir fungsi ginjal lebih baik. Pasien etnis campuran atau etnis Hispanik lebih dianjurkan memilih MPAA dibanding *cyclophosphamide*. Pasien etnis Cina disarankan memilih MPAA dan *glucocorticoid*, atau 3 imunosupresan, yakni *glucocorticoid* dengan MPAA dan CNI dosis rendah, dibandingkan dengan regimen berbasis *cyclophosphamide*.^{21,23}

Penambahan CNI dalam regimen terapi lebih dipilih untuk pasien dengan proteinuria derajat tinggi akibat kerusakan podosit namun tanpa kerusakan fungsi ginjal yang signifikan. CNI juga dapat dipakai pada pasien yang tidak bisa menoleransi MPAA dosis standar atau tidak cocok atau tidak ingin memakai regimen berbasis *cyclophosphamide*. Regimen 3 imunosupresan yakni *belimumab* ditambah *glucocorticoid* dan MPAA atau *cyclophosphamide* dosis lebih rendah lebih dipilih pada pasien dengan relaps NL berulang atau yang berisiko tinggi menuju PGK. Namun, *belimumab* terlihat tidak terlalu efektif pada pasien dengan proteinuria berat yang sudah memasuki rentang nefrotik.²²

Terapi lain, seperti *azathioprine* atau *leflunomide* dikombinasikan dengan *glucocorticoid* dapat dipertimbangkan di luar rekomendasi terapi awal NL kelas ini jika pasien tidak dapat menoleransi terapi lini awal yang direkomendasikan, obat tidak tersedia dan/atau biaya terlalu mahal. Namun, pilihan alternatif ini dikaitkan dengan efikasi yang lebih rendah, peningkatan laju kekambuhan dan/atau peningkatan kejadian toksisitas obat. *Rituximab* dapat dipertimbangkan pada pasien dengan penyakit persisten atau respons masih belum adekuat terhadap terapi rekomendasi awal. Terapi awal NL kelas IIIA/IVA +/-V tertera pada Tabel 4.²¹

Tata Laksana Nefritis Lupus Kelas V Murni dan Kelas VI

Tata laksana NL Kelas V tanpa proliferasi berdasarkan histologi ginjal dipandu oleh tingkat keparahan proteinuria. Risiko pasien NL kelas V untuk mengalami PGK berkaitan dengan keparahan proteinuria. Tidak seperti nefropati membranosa primer, proteinuria berat pada NL kelas V biasanya tidak akan remisi dengan sendirinya. Proteinuria berat tersebut juga akan meningkatkan risiko infeksi

Tabel 4. Terapi awal nefritis lupus kelas IIIA/IVA +/-V.²¹⁻²³

KDIGO	<i>Methylprednisolone</i> IV 0,25–0,5 gram/hari selama 1-3 hari tergantung keparahan dan laju progresivitas penyakit, dilanjutkan dengan <i>prednisone</i> oral 0,35-1 mg/kg/hari (maksimal 80 mg/hari) dan turunkan bertahap dalam beberapa bulan sampai dosis rumatan; ditambah dengan salah satu dari empat pilihan:
	CNI + MPAA
	■ <i>Voclosporin</i> 2 x 23,7 mg per hari dan MPAA pada pasien dengan eGFR >45 mL/menit/1,73 m ² atau pada pasien kreatinin ≤3 mg/dL, pertimbangkan: ■ <i>Tacrolimus</i> 4 mg/hari dan MPAA dosis lebih rendah (1 gram/hari) ■ Pertimbangkan <i>cyclosporine</i> jika <i>voclosporin</i> dan <i>tacrolimus</i> tidak tersedia
SLICC	MPAA selama minimal 6 bulan
	■ MMF oral 2 x 1-1,5 gram per hari, atau ■ <i>MPA sodium</i> 2 x 0,72-1,08 gram per hari
	<i>Cyclophosphamide</i>
IRA	■ 500 mg IV setiap 2 minggu (6 kali pemberian), atau ■ 0,5-1 gram/m ² IV setiap bulan (6 kali pemberian), atau ■ 1-1,5 mg/kg/hari per oral selama 3 bulan
	<i>Belimumab</i> + MPAA atau <i>cyclophosphamide</i> dosis lebih rendah
	■ <i>Belimumab</i> (10 mg/kg IV setiap 2 minggu diberikan 3 kali kemudian setiap 4 minggu) durasi maksimal 2,5 tahun, dan MPAA atau <i>cyclophosphamide</i> 500 mg setiap 2 minggu diberikan 6 kali
SLICC	<i>Mycophenolic acid</i>
	■ MMF dosis target: 3 gram/hari selama 6 bulan, atau ■ <i>MPA sodium</i> dengan dosis setara, atau ■ CYC dosis rendah IV (dengan dosis total 3 gram selama 3 bulan) dan dikombinasikan dengan
	<i>Methylprednisolone</i> pulse 500-750 mg IV (3 kali) dilanjutkan dengan <i>prednisone</i> oral 0,5 mg/kg/hari selama 4 minggu, diturunkan sampai ≤10 mg/hari dalam 4-6 bulan
IRA	■ Pasien dengan penurunan akut fungsi ginjal, jumlah <i>crescent</i> seluler dan/atau nekrosis fibrinoid yang signifikan dapat dipertimbangkan:
	■ CYC dosis per bulan sebanyak 0,75-1 gram/m ² selama 6 bulan, atau ■ CYC oral 2-2,5 mg/kg/hari selama 3 bulan dan dikombinasikan dengan <i>corticosteroid</i> sesuai dosis di atas
	Fase induksi:
IRA	■ MMF 2 gram/hari selama 6-12 bulan, atau ■ MMF 1,5 gram/hari selama 24 bulan, atau ■ MPA dosis setara, atau ■ CYC 500 mg/2 minggu (6 kali), atau ■ CYC 500-1.000 mg/m ² /bulan IV (6 kali)* dan ditambah
	■ <i>Methylprednisolone</i> pulse 500-750 mg IV (3 kali) dilanjut dengan <i>prednisone</i> 0,5 mg/kg/hari PO selama 2-4 minggu, selanjutnya diturunkan bertahap sampai ≤10 mg/hari dalam 4-6 bulan, atau
	■ <i>Prednisone</i> ≤1 mg/kg PO selama 2-4 minggu, selanjutnya diturunkan bertahap selama 6-12 bulan



dan morbiditas kardiovaskular serta risiko trombotik.²¹

Selain tata laksana umum untuk mengurangi

protein urin, seperti *inhibitor* sistem renin-angiotensin dan kontrol ketat tekanan darah, KDIGO, IRA, dan SLICC merekomendasikan MMF sebagai pilihan pertama yang cukup

baik dalam menatalaksana pasien NL kelas V dengan proteinuria rentang nefrotik. Jika belum efektif, *cyclophosphamide* selama ≤ 6 bulan disarankan sebagai lini selanjutnya untuk membantu mencetuskan remisi jangka panjang, CNl jangka panjang atau *rituximab* juga dapat dicoba jika pasien sebelumnya terpapar *cyclophosphamide* yang signifikan atau tidak ingin menggunakan obat tersebut karena sifat toksisitasnya. Keputusan tata laksana pasien proteinuria yang tidak nefrotik namun di atas 1 gram/24 jam perlu pertimbangan terhadap tingkat keparahan dan progresivitas proteinuria serta risiko dan manfaat tata laksana tersebut. Pencegahan trombotik vena harus dipertimbangkan pada pasien yang masih mengalami proteinuria meski sudah ditatalaksana. Nefritis lupus kelas VI memerlukan terapi pengganti ginjal, dapat digunakan hemodialisis atau dialisis peritoneal.²¹⁻²³

Semua kriteria yang saat ini digunakan pada penelitian klinis NL mewajibkan adanya perbaikan proteinuria serta stabilisasi atau perbaikan fungsi ginjal. Namun, belum terdapat kriteria universal yang diterima untuk tingkat perbaikan NL, sehingga perbandingan antar penelitian tersebut menjadi lebih sulit. Pada **Tabel 6** dijabarkan definisi yang sering digunakan. Fungsi awal ginjal yang dimaksud pada tabel adalah *level*/sebelum kekambuhan penyakit. Durasi waktu yang tertera di definisi tabel mengacu pada waktu yang dinilai pada studi klinis, namun tidak berarti bahwa dokter harus menunggu saat tersebut untuk menilai kembali dan terapi. Pasien sebaiknya dinilai terus-menerus untuk memastikan adanya perbaikan yang berkelanjutan, dan pada pasien yang tidak merespons terapi dengan baik, terapi alternatif perlu dipertimbangkan lebih awal.²¹

KDIGO menyatakan jika pasien terus membaik, meski pasien memerlukan 18-24 bulan untuk mencapai respons penuh masih dapat dianggap wajar. Normalisasi nilai komplemen dan penurunan proteinuria $\geq 25\%$ setelah 8 minggu terapi dapat menjadi salah satu alat prediktor keberhasilan terapi.²¹

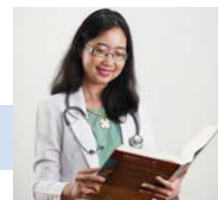
LES adalah penyakit sistemik, sehingga jangan hanya menilai fungsi ginjal. Beberapa parameter klinis yang relevan untuk pasien juga perlu dinilai seperti aktivitas sistemik LES (seperti skor SLEDAI/Systemic Lupus

Tabel 5. Terapi awal nefritis lupus kelas V murni.²¹⁻²³

KDIGO	Proteinuria derajat rendah	■ Blokade sistem renin angiotensin dan kontrol tekanan darah ■ Tata laksana immunosupresif dipandu oleh manifestasi ekstrarenal dari LES ■ <i>Hydroxychloroquine</i> (rekomendasi dosis awal 5 mg/kg/hari. Pada pasien dengan eGFR <30 ml/menit/1,73 m², dosisnya sebaiknya dikurangi $\geq 25\%$)
	Proteinuria rentang nefrotik	■ Blokade sistem renin angiotensin dan kontrol tekanan darah ■ Terapi immunosupresif kombinasi yakni <i>glucocorticoid</i> dengan salah satu obat lain (MPAA, <i>cyclophosphamide</i>, CNl, <i>rituximab</i> atau <i>azathioprine</i>) ■ <i>Hydroxychloroquine</i>
SLICC		■ MMF dengan target dosis 3 gram/hari selama 6 bulan dikombinasikan dengan <i>prednisone</i> oral 0,5 mg/kg/hari ■ CYC atau <i>calcineurin inhibitors</i> (<i>cyclosporine</i>, <i>tacrolimus</i>) atau <i>rituximab</i> direkomendasikan sebagai opsi alternatif atau pasien yang tidak respons terhadap terapi awal
IRA		MMF 2 gram/hari selama 6 bulan atau MPA dosis setara atau CYC 500 mg/2 minggu (6 kali) atau CYC 500-1.000 mg/m²/bulan IV (6 kali) dan ditambah <i>Prednisone</i> oral 0,5 mg/kg/hari selama 6 bulan

Tabel 6. Kriteria respons terhadap terapi nefritis lupus.²¹

Kriteria	Definisi
Respons penuh	■ Penurunan proteinuria sampai $< 0,5$ gram/gram (50 mg/mmol) yang diukur sebagai <i>protein-creatinine ratio</i> (PCR) dari pengumpulan urin 24 jam. ■ Stabilisasi atau perbaikan fungsi ginjal $\pm 10\%$-15% dari awal ■ Terjadi dalam 6-12 bulan dari awal terapi, tapi bisa memerlukan waktu lebih dari 12 bulan
Respons efektif pada fungsi primer ginjal	■ PCR sampai $\leq 0,7$ gram/gram (70 mg/mmol) ■ eGFR tidak memburuk lebih dari 20% dari nilai eGFR sebelum kekambuhan atau ≥ 60 mL/menit/1,73 m² ■ Tidak memerlukan terapi penyelamatan akibat kegagalan terapi
Respons parsial	■ Penurunan proteinuria sampai setidaknya 50% dan sampai <3 gram/gram (300 mg/mmol) diukur sebagai PCR dari pengumpulan urin 24 jam ■ Stabilisasi atau perbaikan fungsi ginjal $\pm 10\%$-15% dari nilai awal ■ Terjadi dalam 6-12 bulan dari awal terapi
Tidak ada respons ginjal	■ Gagal mencapai respons parsial atau penuh dalam 6-12 bulan setelah memulai terapi,



Erythematosus Disease Activity Index), tekanan darah, perbaikan edema, sedimen urin, perbaikan hemoglobin dan albumin serta parameter serologis, termasuk antibodi dsDNA dan komplemen serum. Saat ini, respons masih dinilai secara klinis, namun banyak data telah menunjukkan bahwa aktivitas lupus intrarenal yang persisten masih dapat dijumpai, meskipun eGFR membaik dan proteinuria menurun.^{21,24} Biopsi ginjal ulang dapat dipertimbangkan untuk memastikan respons ginjal, terutama sebelum membuat keputusan tata laksana pasien yang penting seperti penghentian obat imunosupresi. Manajemen holistik sebaiknya mencakup pertimbangan progresi PGK, tata laksana faktor risiko kardiovaskular, dan minimalisir efek samping jangka panjang yang mungkin terjadi.²¹

Strategi untuk menilai respons yang tidak adekuat yakni:

1. Periksa kepatuhan terapi.
2. Pastikan dosis obat imunosupresan memadai dengan memeriksa kadar obat dalam plasma jika mungkin
3. Biopsi ulang jika dicurigai kronisitas atau diagnosis lain (seperti mikroangiopati trombotik)
4. Pertimbangkan penggantian regimen terapi yang direkomendasikan jika masih terdapat penyakit aktif yang persisten
5. Pertimbangkan hal berikut untuk pasien yang refrakter terhadap regimen pengobatan lini pertama:
 - Penambahan *rituximab* atau terapi biologis lainnya
 - Terapi *cyclophosphamide* pulse intravena dengan durasi lebih lama
 - Ikut sertakan pasien pada uji klinis jika memenuhi kriteria²¹

Respons terapi masih sulit dinilai karena belum ada data memadai untuk membandingkan respons antar pasien, dan perlu adanya keseimbangan antara memberi waktu pada pasien untuk merespons terhadap terapi dan usaha untuk meminimalisir kerusakan nefron yang terus terjadi.

Pasien seharusnya menunjukkan perkembangan yang makin baik seiring waktu setelah diterapi. Jadi, tidak adanya perbaikan atau perburukan meskipun sudah diterapi selama 3-4 minggu merupakan respons tidak baik dan perlu dinilai penyebabnya

dan diintervensi sedini mungkin. Pasien yang memberikan respons suboptimal atau di bawah ekspektasi masih dapat diobservasi ketat. Evaluasi respons berdasarkan data disarankan setiap 2 bulan, jika ada perburukan perlu dievaluasi keparahan dan seberapa cepat perburukannya.²²

Kepatuhan berobat yang buruk merupakan salah satu faktor utama respons terapi yang tidak baik; prevalensinya dapat mencapai >60%, maka penting untuk menilai kepatuhan terapi secara berkala. Mengubah terapi obat imunosupresan oral ke *cyclophosphamide* intravena dapat dipertimbangkan jika kepatuhan terapi dicurigai buruk atau tidak diketahui.²¹

Tata Laksana NL relaps

Kekambuhan NL umum terjadi, dan kekambuhan merupakan prediktor penting terhadap fungsi ginjal buruk dalam jangka panjang. Kegagalan mencapai remisi penuh meningkatkan risiko kekambuhan. Persentase kekambuhan pasien remisi penuh adalah 39%, sedangkan remisi parsial mencapai 64%. Waktu terjadinya kekambuhan setelah respons penuh adalah 36 bulan, sedangkan respons parsial hanya 18 bulan.²¹

Setelah remisi parsial atau penuh tercapai, kekambuhan NL sebaiknya diterapi dengan terapi awal yang sama saat mencapai respons awal, atau diberi terapi alternatif yang direkomendasikan. Belum ada bahasan khusus terapi NL jika kambuh, namun dianggap tidak ada perbedaan signifikan antara kekambuhan NL dan NL baru yang aktif sehingga terapi awalnya tetap sama.²¹

Jika pasien telah diberi *cyclophosphamide* awalnya, perlu dihitung paparan selama hidupnya. Kegagalan ovarium dikaitkan dengan usia, cadangan oosit dan dosis kumulatif *cyclophosphamide*; amenorea berkelanjutan terjadi pada 50% pasien berusia >32 tahun dengan paparan kumulatif sebesar 8 gram/m². Risiko keganasan di meningkat setelah total paparan mencapai 36 gram, jadi sebaiknya dihindari.²¹

Jika kekambuhan terjadi selama hamil, pilihan terapi lebih terbatas pada agen yang tidak teratogenik, seperti *azathioprine*, CNI, dan *hydroxychloroquine*. Preferensi terapi pasien, toleransi pasien terhadap terapi serta

kepatuhan pasien terhadap terapi juga harus dipertimbangkan.²¹

Aktivitas penyakit harus dipastikan, karena proteinuria bisa terjadi akibat PGK-nya, bukan dari kekambuhan NLnya. Kriteria klinis yang serupa digunakan untuk diagnosis NL yang baru dan untuk diagnosis NL yang kambuh, kecuali biopsi ginjal. Dengan demikian, kekambuhan NL dianggap terjadi jika proteinuria naik di atas nilai tertentu, dengan atau tanpa sedimen aktif ataupun penurunan fungsi ginjal. Tanpa histologi, terkadang sulit untuk menentukan apakah perubahan proteinuria tersebut akibat kerusakan ginjal dari inflamasi aktif atau merupakan kelanjutan dari kerusakan kronis selama kekambuhan sebelumnya, karena temuan klinis dan temuan histologi sering tidak sesuai. Tempo dan keparahan dari perubahan proteinuria dapat membantu, perubahan besar biasanya mencerminkan penyakit aktif. Serologi LES (seperti komplemen, anti-dsDNA) dapat mendukung diagnosis NL kambuh namun perlu dibandingkan dengan tren serologis sebelumnya. Perubahan normal menjadi abnormal lebih memiliki arti dibandingkan nilai yang selalu normal atau selalu abnormal.²¹

Mengingat risiko terapi imunosupresi, jika diagnosis kekambuhan NL masih tetap diragukan, biopsi ginjal ulang untuk menilai apakah penyakit aktif atau kerusakan kronis dapat membantu mengambil keputusan terapi. Kekambuhan NL mungkin dapat dicegah dengan peningkatan dosis obat imunosupresan, namun masih perlu data lanjutan sebelum terapi tersebut dapat direkomendasikan.²¹

SIMPULAN

Nefritis lupus (NL) merupakan salah satu komplikasi yang umum pada pasien lupus. Pasien dengan tanda, gejala, atau hasil pemeriksaan penunjang yang mengarah pada gangguan ginjal perlu dipertimbangkan untuk menjalani biopsi ginjal agar mendapatkan tata laksana sedini mungkin.



DAFTAR PUSTAKA

1. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis: Clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology*. 2020;59(Suppl._5):v39–51. DOI:10.1093/rheumatology/keaa381.
2. Mahajan A, Amelio J, Gairy K, Kaur G, Levy RA, Roth D, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: A pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus*. 2020;29(9):1011–20. DOI:10.1177/0961203320932219.
3. Renaudineau Y, Brooks W, Belliere J. Lupus nephritis risk factors and biomarkers: An update. *Int J Mol Sci*. 2023;24:14526. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241914526>
4. Musa R, Brent LH, Qurie A. Lupus nephritis. *StatPearls* [Internet]. 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499817/>.
5. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on lupus nephritis: Core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. 2020;76(2):265–81. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017. PMID: 32220510.
6. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, Bae SC, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: Results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(2):252–62. DOI: 10.1093/rheumatology/kev311. PMID: 26342222; PMCID: PMC4939728.
7. Hamijoyo L, Candrianita S, Rahmadi AR, Dewi S, Darmawan G, Suryajaya BS, et al. The clinical characteristics of systemic lupus erythematosus patients in Indonesia: A cohort registry from an Indonesia-based tertiary referral hospital. *Lupus* 2019;28(13):1604–9. DOI: 10.1177/0961203319878499. PMID: 31566078.
8. Anders HJ, Rovin B. A pathophysiology-based approach to the diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Kidney Internat*. 2016;90(3):493–501. DOI:10.1016/j.kint.2016.05.017.
9. Chung SA, Brown EE, Williams AH, Ramos PS, Berthier CC, Bhargale T, et al. Lupus nephritis susceptibility loci in women with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol: JASN*. 2014;25(12):2859. DOI: 10.1681/ASN.2013050446.
10. Anders HJ, Fogo AB. Immunopathology of lupus nephritis. *Seminars in Immunopathol*. 2014;36:443–59. DOI: 10.1007/s00281-013-0413-5.
11. Lech M, Anders HJ. The pathogenesis of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(9):1357–66. DOI: 10.1681/ASN.2013010026. PMID: 23929771; PMCID: PMC3752952.
12. Freedman BI, Langefeld CD, Andringa KK, Croker JA, Williams AH, Garner NE, et al. End-stage renal disease in African Americans with lupus nephritis is associated with APOL1. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):390–6. DOI: 10.1002/art.38220.
13. Chang A, Henderson SG, Brandt D, Liu N, Guttikonda R, Hsieh C, et al. In situ B cell-mediated immune responses and tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis. *J Immunol*. 2011;186(3):1849–60. DOI: 10.4049/jimmunol.1001983.
14. Weening JJ, D'agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Internat*. 2004;65(2):521–30. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x.
15. Kurts C, Panzer U, Anders HJ, Rees AJ. The immune system and kidney disease: Basic concepts and clinical implications. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(10):738–53. DOI: 10.1038/nri3523.
16. Anders HJ, Weening JJ. Kidney disease in lupus is not always 'lupus nephritis'. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(2):1–2. DOI: 10.1186/ar4166.
17. Massicotte-Azarniouch D, Kotzen E, Todd S, Hu Y, Hogan SL, Jain K. Kidney thrombotic microangiopathy in lupus nephritis: Impact on treatment and prognosis. *Lupus* 2022;31(10):1175–85. DOI: 10.1177/09612033221106301. PMID: 35650019; PMCID: PMC9449430.
18. Song D, Wu LH, Wang FM, Yang XW, Zhu D, Chen M, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):1–2. DOI: 10.1186/ar4142.
19. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018;93(4):789–96. DOI: 10.1016/j.kint.2017.11.023. PMID: 29459092.
20. Austin III HA, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney international*. 1984;25(4):689–95.
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lupus Nephritis Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of lupus nephritis. *Kidney Int*. 2024;105(1S):S1–S69. DOI: 10.1016/j.kint.2023.09.002. PMID: 38182286.
22. Sumariyono. *Diagnosis dan pengelolaan lupus eritematosus sistemik*. Jakarta: Perhimpunan Rheumatologi Indonesia; 2019.
23. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, Brown S, Bruce IN, D'Cruz D, et al; British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. The British Society for rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(1):e1–e45. DOI: 10.1093/rheumatology/kex286. PMID: 29029350.
24. De Rosa M, Azzato F, Toblli JE, De Rosa G, Fuentes F, Nagaraja HN, et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney Int*. 2018;94:788–94. DOI: 10.1016/j.kint.2018.05.021.