



PENCEGAHAN KEJADIAN NEONATAL LUPUS PADA SEORANG PENDERITA SLE DENGAN GRAVIDA PERTAMA

Nova Andari.K¹,Tjokorda Raka Putra,Gede Kambayana, Pande Ketut Kurniari²

¹*Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali Indonesia*

²*Departemen/KSM Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali Indonesia*

Corresponding Author: Nova Andari.K, Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali Indonesia

Email: andarikung@gmail.com

Received 03 Maret 2023; **Accepted** 07 Maret 2023; **Online Published** 29 April 2023

ABSTRAK

Wanita hamil dengan SLE memiliki resiko mortalitas yang lebih tinggi. Insiden dari neonatal lupus mencapai 18% pada ibu dengan Sjogren syndrome autoantigen type A (Ro/SSA) dan 20% pada ibu dengan Sjogren syndrome autoantigen type B (La/SSB). Pada laporan kasus ini akan dibahas mengenai seorang pasien yang merupakan seorang perempuan usia 31 tahun yang menderita SLE diketahui sejak 7 tahun yang lalu, pasien dalam keadaan remisi dengan Mex-SLEDAI score 0. Pada pasien telah dilakukan pemeriksaan penapisan saat kehamilan dengan didapatkan SS-A, SS-B, Ro-52 recombinan yang positif kuat. Bayi yang lahir dari pasien ini berpotensi mengalami Neonatal Lupus. Untuk pencegahan Neonatal Lupus pada pasien telah diberikan terapi Dexametasone dan Hidroksiklorokuin. Dexametasone merupakan pilihan kortikosteroid berfluorinasi yang direkomendasikan untuk pencegahan Congenital Heart Block sebagai manifestasi Neonatal Lupus. Hidroksiklorokuin juga berkaitan dengan penurunan insiden Congenital Heart Block.

Kata Kunci : Sistemik Lupus Eritematosus, Sjogren syndrome, Neonatal Lupus, Congenital Heart Block.

PENDAHULUAN

Pada pasien dengan penyakit rematik autoimun, khususnya SLE, kehamilan dapat menjadi tantangan tersendiri bagi seorang klinisi. Wanita hamil dengan SLE memiliki resiko

mortalitas yang lebih tinggi, risiko eklamsi, preeklamsia, kelahiran bayi preterm, tromboemboli dan resiko peningkatan aktifitas dari penyakitnya sendiri juga turut meningkat.¹

Sebuah review sistematis dan meta-analisis menyebutkan dari 2751 pasien hamil pada wanita dengan lupus, 1842 orang dengan kehamilan dilaporkan komplikasi maternal yang tinggi. Termasuk flare dari lupus (25,6%). Hipertensi (16,3%), nefritis (16,1%), pre-eklamsia (7,6%), dan eklamsia (0,8%). Kematian maternal dapat terjadi akibat infeksi oportunistik, sepsis, flare dari lupus nefritis, dan renal impairment.²

Seorang bayi dapat terpapar autoantibodi Ro/SSA atau anti-LA/SSB sejak saat dalam kandungan dapat mengalami neonatal lupus. Karena autoantibodi tersebut dapat melalui sawar plasenta pada saat kehamilan. Paparan terhadap autoantibodi dari ibu ke bayi pada saat kehamilan dapat menyebabkan gangguan permanen pada hematologi, jantung, hati, liver maupun kulit, gangguan tersebut dapat disebut neonatal lupus.²

Insiden dari neonatal lupus mencapai 18% pada ibu dengan Sjogren syndrome autoantigen type A (Ro/SSA) dan 20% pada ibu dengan Sjogren syndrome autoantigen type B

(La/SSB). Autoantibodi Ro/SSA dan La/SSB terdapat pada 0,1% hingga 1,5% wanita sehat, 30% pada pasien dengan SLE dan 3% pada pasien dengan RA. Neonatal lupus menyebabkan 80% hingga 95% kasus atrioventricular block pada masa neonatal (usia < 28 hari), setelah periode tersebut dapat menyebabkan AV block (5% kasus).²

Tingginya insiden neonatal lupus pada seorang ibu dengan Sjogren syndrome autoantigen type A yang tinggi dan tingginya insiden atrioventricular block pada neonatal lupus membuat penulis tertarik untuk membahas sebuah kasus kehamilan dengan SLE dan Sjogren syndrome autoantigen type A yang tinggi.

KASUS

Seorang wanita 31 tahun dengan keluhan nyeri pada lutut kanan yang dirasakan hilang timbul. Timbul terutama saat pasien jongkok. Tidak ada bengkak, tidak ada kemerahan. Pasien tidak haid sejak kurang lebih sejak 3 bulan. Hari pertama menstruasi

terakhir adalah 28 November 2019. Pasien riwayat SLE sejak 7 tahun yang lalu. Pasien dengan manifestasi klinis awal edema kedua ankle, kedua genu, dan vasculitis pada kedua kaki. Pasien juga saat itu sering mengeluh demam tanpa diketahui penyebabnya. Saat Pasien kemudian melakukan pemeriksaan ana IF dengan hasil titer Ana IF 1:1000. Pasien telah memeriksakan diri ke bagian obstetri dan dinyatakan mengandung, gravida pertama dengan usia kehamilan 12-13 minggu dengan janin tunggal. Obat-obatan yang dikonsumsi sebelum adalah dexametason 3 x 0.5 mg, Hydroxychloroquine 1 x 200 mg, asetosal 1 x 80 mg, Calcium laktat 1 x 500mg, Vitamin D 1x 1 tablet, Azathioprine 1 x 50 mg.

Dari pemeriksaan fisik pasien dengan tensi 120/80 mmHg, RR 18 x/menit, temperatur 36 °C, nadi 89 x/menit. Pemeriksaan lokalis sendi lutu kanan, pada inspeksi didapatkan lutut tidak bengkak dan tidak ada kemerahan, pemeriksaan palpasi tidak ada bengkak maupun nyeri tekan, pada pergerakan, terbatas karena nyeri. Pada

pemeriksaan abdomen tinggi fundus uteri tidak teraba.

Dari pemeriksaan penunjang, didapatkan pemeriksaan hematologi rutin yang dilakukan pada 24 Februari 2020 didapatkan Hemoglobin 10,51 mg/dL, wbc 11,86 $10^3/\mu\text{L}$, Platelet 346 $10^3/\mu\text{L}$, LED meningkat 43,9 mm/jam. Pada pemeriksaan kimia klinik didapatkan CRP 0,3 mg/L, BUN 8,6 mg/dL, serum creatinine 0,55 mg/dL. Pada pemeriksaan Urine Lengkap didapatkan proteinuria negative, leukosit sedimen dalam jumlah normal. Mex-SLEDAI score 0. Pasien juga telah melakukan pemeriksaan penapisan lupus anti koagulan dengan hasil LA 1 43,90 detik, LA 1 kontrol 40,1 detik, menunjukkan nilai normal. ACA IgG 3 GPL U/mL, ACA IGM < 2 GPL U/L, menunjukkan hasil yang normal. Pemeriksaan Anti B2-Glikoprotein 1 IgG negatif, dan Anti B2-Glikoprotein 1 IgM negatif. Pada pemeriksaan ana profile didapatkan SS-A, SS-B, Ro-52 recombinan yang positif kuat.

Pada pemeriksaan USG abdomen pasien didapatkan pasien dengan CRL

intrauterine 12W5D ~ TP : 04/09/2020, FHB (+). Tampak pula gambaran whorl wide appearance, kesan Mioma uteri uk 5.62 cm x 6.71 cm (subserosa) di fundus uteri. Pasien kemudian didiagnosis dengan G1P0000 uk 12-13 minggu tunggal/hidup dengan SLE on treatment dan mioma uteri. Pengobatan yang diberikan saat ini adalah dexametason 3 x 0.5 mg, Hydroxychloroquine 1 x 200 mg, asetosal 1 x 80 mg. Calcium laktat 1 x 500 mg.

PEMBAHASAN

Pasien merupakan seorang perempuan usia 31 tahun yang menderita SLE diketahui sejak 7 tahun yang lalu, pasien dalam keadaan remisi dengan Mex-SLEDAI score 0 dan saat ini mengandung dengan usia kehamilan 12-13 minggu. Wanita hamil dengan SLE memiliki resiko mortalitas yang lebih tinggi, risiko eklamsi, preeklamsia, kelahiran bayi preterm, tromboemboli dan resiko peningkatan aktifitas dari penyakitnya sendiri juga turut meningkat. Kehamilan pada pasien SLE disarankan minimal 6 bulan

setelah remisi atau stabil dengan aktivitas penyakit yang rendah. pada pasien saat ini dengan kehamilan trimester pertama. Aktivitas penyakit saat ini rendah, pasien mengalami remisi telah lebih dari 6 bulan sehingga menurut Rekomendasi Perhimpunan Rematologi Indonesia tentang Diagnosis dan Penatalaksanaan Lupus Eritematosus Sistemik tahun 2019 aman untuk merencanakan kehamilan dan disarankan untuk meninjau ulang pengobatan dan melakukan penyesuaian terhadap kondisi saat ini.¹

Pada kondisi SLE dengan Kehamilan disarankan pula melakukan penapisan antibodi antifosfolipid (ACA, LA, Anti B2-Glikoprotein 1). Jika hasil sebelumnya negatif, pemeriksaan perlu diulang kembali. Jika hasilnya positif maka pada pasien perlu diberikan terapi aspirin dosis rendah. pada pasien hasil penapisan antifosfolipid baik ACA, LA, maupun Anti B2-Glikoprotein 1 negatif. Pasien telah melakukan pemeriksaan ACA, LA, Anti B2-Glikoprotein 1, dan ANA Profile. Didapatkan hasil LA 1 43,90 detik, LA 1 kontrol 40,1 detik, menunjukkan nilai

normal. ACA IgG 3 GPL U/mL, ACA IGM < 2 GPL U/L, menunjukkan hasil yang normal. Pemeriksaan Anti B2-Glikoprotein 1 IgG negatif, dan Anti B2-Glikoprotein 1 IgM negatif. Pada pemeriksaan ana profile didapatkan SS-A, SS-B, Ro-52 recombinan yang positif kuat.²

Dengan hasil pemeriksaan ANA profile yang menunjukkan SSA dan SSB yang positif kuat, ada kemungkinan bayi yang dilahirkan mengalami neonatal lupus yang merupakan komplikasi yang dapat terjadi pada bayi yang lahir dari seorang ibu penderita SLE dengan Anti-Ro/LA antibody yang positif. Anti-Ro antibody ditemukan pada 25-40% orang anak dengan seorang ibu SLE dan seorang ibu dengan penyakit autoimun lainnya (contoh Sjögren's syndrome), Anti-La antibody ditemukan 10-15% pada anak dengan seorang ibu SLE dan seorang ibu dengan penyakit autoimun lainnya (contoh Sjögren's syndrome). IgG antibody tersebut secara aktif dapat melewati plasenta dari usia kehamilan 16 hingga 30 minggu.³

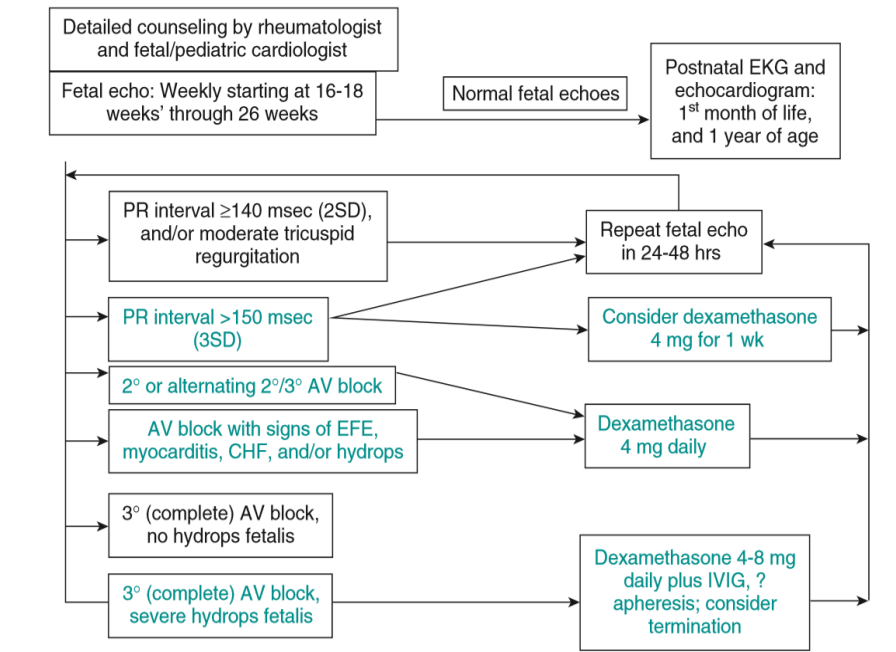
Neonatal lupus dapat bermanifestasi pada dermatologi, dapat berupa rash yang dapat dilihat sejak baru lahir. Namun lebih sering muncul setelah ada paparan sinar ultraviolet. Manifestasi pada kulit muncul 15%-25% pada anak-anak dengan Neonatal Lupus. Pada domain gastrointestinal dapat muncul peningkatan transaminase, cholestasis, dan hepatitis. Sebuah penelitian menyatakan 19 dari 219 pasien dilaporkan terdapat keterlibatan hepatobilier, dengan derajat penyakit bervariasi dari peningkatan enzim liver yang ringan hingga liver failure yang berat. Terdapat postulate yang menyatakan adanya hubungan neonatal lupus dengan hydrocephalus, macrocephaly, hypocalcemic seizures, vasculopathy, spastic diplegia, and vasculitis menghasilkan kejadian cerebrovascular dan gangguan neuropsychiatric. Abnormalitas di bidang hematologi yang pernah dilaporkan adalah anemia, neutropenia, dan thrombositopenia, ada pula laporan kasus yang menyatakan seorang bayi mengalami pansitopenia yang lahir dari ibu dengan Sjogren's.⁴

Congenital heart block (CHB) merupakan bentuk neonatal lupus yang serius. dapat terjadi pada 2 % bayi yang lahir dari ibu dengan anti Ro positif dan memiliki penyakit pada jaringan ikat. Pada populasi umum CHB masih jarang terjadi dan diperkirakan muncul pada 1:20000 kehamilan. bila anti Ro/LA positif pada ibu dan memiliki anak dengan CHB maka kemungkinan CHB pada bayi dari kehamilan berikutnya mencapai 18%. Sejumlah 47%-64% anak dengan CHB memerlukan pacemaker pada 1 tahun pertama kehidupannya dan 75% memerlukan pacemaker pada saat menginjak usia 10 tahun. USG fetus harus dilakukan oleh spesialis fetal cardiology pada minggu 18-20 minggu kehamilan pada wanita dengan anti-Ro/LA antibodi.⁵

Pada pasien saat ini belum dilakukan fetal scanning. dan direncanakan akan dilakukan pada usia kehamilan 18 minggu. Bila terbukti fetus menderita incomplit hearth block, myocarditis, ascites, atau hydrops dapat dilakukan terapi fetal steroids (dexametasone atau

bethametasone) dapat dipertimbangkan. Pada pasien saat ini telah diberikan pengobatan dexametasone 3 x 0,5 mg.¹

Karena irama jantung fetus dapat berkembang dari normal sinus Ritm hingga CHB dalam waktu kurang dari 1 minggu, banyak program yang menyatakan bahwa sebaiknya dilakukan fetal echocardiography sejak usia kehamilan hingga 16-18 minggu hingga 24-26 minggu. Tanda awal terjadinya CHB adalah pemanjangan PR interval (3 SD diatas normal yaitu 150 ms, yang digunakan oleh PRIDE study di US untuk mendefinisikan AV-Block derajat 1) dipertimbangkan sebagai marker kecenderungan terjadinya CHB. Penatalaksanaan untuk AV-block derajat 1 adalah dengan fluorinated steroid (dexamethasone atau betamethasone), namun terapi ini masih merupakan kontroversi. Beberapa center memilih untuk “watch and wait”, sedangkan center lainnya memilih untuk memberikan terapi pada AV-block derajat 1.⁶



Gambar 2. Rekomendasi Penatalaksanaan anti-Ro dan anti-La pada Kehamilan oleh Jill Buyon dan Kawan-kawan

Menurut rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia tentang Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik tahun 2019, deteksi kejadian CHB dapat dilakukan pada usia kehamilan 18-24 minggu melalui pemeriksaan ekokardiografi janin, terutama bagi pasien dengan anti-Ro/La positif. Pemberian hidroksiklorokuin berkaitan dengan penurunan insiden CHB. Kortikosteroid berfluorinasi (dexamethasone atau bethametasone) hanya diindikasikan pada ibu dengan anti-Ro/La positif disertai CHB gr 1. Terdapat bukti bahwa kortikosteroid berfluorinasi mampu memperbaiki

CHB gr 1, sedangkan untuk CHB gr II hasilnya masih kontroversi.⁶

Pasien juga diterapi dengan hidroksiklorokuin 200 mg setiap 24 jam oral. Sebuah studi dengan pendekatan preventive terhadap CHB dengan Hidroksiklorokuin mengevaluasi potensi Hidroksiklorokuin sebagai protector terhadap kejadian CHB. Hidroksiklorokuin telah digunakan pada ibu hamil dengan SLE tanpa mengalami efek samping untuk mencegah terjadinya flare. Telah ditarik postulat bahwa melalui inhibisi terhadap TLR, hidroksiklorokuin dapat mencegah makrofag untuk

memproduksi faktor faktor inflamasi dan faktor-faktor fibrosis seperti endothelin-1.⁷ Menurut rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia tentang Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik tahun 2019, pada pasien dengan anti-Ro/La positif dianjurkan pemberian hidroksiklorokuin sebelum kehamilan atau setidaknya pada usia kehamilan kurang dari 16 minggu untuk mencegah neonatal lupus. Konsumsi hidroksiklorokuin direkomendasikan untuk diteruskan selama kehamilan.¹

KESIMPULAN

Telah dilaporkan Seorang wanita 31 tahun dengan SLE on Treatment dan G1P0000 UK 12-13 minggu, Hasil pemeriksaan penapisan ACA,LA, β 2GP1 negatif, sedangkan pada ANA Profile ditemukan Anti-Ro/SSA dan Anti-La/SSB yang positif kuat. Pasien berpotensi melahirkan bayi dengan Neonatal Lupus. Salah satu manifestasi Neonatal Lupus yang berat adalah Congenital Heart Block. Dalam mencegah terjadinya CHB pada Fetus perlu dilakukan pemantauan dengan Echocardiografi pada Usia kehamilan

18 minggu. Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia untuk mencegah terjadinya Neonatal Lupus adalah pemberian kortikosteroid berfluorinasi dan Hidroksiklorokuin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sumariyono et al. Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. 2019, Hal 42-49.
2. Buyon JP, Hiebert R, Copel J et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a National Neonatal Lupus Registry. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:165866.
3. Friedman DM, Kim MY, Copel JA et al. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR interval and dexamethasone evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation* 2008;117:48593.
4. Rein AJ, Mevorach D, Perles Z et al. Early diagnosis and treatment of atrioventricular block in the

fetus exposed to maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies: a prospective, observational, fetal kinetocardiogram-based study. *Circulation* 2009;119:1867.

5. Sonesson SE, Salomonsson S, Jacobsson LA, Bremme K, Wahren Herlenius M. Signs of first degree heart block occur in one third of fetuses of pregnant women with antiSSA/Ro antibodies. *Arthritis Rheum* 2004;50:125361.
6. Buyon JP. Methods to prevent congenital heart block from neonatal lupus. 9th International Conference on Pregnancy and Rheumatic Diseases. San Diego, CA, 2016.
7. Alvarez D, et al. A novel role of ET-1 in linking toll-like receptor 7-mediated inflammation to fibrosis in congenital heart block. *J Biol Chem*. 2011;286:3044–3054