



## Digital Receipt

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: Maria Caecilia Nanny Setiawati  
Assignment title: PENELITIAN  
Submission title: MODUL KONSELING FARMASIS TENTANG SLE (SYSTEMIC LUP...  
File name: naskah\_buku\_for\_turnitin.docx  
File size: 360.15K  
Page count: 82  
Word count: 12,873  
Character count: 86,039  
Submission date: 23-May-2023 10:49AM (UTC+0700)  
Submission ID: 2099771735

MODUL KONSELING FARMASIS  
tentang SLE  
(SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS)

# MODUL KONSELING FARMASIS TENTANG SLE (SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS)

*by* Maria Caecilia Nanny Setiawati

---

**Submission date:** 23-May-2023 10:49AM (UTC+0700)

**Submission ID:** 2099771735

**File name:** naskah\_buku\_for\_turnitin.docx (360.15K)

**Word count:** 12873

**Character count:** 86039

**MODUL KONSELING FARMASIS**  
tentang **SLE**  
**(SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS)**

## UU No 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

### **Fungsi dan sifat hak cipta Pasal 4**

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi.

### **Pembatasan Pelindungan Pasal 26**

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:

- i. penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk pelaporan peristiwa aktual yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi aktual;
- ii. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
- iii. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, kecuali pertunjukan dan Fonogram yang telah dilakukan Pengumuman sebagai bahan ajar; dan
- iv. penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memungkinkan suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran.

### **Sanksi Pelanggaran Pasal 113**

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

**MODUL KONSELING FARMASIS**  
tentang **SLE**  
**(SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS)**

**Dr. Maria Caecilia Nanny Setiawati, MSc., Apt.**



**MODUL KONSELING FARMASIS  
TENTANG SLE (SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS)**

**Maria Caecilia Nanny Setiawati**

Desain cover

**Helambang Rahmadhani**

Sumber

~~www.fpk~~

Tata letak :

**Cinthia Morris Sartono**

Ukuran :

**x, 72 hlm, Uk: 10.5x14 cm**

ISBN :

**978-602-675-874-5**

Cetakan Pertama:

**Oktober 2018**

Hak Cipta 2018, Pada Penulis

---

Isi diluar tanggung jawab percetakan

---

**Copyright © 2018 by Deepublish Publisher**  
All Right Reserved

Hak cipta dilindungi undang-undang  
Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau  
memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini  
tanpa izin tertulis dari Penerbit.

**PENERBIT DEEPUBLISH**  
**(Grup Penerbitan CV BUDI UTAMA)**

Anggota IKAPI (076/DIY/2012)

Jl.Rajawali, G. Elang 6, No 3, Drono, Sardonoarjo, Ngaglik, Sleman

Jl.Kaliurang Km.9,3 - Yogyakarta 55581

Telp/Faks: (0274) 4533427

Website: [www.deepublish.co.id](http://www.deepublish.co.id)

[www.penerbitdeepublish.com](http://www.penerbitdeepublish.com)

E-mail: [cs@deepublish.co.id](mailto:cs@deepublish.co.id)



# Prakata

---

Puji Syukur kepada Tuhan Yesus Kristus atas semua berkat dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Modul Konseling Farmasis tentang SLE (***Systemic Lupus Erythematosus***) ini sebagai salah satu produk dari Hibah Penelitian Fundamental.

Dalam menyusun Modul ini, penulis banyak mendapat bantuan berupa bimbingan, dorongan, maupun sarana dari berbagai pihak. Secara khusus, penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada:

- Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat Direktorat Jendral Penguatan Riset dan Pengembangan Kementerian Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi yang telah memberikan dana hibah untuk penyusunan Modul Konseling ini.
- Odapus (orang dengan Lupus) yang bersedia memberikan data tentang gejala penyakitnya, keluhannya dan obat-obatnya.

- Prof Dr. dr. Nyoman Kertia SpPD,KR, dokter pemerhati Lupus, yang mengenalkan penulis kepada banyak odapus
- Prof Zullies Ikawati, PhD, Apt inspirator yang mengilhami penulis untuk menyusun modul konseling SLE

Penulis menyadari bahwa dengan keterbatasan kemampuan, masih banyak kekurangan dalam penyusunan Modul ini. Dengan tersusunnya Modul tentang SLE ini, penulis berharap semoga Modul ini dapat bermanfaat bagi sejawat Farmasis dimanapun berada untuk bisa memberikan pelayanan kefarmasian (*Pharmaceutical care*) secara menyeluruh, khususnya konseling, kepada para odapus ataupun keluarganya, sehingga morbiditas dan mortalitas penyakit SLE bisa berkurang, serta odapus semakin bisa memahami penyakitnya, mengerti tentang terapi yang dijalani dan meningkatkan kepatuhan dalam terapi. Diharapkan, pelayanan konseling yang benar dan konsisten pada Odapus ini, akan dapat berperan meningkatkan derajat kesehatan masyarakat Indonesia secara umum.

Semarang, September 2017

Penulis

# Daftar Isi

---

<b>Kata Pengantar Ketua Ikatan Apoteker Indonesia .....</b>	<b>v</b>
<b>Prakata.....</b>	<b>vi</b>
<b>Daftar Isi.....</b>	<b>viii</b>
<b>BAB I .....</b>	<b>1</b>
A. Deskripsi Dan Definisi .....	1
B. Tujuan .....	3
C. Pendahuluan .....	3
<b>BAB II.....</b>	<b>6</b>
A. Tujuan Dan Manfaat Konseling .....	6
B. Kegiatan Konseling .....	7
<b>BAB III.....</b>	<b>14</b>
A. Pengertian Systemic Lupus Erythematosus (SLE).....	14
B. Etiologi Systemic Lupus Erythematosus (Sle).....	15
C. Patofisiologi Systemic Lupus Erythematosus (Sle).....	18

<b>Bab IV .....</b>	<b>20</b>
A. Penegakan Diagnosis Dan Data Laboratorium.....	20
B. Gejala Sle .....	24
C. Jenis Penyakit Lupus.....	26
D. Penilaian Aktivitas Penyakit Sle.....	27
<b>Bab V TATA LAKSANA TERAPI PADA PASIEN SLE.....</b>	<b>33</b>
A. Terapi Farmakologi.....	34
B. Terapi Tambahan Dan Interaksinya Dengan Obat Utama Sle.....	51
C. Terapi Non Farmakologi.....	57
<b>BAB VI LUPUS dan KEHAMILAN .....</b>	<b>60</b>
<b>Lampiran .....</b>	<b>64</b>
<b>Daftar Pustaka .....</b>	<b>65</b>
<b>Identitas Diri .....</b>	<b>72</b>

x

# BAB I

## A. DESKRIPSI dan DEFINISI

Modul Konseling Farmasis tentang SLE merupakan Modul sebagai pegangan bagi Farmasis (Apoteker) dalam memberikan konseling kepada odapus (orang dengan Lupus/ pasien yang terdiagnosa lupus) tentang penyakit lupus dan terutama tentang terapinya, baik terapi non farmakologi maupun terapi farmakologi.

### A.1. KONSELING

Definisi kata konseling (*counsel*) di dalam kamus adalah memberi nasihat, tetapi kata ini juga menyatakan secara tidak langsung adanya diskusi timbal balik dan pertukaran opini (Rantucci, 2009 : 15). Konseling merupakan komponen dari *pharmaceutical care* dan harus ditujukan untuk meningkatkan hasil terapi, dengan memaksimalkan penggunaan obat – obatan yang tepat (Siregar, 2005 : 342). Konseling dalam pelayanan farmasi klinik adalah pemberian atau pelayanan nasehat tentang terapi obat bagi pasien. Konseling merupakan proses pemberian kesempatan bagi pasien untuk mengetahui tentang terapi obatnya dan meningkatkan kesadaran penggunaan obatnya dengan tepat (Siregar, 2005 : 13).

Ruang lingkup konseling meliputi komunikasi verbal maupun non verbal melalui tatap muka dengan pasien rawat inap, pasien rawat jalan, keluarga pasien dan masyarakat mengenai penggunaan obat resep dan atau tanpa resep (Ikatan Sarjana Farmasi Indonesia, 2004 : 87 - 88).

Konseling yang diberikan atas inisiatif langsung dari apoteker disebut konseling aktif. Selain konseling aktif dapat juga konseling terjadi jika pasien datang untuk berkonsultasi kepada apoteker untuk mendapatkan penjelasan tentang segala sesuatu yang berhubungan dengan obat dan pengobatan, bentuk konseling seperti ini disebut konseling pasif (Dep Kes RI, 2007) .

#### A.2. SLE (*SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS*)

*Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) adalah penyakit autoimun non organ spesifik yang sering ditemukan tetapi jarang bisa didiagnosa dengan cepat. Penyakit ini sering diistilahkan dengan penyakit seribu wajah, artinya bisa menyerupai penyakit lain sehingga dapat membuat penderita maupun dokter menarik kesimpulan diagnosis yang salah (Rahman dan Isenberg, 2008).

*Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) adalah penyakit yang dapat menyebabkan peradangan dan kerusakan pada berbagai bagian tubuh (Franciscus, 2012). Yang sering terjadi adalah munculnya ruam berbentuk kupu-kupu pada wajah penderita. Penyakit autoimun ini umumnya lebih banyak terjadi pada wanita dibandingkan pria dengan perbandingan 10:1 dan didiagnosa antara usia 15 – 45 tahun (Dipiro *et. al*, 2005 : 1581).

Gambar wajah pasien SLE dengan *butterfly rash*



## **B. TUJUAN**

Modul Konseling Farmasis tentang SLE ini disusun, dengan tujuan, agar setelah membaca dan menggunakan Modul ini sebagai referensi, diharapkan sejawat farmasis mampu memberikan Konseling tentang terapi SLE kepada Odapus dengan benar dan tepat, sehingga pasien SLE dapat lebih memahami tentang penyakit dan terapinya, dengan demikian akandapat mengurangi morbiditas dan mortalitas karena SLE.

## **C. PENDAHULUAN**

Menurut *World Health Organization* (WHO), saat ini sekitar 5 juta orang di dunia yang menderita SLE dan setiap tahunnya bertambah sebanyak 100.000 pasien baru. Beberapa data yang ada di Indonesia diperoleh dari pasien rawat inap di rumah sakit. Data antara tahun 1988-1990, insidensi rata-rata penyandang SLE adalah sebesar 37,7 per 10.000 perawatan dan cenderung meningkat dalam dua dekade terakhir (Utomo, 2012). "Prevalensinya, ada lima penderita tiap 100 ribu penduduk," kata Ketua 1 Ikatan Reumatologi Indonesia (IRA) Prof. Dr. dr.Nyoman Kertia, SpPD KR saat ditemui di ruang komite medis RSUP dr Sardjito, Rabu, 11 Maret 2015.

Morbiditas dan mortalitas pasien SLE masih cukup tinggi. Angka kematian pasien dengan SLE hampir 5 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum (Jacobsen dkk, 1999). Pada tahun-tahun pertama mortalitas SLE berkaitan dengan aktivitas penyakit dan infeksi (termasuk infeksi *M. tuberculosis*, virus, jamur dan protozoa), sedangkan dalam jangka panjang berkaitan dengan penyakit vaskular aterosklerosis (Cervera dkk, 2003). Sebanyak 40% kematian penderita SLE terjadi 12-25 tahun setelah terdiagnosis, sebagian besar oleh karena infeksi dan komplikasi

terapi steroid dan immunosupresan yang sifatnya kronis (Rahman dan Isenberg, 2008).

Pada dasarnya, pasien SLE memerlukan informasi yang benar dan dukungan dari orang di sekitarnya. Perlu dijelaskan juga perjalanan penyakit dan kompleksitasnya. Pasien memerlukan pengetahuan untuk mengurangi atau mencegah kekambuhan. Diperlukan informasi mengenai pengawasan berbagai fungsi organ, baik berkaitan dengan aktivitas penyakit ataupun akibat pemakaian obat – obatan (Kasjmir dkk, 2011). Pasien yang berpengetahuan tentang obatnya, menunjukkan peningkatan ketaatan pada regimen obat dan mengakibatkan hasil terapi yang meningkat (Siregar, 2005 : 342).

Keberhasilan suatu pengobatan dipengaruhi oleh kualitas Pelayanan kesehatan, sikap dan keterampilan petugasnya, sikap dan pola hidup pasien, dukungan dari keluarganya, serta kepatuhan pasien terhadap pengobatannya. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa kepatuhan pasien pada pengobatan penyakit yang bersifat kronis pada umumnya rendah. Penelitian yang melibatkan pasien berobat jalan menunjukkan bahwa lebih dari 70% pasien tidak minum obat sesuai dengan dosis yang seharusnya. Menurut laporan WHO pada tahun 2003, kepatuhan rata-rata pasien pada terapi jangka panjang terhadap penyakit kronis di negara maju hanya sebesar 50%, sedangkan di negara berkembang, jumlah tersebut bahkan lebih rendah. Salah satu upaya untuk meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatannya adalah dengan konseling (Ramadona, 2011).

*Pharmaceutical care* atau kepedulian farmasi adalah penyediaan pelayanan langsung dan bertanggung jawab yang berkaitan dengan obat, dengan maksud pencapaian hasil yang pasti dan meningkatkan mutu kehidupan pasien (Siregar, 2005 : 14). Salah satu kelompok pasien yang perlu mendapatkan

konseling adalah kelompok pasien SLE. Konseling dilakukan untuk memberikan informasi secara aktif kepada pasien mengenai penyakit SLE dan terapinya. Pemberian konseling kepada pasien SLE diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan odapus mengenai penyakit dan terapi SLE dan dapat meningkatkan sikap pasien dalam menjalankan terapi sehingga akan diperoleh *outcome* terapi yang optimal.

Tingkat pengetahuan Farmasis tentang SLE relatif masih belum memadai. Penelitian kami, dengan responden 254 farmasis dari seluruh Indonesia dapat disimpulkan bahwa hanya sebagian farmasis yang pengetahuannya tentang Lupus dapat dikategorikan “baik” dan “sangat baik”. Sedangkan 27,84% farmasis hanya dapat dikategorikan “cukup” tingkat pengetahuannya, bahkan ada 10,98% yang termasuk kategori sangat kurang (PIT IAI, 2017)

Berdasarkan data tersebut, maka perlu disusun suatu Modul Konseling Farmasis tentang SLE, yang akan sangat bermanfaat bagi sejawat Farmasis, dalam memberikan konseling dengan baik kepada pasien Lupus dan atau keluarganya, sehingga dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas pasien SLE.

## BAB II

### A. TUJUAN dan MANFAAT KONSELING

#### A.1. Tujuan Konseling

Secara umum, tujuan konseling ialah agar dapat meningkatkan keberhasilan terapi, memaksimalkan efek terapi, meminimalkan resiko efek samping, meningkatkan *cost effectiveness* dan menghormati pilihan pasien dalam menjalankan terapi.

Sedangkan tujuan khusus konseling ialah : meningkatkan peranan apoteker dengan menunjukkan perhatian serta kepedulian kepada para pasien, membantu pasien agar terbiasa dengan obat dan penyakitnya, meningkatkan kepatuhan pasien dalam menjalani pengobatan, serta mencegah atau meminimalkan *Drug Related Problems (DRP)*

#### A.2 Manfaat Konseling

##### 1. Bagi pasien:

- Menjamin keamanan dan efektifitas terapi
- Mendapatkan penjelasan tambahan mengenai obat serta penyakitnya
- Membantu dalam swamedikasi (perawatan kesehatan sendiri)
- Membantu pemecahan masalah terapi dalam situasi tertentu
- Menurunkan resiko kesalahan penggunaan obat
- Meningkatkan kepatuhan dalam menjalankan terapi
- Menghindarkan reaksi obat yang tidak diinginkan
- Meningkatkan efektivitas terapi dan biaya kesehatan lebih efisien

## 2. Bagi Farmasis/Apoteker

- Dapat mempraktekkan pelayanan asuhan kefarmasian sebagai salah satu bentuk tanggung jawab profesi.
- Menghindarkan apoteker dari kemungkinan adanya tuntutan karena kesalahan penggunaan obat ( *Medication error* )
- Sebagai sarana pelayanan tambahan untuk menarik pelanggan sehingga menjadi upaya dalam memasarkan jasa pelayanan kefarmasian (khususnya di apotek).
- Menjaga citra profesi farmasis sebagai bagian dari tim pelayanan kesehatan.

## **B. KEGIATAN KONSELING**

### B.1. Proses Konseling

#### B.1.1. Penentuan Prioritas Pasien

Pemberian konseling di masyarakat, saat ini, belum dapat diberikan pada semua pasien mengingat keterbatasan waktu dan tenaga farmasis masih relative kurang. Oleh sebab itu perlu seleksi pasien-pasien yang perlu diberikan konseling. Seleksi pasien dilakukan dengan menentukan beberapa skala prioritas, yaitu :

- Pasien dengan populasi khusus seperti pasien geriatri, pasien pedia tri, pasien dengan gangguan ginjal dan lainlain.
- Pasien dengan penyakit kronik yang membutuhkan terapi jangka panjang seperti pasien TBC, HIV, hipertensi, diabetes dan SLE.
- Pasien yang menggunakan obat-obatan dengan instruksi khusus misalkan kortikosteroid karena harus dilakukan *tapering down* atau *tapering off* (seperti pada pasien SLE)

- Pasien yang menggunakan obat-obatan dengan indeks terapi sempit seperti digoxin, phenytoin dan beberapa obat lain.
- Pasien yang mempunyai riwayat kepatuhan menjalankan terapi rendah, seperti pada kasus HIV dan TBC, sehingga dapat terjadi TBMDR = TB *Multi Drug Resistant*). Pada kasus SLE, ketidakpatuhan menjalankan terapi dapat menyebabkan *flare*



#### B.1.2 Persiapan Dalam Melakukan Konseling

Untuk dapat melakukan konseling maka Farmasis harus mempersiapkan diri dengan baik. Apoteker sebaiknya perlu melihat dahulu data di catatan medik pasien, agar dapat mengetahui kemungkinan masalah yang terjadi seperti adanya interaksi obat maupun kemungkinan adanya alergi obat. Selain itu apoteker juga harus mempersiapkan diri dengan informasi – informasi terbaru yang berhubungan dengan pengobatan yang diterima oleh pasien (data berasal dari jurnal-jurnal terbaru/*update*)

#### B.1.3. Pertanyaan Dalam Konseling

Pemilihan kalimat tanya merupakan faktor utama dalam komunikasi saat konseling. Pertanyaan yang dipakai sebaiknya

adalah *open-ended questions* (pertanyaan yang dijawab dengan rinci). Dengan pertanyaan ini memungkinkan apoteker memperoleh informasi yang dibutuhkan dari satu pertanyaan saja. Pertanyaan dengan jawaban "ya" atau "tidak" (*close-ended questions*), sebaiknya jangan dipakai. *Open-ended questions* diharapkan akan dijawab dengan jelas oleh pasien dan pertanyaan jenis ini akan dapat memberikan informasi yang maksimal. Kata tanya yang dipakai, sebaiknya yaitu "bagaimana" atau "mengapa". Semua data jawaban pasien, sebaiknya dicatat dalam data konseling di catatan medis.

#### B.1.4 Tahapan Konseling

##### 1. Pembukaan

Bagian pembukaan merupakan hal yang cukup penting, karena pembicaraan awal yang baik antara apoteker dan pasien akan mengawali hubungan yang baik, sehingga pasien dapat merasa mantap dan percaya untuk memberikan informasi secara lengkap kepada Apoteker. Apoteker wajib memperkenalkan diri terlebih dahulu sebelum memulai sesi konseling. Selain itu apoteker juga harus mengetahui identitas pasien (minimal nama pasien). Apoteker harus menjelaskan kepada pasien tentang tujuan dan manfaat konseling serta memberitahukan pasien berapa lama sesi konseling akan berlangsung. Jika pasien terlihat keberatan dengan lamanya waktu pembicaraan, maka apoteker dapat menanyakan apakah bersedia diberi konseling via telepon atau menanyakan alternatif waktu/hari lain untuk dapat melakukan konseling dengan efektif.

##### 2. Diskusi awal dilakukan untuk mengumpulkan informasi dan identifikasi permasalahan odapus. Pada sesi ini

Apoteker perlu mengetahui berbagai informasi dari pasien tentang hal-hal yang potensial terjadi selama odapus menjalani pengobatan.

Pasien bisa merupakan pasien yang baru pertama didiagnosa SLE, ataupun pasien yang sudah mendapat pengobatan karena penyakit SLE.

a. Diskusi dengan pasien baru

Jika pasien baru pertama didiagnosa, maka Apoteker harus mengumpulkan informasi dasar tentang pasien dan riwayat pengobatan yang pernah diterima oleh odapus.

b. Diskusi dengan pasien yang menjalani pengobatan lanjutan (Pasien kemungkinan sudah pernah mendapatkan konseling). Sehingga Apoteker perlu memastikan bahwa tidak ada perubahan kondisi pasien atau pengobatan baru yang diterima pasien baik yang diresepkan dokter maupun yang dikonsumsi sendiri tanpa resep (obat penghilang nyeri pada SLE).

c. Mendiskusikan Resep yang baru diterima. Apoteker dapat menanyakan apakah pasien sudah pernah ada riwayat pengobatan sebelumnya. Jika pasien pernah menerima pengobatan SLE sebelumnya, maka perlu ditanyakan terlebih dahulu tentang penjelasan apa yang sudah pernah diterima oleh pasien. Hal ini berguna untuk mempersingkat waktu konseling serta menghindari pasien mendapatkan informasi yang sama berulang yang mungkin membuatnya merasa bosan atau bahkan informasi yang bertentangan yang mungkin membuat pasien bingung. Diskusi ini juga sebaiknya dilakukan dengan kata-kata yang mudah dipahami pasien sesuai dengan tingkat sosial - ekonomi pasien.

Pada tahap ini Apoteker harus memeriksa kecocokan dosis obat yang dikonsumsi oleh pasien sehingga terapi menjadi lebih efektif.

- d. Diskusi tentang pengulangan resep dan pengobatan. Apoteker diharapkan bisa memberikan penjelasan tentang efek terapi pada pasien serta menanyakan permasalahan apa yang dihadapi oleh pasien selama menjalani pengobatan. Apoteker harus mengetahui efektifitas dari pengobatan yang diterima oleh pasien. Apoteker bisa bertanya apakah pengobatan yang telah dijalani bisa membantu keadaan pasien menjadi lebih baik.

Apoteker juga perlu mengetahui dengan pasti efek samping pengobatan dan kemungkinan terjadinya efek samping kepada pasien tersebut. Pasien sebaiknya juga diberitahu kemungkinan adanya gejala efek samping sehingga pasien bisa memahami terapinya.

3. Diskusi untuk mencegah atau memecahkan masalah yang terjadi berhubungan dengan terapi yang dijalani. Berbagai alternatif cara pemecahan permasalahan harus didiskusikan dengan pasien. Sehingga masalah terhadap pengobatan dapat diminimalkan.
4. Memastikan pasien telah memahami informasi yang diberikan.

Apoteker harus memastikan apakah informasi yang diberikan selama konseling dapat dimengerti oleh pasien dengan cara meminta pasien mengulangi informasi yang sudah diberikan oleh apoteker. Dapat diidentifikasi, adanya pemahaman yang keliru oleh pasien, sehingga dapat dilakukan penambahan informasi.

5. Penutupan diskusi.

Sebelum diskusi berakhir, Apoteker perlu bertanya kepada pasien jika ada hal-hal yang masih ingin ditanyakan atau hal-hal yang belum dimengerti oleh pasien. Mengulangi pernyataan dan menegaskan merupakan hal yang sangat penting sebelum menutupkan sesi, pesan yang diterima lebih dari satu kali dan diberi penekanan biasanya akan mudah diingat dan dipahami pasien.

6. *Follow-up* diskusi. Tindak lanjut diskusi ini cukup sulit dilakukan sebab pasien mungkin bertemu dengan Apoteker yang berbeda pada saat konseling berikutnya. Oleh karena itu, pendokumentasian kegiatan konseling perlu dilakukan agar perkembangan terapi dan kondisi pasien dapat terus dimonitor oleh tim farmasis.

#### B.1.5. Kompetensi Farmasis

Kompetensi yang dibutuhkan farmasis untuk dapat memberikan pelayanan kefarmasian terhadap pasien penyakit SLE antara lain :

- Pemahaman tentang patofisiologi dan farmakoterapi penyakit SLE
- Penguasaan farmakologi obat yang digunakan pada terapi SLE
- Memiliki kemampuan untuk berkomunikasi yang baik .
- Memiliki keterampilan mencari pengetahuan tentang penyakit SLE dan terapi-terapi terbaru.
- Memiliki kemampuan monitoring terapi pengobatan yang secara rutin dilakukan pasien SLE dan kemungkinan terjadinya efek samping obat .

- Memiliki kemampuan menginterpretasikan hasil laboratorium yang berhubungan dengan SLE ( misalnya ANA, dsDNA)

## BAB III

### A. PENGERTIAN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)

Ada banyak definisi dari berbagai literatur untuk bisa memahami dan mengerti tentang *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE)

*Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) adalah penyakit autoimun kronik, yang ditandai adanya inflamasi tersebar luas dengan manifestasi klinik yang berbeda-beda (Postal dkk., 2016). *Systemic Lupus Erythematosus* juga didefinisikan sebagai penyakit autoimun multisistemik yang kronik, kambuhan dengan bermacamragam manifestasi dan menyerang berbagai sistem organ tubuh, (Gordon & Isenberg, 2016).

*Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) merupakan penyakit dengan manifestasi klinik dan serologik yang sangat bervariasi, berbeda-beda tergantung individu dan sulit diprediksi perkembangannya sekalipun pada pasien yang sama (Dias dan Isenberg, 2014). *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) adalah penyakit autoimun non organ spesifik yang sering ditemukan tetapi jarang bisa terdiagnosis dengan cepat. Oleh para klinisi penyakit ini sering diistilahkan dengan penyakit seribu wajah, yang artinya bisa menyerupai penyakit lain sehingga membuat penderita maupun dokter membuat kesimpulan diagnosis yang salah (Rahman dan Isenberg, 2008). Penyakit ini merupakan penyakit autoimun kronik yang menyerang kulit, ginjal, sendi dan gejalanya sangat bervariasi karena hampir semua komponen sistem imun terlibat dalam mekanisme dasar penyakit ini (Black dan Tyler, 2006)

Penyakit lupus atau *Sistemik lupus erythematosus* (SLE) menurut Woodson (1999) adalah penyakit autoimun multi- sistemik yang melibatkan hampir semua organ di tubuh manusia. Lupus adalah penyakit autoimun kronis yang menyebabkan peradangan pada berbagai bagian tubuh, terutama kulit, sendi, darah dan ginjal. Sistem kekebalan tubuh kehilangan kemampuan untuk memberitahu perbedaan antara zat asing (antigen) dan sel sendiri dan jaringan.

*Systemic lupus erythematosus* (SLE) adalah kondisi heterogen dari sisi klinis dan imunologis, dengan variabel dan penyebab yang tidak dapat diprediksi, dengan periode kambuh dan remisi (Sciascia *et al.*, 2015). *Systemic lupus erythematosus* (SLE) merupakan penyakit autoimun yang kompleks dengan gejala klinis yang heterogen. (Yildirim-Toruner C and Diamond B, 2011) .SLE umumnya lebih banyak terjadi pada wanita dibandingkan pria dengan perbandingan 10:1 dan didiagnosa antara usia 15 – 45 tahun (Dipiro *et. al*, 2005 : 1581).

## **B. ETIOLOGI SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)**

Etiologi SLE masih belum diketahui dan pataloginya relatif kompleks. Penyakit ini lebih banyak menyerang wanita daripada laki-laki. Bisa terjadi pada berbagai usia, tapi sering antara usia 10-50 tahun. (Banerjee, 2013).

Etiologi SLE yang sudah diketahui adalah karena genetik, lingkungan dan faktor hormonal (Lahita RG, 2004).

### **1. Faktor Genetik**

Adanya interaksi antara faktor genetik, hormon estrogen (terutama pada „hormon replacement therapy“ namun tidak pada kontraseptik) dan lingkungan (sinar UV, asap rokok) dapat

menginduksi pembentukan antibodi, memicu respon inflamasi dan menginduksi terjadinya SLE (Diaz dan Issenberg,2014).

Faktor genetik memegang peranan pada banyak penderita SLE dengan resiko yang meningkat pada saudara kandung dan kembar monozigot. Banyak gen yang berperan terutama gen yang berpengaruh terhadap sistem imun. Gen-gen lain yang mulai ikut berperan adalah gen yang mengkode reseptor sel T, imunoglobulin dan sitokin (Utomo, 2012).

## 2. Faktor Hormonal

Penyakit ini mayoritas menyerang wanita muda dan beberapa penelitian menunjukkan terdapat hubungan timbal balik antara kadar hormon estrogen dengan sistem imun. Estrogen mengaktivasi sel B poliklonal yang mengakibatkan produksi autoantibodi berlebihan pada pasien SLE. Autoantibodi pada SLE kemudian dibentuk untuk menjadi antibodi antinuklear ( ANA dan anti-DNA). Selain itu, terdapat antibodi terhadap struktur sel lainnya seperti eritrosit, trombosit dan fosfolipid. Autoantibodi terlibat dalam pembentukan kompleks imun, yang diikuti oleh aktivasi komplemen yang mempengaruhi respon inflamasi pada banyak jaringan, termasuk kulit dan ginjal (Utomo, 2012).

## 3. Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan dapat menjadi pemicu pada penderita SLE, seperti radiasi ultra violet, tembakau, obat-obatan, virus. Peranan sinar ultraviolet sebagai imunomodulator sudah diteliti, tapi data epidemiologi yang menyatakan bahwa sinar ultraviolet memicu terjadinya SLE masih sangat kurang (Barbhaiya dan Costenbader,2014). Sinar UV mengarah pada *self-immunity* dan hilangnya toleransi karena menyebabkan apoptosis keratinosit. Selain itu sinar UV menyebabkan pelepasan mediator

imun pada penderita SLE, dan memegang peranan dalam fase induksi yang secara langsung mengubah sel DNA, serta mempengaruhi sel imunoregulator yang bila normal membantu menekan terjadinya kelainan pada inflamasi kulit. Faktor lingkungan lainnya yaitu kebiasaan merokok yang menunjukkan bahwa perokok memiliki resiko tinggi terkena SLE, berhubungan dengan zat yang terkandung dalam tembakau yaitu amino lipogenik aromatik. Pengaruh obat dapat meningkatkan apoptosis keratinosit. Faktor lingkungan lainnya yaitu peranan agen infeksius terutama virus dapat ditemukan pada penderita SLE(Utomo, 2012).

Tunas Alfalfa juga diketahui dapat menginduksi lupus pada kera. *L. canacavanine*, salah satu senyawa dalam alfalfa, berefek pada sel pengatur imun manusia, secara in vitro. (Alcocer-Varela dkk 1985). Penelitian pada pasien SLE menunjukkan peningkatan prevalensi infeksi Epstein-Barr virus pada pasien SLE dibandingkan kontrol (Harley dan James ,2006)

Ada lebih dari seratus macam obat diketahui dapat menginduksi terjadinya Lupus,yang sudah terbukti adalah :

- Chlorpromazin
- Hydralazin
- Isoniazid
- Metildopa
- Procainamid
- Sulfasalazin
- Penicilamin

Sedangkan obat yang kemungkinan menginduksi Lupus :

- Beta blokera (acebutolol, atenolol, labetalol, metoprolol dan propranolol)
- Captopril

- Carbamazepin
- Simetidin
- Diphenylhydantoin (phenytoin)
- Propyltiourasil (PTU)
- Quinidin

Obat yang sedang dalam penelitian, kemungkinannya menginduksi Lupus:

- allopurinol
- Griseofulvin
- Penicillin
- Phenylbutazon
- Kontrasepsi oral
- Streptomisin ([www.lupus.org.uk](http://www.lupus.org.uk))

Obat-obat yang menginduksi lupus tersebut, mempunyai efek seperti gejala Lupus dan bersifat reversibel. Gejalanya ringan sampai sedang, gejala-gejala ini, baik gejala klinik maupun serologik akan hilang, jika pemberian obat-obat tersebut dihentikan. Manifestasi yang terjadi karena obat-obat penginduksi lupus juga ber beda-beda tergantung jenis obatnya. Sepuluh persen dari 500.000 kasus lupus di Amerika, disebabkan oleh Obat penginduksi lupus. (Tetikurt, 2016)

### **C. PATOFISIOLOGI SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)**

Patofisiologi SLE sampai sekarang masih sulit dijelaskan dengan pasti. Kelainan mekanisme regulasi sistem imun memberikan kontribusi yang penting terhadap perkembangan SLE. Hilangnya toleransi imun, peningkatan muatan antigen, kelebihan sel T helper, kelainan supresi sel B, dan pergeseran respon imun dari T *helper* 1 (Th 1) ke Th 2 mengakibatkan

hiperaktivitas sel B dan dihasilkannya autoantibodi patogenik. (Syamal dkk, 2005).

Terdapat bukti-bukti kuat yang menunjukkan bahwa sel T pada penderita lupus memegang peranan yang penting dalam perkembangan SLE. Sitokin-sitokin yang dikeluarkan oleh sel T menstimulasi sel B untuk mengubah produksi antibodi dari IgM menjadi IgG dan kepekaan molekuler dari antibodi yang disekresi sehingga meningkatkan daya ikat terhadap antigen. Jenis antibodi seperti ini berhubungan erat dengan kerusakan jaringan pada lupus. Autoantigen spesifik sel B dan T yang berinteraksi menghasilkan autoantibodi penyebab kerusakan ini tidak didapatkan pada orang yang sehat (Mok dan Lau, 2003; Rahman dan Isenberg, 2008)

## BAB IV

### A. PENEGAKAN DIAGNOSIS DAN DATA LABORATORIUM

#### 1. Penegakan Diagnosa

Terkait dengan banyaknya manifestasi penyakit SLE aktif, baik imunologis maupun klinis, maka diagnosis dini tidaklah mudah ditegakkan. *Systemic Lupus Erythematosus* pada tahap awal, seringkali bermanifestasi sebagai penyakit lain misalnya artritis reumatoid, glomerulonefritis, anemia, dermatitis dan sebagainya. (Gordon dan Isenberg, 2016).

Penegakan diagnosa SLE, dilakukan berdasarkan kriteria *The American Rheumatism Association* telah mengembangkan kriteria untuk menegakkan diagnosis lupus. Adanya empat atau lebih dari ke-11 kriteria baik secara serial maupun simultan cukup untuk menegakkan diagnosis.

1. Ruam di daerah malar (ruam merah berbatas tegas di daerah wajah dan leher)
2. Ruam diskoid
3. Fotosensitivitas
4. Ulkus pada mulut
5. Artritis: tidak erosif, pada dua atau lebih sendi – sendi perifer
6. Serositis: pleuritis atau perikarditis
7. Gangguan pada ginjal: proteinuria persisten yang lebih dari 0,5 g/hari, atau adanya silinder selular
8. Gangguan neurologik: kejang – kejang atau psikosis
9. Gangguan hematologik: anemia hemolitik, leukopenia, limfopenia, atau trombositopenia

10. Gangguan imunologik: sel – sel lupus eritematosus (LE) positif, anti-DNA, anti-Sm (adanya antibodi terhadap antigen inti otot polos)
11. Antibodi antinuklear (ANA) (Price *and* Wilson, 2005 : 1393-1394)

## **2. Pemeriksaan Penunjang**

Pemeriksaan penunjang pada kasus sistemik lupus eritematosus (SLE) sangat diperlukan, baik untuk penegakan diagnosis, mengidentifikasi adanya peningkatan risiko komplikasi akibat SLE, monitoring pengobatan dan efek samping, identifikasi kekambuhan (*flare*) serta untuk mengetahui adanya kerusakan organ pada SLE.

Pemeriksaan Autoantibodi merupakan pemeriksaan utama yang diperlukan pada kasus SLE. Pemeriksaan antinuclearantibody atau ANA merupakan skrinning untuk diagnosis SLE yang sangat penting, karena ANA positif terjadi pada >95% pasien SLE dan sebagian besar dapat ditemukan sejak onset gejala . Pada sebagian pasien SLE, hasil ANA positif setelah satu tahun onset. Sangat jarang terjadi pasien SLE dengan hasil ANA yang negatif. Kalaupun terjadi hal tersebut , biasanya kondisinya berkaitan dengan autoantibodi yang lain seperti anti Ro atau anti- DNA. . Hasil pemeriksaan negatif berulang menyingkirkan dugaan terjadinya SLE. ANA ( *Anti Nuclear Antibody*) ditemukan pada pasien dengan penyakit autoimun ( SLE, Rheumatoid Arthritis, *Addison disease*, dll)

Pemeriksaan laboratorium lain yang penting adalah *double stranded DNA* (dsDNA), karena kadar antibodi IgG yang tinggi merupakan hal spesifik pada pasien SLE. Prevalensi dsDNA yang tinggi mencapai 70% pada pasien SLE. Selain untuk mendukung diagnosis, dsDNA juga berhubungan dengan manifestasi klinis,

yang menandakan terjadinya *flare* pada SLE, seperti kondisi nefritis dan vaskulitis. Terutama jika kondisi tersebut berkaitan dengan penurunan kadar komplemen C3 dan C4.

Selain dsDNA, pemeriksaan antibodi yang spesifik untuk SLE antara lain adalah anti Sm antigen. Antibodi Sm merupakan kompleks protein pada 6 jenis U1 RNA. Spesifik untuk SLE tapi tidak berkaitan dengan manifestasi klinis. Oleh karena itu, pemeriksaan anti Sm antigen lebih memiliki peranan untuk penegakan diagnosis awal dibandingkan evaluasi kekambuhan (*flare*). Prevalensi antibodi Sm pada SLE adalah sebesar 25%. Jadi, apabila hasilnya positif, hampir pasti diagnosis SLE dapat ditegakkan, jika negatif, diagnosis SLE juga masih belum dapat disingkirkan.

Pemeriksaan antibodi antifosfolipid bukanlah pemeriksaan yang spesifik pada SLE. Namun, apabila didapatkan hasil positif, hal tersebut memenuhi salah satu kriteria imunologis pada SLE sehingga masih diperlukan untuk menunjang diagnosis SLE. Prevalensi antibodi antifosfolipid yang positif pada SLE adalah sebesar 50%. Pemeriksaan ini penting dilakukan karena adanya peningkatan kadar antibodi antifosfolipid merupakan penanda peningkatan risiko terjadinya pembekuan atau *clotting* pada arteri dan vena, trombositopenia maupun *fetal loss* (keguguran kandungan). Tiga tes tersedia untuk pemeriksaan Antiphospholipid : ELISA untuk cardiolipin dan  $\beta$ 2 Glycoprotein, *sensitive prothrombin time* (DRVVT); dan *lupus anticoagulant* merupakan predisposisi pembekuan, kematian janin, dan trombositopenia. Semakin tinggi kadar IgG anticardiolipin (tinggi: kadar >40 IU) serta semakin banyak jumlah antibodi antifosfolipid yang berbeda yang terdeteksi, semakin tinggi risiko terjadinya episode *clotting/pembekuan darah*.

Pemeriksaan tambahan lainnya yang perlu diperiksa, meskipun bukan sebagai penunjang penegakan diagnosis, antara lain anti-Ro/SS-A. Pemeriksaan ini digunakan untuk mendeteksi peningkatan risiko terjadinya lupus neonatus dan *subacute cutaneous lupus erythematosus* (SCLE). Pemeriksaan anti-Ro penting dilakukan pada wanita usia produktif (atau yang berpotensi hamil) dengan SLE bersama dengan antibody fosfolipid, karena kedua antibodi tersebut memiliki risiko membahayakan janin dalam kandungan.

Selain pemeriksaan antibodi, dapat juga dilakukan pemeriksaan untuk penegakan awal diagnosis SLE antara lain pemeriksaan darah lengkap (khususnya hemoglobin dan trombosit) dan urinalisa (hematuria dan proteinuria). Pemeriksaan tersebut nantinya perlu dilengkapi dengan pemeriksaan penunjang lain seperti kadar serum albumin dan kreatinin .

Sampel yang digunakan : serum darah. Metode yang dipakai untuk periksa ANA

- FANA (*Fluorescent Antinuclear Antibody*) Prosedur ini dapat mengidentifikasi autoantibodi terhadap DNA, histon, atau antigen nuklear yang dapat larut. Antibodi yang dilekati zat fluorescens diamati di bawah mikroskop dan menentukan pola dan intensitas fluoresensinya. Sel positif akan fluoresensi berwarna hijau dengan pola yang berbeda-beda. Pola yang ada : *homogenous, Speckled, Rim, Nucleolar, Centromers*. Selanjutnya, sel tersebut diencerkan lalu pembacaan titer. FANA ini dilakukan secara manual. FANA dapat mengidentifikasi autoantibodi terhadap DNA, histon, antigen nuklear yang dapat larut.
- ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) Menggunakan label enzim dan zat kromogen sebagai indikator reaksi untuk deteksi antibody. Lebih akurat

daripada FANA karena dilakukan secara otomatis. Hasil pemeriksaan berupa densitas optic sebagai titer ANA. Nilai Rujukan : HASIL NORMAL : Negatif ( kurang dari 20 Units) HASIL ABNORMAL : Equivocal : 20 – 60 Units, Positif : lebih dari 60 Units atau titer 1/160 atau lebih. Nilai rujukan untuk tiap laboratorium bisa berbeda.

Pemeriksaan laboratorium yang perlu dilakukan jika pasien sudah didiagnosa SLE ialah:

- Fungsi ginjal : ureum dan kreatinin
- Fungsi hepar : SGOT , SGPT
- Urinalisa untuk mengetahui terjadinya hematuria dan proteinuria
- Hematologi lengkap
- CBC (*complete Blood Count*) Anemia (Hemoglobin dan Ht/ hematokrit menurun), leukopenia, trombositopenia
- Urinalisis Untuk periksa fungsi ginjal
- *X-ray thorax* Untuk periksa adanya pleuritis, pericarditis.

## **B. GEJALA SLE**

Hampir pada setiap serangan (95%) biasanya disertai dengan gejala umum yang jelas, tetapi tidak spesifik, seperti demam, *malaise*, *anoreksia*, berat badan menurun, dan *nausea*. Yang paling banyak menonjol ialah demam, kadang-kadang disertai dengan menggigil (Wardoyo, 2006).

### **1. Manifestasi Konstitusional**

Gejala-gejala konstitusional adalah demam, rasa lelah, lemah, dan berkurangnya berat badan yang biasanya timbul pada awal penyakit dan dapat berulang dalam perjalanan penyakit ini. Keletihan dan rasa lemah bisa timbul sebagai gejala sekunder dari anemia ringan yang ditimbulkan oleh SLE (Price and Wilson, 2005 : 1393).

2. Manifestasi Muskuloskeletal

Gejala *musculoskeletal* ditemukan pada 95% penderita *Systemic Lupus Erythematosus*. *Artralgia* (nyeri sendi) dan *mialgia* (nyeri otot) adalah gejala yang paling sering timbul pada hampir semua penderita *Systemic Lupus Erythematosus*, dan acapkali mendahului gejala-gejala lainnya (Wardoyo, 1996).

3. Manifestasi Kulit

Manifestasi kulit mencakup ruam eritematosa yang dapat timbul pada wajah, leher, ekstremitas, atau pada tubuh. Kira-kira 40% dari pasien SLE memiliki ruam khas berbentuk kupu-kupu. Sinar matahari dapat memperburuk ruam kulit ini. Dapat timbul alopesia (rambut rontok), yang kadangkala dapat menjadi berat. Rambut biasanya dapat tumbuh kembali tanpa masalah. Juga, dapat terjadi ulserasi pada mukosa mulut dan nasofaring (Price and Wilson, 2005 : 1393).

4. Manifestasi Kardiopulmoner

Pada 60% penderita SLE mengalami kelainan pada jantung dan paru-paru. Kelainan pada jantung dapat berupa *perikarditis* ringan, sampai penebalan perikardial. Kelainan paru-paru pada SLE seringkali bersifat tanpa gejala / tanda. (Wardoyo, 1996).

5. Manifestasi Ginjal

Kira-kira 65% dari pasien SLE akan mengalami gangguan pada ginjalnya. Tetapi hanya 25% yang menjadi berat (Price and Wilson, 2005 : 1393). Kerusakan ginjal pada pasien SLE harus dinilai ada/tidaknya hipertensi, *urinalisis* untuk melihat *proteinuria* dan *silinderuria*, ureum dan kreatinin, *proteinuria* kuantitatif, dan klirens kreatinin (Utomo, 2012).

6. Manifestasi Hemopoetik

Pada *Systemic Lupus Erythematosus*, terjadipeningkatan Laju Endap Darah (LED) yang disertai dengan anemia normositik normokrom yang terjadi akibat anemia akibat penyakit kronik, penyakit ginjal kronik, gastritis erosif dengan perdarahan dan anemia hemolitik autoimun (Utomo, 2012). Selain itu, ditemukan juga *lekopenia* dan *limfopenia* pada 50-80% kasus. Adanya leukositosis harus dicurigai kemungkinan infeksi. *Trombositopenia* ditemukan pada 20% kasus (Utomo, 2012).

7. Manifestasi Susunan Saraf

SLE juga dapat menyerang sistem saraf pusat maupun perifer. Gejala-gejala yang ditimbulkannya meliputi perubahan tingkah laku (depresi, psikosis), kejang-kejang, gangguan saraf otak, dan neuropati perifer (Price and Wilson, 2005 : 1393).

8. Manifestasi Gastrointestinal

Pada 45% penderita *Systemic Lupus Erythematosus* dapat dijumpai gangguan pada hati serta saluran cernanya. *Peritonitis* akan menimbulkan gejala nyeri abdomen yang akut atau sub akut yang dapat disertai mual, muntah, dan diare serta sampai dapat menyebabkan ulserasi dan perforasi usus (Wardoyo, 1996).

**C. JENIS PENYAKIT LUPUS**

Secara umum ada 3 jenis penyakit lupus yang diketahui sampai sekarang ini yaitu:

1. *Cutaneus lupus* atau seringkali disebut *discoïd* dimana penyakit ini hanya menyerang bagian kulit saja. Gambaran penyakit ini yakni ; adanya ruam di daerah leher, kulit kepala atau bahkan pada seluruh tubuh, salah satu bagian

tubuh dan atau seluruh tubuh berwarna merah sampai bersisik, kadang – kadang sampai gatal dan hampir semua golongan ini akan berubah menjadi sistemik.

2. Sistemik lupus yaitu penyakit lupus yang menyerang darah dan organ tubuh seperti; persendian, paru-paru, ginjal, jantung, hati, dan mata. Penyakit ini adalah jenjang penyakit lupus yang sangat berat karena jenis ini menyerang organ-organ vital baik satu dan atau beberapa organ vital lainnya.
3. *Drug Induced Lupus* (DIL) yang timbul setelah sering menggunakan obat-obat tertentu. Obat-obat antibiotik seperti golongan sulfa, obat-obat antituberkulosa seperti INH, golongan obat hidralazin untuk hipertensi dan golongan obat prokainamid untuk jantung, namun untuk beberapa tahun terakhir ini obat hidralazin dan prokainamid sudah jarang sekali dipakai (Komalig, 2008)

#### **D. PENILAIAN AKTIVITAS PENYAKIT SLE**

Perjalanan penyakit SLE yang ditandai dengan eksaserbasi dan remisi, memerlukan pemantauan yang ketat akan aktivitas penyakitnya. Evaluasi aktivitas penyakit ini berguna sebagai panduan dalam pemberian terapi. Suatu parameter yaitu *The SLE disease activity index* (SLEDAI) telah diketahui dapat diandalkan dan diulang untuk menilai aktivitas penyakit. Skor SLEDAI pada saat *flare* meningkat rata-rata 3 angka jika dibandingkan dengan nilai pada kunjungan sebelumnya (Mirzayan dkk, 2000).

Indikator aktivitas penyakit, telah diciptakan dengan tujuan untuk standarisasi penilaian aktivitas penyakit SLE. Beberapa diantaranya adalah ECLAM (*European Consensus Lupus Activity Measurement*); LAI (*Lupus Activity Index*); SLAM (*Systemic Lupus Activity Measure*); BILAG (*British Isles Lupus Assessment*

*Group*); and SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*). Tiga yang terakhir sudah terbukti valid dan mempunyai interkorelasi yang baik. (Freire dkk, 2011). Dua yang paling sering dipakai ialah BILAG dan SLEDAI. Index BILAG mengukur aktivitas setiap organ dalam 5 kategori (A, B, C, D and E) yang diklasifikasikan oleh dokter, sebagai „*not present, improving, the same, worse or new, based upon the principle of the 'physician's intention to treat'*“. Index BILAG merupakan satu-satunya alat yang mengukur aktivitas setiap organ secara spesifik. Ada juga indikator yang telah divalidasi dan spesifik pada 1 organ, seperti CLASI: *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Activity and Severity Index* (Dias SS, 2014)

*SLE Disease Activity Index* ( SLEDAI ) memiliki validitas yang sangat tinggi dibandingkan dengan *British Isles Lupus Assesment Group* (BILAG) dan *Systemic Lupus Activity Measurement* (SLAM). Selain itu, *SLE Disease Activity Index* (SLEDAI) tidak memerlukan biaya yang mahal dan mudah digunakan. Oleh karena itu, *SLE Disease Activity Index* (SLEDAI) sering digunakan untuk menilai aktivitas penyakit SLE pada penelitian SLE. (Freire, Souto, Chiconelli, 2012) . Dianjurkan untuk menggunakan SLEDAI karena lebih mudah diterapkan pada pusat kesehatan primer yang jauh dari tersedianya fasilitas laboratorium canggih (Guzman , 1992).

*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) dikembangkan pada tahun 1985 dan didasarkan pada adanya 24 gambaran dalam 9 sistem organ (Wallace dkk, 2007). SLEDAI merupakan indeks yang sering digunakan dalam penelitian dan terbukti valid, berkorelasi baik dengan indeks aktivitas penyakit lainnya. SLEDAI bertujuan mencatat aktivitas penyakit selama 10 hari sebelumnya. Skornya berkisar antara 0-105 dimana skor 0 menunjukkan tidak ada aktivitas, 1-5

menunjukkan aktivitas ringan, 6-10 menunjukkan aktivitas sedang, 11-19 menunjukkan aktivitas tinggi, dan lebih dari 20 menunjukkan aktivitas yang sangat tinggi (Waldheim, 2013).

Penghitungan nilai SLEDAI dilakukan oleh klinisi, karena menyangkut banyak data dan penetapan gejala penunjang diagnosa SLE, tapi tidak setiap kali ditetapkan saat odapus melakukan rawat jalan.

Tabel pengukuran aktivitas penyakit dengan SLEDAI adalah sebagai berikut:

**SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)Indonesia**

Tanggal:

Nama

Bobot	SLEDAI	Deskripsi	Definisi
8		<i>Seizure/kejang</i>	Gejala baru / <i>recent onset</i> , tidak termasuk metabolik, infeksi atau disebabkan obat
8		Psikosis	Gangguan kemampuan untuk berfungsi dalam aktivitas normal karena gangguan parah padapersepsi realitas. Termasuk halusinasi, ketidaklogisan, kehilangan berasosiasi, isi pikiran yang dangkal, berfikir yang tidak logis, aneh, disorganisasi atau bertingkah laku <i>kataton</i> . Tidak termasuk:uremia dan pemakaian obat.
8		Sindrom otak organik	Perubahan fungsi mental dengan gangguan orientasi, memori atau fungsi intelektual lainnya, dengan serangan cepat dan ciri-ciri klinis yang berubah-ubah. Termasuk penurunan

Bobot	SLEDAI	Deskripsi	Definisi
			kesadaran dengan berkurangnya kapasitas untuk fokus dan ketidakmampuan untuk terus memperhatikan lingkungan sekitar, ditambah, paling tidak 2 dari yang berikut: gangguan persepsi, berbicara melantur, insomnia atau mengantuk sepanjang hari, atau peningkatan atau penurunan aktivitas psikomotor. Tidak termasuk metabolik, infeksi atau disebabkan obat
8		Gangguan penglihatan	Perubahan Retina SLE. Meliputi badan cytoid, perdarahan retina, eksudat serosa atau perdarahan di choroids atau neuritis optik. Tidak termasuk hipertensi, infeksi atau efek obat
8		Gangguan Syaraf otak	Gejala awal kerusakan saraf sensorik atau motorik yang melibatkan saraf otak.
8		Sakit kepala	Sakit kepala parah yang menetap, mungkin seperti migren, tapi tidak responsif terhadap analgetika narkotik
8		Stroke (CVA)	Gejala awal stroke ( <i>Cerebrovascular Accident</i> ) Tidak termasuk arteriosclerosis
8		Vaskulitis	Ulserasi, gangren, nodul pada jari yang lunak, infark <i>periungual</i> , <i>splinter haemorrhages</i> . Data biopsi atau angiogram dari

Bobot	SLEDAI	Deskripsi	Definisi
			vaskulitis.
4		Artritis	Lebih dari 2 sendi mengalami nyeri dan tanda-tanda inflamasi (lunak, pembengkakan atau efusi)
4		Myositis	Nyeri dan lemahnya otot proksimal yang dihubungkan dengan peningkatan creatine phosphokinase/aldolase atau electromyogram berubah atau suatu biopsi menunjukkan myositis.
4		Urinary cast	<i>Castc, Heme granular</i> atau sel darah merah.
4		Hematuria	> 5 sel darah merah/lpb. Tidak termasuk batu, infeksi atau penyebab lain.
4		Proteinuria	> 0,5 gm/24 jam. Onset baru atau peningkatan terbaru > 0,5 gm/24 jam.
4		Pyuria	> 5 sel darah putih/lpb. Tidak termasuk infeksi
2		Rash	Gejala awal atau kekambuhan inflamasi tipe rash
2		Alopesia	Gejala awal atau kekambuhan abnormal, kehilangan rambut sebagian atau seluruh rambut atau mudahnya rambut rontok.
2		Ulser mukosa	Gejala awal atau kekambuhan ulserasi nasal atau oral
2		Pleurisi	Nyeri dada pleuritis dengan rub, atau efusi atau penebalan pleura

Bobot	SLEDAI	Deskripsi	Definisi
2		Pericarditis	Nyeri pericardial dengan diikuti minimal salah satu dari: rub, efusi atau konfirmasi ECG
2		Low complement	Penurunan CH50, C3 atau C4 di bawah batas normal
2		Kenaikan DNA binding	> 25% ikatan ( by <i>Farr assay</i> ) atau di atas rentang normal pada test lab.
1		Demam	> 38°C. Tidak termasuk yang disebabkan infeksi
1		Trombositopenia	< 100.000 platelets/mm <sup>3</sup> .
1		Lekopenia	< 3.000 sel darah putih/mm <sup>3</sup> . Tidak termasuk yang disebabkan obat
TOTAL		Check box jika deskripsi muncul pada saat kunjungan atau dalam 10 hari sebelumnya Total bobot di samping deskripsi	

Keterangan:

Sumber (**Bombardier dkk, 1992**)

## **BAB V**

# **TATA LAKSANA TERAPI PADA PASIEN SLE**

Prinsip pertama dalam penatalaksanaan pasien SLE adalah pencegahan dengan menghindari faktor pencetus, misalnya pejaman matahari, terapi estrogen dosis tinggi, konsumsi obat yang menyebabkan kulit menjadi lebih fotosensitif (hidroklorotiazid, griseofulvin, tetrasiklin, dan piroxicam), dan konsumsi obat lain yang dapat menginduksi timbulnya lupus seperti captoril, fenitoin, omeprazole, dan sebagainya (Oktaria, 2000).

Belum ada terapi pasti untuk menyembuhkan SLE, dan remisi sempurna jarang terjadi. Tujuan terapi SLE adalah untuk mengurangi gejala, memperpanjang periode remisi, memperbaiki regulasi sistem imun dan mencegah kerusakan organ (Black dan Tyler, 2006).

Tujuan dari pengelolaan SLE adalah mencegah kejadian *flare* dan jika terjadi *flare*, mengurangi inflamasi jaringan, menekan ketidaknormalan sistem imun, mencegah kerusakan organ, menekan keluhan penderita dan meminimalkan komplikasi. Terapi SLE tergantung kepada derajat keparahan penyakit dan banyaknya organ yang terlibat. Penanganan utama untuk semua manifestasi inflamasi yang membahayakan nyawa atau organ pada SLE adalah glukokortikoid sistemik (Mills, 1994; Howard dan Mayhew, 2006).

Perkembangan penelitian menjadikan pemahaman tentang peranan genetika, molekuler dan dasar selular penyakit autoimun,

terutama SLE, menyebabkan penggunaan terapi yang baru. Walau banyak terapi baru bisa efektif pada lupus di tikus, situasinya menjadi lebih kompleks pada manusia. (Yildirim-Toruner C and Diamond B, 2011)

*Systemic Lupus Erythematosus* juga didefinisikan sebagai penyakit yang kambuhan dengan bermacam ragam manifestasi dan „menyerang“ berbagai sistem organ tubuh (Gordon dan Isenberg, 2016). Oleh karena itu, terapi yang diberikan kepada pasien lupus sangat bervariasi dan dapat terdiri dari beberapa obat, yang diperoleh dari persepan oleh beberapa dokter spesialis.

Tidak ada pengobatan yang dapat menyembuhkan SLE. Remisi sempurna jarang terjadi. Dengan demikian, pasien dan dokter harus merencanakan untuk mengontrol kekambuhan penyakit yang akut dan parah dan menciptakan strategi pemeliharaan dengan menekan gejala sampai tingkat yang dapat diterima (Asdie, 2000 : 1838 - 1839).

#### **A. TERAPI FARMAKOLOGI**

Selama beberapa dekade, SLE diterapi menggunakan glukokortikoid, hidrokloroquin, dan agen imunosupresan seperti cyclofosamid, azathioprin, mecofenolat, dan methotrexate. (Sciascia S, et al. , 2015). Secara umum, obat yang sering diresepkan pada pasien SLE selain obat tersebut di atas, adalah: AINS (Anti Inflamasi Non Steroid= NSAID : *Non Steroid Anti Inflammation Drug*) sebagai penghilang rasa nyeri yang merupakan salah satu manifestasi pada SLE

Biarpun sudah ada kemajuan yang penting dalam prognosis pasien SLE, tata laksana terapi pasien dengan penyakit yang aktif, masih merupakan tantangan. Terapi baru ditargetkan untuk memblokir *pathways* yang terlibat pada patogenesis penyakit SLE. Jika kita mengerti awal dan perkembangan penyakit lebih

baik, kita dapat mempertimbangkan pilihan terapi yang berfokus pada *blocking* fase-fase tertentu dari patogenesis penyakit(Yildirim-Toruner C and Diamond B, 2011)

Penggunaan obat-obat untuk SLE, biasanya diberikan secara kombinasi, yang tersering adalah kombinasi dua obat, yaitu antara kortikosteroid dan mecofenolat mofetil , kortikosteroid dan azatioprin, kortikosteroid dan hidroksikloroquin serta kortikosteroid dengan cyclosporin. Ataupun kombinasi antara 3 obat yaitu kortikosteroid dan mecofenolat dan kloroquin atau kortikosteroid dan azatioprin dan kloroquin.

### **1. AINS =Anti Inflamasi Non Steroid/ *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID)**

Obat antiinflamasi (anti radang) non steroid, atau lebih dikenal dengan sebutan NSAID (*Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs*) adalah suatu golongan obat yang memiliki khasiat analgesik (pereda nyeri), antipiretik (penurun panas), dan antiinflamasi (anti radang).

Pada pasien SLE, terdapat tanda dan gejala seperti demam, artritis, dan serositis. Oleh karena itu, NSAID digunakan sebagai pengobatan awal. Dosis NSAID yang digunakan harus cukup untuk memberikan efek antiinflamasi. NSAID secara signifikan dapat meningkatkan risiko iritasi lambung, dan dapat dibantu dengan pemberian agen gastroprotektif seperti inhibitor pompa proton. Pasien dengan SLE yang memperoleh NSAID mungkin dapat mengalami penurunan fungsi ginjal karena efek obat dan bukan penyakit yang mendasarinya. NSAID dapat menyebabkan penurunan aliran darah ginjal dan tingkat filtrasi glomerular, dan harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan nefritis. Kewaspadaan terhadap efek samping tersebut

adalah penting karena fungsi ginjal menurun oleh obat mungkin dapat dianggap sebagai progresi yang keliru terhadap perkembangan penyakit ke arah nefritis lupus (Dipiro *et.al*, 2005 : 1586-1588). Dosis rendah aspirin (75mg per hari) dipakai secara luas pada pasien dengan sindrom Antiphospholipid atau "sticky blood" (darah yang kental), seperti pada odapus.

NSAID sebaiknya tidak digunakan terus menerus dan diminum jika perlu saja. Tetapi pada para odapus, penggunaan NSAID relatif besar dan sering, karena inflamasi, nyeri dan demam sering dialami oleh odapus.

**Mekanisme kerja** NSAID didasarkan atas penghambatan isoenzim COX-1 (*cyclooxygenase-1*) dan COX-2 (*cyclooxygenase-2*). Enzim *cyclooxygenase* ini berperan dalam memacu pembentukan prostaglandin dan tromboksandari *arachidonic acid*. Prostaglandin merupakan molekul pembawa pesan pada proses inflamasi (radang).

NSAID dibagi lagi menjadi beberapa golongan, yaitu golongan salisilat (diantaranya aspirin/asam asetilsalisilat, metilsalisilat dan salisilamid), golongan asam arilalkanoat (diantaranya diklofenak, indometasin), golongan profen/asam 2-arilpropionat (diantaranya ibuprofen, naproxen, dan ketorolac), golongan asam fenamat/asam N-arilantranilat (diantaranya asam mefenamat), golongan turunan pirazolidin (diantaranya fenilbutazon, dan propilfenazon), golongan oksikam (diantaranya piroksikam, dan meloksikam), golongan penghambat COX-2 (celecoxib), dan golongan sulfonilida (nimesulfide).

### **Efek samping**

**Gastrointestinal** : *Dispepsia, heartburn*, mual; jarang: muntah, anorexia, nyeri abdominal, perdarahan lambung.

- Genitourinari** : retensi cairan, pengurangan klirens  *kreatinin*, dan tubular necrosis akut dengan *renal failure*.
- Kardiovaskular** : Hipertensi dan nonkardiogenik uedema pulmo.
- Hematologi** : Perubahan hemostasis karena efeknya pada fungsi platelet
- Lain** : reaksi sensitifitas, *tinnitus*, dan kehilangan pendengaran.
- Kehamilan dan Laktasi** : NSAIDs harus dihindari selama trimester pertama dan sebelum kelahiran. NSAIDs muncul di air susu ibu dan harus sangat hati-hati jika digunakan pada ibu menyusui.

### **Interaksi Obat**

**Asam mefenamat berinteraksi secara serius** dengan

- Captopril, lisinopril, enalapril, ramipril: pemberian bersamaan akan menurunkan fungsi ginjal. Asam mefenamat akan menurunkan daya antihipertensi dari ACE inhibitor karena dapat mengurangi pembentukan prostaglandin di renal yang bersifat vasodilator
- Ketorolac: sinergis farmakodinamik, saling meningkatkan toksisitas
- Metotreksat : level metotreksat akan meningkat karena klirens ginjal menurun, sehingga menyebabkan toksik pada hematologi dan gastrointestinal

**Asam Mefenamat harus dengan monitoring ketat**, jika diberikan bersamaan dengan

- Betabloker : keduanya meningkatkan serum kalium,dan efek antihipertensi akan berkurang karena dapat

- mengurangi pembentukan prostaglandin di renal yang bersifat vasodilator
- Ciprofloksasin: meningkatkan resiko stimulasi SSP dan kejang pada pemberian dosis tinggi ciprofloksasin
  - Clopidogrel: saling meningkatkan efek, Karena sinergis farmakodinamik, keduanya menghambat agregasi platelet
  - Digoxin: sama-sama meningkatkan serum kalium
  - Fluoxetin : saling meningkatkan toksisitas, beresiko perdarahan gastrointestinal
  - Glimpiride, gliklazid, glibenklamid : Efeknya ditingkatkan sehingga beresiko hipoglikemia
  - teh hijau : beresiko perdarahan
  - salbutamol

### **Antimalaria**

Antimalaria adalah terapi utama lupus yang ringan dan moderat, mempunyai efek antiinflamasi dan melindungi kulit dari sinar matahari dan sudah sering digunakan sebagai terapi lini pertama bersama dengan obat antiinflamasi. Tapi obat ini tidak efektif mencegah gejala SLE yang parah.

Klorokuin basa 3,5-4,0 mg/kg BB/hari (150-300 mg/hari) dan perlu dilakukan pemeriksaan mata pada saat awal akan pemberian dan dilanjutkan setiap 3 bulan. Sering dikombinasikan dengan kortikosteroid dosis rendah seperti prednison < 10 mg / hari atau yang setara. (Hildebrand, 2004).

Yang banyak diresepkan untuk SLE adalah hidrosikloroquin sulfat (Plaquenil) dan kloroquin (Aralen).

### **Mekanise kerja**

Efek anti inflamasinya belum sepenuhnya dimengerti. Pada pasien yang mendapat obat ini, dosis kortikosteroid dapat

dikurangi. Anti malaria juga berefek pada platelet untuk mengurangi resiko pembentukan bekuan darah dan menurunkan kadar lemak darah.

### **Efek samping**

- Sistem Syaraf Pusat** : Pusing, ketegangan, iritabilitas, *dizziness*, dan kelemahan otot..
- Gastrointestinal** : Mual, muntah, diare, kram perut, dan kehilangan nafsu makan.
- Optalmologi** : gangguan penglihatan , dan perubahan retina yang menyebabkan pandangan kabur dan sulit fokus. Efek samping yang serius adalah kerusakan retina.Tapi pada SLE karena dosisnya relatif rendah, maka resiko kerusakan retina sangat kecil. Pasien sebaiknya melakukan pemeriksaan mata sebelum mulai terapi dan 6 bulan sesudahnya.
- Dermatologi** : kulit kering, pruritus, alopesia, pigmentasi kulit dan mukosa, *skin eruptions*, dan dermatitis.
- Hematologi** : *Blood dyscrasia* dan hemolisis pada pasien dengan defisiensi *glucose 6-phosphate dehydrogenase* (G6PD) .

### **Kehamilan**

Antimalaria beresiko merusak fetus dan harus dihentikan pada pasien lupus yang berusaha hamil.

## **Kortikosteroid**

Kortikosteroid sangat vital dan *life saving*, pada *flare* yang akut, tapi terapi modern bertujuan mengurangi atau bahkan menghentikan penggunaan kortikosteroid jika mungkin. Hal ini karena obat golongan ini berpotensi mempunyai efek samping serius, biarpun sangat efektif untuk mengurangi inflamasi, menyembuhkan nyeri otot dan menekan sistem imun

Kortikosteroid yang banyak dipakai untuk SLE adalah Prednison, metilprednisolon, dan dexametason .

Glukokortikoid Dosis Tinggi diberikan kepada pasien Lupus nefritis atau yang mengalami trombositopenia: 40 – 60 mg / hari (1 mg/kgBB) prednison atau yang setara selama 4-6 minggu yang kemudian diturunkan secara bertahap, dengan didahului pemberian metilprednisolon intra vena 500 mg sampai 1 g / hari selama 3 hari berturut-turut (Steinberg, 1991)

## **Mekanisme Aksi**

Kortikosteroid efektif mengurangi inflamasi dan menekan respon imun. Obat golongan ini dipakai untuk mengontrol gejala dan keparahan penyakit. Obat ini diberikan per oral, kecuali pada kondisi penyakit yang serius, misalkan odapus dirawat di rumah sakit maka diberikan kortikosteroid per injeksi.

## **Efek samping**

- Sistem Syaraf Pusat** : kejang, sakit kepala, vertigo, perubahan *mood*, dan psikosis.
- Kardiovaskular** : *Congestive heart failure* (CHF) dan hipertensi.
- Endokrin** : ketidak teraturan menstruasi dan hiperglikemia.

- Gastrointestinal** : iritasi lambung, *peptic ulcer*, dan peningkatan berat badan.
- Dermatologi** : penipisan kulit, eritema pada wajah, sulitnya penyembuhan luka, dan urtikaria.
- Muskuloskeletal** : kelemahan otot, berkurangnya massa otot dan osteoporosis.
- Optalmologi** : peningkatan tekanan intraokular, glaukoma, dan katarak.
- Lain** : Imunosupresi dan peningkatan resiko infeksi.

### **Kehamilan dan Laktasi**

Kortikosteroid dapat melewati plasenta, tapi tetap dapat digunakan dengan hati hati selama kehamilan. Juga muncul pada air susu ibu, jadi pasien yang mendapat dosis besar kortikosteroid sebaiknya tidak menyusui bayinya.

### **Metilprednisolon**

Metilprednisolon termasuk jenis obat kortikosteroid /glukokortikoid kerja sedang, yang termasuk kategori antiinflamasi dan imunosupresan. Glukokortikoid menghambat akumulasi sel inflamasi, termasuk makrofag dan leukosit pada lokasi inflamasi. Metilprednisolon juga menghambat fagositosis, pelepasan enzim liposomal, sintesis dan atau pelepasan beberapa mediator kimia inflamasi. Meskipun mekanisme yang pasti belum diketahui secara lengkap, kemungkinan efeknya melalui blokade faktor penghambat makrofag, penghambat lokalisasi makrofag, meningkatkan sintesis lipomodulin (*macrocortin*) suatu inhibitor fosfolipase A<sub>2</sub> -mediasi pelepasan asam arakhidonat dari membrane fosfolipid dan hambatan selanjutnya terhadap sintesis asam arakhidonat-mediator inflamasi derivat (prostaglandin,

tromboksan dan leukotrien). Mekanisme kerja immunosupresan diduga dengan pencegahan atau penekanan sel mediasi (hipersensitivitas tertunda) reaksi imun. Glukokortikoid mengurangi konsentrasi limfosit timus (T-limfosit), monosit dan eosinofil. Metilprednisolon juga menurunkan ikatan immunoglobulin ke reseptor permukaan sel dan menghambat sintesis dan atau pelepasan interleukin, sehingga T-limfosit blastogenesis menurun dan mengurangi perluasan respon imun primer.

Metilprednisolon dosis rendah efektif dalam mengontrol *flares* pada SLE dan dihubungkan dengan lebih sedikitnya infeksi serius daripada Metilprednisolon dosis tinggi (Badsha, 2002).

Efek samping: mual muntah, pusing, gangguan tidur, perubahan selera makan, peningkatan keringat atau jerawat. Obat ini dapat meningkatkan kadar glukosa darah, sehingga memperparah diabetes. Obat ini juga menurunkan kemampuan melawan infeksi.

Efek samping yang lain ialah peningkatan berat badan yang tidak lazim, perubahan periode menstruasi, nyeri tulang dan sendi, mudah pendarahan, perubahan mental/*mood*. Lemah otot, nyeri otot, lama penyembuhan luka, pembengkakan *ankle*, kaki, tangan, penipisan kulit, pertumbuhan rambut dan kulit yang tidak lazim, gangguan penglihatan, detak jantung tidak teratur/cepat/lambat. Perdarahan lambung/usus dan kejang. Jikadigunakan pada anak, obat ini dapat menghambat pertumbuhan anak. Jika wanita yang sudah lama konsumsi obat ini, hamil, kemungkinan bayinya akan mengalami gangguan hormon. Obat ini dapat keluar bersama air susu ibu, hati-hati jika digunakan oleh ibu yang menyusui

Jika Metilprednisolon digunakan jangka panjang, seperti pada pasien SLE, maka perlu dilakukan pemeriksaan

laboratorium dan *medical check* (seperti kadar gula darah, tekanan darah, kepadatan tulang, pemeriksaan mata, pengukuran tinggi dan berat badan) secara periodik untuk memonitor efek samping obat. Penggunaan obat ini jangka panjang, dapat menyebabkan osteoporosis. Karena itu perlu meningkatkan kesehatan tulang, dengan berolah raga, jalan kaki, berhenti merokok, cukup konsumsi suplemen calcium dan Vitamin D dan batasi penggunaan alkohol.

Interaksi obat. Beberapa obat akan berinteraksi dengan metilprednisolon, jika diberikan bersamaan. Antara lain: obat yang dapat menyebabkan perdarahan, seperti clopidogrel dan warfarin. NSAID seperti ibuprofen, celecoxib, dan aspirin.

Jika metilprednisolon diminum sekali sehari dan lupa 1 dosis, maka harus diminum segera saat ingat. Jika, ingatnya mendekati dosis berikutnya, lupakan dosis obat yang kelupaan dan lanjutkan jadwal minum obat seperti biasa. Jangan menggandakan dosis.

Penyimpanan. Simpan di ruang dengan suhu kamar, hindarkan dari cahaya dan lembab. Jauhkan dari anak-anak dan hewan peliharaan. Buang produk jika sudah kedaluwarsa atau sudah tidak dibutuhkan lagi.

### **Obat Imunosupresan**

Pada lupus, sistem imun menjadi overaktif, karena itu dikembangkan obat yang menekan respon imun yang overaktif.

Obat imunosupresan digunakan pada SLE yang mengenai organ, seperti ginjal atau adanya inflamasi otot yang parah atau nyeri tak tertahankan. Juga digunakan untuk mengurangi atau menghilangkan kebutuhan kortikosteroid. Pada keadaan tertentu seperti lupus nefritis, perdarahan paru atau sitopenia, seringkali diberikan gabungan antara kortikosteroid dan imunosupresan

/sitotoksik karena memberikan hasil pengobatan yang lebih baik (Guzman dkk, 1992)

Imunosupresan yang banyak digunakan untuk SLE adalah Micofenolat Mofetil (MMF), Azatioprin, metotreksat, siklosporin dan siklofosfamid. Siklofosfamid disediakan untuk pasien yang parah dan diberikan secara injeksi

Obat-obat imunosupresan, digunakan untuk menerapi penyakit autoimun, karena pada penyakit ini, sistem imun menyerang jaringan tubuh sendiri. Obat ini akan melemahkan sistem imun dengan menekannya. Ada beberapa tipe obat golongan ini yang biasanya diresepkan pada transplantasi organ tubuh, pada kelainan autoimun dan kondisi lain.

**a. Calcineurin inhibitors**

- cyclosporine (Neoral, Sandimmune)
- tacrolimus (Astagraf XL, Envarsus XR, Prograf)

**Cyclosporin**

Pantau fungsi ginjal, penurunan dosis pada pasien transplantasi dapat dilakukan dengan meningkatnya kadar kreatinin serum dan ureum atau dihentikan pada pasien non transplantasi; pantau fungsi hati (penyesuaian dosis berdasarkan pada bilirubin dan enzim hati mungkin diperlukan); pantau tekanan darah hentikan jika peningkatan tekanan darah tidak dapat dikontrol dengan antihipertensi; hiperurisemia; pantau kadar natrium serum terutama pada disfungsi ginjal (risiko hiperkalemia); pantau kadar magnesium serum; lakukan pengukuran kadar lemak darah sebelum pengobatan dan sesudah pengobatan; kehamilan dan menyusui, porfiri, penggunaan bersama takrolimus spesifik dikontraindikasikan dan di luar penggunaannya oleh dokter spesialis, pada pasien yang melakukan transplantasi sebaiknya hindari imunosupresan

lain kecuali kortikosteroid (meningkatkan risiko infeksi dan limfoma).Peringatan tambahan pada sindroma nefrotik, dikontraindikasikan pada hipertensi yang tidak terkontrol, infeksi tidak terkontrol, dan keganasan. Turunkan dosis sebanyak 25% jika serum kreatinin >30% dari batas maksimum pada lebih dari sekali pengukuran; pada gangguan fungsi ginjal, dosis awal 2,5 mg/kg bb per hari; pada penggunaan jangka panjang, lakukan biopsi ginjal setiap tahunnya.Peringatan tambahan: dermatitis atopik dan psoriasis ; artritis rematoid

Efek samping

Dosis tergantung pada peningkatan kadar serum kreatinin dan urea selama beberapa minggu pertama, meskipun sangat jarang, pada penggunaan jangka panjang dapat terjadi perubahan struktur ginjal; juga terjadi hipertrikosis, sakit kepala, tremor, hipertensi (terutama pada pasien transplantasi jantung), disfungsi hati, lelah, hipertropi gingival, gangguan saluran cerna, rasa seperti terbakar pada tangan dan kaki (biasanya selama minggu pertama); kadang terjadi ruam kulit (kemungkinan alergi), anemia ringan, hiperkalemia, hiperurisemia, gout, hipomagnesemia, hiperkolesterolemia, hiperglikemia, peningkatan berat badan, udem, pankreatitis, neuropati, bingung, paraestesia, kejang, hipertension intrakranial jinak (dihentikan), dismenorea atau amenorea, mialgia,kelemahan otot, kram, miopati, ginekomastia, (pada pasien yang menerima spironolakton secara bersamaan), kolitis dan kebutaan kortikal juga dilaporkan; trombositopenia (terkadang dengan sindrom uremi hemolitik); kejadian kelainan malignansi dan lipoproliferatif yang mirip dengan terapi immunosupresif yang lain.

**b. mTOR inhibitors**

- sirolimus/rapamycin suatu makrolida, yang lebih banyak digunakan pada transplantasi organ
- everolimus (Afinitor, Zortress)

Keduanya masih jarang diresepkan pada pasien SLE. Efek samping yang sering timbul pada penggunaan mTOR inhibitor ialah stomatitis, anemia, rash, fatigue, hiperglikemia, hipertrigliseridemia, mual, diare serta penurunan nafsu makan

**c. IMDH inhibitors**

- azathioprin (Imuran)

**Azathioprin**

Azathioprin , suatu analog purin , berperanan penting pada terapi SLE, terutama sebagai terapi bersamaan dengan kortikosteroid. Azathioprin merupakan senyawa inaktif, sampai termetabolisme menjadi merkaptopurin oleh liver dan eritrosit, sehingga menghambat sintesa DNA dan karena itu mencegah proliferasi sel pada sistem imun. Toksisitasnya lazim terjadi pada saluran cerna, mual, muntah, diarea, dan nyeri epigastrik . Toksisitasnya tergantung dosis pada sumsum tulang belakang menyebabkan leukopenia tetapi jarang terjadi trombositopenia dan anemia. Walaupun lebih efektif dibanding kortikosteroid pada terapi proliferasif lupus nephritis, tapi kurang efektif dibanding siklofosamid.

Pasien harus menggunakan kontrasepsi selama terapi dan 12 minggu sesudah penggunaan azathioprin berakhir.

Azathioprin dapat muncul pada air susu ibu

Sediaannya berupa tablet salut selaput 50 mg

### **Metotreksat**

Metotreksat merupakan analog asam folat dan berpotensi berkompetensi menghambat dihidrofolat reduktase dan menghambat sintesa DNA dan RNA . Metotreksat menghambat metabolisme *folic acid* sehingga menghambat sintesis DNA.

Distribusi cepat ke jaringan, ekskresinya terutamamelalui ginjal.

Efek samping: lekopenia, stomatitis, mual muntah, *fatigue*, demam.

Metotreksat dikontraindikasikan pada wanita hamil, menyusui dan hipersensitif

Tersedia dalam sediaan tablet 2,5 mg , injeksi vial 50 mg/2 ml dan ampul 5 mg/ml

- **leflunomid** (Arava)

Leflunomid merupakan obat derivat isoxazol sintetik yang mempunyai aktivitas sebagai immunosupresan dan antiviral. Sudah digunakan secara off label pada infeksi CMV yang resisten atau virus BK virus nefropati, ataupun pada resipien transplantasi ginjal dengan disfungsi *allograft* kronik.

Efek samping : hepatotoksik dan anemia hemolitik

Sediaan nya tablet salut selaput 20 mg

- **mecofenolat** (CellCept, Myfortic)

### **Mecofenolat mofetil**

*Mycofenolat Mofetyl* (MMF) suatu inhibitor sintesa purin de novo, MMF sudah terbukti efektif sebagai terapi pemeliharaan untuk DPLN (*diffuse proliferative lupus nephritis*) (Chian TM, dkk, 2005). Hasil beberapa penelitian klinis selama 10 tahun terakhir menunjukkan bahwa MMF dapat digunakan untuk lupus nefritis dan

lupus nonrenal. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui dosis regimen MMF untuk pengobatan pemeliharaan dan total lamanya terapi (DallEra, 2011). *Mycophenolic acid* (MPA) merupakan immunosupresif sitotoksik yang poten dan digunakan secara luas pada transplantasi organ. MPA merupakan inhibitor selektif dari inosine 5'-monophosphat dehidrogenase tipe II, suatu de novo purin enzim sintesa nucleotid yang nampak dalam T dan B limfosit yang diperoleh dari aktivasi sel. (Dayton et al, 1992). Daya immunosupresif MPA pada limfosit T manusia secara in vitro bukan fenomena baru (Chan dkk ,2000). MPA sudah terbukti dapat ditoleransi oleh pasien SLE (Riskella et al, 2003)

**Peringatan:**

Perlu dilakukan hitung darah total setiap minggu selama 4 minggu kemudian dua kali sebulan selama 2 bulan kemudian setiap bulan pada tahun pertama (pengobatan dapat dihentikan sementara jika neutropenia berlanjut); lansia (risiko infeksi meningkat, perdarahan gastrointestinal dan udem paru); anak-anak (kejadian efek samping lebih tinggi dapat terjadi untuk reduksi sementara dosis atau interupsi); penyakit saluran cerna serius aktif (risiko perdarahan, ulserasi dan perforasi); fungsi ginjal cangkok yang tertunda; peningkatan risiko terhadap kanker kulit (hindari pemaparan terhadap cahaya matahari langsung)

**SUPRESI SUMSUM TULANG.** Pasien harus diperingatkan untuk segera melaporkan setiap tanda atau gejala supresi sumsum tulang, misalnya infeksi dan lebam yang tidak terduga atau pendarahan.

**Interaksi:**

Kadar asiklovir dan gansiklovir meningkat dengan pemberian mikofenolat mofetil; Pemberian dengan kolestiramin menurunkan AUC (*Area Under Curve*) MPA (Mychophenolic acid); Pemberian dengan takrolimus dan probenesid meningkatkan AUC MPA; vaksin hidup tidak boleh diberikan pada pasien dengan kerusakan respon imun. Respon antibodi terhadap vaksin lain dapat berkurang

**Kontraindikasi:**

hipersensitif, kehamilan; menyusui.

**Efek Samping:**

diare, gangguan abdominal, gastritis, mual, muntah, konstipasi; batuk, sindroma seperti influenza; sakit kepala, infeksi (viral, bakteri dan jamur); peningkatan kreatinin darah; leukopenia, anemia, trombositopenia; refluks gastroesofagal, pendarahan dan ulserasi saluran cerna, pankreatitis, uji fungsi hati, hepatitis, takikardia, perubahan tekanan darah, udem, dispnea, tremor, insomnia, pusing, hiperglisemia, peningkatan risiko keganasan, gangguan lemak darah dan elektrolit, nekrosis tubular ginjal, arthralgia, alopesia, jerawat

**Instruksi dosis khusus**

Jika neutropenia berkembang (jumlah neutrofil absolut  $< 1,3 \times 10^3/\text{mL}$ ), pengobatan harus dihentikan atau dosis dikurangi.

Sediaannya tablet 500 mg

**d. Biologik**

Agen yang targetnya sel B adalah rituximab, ofatumumab, ocrelizumab dan veltuzumab (anti-CD20), epratuzumab (anti-CD22), belimumab (anti-B-cell

lymphocyte-activating factor [BAFF]), dan atacicept (anti-BAFF suatu penginduksi proliferasi)

Belimumab suatu monoklonal antibodi dapat diberikan pada SLE yang berat. (Navarra, 2011)

- abatacept (Orencia)
- adalimumab (Humira)
- etanercept (Enbrel)
- infliximab (Remicade)
- rituximab (Rituxan)

#### Rituximab

Rituximab diberikan secara infus, yang pertama selama 4-6 jam dan pemberian berikutnya dilakukan setiap 6 bulan. Efek samping yang lazim terjadi, antara lain reaksi pada kulit dan mulut (luka, rash), reaktivasi virus hepatitis B (bagi carrier) sehingga berbahaya bagi lever dan PML (*Progressive Multifocal Leucoencephalopathy*). Dua pasien SLE yang mendapat rituximab bisa mengalami PML, tetapi ada 20 pasien SLE biarpun tidak menerima terapi Rituximab (Calabrese et al, 2007).

#### **Siklofosfamid**

##### **Mekanisme Aksi**

Merupakan agen antimetabolit. Obat golongan ini memblokir tahap metabolisme pada sel imun sehingga mempengaruhi sistem imun. Obat sitotoksik seperti siklofosfamid bekerja dengan merusak produksi sel autoantibodi karena itu dapat menekan respon imun yang berlebihan dan mengurangi keparahan penyakit.

##### **Efek samping**

**Dermatologi** : Alopecia.

**Gastrointestinal** : Mual muntah, stomatitis, esophagitis, dan hepatotoksisitas.

- Genitouri nari** : Perdarahan cystitis, hematuria, amenorrhea dan impotensi
- Hematologi** : Trombositopenia, leukopenia, pansitopenia, anemia, dan myelosuppressi.
- Respiratori** : fibrosis paru.
- Lain** : Peningkatan resiko infeksi atau keganasan.
- Kehamilan dan Laktasi** : Obat golongan ini sudah terbukti beresiko pada janin.



Gambar obat yang dikonsumsi pasien SLE

## **B. TERAPI TAMBAHAN dan INTERAKSInya dengan OBAT UTAMA SLE**

Gejala yang dialami pasien SLE sangat beragam, sehingga terapi yang diberikan oleh klinisi juga tidak hanya obat-obat inti untuk SLE, tapi ada banyak obat lain yang sering diberikan kepada pasien SLE. Banyaknya obat yang diberikan kepada pasien SLE, memungkinkan potensial terjadinya Interaksi obat.

1. Suplemen kalsium dan vitamin D3

Suplemen Ca (Kalsium) banyak diberikan kepada pasien SLE, untuk mencegah terjadinya osteoporosis akibat penggunaan kortikosteroid jangka panjang. Lebih dari separuh pasien SLE, mendapatkan tambahan suplemen ini, karena resiko terjadinya osteoporosis sangat besar pada pasien SLE

Yang banyak diresepkan untuk pasien SLE adalah: Calcium carbonat/vitamin D3

2. Obat anti mual muntah

Obat antimual muntah juga merupakan obat yang banyak diresepkan untuk pasien SLE, karena penggunaan analgesik dan kortikosteroid jangka panjang, dapat menyebabkan gangguan gastrointestinal. Obat antimual muntah yang banyak diresepkan ialah: ondansetron dan metoklopramid. Serta obat yang mengurangi keluarnya asam lambung, seperti ranitidin, dan grup penghambat pompa proton (PPI) seperti lanzoprazol, omeprazol,esomeprazol.

Ranitidin dapat meningkatkan efek cyclosporin, sehingga harus dimonitoring kemungkinan terjadinya efek samping. Mekanismenya interaksinya tidak diketahui.

Obat golongan PPI dapat menurunkan level/efek mecofenolat karena meningkatkan pH saluran cerna, juga dapat menurunkan level/efek cyclosporin dengan mempengaruhi enzim hepatic CYP1A2. Obat-obat ini, jika diberikan bersama cyclosporin akan saling meningkatkan toksisitas. Penggunaan jangka panjang obat golongan PPI akan menyebabkan terjadinya hipomagnesia.

### 3. Obat anti anemia

Pasien SLE sering mengalami anemia, yaitu menurunnya kadar haemoglobin, sehingga seringkali diresepkan obat antianemia, seperti asam folat. Asam folat dapat menurunkan efek metotreksat karena antagonis farmakodinamik

### 4. Obat antihipertensi

Salah satu gejala yang sering dialami pasien SLE adalah naiknya tekanan darah tinggi, sehingga perlu penambahan obat antihipertensi dalam peresepan obatnya.

Captopril, ramipril (golongan ACE inhibitor) jika diberikan bersamaan dengan azatioprin, bersifat sinergis farmakodinamik, sehingga meningkatkan resiko neutropenia. Jika diberikan bersamaan dengan cyclosporin akan meningkatkan toksisitas, sehingga beresiko terjadinya gagal ginjal akut.

Cyclosporin akan meningkatkan toksisitas furosemid, penggunaan keduanya secara bersamaan akan meningkatkan resiko gout arthritis, karena furosemid menginduksi hiperurisemia sedangkan cyclosporin menyebabkan kegagalan sekresi asam urat.

Amlodipin dan nifedipin akan meningkatkan level cyclosporin, bahkan sampai 40% pada penggunaan amlodipin pada pasien transplantasi ginjal, jadi perlu dimonitor efek sampingnya. Cyclosporin juga bisa meningkatkan efek amlodipin dan nifedipin tapi belum jelas signifikansinya. Sedangkan metilprednisolon akan menurunkan efek amlodipin dan nifedipin dengan mempengaruhi metabolisme enzim CYP3A4 hepar/intestinal. Nifedipin akan menurunkan efek mefenolat. Pemberian bersamaan nifedipin dan cyclosporin dan metilprednisolon dapat meningkatkan atau menurunkan efeknya, belum jelas.

Cyclosporin akan meningkatkan level/efek valsartan, dan meningkatkan toksisitas HCT, sehingga meningkatkan resiko hiperurisemia dan komplikasinya. HCT akan meningkatkan level/efek mecofenolat dengan kompetisi obat pada tubular renal. HCT juga akan meningkatkan toksisitas metotreksat dengan mengurangi eliminasinya, sehingga meningkatkan myelosupresi.

Spirolakton tidak direkomendasikan untuk digunakan bersamaan dengan cyclosporin, karena bisa meningkatkan levelnya serta keduanya dapat meningkatkan serum potasium. Spirolakton juga meningkatkan efek mecofenolat, jadi harus dimonitor efek samping yang mungkin terjadi.

#### 5. Obat pencegah pembekuan darah

Pasien SLE membutuhkan obat pengencer darah, kecuali yang manifestasinya adalah berkurangnya kadar trombosit. Sekitar satu pertiga dari jumlah pasien lupus mempunyai antibodi fosfolipid (disebut juga antikardiolipin, lupus antikoagulan, anti beta2glikoprotein1), yang dapat menyebabkan pembekuan darah, dan menyebabkan *deep vein thrombosis*, stroke atau serangan jantung. Obat pengencer darah yang sering dipakai adalah aspirin, clopidogrel, cilostazol dan warfarin. Warfarin merupakan antikoagulan, obat yang digunakan untuk mengurangi kemampuan darah untuk membeku. bekerja memblok protein di dalam hepar yang bertugas membekukan darah (kofaktor pembeku darah yang pembentukannya dibantu oleh adanya vitamin K, jadi warfarin mencegah kerja vitamin K dalam membekukan darah)

Aspirin akan meningkatkan level mecofenolat dengan berkompetisi pada tubular renal. Sedangkan cyclosporin akan meningkatkan efek clopidogrel dengan cara mempengaruhi metabolisme enzim CYP3A4 hepatik/intestinal.

Cyclosporin akan meningkatkan efek cilostazol, rivaroxaban dan warfarin, sehingga harus dipantau bahaya perdarahan, sedangkan azatioprin dapat menurunkan efek warfarin

Azatioprin akan menurunkan efek enoxaparin, dengan mekanisme yang belum diketahui. Secara umum kortikosteroid akan menurunkan efek antikoagulan.

#### 6. Obat antihiperlipid

Obat antihiperlipid yang banyak diresepkan, yaitu simvastatin dan atorvastatin, berinteraksi dengan terapi utama pada SLE. Metilprednisolon akan menurunkan efek simvastatin dengan mempengaruhi metabolisme enzim hepatic/intestinal CYP3A4. Tingkat interaksinya serius, jadi sebaiknya jika pasien mendapatkan metilprednisolon, tidak bersamaan dengan simvastatin, karena efek antihiperlipidnya jadi berkurang. Sedangkan pemberian atorvastatin juga akan diturunkan efeknya oleh metilprednisolon, sehingga kadar lipid harus dimonitor. Sedangkan simvastatin dan atorvastatin akan meningkatkan efek metilprednisolon sehingga efek sampingnya akan semakin besar.

Pemberian cyclosporin sebaiknya tidak diberikan bersama dengan simvastatin dan atorvastatin karena akan meningkatkan efek simvastatin atau atorvastatin, sehingga dapat menyebabkan terjadinya rhabdomyolisis atau miopati yang berbahaya.

#### 7. Obat antidepresan dan antipsikotik

Depresi banyak dialami oleh pasien SLE, sehingga pemberian obat antidepresi perlu dilakukan oleh klinisi. Efek samping dari penggunaan jangka panjang kortikosteroid juga dapat menyebabkan depresi. Cyclosporin akan meningkatkan level/efek amitriptilin, diazepam dan risperidon, sehingga perlu

dimonitor efek sampingnya, sedangkan metilprednisolon akan menurunkan efek obat-obat tersebut.

#### 8. Obat antialergi

Pasien SLE juga sering mengalami gejala alergi, sehingga banyak yang mendapatkan obat antialergi, seperti cetirizin.

#### 9. Obat antikejang

Pemberian obat tambahan antikejang sering diberikan kepada Pasien SLE, hal ini karena gangguan akibat SLE pada syaraf, dapat menyebabkan kejang. Phenytoin dapat menurunkan efek cyclosporin karena meningkatkan metabolisme nya, sebaiknya kedua obat ini tidak digunakan bersamaan. Phenytoin juga menurunkan efek metilprednisolon dan mecofenolat, tetapi dapat meningkatkan efek metotreksat.

#### 10. Obat hipoglikemik oral

Pasien SLE, akibat penggunaan kortikosteroid jangka panjang, juga sering mengalami peningkatan kadar gula darah, karena itu perlu penambahan obat hipoglikemik oral yang lazim diresepkan ialah golongan biguanid metformin dan golongan sulfonilurea glimepirid.

Metilprednisolon dapat menurunkan efek dari pioglitazon dan metformin secara antagonisme farmakodinamik tapi tingkat signifikansinya belum diketahui.(medscape)

#### 11. Obat antiinfeksi

Pemberian obat-obat penekan sistem imun jangka panjang pada pasien SLE dapat beresiko terjadinya infeksi, baik infeksi oleh bakteri maupun oleh jamur atau virus. Sehingga ketika terjadi infeksi, maka akan diresepkan obat-obat antiinfeksi.

Obat antijamur yang banyak diberikan sistemik ialah Fluconazol, yang akan meningkatkan level/efek cyclosporin dan metilprednisolon dengan mempengaruhi metabolisme enzim CYP3A4 hepar atau intestinal.

Antibiotika Ciprofloksasin akan meningkatkan level/efek metilprednisolon, metotreksat dan cyclosporin. Penggunaan bersama kortikosteroid dan antibiotik quinolon akan meningkatkan resiko kerusakan tendon. Ciprofloksasin akan memicu efek nefrotoksik dari cyclosporin.

Antivirus acyclovir dapat meningkatkan level/efek Mecofenolat karena persaingan di tubular ginjal. Acyclovir pemberian bersama dengan Cyclosporin akan meningkatkan nefrotoksisitas dan atau ototoksisitas, sehingga sebaiknya terapinya diubah dan tidak diberikan bersamaan.

Sedangkan antiparasit, seperti mebendazol dan piperazin tidak berinteraksi dengan obat-obat inti SLE.

### **C. TERAPI NON FARMAKOLOGI**

Prinsip pertama dalam penatalaksanaan pasien SLE adalah pencegahan dengan menghindari faktor pencetus, misalnya pejanan matahari, terapi estrogen dosis tinggi, konsumsi obat yang menyebabkan kulit menjadi lebih fotosensitif (hidroklorotiazid, griseofulvin, tetrasiklin, cotrimoxazol dan piroxicam), dan konsumsi obat lain yang dapat menginduksi timbulnya lupus seperti captoril, fenitoin, omeprazole, dan sebagainya (Oktaria, 2000).

Beberapa terapi non farmakologi dapat digunakan untuk mengatasi gejala dan membantu menjaga pemulihan keadaan. Kelelahan adalah gejala umum pada orang dengan lupus (odapus). Istirahat dan olahraga secara rutin dan seimbang sangat berguna untuk mencegah kelelahan. Sedapat mungkin pasien

menghindari rokok karena hidrazine dalam asap rokok bisa memicu terjadinya lupus dan meningkatkan aktivitas penyakit lupus. Mengenai makanan tidak ada hal khusus yang diketahui dengan jelas dapat mempengaruhi program klinis SLE. Namun minyak ikan bisa mencegah keguguran derivatif pada wanita hamil dengan antibodi antifosfolipid, namun kecambah alfalfa harus dihindari karena mengandung asam amino L-canavanine, yang telah dikaitkan dengan perkembangan gejala SLE seperti dalam laporan berbagai kasus.

Umumnya, pasien SLE harus membatasi paparan sinar matahari dan menggunakan tabir surya untuk memblokir kemungkinan efek sinar ultraviolet yang dapat memperburuk kondisi pasien, dimana jumlah batasan paparan sinar matahari harus diatur secara individual tergantung kondisi pasien (Dipiro *et al*, 2005 : 1586). Tabir surya yang digunakan secara topikal dengan *sun protection factor* (SPF) sekurang-kurangnya 30 (Hildebrand, 2004)

Secara umum, terapi non farmakologi SLE adalah sebagai berikut:

1. **Konseling:** tindakan supportif berupa edukasi. Tindakan pertama adalah odapus diberitahu mengenai penyakit yang dideritanya, perjalanan penyakit, komplikasi, prognosis dan terapinya.
2. **Istirahat:** diperlukan dalam mengatasi kelelahan (membatasi aktivitas secara berlebihan dan dengan istirahat yang cukup). Faktor kelelahan sering menjadi pencetus *flare*
3. **Menghindari kontak dengan matahari dan perubahan cuaca:** sinar matahari harus dihindari karena sinar UV dapat merusak dan merubah membran lisosom dari DNA sel kulit yang memacu eksaserbasi. Diatasi dengan menggunakan

*sun screener* SPF30+, menghindari terpapar matahari pukul sepuluh pagi sampai tiga sore.

4. Menghindari stress, kerusakan jaringan baik karena trauma maupun operasi, infeksi, dan pemakaian obat-obatan seperti antikonvulsi dan sulfanamid.
5. Kontrasepsi : sebaiknya tidak menggunakan kontrasepsi oral, atau diberikan takaran yang minim khususnya yang mengandung estrogen.
6. Diet: melakukan pembatasan makanan yang mengandung lemak, agar kadar lipid darah normal. Herbal tertentu, seperti yang mengandung *andrographis*, *Echinacea*, bawang putih, *panax*/ginseng, tidak baik pada pasien lupus, karena diketahui dapat meningkatkan imunitas. Sayuran seperti paprika, terong, tomat dan kentang perlu dihindari karena mengandung solanin yang dapat memicu peradangan.
7. Menghindari rokok
8. Melakukan yoga. Yoga bermanfaat bagi penderita lupus, karena memberi ketenangan, rasa bahagia dan memperoleh energi positif (Hartati, 2012)

## **BAB VI**

# **LUPUS dan KEHAMILAN**

Kehamilan pada pasien SLE meningkatkan resiko komplikasi, dibandingkan pada wanita normal. Sepertiga odapus harus melahirkan dengan operasi Cesar, 33% mengalami kelahiran prematur dan lebih dari 20% mengalami preeklamsia. Juga telah dilaporkan peningkatan resiko kematian ibu, trombosis, infeksi dan komplikasi hematologi selama kehamilan(Clouse, 2007).

Penelitian di Amerika menyatakan dari 16,7 juta kelahiran bayi, resiko kematian ibu, preeklamsia, lahir belum cukup bulan, trombosis, infeksi dan komplikasi hematologi saat kehamilan.

Kejadian preeklamsia meningkat 3-5 kali lebih besar, merupakan komplikasi pada 16-30% kehamilan SLE. Faktor predisposisi untuk preeklamsia ialah usia ibu yang tinggi, riwayat keluarga, sudah mengalami hipertensi atau diabetes mellitus dan kegemukan. Pada SLE, tambahan resiko spesifik termasuk riwayat atau lupus nefritis aktif, adanya antibodi anti fosfolipid, penurunan level komplemen dan trombositopenia.

Pentingnya konseling sebelum kehamilan tentang obat-obat yang tepat dipakai selama kehamilan. Mayoritas terapi tidak berpotensi bahaya atau kontra indikasi, tetapi tetap harus hati-hati dengan penggunaan obat selama kehamilan.

### **Obat-obat yang aman dipakai selama Kehamilan dengan SLE**

AINS dianggap aman selama trimester pertama dan kedua , tetapi hubungan antara penggunaan AINS pada trimester pertama dengan cacat pada kelahiran dilaporkan terjadi. Juga terjadi

peningkatan resiko fungsi ginjal bayi sesudah penggunaan 20 minggu pada kehamilan. Penggunaan sesudah 32 minggu kehamilan dapat meningkatkan resiko kelahiran prematur . Data tentang penggunaan penghambat cyclooxygenase 2 pada kehamilan sangat terbatas, dan sebaiknya dihindari selama kehamilan.

Pemaparan steroid harus seminimal mungkin selama kehamilan. Dosis tinggi steroid selama kehamilan, dihubungkan dengan peningkatan resiko diabetes, hipertensi, pre eklamsia dan membran yang rusak serta prematur. Bagaimanapun, pada kasus *flare*, penggunaan jangka pendek dosis tinggi dan atau metilprednisolon *pulsetherapy* dapat digunakan. Pasien yang lama mendapat terapi steroid harus menurunkan dosisnya pada waktu kelahiran. Penggunaan dexametason dan betametason harus seminimal mungkin untuk mematangkan paru pada kasus kelahiran prematur. Penggunaan berulang, dihubungkan dengan perkembangan neuro psikologis yang tidak sempurna, dalam perkembangan anak, karena itu harus dihindari.

Penggunaan Hidroksikloroquin dapat dilanjutkan pada wanita SLE yang hamil. Beberapa penelitian membuktikan manfaat hidroksikloroquin pada SLE selama kehamilan. Pengurangan aktivitas penyakit terjadi, dan tidak ada efek berbahaya pada bayi pada penggunaan selama terapi, sedangkan penghentiannya dapat meningkatkan resiko *flare*.

Siclofosfamid (Cytosan) and mecofenolat mofetil (Cellcept) harus dihindari selama kehamilan. Pemberian siclofosfamid pada trimester pertama secara signifikan dapat menyebabkan abnormalitas pada janin wanita SLE yang hamil (Clowse, 2007)

Azathioprin merupakan salah satu dari beberapa agen imunosupresan yang aman selama kehamilan. Dosisnya dibatasi

maksimal 2mg/kg/hari, untuk menghindari resiko sitopenia pada neonatus dan penekanan imun. Obat immunosupresan yang tidak dilaporkan meningkatkan resiko pada bayi ialah penghambat calcineurin, seperti tacrolimus dan cyclosporin.

Leflunomide dianggap teratogenik dan disarankan untuk dihentikan 2 tahun sebelum pembuahan. siclofosamid, metotreksat, dan mecofenolat, dikontraindikasikan pada kehamilan, dan harus dihentikan minimal 3 bulan sebelum pembuahan. Data tentang obat biologik pada SLE, seperti rituximab atau belimumab, selama kehamilan sangat terbatas, dan sebaiknya dihentikan sebelum pembuahan.

Sebagian besar obat antihipertensi harus dihindari penggunaannya selama kehamilan. Angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor dan angiotensin II *receptor blocker* dapat menyebabkan malformasi spesifik, yang disebut *ACE-inhibitor fetopathy*. Sebagai tambahan, hipotensi arterial pada neonatus, gagal renal dan kematian telah dilaporkan. Beta bloker dihubungkan dengan bradikardia pada bayi. Diuretika dapat menyebabkan depleksi volume pada ibu dan pengurangan perfusi uteroplasenta. Obat yang aman untuk hipertensi pada kehamilan masih sangat terbatas, yaitu antara lain hidralazin, metil-dopa, nifedipin, dan labetalol.

Warfarin harus dihindari selama kehamilan, terutama selama trimester pertama, karena beresiko sindrom *warfarin embryopathy*. Data penggunaan penghambat faktor Xa, fondaparinux, cukup terbatas, tapi menjanjikan, karena tidak melewati plasenta dan mungkin merupakan pilihan pada wanita yang intoleran pada heparin.

Dosis rendah aspirin sebagai antiplatelet, aman selama kehamilan, tapi data antiplatelet yang lain sangat terbatas. Heparin tidak dapat menembus plasenta, sehingga merupakan

pilihan antikoagulan pada kehamilan. Warfarin harus dihindari pada kehamilan, khususnya pada trimester pertama, karena beresiko embriopati. Data tentang Fondaparinux masih terbatas, tapi karena tidak menembus plasenta, maka merupakan pilihan pada pasien yang tidak tahan heparin.

Suplemen Kalsium harus diberikan kepada wanita hamil yang terkena SLE, terutama yang mendapatkan kortikosteroid and heparin. Kurangnya kadar vitamin D selama kehamilan, berhubungan dengan kematian pada kehamilan, termasuk diabetes pada kehamilan dan preeklamsia. Suplemen vitamin D selama kehamilan, tidak secara signifikan mengurangi resiko tersebut. Bisphosphonat harus dihentikan 6-12 bulan sebelum kehamilan, karena data pada hewan uji menunjukkan resiko lebih besar morbiditas dan mortalitas pada bayi dan ibunya. Terbatasnya data pada manusia, tapi ada laporan kejadian hipokalsemia pada bayi dan gangguan pertumbuhan (Lateef and Petri, 2013)

# Lampiran

---

Untuk mengukur skala nyeri pasien SLE, dapat menggunakan *Visual Analog Scale* (VAS) yaitu merupakan skala yang berupa suatu garis lurus yang panjangnya 10 cm, dengan penggambaran verbal, seperti angka 0 (tanpa nyeri) sampai angka 10 (nyeri terberat). Nilai VAS 0 - <4 = nyeri ringan, 4 - <7 = nyeri sedang dan 7 - 10 = nyeri berat (Mohammad, 2005). (lihat gambar )



**Gambar . Skala Pengukuran Nyeri**

Pengukuran VAS ini bermanfaat bagi farmasis untuk mengevaluasi ketepatan pemberian obat-obat antinyeri pada pasien SLE.

## Daftar Pustaka

---

- Abu-Shakra M, Shoenfeld Y. Azathioprine therapy for patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10:152–153. [PubMed]
- Alcocer-Varela J, Iglesias A, Liorente L, Alarcon-Segovia D, 1985, Effects of L-canavanine on T cells may explain the induction of systemic lupus erythematosus by alfalfa. *Arthritis Rheum*. Jan; **28** (1) : 52-7.
- Aringer, M dan Smolen, J.S. 2008. The Role of Tumor Necrosis Factor-alpha in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Research and Therapy* Vol 10 (1): 1-8
- Autoimmunity, *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* • Volume **64**, Numbers 1 & 2
- Azwar, S\_. 2005. *Sikap Manusia Teori dan Pengukurannya Edisi Kedua*. Yogyakarta : Pustaka Pelajar
- Banerjee S, Sarkar RN, Mullick OS. 2013, A cross-sectional study to assess
- Barbhaiya M, Costenbader KH, 2014, Ultraviolet radiation and Systemic Lupus Erythematosus, *Lupus*, May; **23**(6):588-95. doi: 10.1177/ 0961203314530488 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24763542>
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, *et al* .
- Cervera, R., Espinosa, G., and D'Cruz, D. 2009. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis, Clinical Manifestations and

Diagnosis. *Eular On-line Course on Rheumatic Diseases-  
module n°17*

- Chan TM, Li FK, Tang CS, Lai KN. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2000;343:1156–1162.[PubMed]
- Chatham WW, Kimberly RP. Treatment of lupus with corticosteroids. *Lupus*. 2001;10:140–147. [PubMed]
- Clowse, M.E.B., 2007. Lupus Activity in Pregnancy. *Rheum. Dis. Clin. North Am*. 33, 237–v. doi:10.1016/j.rdc.2007.01.002
- Dayton JS, Turka LA, Thompson CB, Mitchell BS. Comparison of the effects of mizoribine with those of azathioprine, 6-mercaptopurine, and mycophenolic acid on T lymphocyte proliferation and purine ribonucleotide metabolism. *Mol Pharmacol*. 1992;41:671–676. [PubMed]
- Depkes RI, 2007, *Pedoman Konseling Pelayanan Kefarmasian di Sarana Kesehatan*, Dirjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan DepKes RI
- Dias SS, Isenberg DA, 2014, Advances in systemic lupus erythematosus, *Medicine*42:3, Elsevier
- Dipiro, Joseph T *et al*. 2005. *Pharmacotherapy Handbook. 7th edition*. New York: Mc Graw Hill Companies, Inc.
- Donadio JV, Glassock RJ. Immunosuppressive drug therapy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 1999;21:239–250. [PubMed]
- Drenkard C, Segovia DA, 2000, The New Prognosis of SLE: Treatment Free Remission and Decrease Mortality and Morbidity, *IMAJ* 2000;2: 382-387
- Drenkard C, Villa AR, Padilla G, Vasquez P, Segovia DA, Remission of SLE, *Medicine*, 1996;75:88-98
- Erythematosus. 19th ed. Amerika Serikat: McGraw-Hill Education; 2015. p. 2124-34.

- Felson, D. T., 2008, Systemic Lupus Erythematosus in Fauci, A. S., Braunwald, E., Kasper, D. L., Hauser, S. L. (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine 17<sup>th</sup> ed.*, McGraw-Hill Medical, New York.
- Franciscus, Alan. 2012. Extrahepatic Manifestations: Systemic Lupus Erythematosus. *HSCP. Version 5*. Februari 2012: 1-2. [http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/living\\_w\\_hepatitis\\_C.asp](http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/living_w_hepatitis_C.asp), (1 September 2013)
- Gordon C & Isenberg D, 2016, *Systemic Lupus Erythematosus*, Oxford University Press, New York, USA
- Green, L.W, Kreuter M. W, Deeds S. G, and Patridge K.B. 2000. *Health Promotion Planning An Educational and Environmental Approach Second Edition*. California : Mayfield Publishing Company
- Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377: 721-731
- Guzman J, Cardiel MH, Arce-salinas, et al. 1992, Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol* 1992;19:1551-1558
- Hahn BH. *Harrison's Principles of Internal Medicine: Systemic Lupus*
- Harley JB, James JA, 2006, Epstein-Barr Virus Infection Induce Lupus
- Hartati, Elis, 2012, Pengalaman klien Systemic Lupus Erythematosus dalam melakukan yoga di kota Semarang, *Jurnal Keperawatan Soedirman* vol 7, no 3, Nov 2012
- Hildebrand J , Muller D, 2004, *Systemic Lupus Erythematosus*, Departement Of Internal Medicine, University of Wisconsin

- Howard, C. H., Mayhew, S. L., 2006, The Pharmacist's Role in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus, *US Pharm*; 5:30-48.
- Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, et al. Mortality and causes of death of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1999;28(2):75-80.
- Kasjmir, Y.I., Handono, K., Wijaya, L.K., Hamijoyo, L., Albar, Z., Kalim, H., Hermansyah, Kertia, N., Achadiono, D.N.W., Manuaba, I.A.R.W., Suarjana, N., Dewi, S., dan Ongkowijaya, J.A. 2011. *Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia Untuk Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik*. Jakarta: Perhimpunan Reumatologi Indonesia
- Kasper, D.L., Braunwald, E., Fauci, A.S., Hauser, S.L., Longo, D.L., and Jameson J.L. 2005. *Harrison's Manual of Medicine 16<sup>th</sup> edition*. New York: Mc Graw Hill Companies, Inc.
- Kimberly RP. Treatment: corticosteroids and anti-inflammatory drugs *Rheum Dis Clin North Am*. 1988;14:203–221. [PubMed]
- Komalig dkk. 2008. The Risk of Lupus Erythematosus Systemic Disease caused by Environmental Factor. *J Ekologi Kesehatan* Vol. 7 (2), Agustus 2008 : 747 – 757
- Kumar,P dan Rosenara Beegum. 2007. Systemic Lupus Erythematosus-An Atypical Presentation Vol. 9(4). Kerala: *Medical College Hospital-Alleppey*
- Lahita RG, 2004, *Systemic Lupus Erythematosus*, fourth ed, Academic Press, Elsevier, p 649

- Lateef, A., Petri, M., 2013. Managing lupus patients during pregnancy. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 27. doi:10.1016/j.berh.2013.07.005
- Manson, Jessica.J., Anisur, Rahman. 2005. *Systemic Lupus Erythematosus*. London: University Collage London
- Mills, J. A., 1994, Systemic Lupus Erythematosus, *N Eng J Med*; 330:1871-9.
- Mirzayan, M. J., Schmidt, R. E and Witte, T., 2000, Prognostic parameter for flare in systemic lupus erythematosus, *Rheumatology*; 39: 1316-9.
- Mok CC, Lai KN. Mycophenolate mofetil in lupus glomerulonephritis. *Am J Kid Dis.* 2002;40:447–457. [PubMed]
- Mok, C. C and Lau, C. S, 2003, Review: Pathogenesis of systemic lupus erythematosus, *J Clin Pathol*; **56**:481-90.
- Morbidity And mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-yearperiod, a comparison of early and late manifestation in a cohort of 1000patients. *Medicine* 2003;82:299-308
- Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al for the BLISS-52 Study
- Oktaria, Salma. 2010. Lupus Eritematosus: Masalah dalam Diagnosis dan Tata Laksana. *Majalah Kedokteran Indonesiavol.60* (10)
- Price, S.A. and Wilson, L.M. 2005. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses – Proses Penyakit*. Diterjemahkan oleh Brahm U. P., dkk. Edisi 6. Volume 2. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran
- Rahman, A., Isenberg, D. A., 2008, Systemic Lupus Erythematosus, *N Eng J Med*; 358:929-39.

- Ramadona, Ade. 2011. *Pengaruh Konseling Obat Terhadap Kepatuhan Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 di Poliklinik Khusus Rumah Sakit Umum Pusat dr. M. Djamil Padang*. Artikel. Padang: Program Pasca Sarjana Universitas Andalas
- Rantucci, M.J. 2009. *Komunikasi Apoteker-Pasien Panduan Konseling Pasien Edisi 2*. Diterjemahkan oleh Aluwi NS. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran
- Riskella MM, Somers EC, Fatica RA. Tolerability of mycophenolate mofetil in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheum*. 2003;30:1508–1512. [PubMed]
- Sciascia, S., Talavera-Garcia, E., Roccatello, D., Baldovino, S., Mengatti, E., Cuadrado, M.J., 2015. Upcoming biological therapies in systemic lupus erythematosus. *Int. Immunopharmacol*. 27, 189–193. doi:10.1016/j.intimp.2015.04.049
- Siregar, C.J.P. 2005. *Farmasi Klinik Teori dan Penerapan*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran
- Syamal K, D., Zhang, L and Xu, L., 2005, Review: T-helper cell intrinsic defects in lupus that break peripheral tolerance to nuclear autoantigens, *J Mol Med*; **83**: 267-78.
- Tetikkurt C (2016) Drug-induced Lupus Syndrome. *J Vasc* 2:115. doi: 10.4172/2471-9544.1000115
- The association of systemic lupus erythematosus disease activity with levels of high sensitivity C-reactive protein. *Indian J Rheumatol*.; **8**:61-64
- Utomo, W.N. 2012. *Hubungan Antara Aktivitas Penyakit dengan Status Kesehatan pada Pasien LES (Lupus Eritematosus Sistemik) di RSUP dr. Kariadi ,Semarang*. Laporan Karya Tulis Ilmiah. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

- Waldheim, Eva. 2013. *Self-Reported Pain in SLE*. Thesis. Stockholm: Karolinska Institutet
- Wallace DJ. Antimalarial drugs and lupus. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994;20:243–263. [PubMed]
- Wardoyo, A.B. 1996. *Penatalaksanaan Lupus Eritematosus Sistemik*. Semarang: Dexa Medica. **Vol 9**. (4).
- Yildirim-Toruner C and Diamond B, 2011, Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus, *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:303-12.

## Identitas Diri

---



Dr. Maria Caecilia Nanny SH, M.Sc.Apt lahir di Semarang 19 Mei 1962. Meraih gelar pertama Dra pada tahun 1986 dan menyelesaikan program Profesi Apoteker, S2 dan S3 di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

Menjadi tenaga pengajar (Dosen) sejak 1996 dengan bergabung di Yayasan Pharmasi Semarang yang saat itu mengelola Program studi Diploma. Sampai sekarang masih aktif menjadi Dosen di Program Studi Profesi Apoteker Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang.

Selain sebagai Dosen, penulis adalah Praktisi Farmasis di Industri Farmasi (lebih dari 17 tahun) sebelum studi lanjut (S2), dan di Rumah Sakit, sebagai Farmasis Klinis, selama sekitar 6 tahun . Jadi, selain mengajar, penulis aktif dalam praktek profesi, penulis juga sering memberikan penyuluhan-penyuluhan kesehatan kepada masyarakat atau tenaga kesehatan.

# MODUL KONSELING FARMASIS TENTANG SLE (SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS)

---

## ORIGINALITY REPORT

---

**23%**

SIMILARITY INDEX

**22%**

INTERNET SOURCES

**11%**

PUBLICATIONS

**8%**

STUDENT PAPERS

---

## MATCH ALL SOURCES (ONLY SELECTED SOURCE PRINTED)

---

1%

★ [wajibbersyukuratasnikmatnya.blogspot.com](http://wajibbersyukuratasnikmatnya.blogspot.com)

Internet Source

---

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography Off