



Diagnosis dan Tata Laksana Nefritis Lupus

Maia Thalia Gianı,¹ Muhammad Raditia Septian²

¹Instalasi Gawat Darurat, Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Karanganyar, Karanganyar,

²Instalasi Gawat Darurat, Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Surakarta, Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia

ABSTRAK

Nefritis lupus merupakan salah satu manifestasi lupus eritematosus sistemik dengan morbiditas dan mortalitas tinggi. Penegakan diagnosis menjadi salah satu tantangan dalam praktik kedokteran sehari-hari. Tata laksana dini dapat memperbaiki kelangsungan serta kualitas hidup pasien.

Kata kunci: Diagnosis, lupus eritematosus sistemik, nefritis lupus, tata laksana

ABSTRACT

Lupus nephritis is one of manifestations of systemic lupus erythematosus with high morbidity and mortality. Diagnosis of lupus nephritis may be challenging in daily medical practice. Early initiation of treatment can improve patient survival and quality of life. **Maia Thalia Gianı, Muhammad Raditia Septian. Diagnosis and Management of Lupus Nephritis.**

Keywords: Diagnosis, lupus nephritis, systemic lupus erythematosus, treatment



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

PENDAHULUAN

Nefritis lupus merupakan salah satu manifestasi penyakit lupus eritematosus sistemik (LES) dengan morbiditas dan mortalitas tinggi. Hampir 50% kasus LES disertai keterlibatan ginjal, 10% kasus berlanjut menjadi penyakit ginjal tahap akhir (PGTA).¹ Nefritis lupus termasuk salah satu bentuk glomerulonefritis yang disebabkan oleh proses autoimun, kondisi yang merupakan dasar patofisiologi LES. Mayoritas pasien LES akan mengalami keterlibatan organ ginjal dalam lima tahun perjalanan penyakitnya, pada beberapa kasus nefritis muncul sebagai gejala awal LES.^{1,2} Meskipun pemahaman dasar patogenesis serta manajemen LES sudah jauh lebih baik, angka kesakitan dan kematian nefritis lupus masih meningkat tiap tahunnya; masih terbatasnya sarana dan prasarana pemeriksaan serta kurangnya pengetahuan dan wawasan masyarakat masih menjadi hambatan dalam memberikan tata laksana lebih dini. Artikel ini bertujuan untuk memberikan informasi terbaru dan ringkas terkait diagnosis dan tata laksana nefritis lupus.

Epidemiologi

Beberapa studi epidemiologi menggunakan

kriteria diagnosis dan populasi yang bervariasi. Secara umum, World Health Organization (WHO) mencatat sebanyak 5 juta penduduk dunia menderita LES, prevalensi LES rata-rata, yaitu 8–180 kasus per 100.000 orang. Prevalensi di Asia, Australia, dan Amerika lebih tinggi dibandingkan di Eropa dan Afrika. LES dominan didapatkan pada wanita, terutama wanita usia produktif, dibandingkan pria dengan rentang rasio 6,1–13,31.^{3–5} Namun, studi kohort justru mendapatkan kejadian nefritis lupus sedikit lebih dominan pada pasien pria dibandingkan wanita (1,7:1).⁶ Berdasarkan

usia, nefritis lupus lebih sering terjadi pada kasus LES onset juvenil dibandingkan LES onset usia dewasa (50%–82% vs. 34%–53%). Selanjutnya, berdasarkan ras, risiko nefritis lupus didapatkan pada pasien LES dengan ras Afrika-Amerika (34%–51%), Asia (33%–82%), dan Hispanik (31%–49%).^{6–8}

Pada tahun 2016, sebanyak 0,5% dari total populasi di Indonesia menderita LES.⁹ Angka tersebut mungkin terlihat kecil dan tidak terlalu serius jika dibandingkan dengan jumlah kasus penyakit tidak menular (PTM)

Tabel 1. Manifestasi klinis nefritis lupus.¹⁴

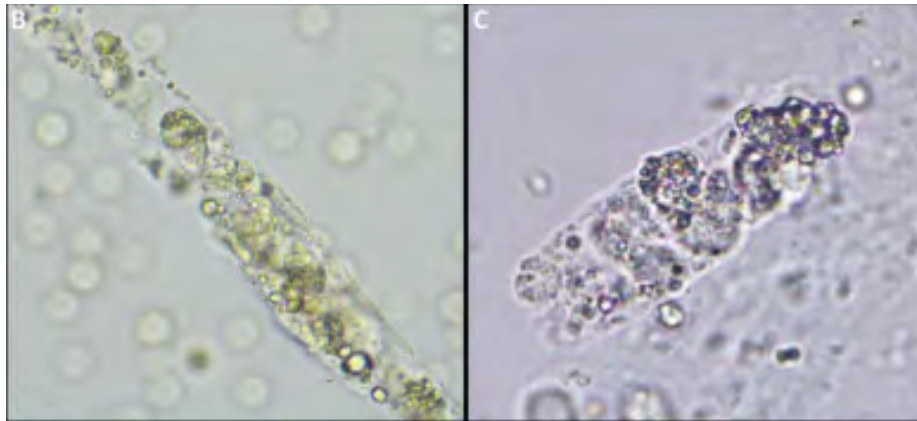
Manifestasi Klinis	Prevalensi (%)
Proteinuria	100
Sindrom nefrotik	50
Hematuria mikroskopis	80
Hematuria makroskopis	<5
Eritrosit dalam urin	30
Silinder seluler urin lain	30
Hipertensi	30
Insufisiensi renal	60
Penurunan fungsi ginjal yang drastis	15
Abnormalitas tubuler	70

Alamat Korespondensi email: maiafgiani@gmail.com



lain di Indonesia. Namun, data menunjukkan tren kasus LES kian meningkat tiap tahun, rerata insiden kasus baru meningkat 10,5% pada tahun 2016. Peningkatan insiden kasus tersebut, diikuti dengan meningkatnya angka

mortalitas LES hingga mencapai 25%.⁹ Selain itu, diperkirakan masih banyak kejadian LES yang belum dilaporkan atau bahkan belum terdiagnosis, terutama di fasilitas kesehatan dengan sarana pelayanan terbatas.



Gambar 1. (A) Silinder eritrosit; (B) Silinder leukosit.¹⁴

Tabel 2. Klasifikasi nefritis lupus berdasarkan hasil biopsi ginjal.²¹

Kelas ISN/RPS	Deskripsi	Temuan Histologi	Temuan Klinis
1	Nefritis lupus mesangial minimal	Glomerulus normal dengan mikroskop cahaya; Terlihat deposit imun mesangial dengan imunofluoresen	Belum ditemukan kelainan klinis
2	Nefritis lupus mesangial proliferaif	Hiperseluleritas mesangial murni atau ekspansi matriks mesangial dengan mikroskop cahaya disertai deposit imun mesangial Beberapa deposit subepitel terisolasi dari imunofluoresen/mikroskop elektron, namun tidak dengan mikroskop cahaya	Hematuria, proteinuria ringan; belum ada insufisiensi ginjal
3	Nefritis lupus fokal	Glomerulonefritis endo- atau ekstrakapiler fokal, segmental atau global aktif atau tidak aktif melibatkan <50% glomerulus	Hematuria dan protein sering ditemukan; dapat ditemukan insufisiensi ginjal dan sindrom nefrotik
4	Nefritis lupus difus	Glomerulonefritis endo- atau ekstrakapiler fokal, segmental atau global aktif atau tidak aktif melibatkan ≥50% glomerulus, khususnya dengan deposit imun subendotel difus, dengan/tanpa perubahan mesangial	Hematuria dan protein sering ditemukan; dapat ditemukan insufisiensi ginjal dan sindrom nefrotik
5	Nefritis lupus membranosa	Deposit imun subepitel segmental atau global atau sekuele morfologisnya tampak dengan mikroskop cahaya dan imunofluoresen/mikroskop elektron, dengan/tanpa perubahan mesangial Dapat terjadi bersama dengan nefritis lupus kelas 3 atau 4	Proteinuria masif; mungkin ada hematuria; biasanya tidak tampak insufisiensi ginjal

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Penyakit lupus sistemik adalah suatu kondisi autoimun, umumnya akibat predisposisi genetik tertentu; terjadi hilangnya toleransi terhadap antigen nuklear endogen, sehingga mencetuskan reaksi autoantibodi.¹⁰ *Genome-wide association studies* (GWAS) mengidentifikasi beberapa gen dominan yang berperan dalam patogenesis LES dan nefritis, yaitu *human leukocyte antigen* (HLA), Apolipoprotein L1, STAT4, dan gen sel B (BLK).¹¹ Variasi genetik ini dipengaruhi oleh berbagai faktor termasuk ras dan etnik, herediter, serta paparan eksternal.¹²

Respons imunitas bawaan dan adaptif abnormal merupakan mekanisme dasar terjadinya LES, termasuk nefritis lupus.¹¹ Respons abnormal yang terjadi yakni tubuh menghasilkan autoantibodi terhadap autoantigen yang dihasilkan baik oleh sel ekstrarenal maupun intrarenal lalu mengakibatkan formasi kompleks imun yang terakumulasi di berbagai jaringan dan organ, termasuk glomerulus ginjal.¹³ Aktivitas autoimun yang berlebih di ginjal terjadi jika autoantibodi menarget antigen intrinsik di glomerulus, seperti *annexin 2* dan kromatin. Kompleks imun intraglomerular ini selanjutnya mengaktifasi faktor komplemen serta alur alternatif pro-inflamasi lain di intrarenal.^{13,14}

Selanjutnya, sel plasma interstitial (sel B dan sel T), yang direkrut oleh sitokin proinflamasi (IFN- α dan *Toll-like receptors/TLRs*), mendukung pembentukan deposit kompleks imun lanjutan di tubulointerstitial ginjal. Autoreaktivasi dan autodiferensiasi sel plasma seharusnya diatur oleh kehadiran sel T regulator, namun pada LES fungsi sel tersebut mengalami defek. Selain itu, peran leukosit serta mediator anti-inflamasi untuk membersihkan kompleks imun beserta debris juga ikut terganggu. Hal ini disebabkan oleh menurunnya afinitas reseptor Fc γ serta adanya autoantibodi C1q dan C3b. Sebaliknya, kompleks autoimun ini mempromosikan aktivasi leukosit, terutama neutrofil, serta makrofag yang kemudian mencederai ginjal secara langsung melalui pelepasan radikal bebas dan enzim proteolitik. Selain itu, neutrofil akan membentuk *neutrophil extracellular traps* (NET) yang pada LES berperan sebagai antigen nuklear, memicu produksi autoantibodi secara terus-menerus. Beberapa jalur sinyal proinflamasi lain juga ikut teraktivasi, sehingga



memperberat kondisi kerusakan ginjal yang progresif. Kondisi inflamasi ini mengakibatkan kerusakan endotel dan sel tubulointerstisial, atrofi vaskular, nekrosis sel ginjal, serta pembentukan fibrosis ginjal yang berujung dengan kerusakan ginjal ireversibel.^{10,12}

DIAGNOSIS

Penegakan diagnosis nefritis lupus stadium

awal biasanya sulit, pasien umumnya asimtomatis dan keluhan baru muncul saat stadium lanjut. Selain itu, LES merupakan penyakit autoimun sistemik, keluhan sangat bervariasi dan cenderung atipikal, sehingga mengaburkan keadaan penyakit yang sebetulnya sedang berlangsung. Anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan penunjang adalah kunci diagnosis LES dengan

nefritis.

Sistem skoring LES juga telah dikeluarkan oleh Systemic Lupus International Collaborating Clinic Criteria (SLICC) tahun 2012 dan European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) tahun 2019 dalam rangka memudahkan penapisan LES.¹⁵

Manifestasi Klinis

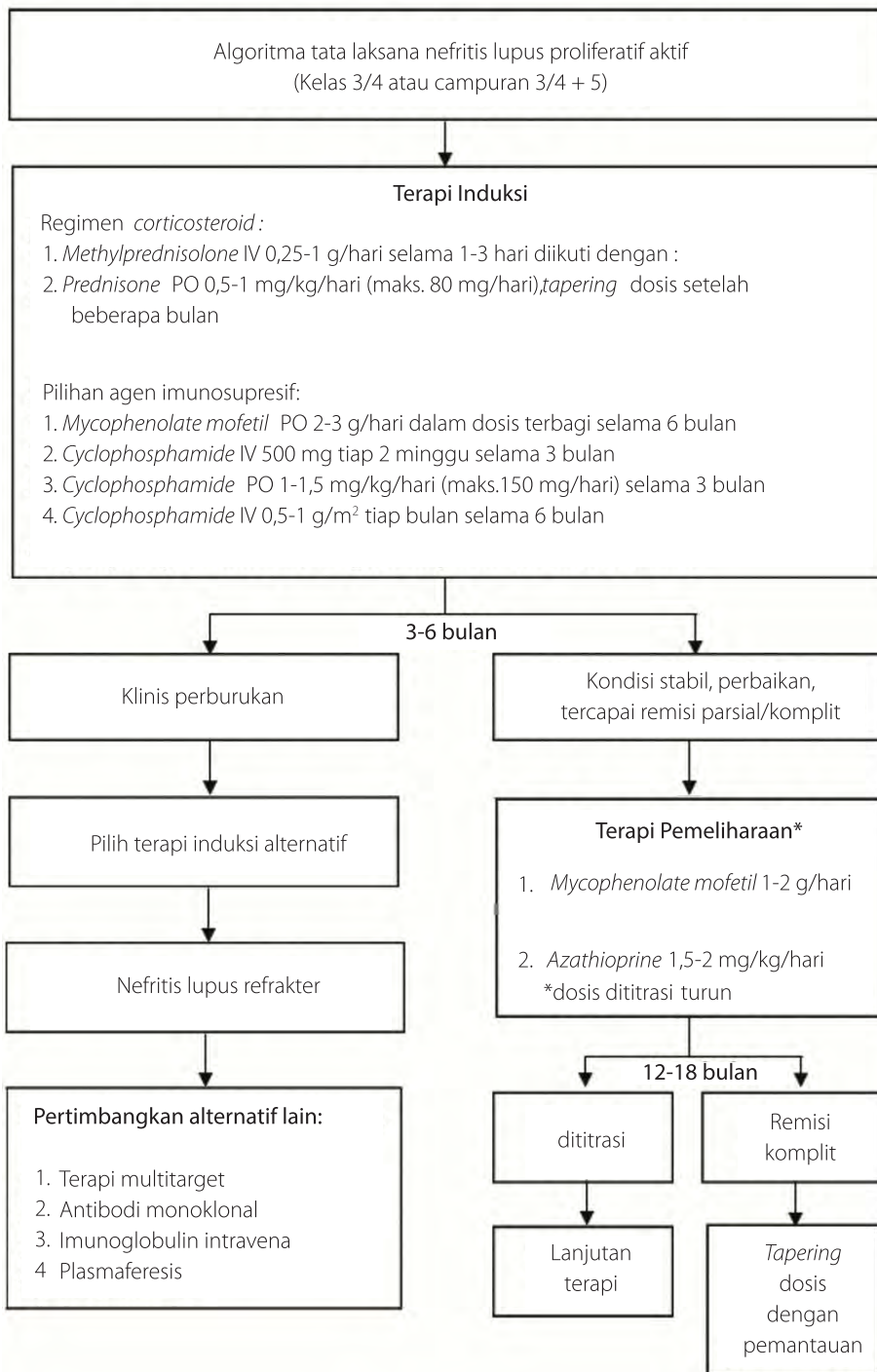
Gejala dan tanda nefritis lupus sering tidak ditemukan saat pemeriksaan pertama; saat itu pasien dalam kondisi "silent lupus nephritis", klinisi harus teliti untuk menemukan manifestasi ekstrarenal LES.

Beberapa gejala dan tanda tipikal lupus, yaitu adanya demam subfebris kronis, ruam (malar atau diskoid), ulkus mulut berulang biasanya tidak nyeri, nyeri sendi multipel (poliartritis), malaise, nyeri dada, serta gangguan neurologis. Manifestasi ini biasanya berlangsung lama dan hilang timbul.^{13,14} Gejala dan tanda gangguan ginjal umumnya timbul pada tahap penyakit ginjal kronik stadium akhir, yaitu sindrom nefrotik berupa hipertensi, edema periorbital dan ekstremitas, buang air kecil berbusa atau "foamy urine" (Tabel 1).¹⁶ Pada penyakit ginjal tahap akhir (PGTA), mungkin terjadi dekompensasi jantung yang mengakibatkan edema paru. Oleh karena itu, pada pasien LES, evaluasi fungsi ginjal perlu dilakukan paling sedikit tiap tahun untuk deteksi nefritis lupus lebih awal.^{17,18}

PEMERIKSAAN PENUNJANG

Darah dan Urin

Kondisi nefritis lupus paling sering ditemukan dari hasil pemeriksaan darah dan urin. Pada pemeriksaan darah akan didapatkan peningkatan kadar kreatinin, LED, dan hipoalbuminemia. Selanjutnya, pemeriksaan dipstick urine akan mendapatkan proteinuria. Jika proteinuria positif, perlu diperiksa protein urin kuantitatif selama 24 jam atau urine-creatinine protein ratio (UPCR).¹⁶ Proteinuria masif (> 3.500 mg/24 jam) ditemukan pada lebih dari 50% kasus nefritis lupus. Silinder eritrosit dan silinder leukosit kadang bisa ditemukan pada pemeriksaan mikroskopis urin, mengindikasikan inflamasi intrarenal.¹⁴ Pemeriksaan lebih spesifik yaitu antibodi antifosfolipid, antinuclear antibody (ANA), protein komplemen, antibodi anti-dsDNA dan antibodi anti-Smith, juga penting untuk



Gambar 2. Algoritma tata laksana nefritis lupus.^{14,23}



konfirmasi diagnosis LES.¹⁵

Biopsi Ginjal

Standar baku emas diagnosis nefritis lupus adalah biopsi ginjal. Pemeriksaan ini disarankan jika ada indikasi, yaitu hasil pemeriksaan ekskresi protein urin >500–1.000 mg/hari, karena hasil pemeriksaan tersebut berkorelasi dengan inflamasi ginjal yang signifikan terutama pada episode awal nefritis lupus.^{14,19} Manfaat lain biopsi ginjal yaitu dapat mengeliminasi kondisi menyerupai nefritis lupus, seperti nefropati IgA, nefropati diabetik, nefrosklerosis hipertensif, dan penyakit membran basalis.²⁰ Selain itu, hasil histopatologi dari sampel biopsi ginjal juga sebagai penentu kriteria kelas diagnosis nefritis lupus. International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) telah membuat sistem klasifikasi yang berguna untuk rencana tata laksana serta prognosis (Tabel 2).

Setelah satu tahun pasca-inisiasi terapi, dapat terjadi kondisi proteinuria persisten (proteinuria >700–800 g/hari) atau penurunan

fungsi ginjal menetap meskipun dengan pengobatan adekuat (nefritis lupus refrakter). Pada kondisi demikian, dapat dilakukan re-evaluasi biopsi ginjal serta perlu dipikirkan kembali faktor penyebab lain seperti kepatuhan minum obat, hipertensi tidak terkontrol, trombosis vena pada ginjal, atau efek samping nefrotoksik obat.^{8,22} Kelemahan biopsi ginjal, yaitu prosedur bersifat invasif serta membutuhkan biaya besar karena terdiri dari pemeriksaan mikroskopis cahaya, imunofluoresensi, dan mikroskop elektron; pemeriksaan ini belum rutin dilakukan terutama di Indonesia.

TATA LAKSANA

Pada dasarnya, tujuan utama penatalaksanaan pasien LES dengan nefritis yaitu mencegah progresivitas kerusakan ginjal melalui kontrol terhadap proses inflamasi ginjal, meminimalkan kejadian *flare*, serta mencegah efek samping nefrotoksik terapi. Strategi pengobatan nefritis lupus yang ideal dipertimbangkan berdasarkan kondisi klinis, hasil pemeriksaan penunjang, serta klasifikasi biopsi ginjal.

Pada fase proliferasi, kelas 3 dan 4, manifestasi ginjal mulai tampak signifikan. Hal tersebut mengindikasikan adanya inflamasi berat pada ginjal akibat akumulasi kompleks autoantibodi, sehingga pemberian agen anti-inflamasi serta immunosupresif merupakan pilar utama terapi. Terdapat dua fase terapi yaitu fase induksi dan fase pemeliharaan. Berdasarkan pedoman tata laksana dari EULAR/ACR, *corticosteroid* tunggal atau dengan kombinasi agen immunosupresif (*cyclophosphamide*, *azathioprine*, atau *mycophenolate mofetil*) direkomendasikan sebagai terapi induksi (Gambar 2).¹⁵ Selain itu, penghambat *calcineurin*, *tacrolimus*, pada beberapa uji klinis terbukti memiliki efikasi baik. Kontrol tekanan darah serta memperbaiki profil lipid dengan obat-obatan anti-hipertensi (ACE-I atau ARB) serta diet rendah lemak-rendah garam juga penting untuk mencegah progresivitas kerusakan ginjal.

Terapi induksi ini biasanya berlangsung selama 3–6 bulan, selanjutnya kondisi klinis serta pemeriksaan fungsi ginjal dievaluasi untuk menentukan kriteria respons terapi dan dilanjutkan dengan terapi pemeliharaan (Tabel 3).¹⁴ Indonesian Rheumatology Association (IRA) (2019) juga telah mengeluarkan pedoman diagnosis dan tata laksana nefritis lupus berdasarkan kelas biopsi ginjal.¹⁶

Tantangan lain dalam penatalaksanaan nefritis lupus, yaitu studi durasi terapi pemeliharaan masih terbatas; penelitian menemukan hasil yang diskordan antara serial biopsi ginjal dan tampilan klinis pasien.²⁴ Bahkan, setelah bertahun-tahun pemberian terapi immunosupresif, aktivitas inflamasi secara histologis masih ditemukan pada 20% pasien dengan remisi klinis menetap.²⁴ Selain itu, meskipun terapi induksi dan pemeliharaan terbukti meningkatkan *5-year survival rate* hingga 80%, respons terapi sempurna hanya ditemukan pada 10–40% kasus, serta sebanyak 30% pasien yang awalnya memperoleh remisi sempurna, pada akhirnya berlanjut ke kondisi PGTA.²⁵

Pasien nefritis lupus biasanya akan mengonsumsi *corticosteroid* dan agen immunosupresif dalam jangka panjang untuk mencegah kekambuhan. Efek samping seperti risiko infeksi, osteoporosis, sindrom *Cushing*, katarak, depresi dapat memperburuk kondisi

Tabel 3. Kriteria respons klinis berdasarkan pedoman terkini.¹⁴

Pedoman	Respons Komplit	Respons Parsial	Tidak Respons
KDIGO	Penurunan UPCR ≤ 50 mg/mmol; kreatinin serum kembali ke nilai awal	Penurunan UPCR >50%; apabila terdapat proteinuria nefrotik, maka penurunan < 300 mg/mmol; nilai kreatinin serum stabil atau membaik (±25%), tetapi tidak sampai normal	Gagal mencapai remisi komplit atau parsial
ACR	UPCR ≤ 20 mg/mmol; kreatinin normal, atau perbaikan LFG 25% dari nilai sebelumnya; sedimen urin inaktif	UPCR 20-200 mg/mmol; LFG kembali ke nilai awal atau meningkat 25% dari <i>flare</i> ; sedimen urin inaktif	Tidak ada perubahan atau memburuknya proteinuria; penurunan LFG ≥ 25%; sedimen urin aktif
EULAR/ERA-EDTA	UPCR ≤ 50 mg/mmol; LFG tidak meningkat 10% dari batas normal sebelumnya	Penurunan UPCR >50%; LFG hampir normal (peningkatan <10% dari nilai normal) dalam 12 bulan terapi	Proteinuria menurun <50% atau persisten proteinuria; LFG abnormal (turun >10% dari nilai awal)
Dutch SLE Working Group	Proteinuria < 500 mg/hari; kreatinin serum dalam 25% dari nilai awal sebelum <i>flare</i>	Proteinuria menurun >50% hingga <3.000 mg/24 jam; kreatinin serum meningkat 25% dari nilai awal dalam 6-12 bulan terapi	Proteinuria persisten dengan penurunan <50% atau persisten >3.000 mg/24 jam setelah 6-12 bulan; peningkatan kreatinin serum dua kali lipat dalam 2 bulan terapi induksi

UPCR: urine protein-creatinine ratio; LFG: laju filtrasi glomerulus



serta menurunkan kualitas hidup pasien. Efek samping tersebut perlu dicegah melalui edukasi terkait tata laksana dan rencana tindak lanjut terhadap pasien. Selanjutnya juga dibutuhkan peran keluarga agar selalu memberikan dukungan psikologis bagi pasien.

Saat ini target terapi alternatif banyak diteliti, agen spesifik berperan dalam kaskade inflamasi yang mendasari patogenesis nefritis lupus pada tingkatan molekuler.¹⁴ Beberapa di antaranya yaitu antibodi anti-interferon alfa (IFN- α),²⁶ antibodi anti-BLYS,²⁷ modulator kostimulasi selektif (*abatecept* dan *atacicept*),²⁸ penghambat tirosin kinase dan penghambat imunoproteasom.²⁹ Sebagian agen tersebut menunjukkan potensi memperbaiki status inflamasi nefritis lupus, beberapa pengobatan tersebut masih dalam tahap uji klinis.

Pada kasus kerusakan ginjal tahap akhir,

akan dibutuhkan terapi pengganti ginjal, yaitu dialisis atau transplantasi ginjal. Dialisis ataupun transplantasi ginjal dapat meningkatkan *5-year survival rate* pada pasien nefritis lupus hingga 60%-70%. Namun, apabila sudah berada pada kondisi PGTA, strategi penatalaksanaan akan jauh lebih kompleks serta komplikasi dapat lebih berat, karena kerusakan ginjal sudah ireversibel.³⁰

Selain terapi medikamentosa, juga perlu aktivitas fisik intensitas ringan-sedang, nutrisi seimbang, hindari rokok dan paparan sinar matahari berlebih. Khusus bagi pasien wanita hamil atau program hamil, penggunaan obat-obatan serta metode kontrasepsi sebaiknya dikonsultasikan terlebih dahulu.

Saat ini belum ada prediktor pasti prognosis pasien nefritis lupus. Penilaian klinis, laboratorium, dan histopatologi merupakan parameter yang paling sering digunakan

dalam penelitian-penelitian.³¹ Berdasarkan sebuah ulasan sistematis, faktor penentu prognosis utama respons terapi nefritis lupus saat ini adalah kreatinin serum, LFG, titer anti-C1q, dan antibodi anti-dsDNA.³² Sebanyak 10%-30% pasien nefritis lupus akan mengalami penyakit ginjal kronik dengan angka mortalitas 10%-20% dalam 10 tahun.²

SIMPULAN

Diagnosis nefritis lupus pada pasien LES masih menjadi tantangan meskipun telah tersedia beragam modalitas pemeriksaan. Keterlambatan diagnosis nefritis lupus dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Berbagai uji klinis dan penelitian terkait target pengobatan yang lebih spesifik diharapkan dapat meningkatkan luaran klinis pasien nefritis lupus. Pemantauan intensif serta evaluasi rutin saat ini masih merupakan kunci pencegahan progresivitas kerusakan ginjal pada nefritis lupus.

DAFTAR PUSTAKA

1. McClure M, Jones R. Update on lupus nephritis for GPs. *Lupus* 2018;27(1_suppl):11-4.
2. Morales E, Galindo M, Trujillo H, Praga M. Update on lupus nephritis: Looking for a new vision. *Nephron*. 2021;145(1):1-13.
3. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(11):1945-61.
4. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: An update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):144-50.
5. Drenkard C, Lim SS. Update on lupus epidemiology: Advancing health disparities research through the study of minority populations. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(6):689-96.
6. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: Results from an international inception cohort study. *Rheumatology* 2016;55(2):252-62.
7. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcón GS, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):753-63.
8. Anders HJ, Saxena R, Zhao M hui, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Prim [Internet]*. 2020;6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0141-9>
9. Kementerian Kesehatan RI. Infodatin Lupus di Indonesia. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI; 2017. p. 8.
10. Mohan C, Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol [Internet]*. 2015;11(6):329-41. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrneph.2015.33>. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2015.33>
11. Iwamoto T, Niewold TB. Genetics of human lupus nephritis. *Clin Immunol*. 2017;185:32-9.
12. Obrîșcă B, Sorohan B, Tuță L, Ismail G. Advances in lupus nephritis pathogenesis: From bench to bedside. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3766.
13. Schwartz N, Goilav B, Putterman C. The pathogenesis, diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(5):502-9.
14. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on lupus nephritis: Core curriculum 2020. *Am J Kidney Dis [Internet]*. 2020;76(2):265-81. Available from: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(19\)31170-9/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(19)31170-9/fulltext). <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.10.017>
15. Waage, et al. *Eular/Acr 2019. Physiol Behav*. 2017;176(1):139-48.
16. Perhimpunan Reumatologi Indonesia [Internet]. 2019. Available from: https://reumatologi.or.id/wp-content/uploads/2020/10/Diagnosis_dan_pengelolaan_SLE.pdf
17. Dooley MA. Clinical and epidemiologic features of lupus nephritis. Wallace DJ, Hahn BH, Dubois' *Lupus erythematosus and related syndromes*. Philadelphia. PA: Elsevier Saunders; 2013.
18. Anders HJ, Rovin B. A pathophysiology-based approach to the diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Kidney Int [Internet]*. 2016;90(3):493-501. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27378475/>. doi: 10.1016/j.kint.2016.05.017.
19. Stokes MB, D'Agati VD. Classification of lupus nephritis; Time for a change? *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26(5):323-9.
20. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1771-82.
21. Weening JJ, D'agati VD, Schwartz MM, Seshan S V, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004;65(2):521-30.



22. Mok CC. Understanding lupus nephritis: Diagnosis, management, and treatment options. *Int J Womens Health*. 2012;4:213.
23. Dall'Èra M. Treatment of lupus nephritis: Current paradigms and emerging strategies. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(3):241–7.
24. Alvarado AS, Malvar A, Lococo B, Alberton V, Toniolo F, Nagaraja HN, et al. The value of repeat kidney biopsy in quiescent Argentinian lupus nephritis patients. *Lupus* 2014;23(8):840–7.
25. Costenbader KH, Desai A, Alarcón GS, Hiraki LT, Shaykevich T, Brookhart MA, et al. Trends in the incidence, demographics, and outcomes of end-stage renal disease due to lupus nephritis in the US from 1995 to 2006. *Arthritis Rheum*. 2011;63(6):1681–8.
26. Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Furie R, Kalunian K, Illei GG, et al. Sifalimumab, an anti-interferon- α monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(11):1909–16.
27. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, D'Cruz DP, Askanase A, Roth DA, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: Results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus* 2013;22(1):63–72.
28. Furie R, Nicholls K, Cheng T, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen S, et al. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: A twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(2):379–89.
29. Zhen Y, Lee IJ, Finkelman FD, Shao WH. Targeted inhibition of Axl receptor tyrosine kinase ameliorates anti-GBM-induced lupus-like nephritis. *J Autoimmun*. 2018;93:37–44.
30. Gołębiewska J, Dębska-Ślizień A, Bułło-Piontecka B, Rutkowski B. Outcomes in renal transplant recipients with lupus nephritis—A single-center experience and review of the literature. *Transplantation proceedings*. Elsevier; 2016. p. 1489–93.
31. Parodis I, Tamirou F, Houssiau FA. Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. *Lupus Sci Med*. 2020;7(1):1–6.
32. Rodríguez-Almaraz E, Gutiérrez-Solís E, Rabadán E, Rodríguez P, Carmona L, Morales E, et al. Something new about prognostic factors for lupus nephritis? A systematic review. *Lupus* 2021;30(14):2256–67.