

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) pada Kehamilan

Erna Suparman

Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi - RSUP
Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia
Email: ernasuparman@yahoo.com

Abstract: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multi-organ autoimmune disease that can affect women of childbearing age. Pregnancy causes alterations of the immune and neuroendocrine systems. Moreover, SLE in pregnancy is associated with prematurity and preeclampsia. Confirmation of the SLE diagnosis based on anamnesis, physical examination, and laboratory results is essential to differ the similar symptoms of normal pregnancy from pregnancy with SLE, such as preeclampsia, to lupus nephritis due to differences in treatment. The management of SLE in pregnancy has begun to be well understood; therefore, immunosuppressive drugs can be administered according to the indications and fetal safety. It is essential to educate women with SLE to not get pregnant before the 6-months remission period and explain the relative contraindications to pregnancy.

Keywords: systemic lupus erythematosus; pregnancy; immunosuppressive

Abstrak: Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan suatu penyakit autoimun multi-organ yang dapat menyerang wanita usia reproduktif. Kehamilan menyebabkan perubahan pada sistem imun dan neuroendokrin. LES pada wanita hamil dihubungkan dengan kejadian kelahiran prematuritas dan preeklamsia. Penentuan diagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang penting untuk membedakan gejala-gejala yang mirip pada kehamilan normal dengan kehamilan yang disertai LES seperti preeklamsia dengan lupus nefritis karena tatalaksana yang diberikan berbeda. Tatalaksana LES pada kehamilan telah mulai dipahami sehingga pemberian obat-obatan immunosupresif dapat diberikan sesuai dengan indikasi dan keamanan pada janin. Penting untuk mendukung wanita dengan LES untuk tidak hamil sebelum melewati masa remisi enam bulan dan menjelaskan kontraindikasi relatif pada kehamilan.

Kata kunci: lupus eritematous sistemik; kehamilan; immunosupresif

Pendahuluan

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan suatu penyakit autoimun multi-organ yang utamanya menyerang wanita usia reproduktif. Interaksi antara LES dan kehamilan merupakan suatu kepentingan klinis. Kehamilan dapat membuat pasien rentan terhadap *lupus flare*, terutama jika penyakitnya tidak terkendali secara memadai saat onset konsepsi. Umumnya direkomendasikan bahwa penyakit telah tenang selama setidaknya enam bulan (beberapa ahli menyarankan satu tahun pada kasus lupus nefritis) sebelum diperbolehkan hamil.

Selain itu, antibodi antifosfolipid atau antibodi SSA/SSB yang positif berkaitan dengan luaran obstetrik buruk, termasuk prematuritas, retardasi pertumbuhan, kematian janin, lupus neonatal, dan blok jantung kongenital. Mayoritas obat yang digunakan pada kasus LES dapat berpotensi membahayakan atau dikontraindikasikan pada kehamilan dan harus ditinjau kembali saat merencanakan kehamilan.^{1,2}

Tulisan ini bertujuan untuk memberikan pemahaman mengenai tatalaksana LES terkini pada kehamilan serta pemberian obat-obatan immunosupresif sesuai dengan indikasi

dan keamanan pada janin agar para klinisi dapat menangani pasien dengan LES pada kehamilan secara lebih komprehensif.

Patofisiologi

Kehamilan menginduksi kelainan imun dan neuroendokrin yang dramatis pada tubuh maternal untuk melindungi fetus dari serangan imunologis oleh ibu. Imunosupresi umum akan melemahkan pertahanan maternal melawan infeksi. Pada ibu hamil terdapat perubahan komposisi dan fungsi sel imun-kompeten serta molekul imunomodulator.^{3,4}

Sitokin merupakan mediator penting yang mendukung kehamilan yang berhasil. Salah satu modifikasi imunologik yang penting dalam kehamilan ialah perubahan sitokin *T-helper* Th1/Th2. LES terutama merupakan penyakit yang dimediasi Th2 sehingga dapat terjadi dominan respons Th2 pada kehamilan dengan kemungkinan eksaserbasi yang lebih tinggi. Akan tetapi, pada trimester kehamilan ketiga pasien LES, ditemukan kadar estrogen, progesteron, dan sitokin Th2 yang lebih rendah dibandingkan wanita hamil yang sehat. Selain sel Th1 dan Th2, terdapat sel Th17 yang mengaktivasi sistem imun dan famili interleukin-17 (IL-17). Peningkatan jumlah sel Th17 juga ditemukan pada kondisi yang terkait dengan kehamilan, seperti preeklamsia dan keguguran kehamilan berulang.⁴⁻⁶

LES dicirikan dengan hilangnya toleransi pada kompartemen sel T dan sel B, sehingga menyebabkan hiperreaktivitas sel B dengan pembentukan autoantibodi patogenik. Dalam konsentrasi yang tinggi, seperti yang ditemukan pada kehamilan, estrogen dan gestagen menstimulasi sekresi IL-4, IL-10, *tumor growth factor* TGF- β , dan interferon IFN- γ , dan menahan produksi *tumor necrosis factor* TNF- α . Pada pasien LES, kadar serum IL-6 tetap rendah dan tidak meningkat pada trimester kehamilan ketiga, seperti yang terjadi pada kontrol sehat.⁴⁻⁶

Gejala Klinik

Dalam mengevaluasi aktivitas penyakit saat kehamilan, sulit untuk membedakan antara manifestasi penyakit dan perubahan fisiologik saat kehamilan. Gejala seperti

lemas, trombositopenia ringan, dan anemia umum dijumpai pada kehamilan dan dapat secara keliru dinilai sebagai peningkatan aktivitas penyakit. Penilaian biomarker konsentrasi komplemen mungkin tidak kredibel karena dapat rancu pada kehamilan. Dalam hal membedakan antara preeklamsia dan lupus nefritis (LN) yang manifestasinya juga mirip (proteinuria, gangguan fungsi renal, atau hipertensi) namun terapinya berbeda, merupakan suatu hal yang sulit tetapi sangat penting. Hal yang mungkin dapat membantu ialah adanya respons terhadap terapi steroid (contohnya, peningkatan trombosit yang cepat pada LES). Adanya sedimen “nefritik” dengan eritrosit dismorfik atau silinder merupakan spesifik LN (Tabel 1).^{1,7,8}

Diagnosis

Kriteria diagnosis yang telah direvisi tahun 2019 ialah adanya peningkatan titer antibodi antinuklear (ANA) untuk diagnosis LES diikuti kriteria lainnya. Pasien terdiagnosis LES jika terdapat skor 10 atau lebih (Gambar 1).^{5,10}

Diagnosis lupus nefritis akut pada kehamilan dapat menyulitkan. Preeklamsia biasanya didiagnosis secara klinis. Akan tetapi, biopsi ginjal harus dipertimbangkan pada kecurigaan lupus nefritis, atau penyakit glomerular primer lainnya. Biopsi ginjal masih kontroversial pada kehamilan karena kemungkinan risiko terhadap ibu dan fetus, termasuk perdarahan, infeksi, gangguan aliran darah plasenta, dan kematian janin. Manfaat biopsi ginjal dalam *setting* suspek LN ialah diagnosis definitif, sehingga dapat diberikan imunosupresi dan kemungkinan prolongasi kehamilan (Tabel 2).^{3,11}

Terapi

Konseling

Prekonsepsi

Rekomendasi saat ini untuk pasien LES ialah untuk mencapai kondisi penyakit yang terkendali dengan baik, dan idealnya, remisi selama setidaknya 6 bulan sebelum mencoba kehamilan. Kunjungan prekonsepsi merupakan waktu yang optimal untuk konseling pasien dan penilaian status penyakit. Kontraindikasi relatif untuk kehamilan ialah

flare penyakit jaringan ikat berat atau *stroke* dalam 6 bulan terakhir, hipertensi pulmonal berat, gagal jantung moderat hingga berat (ejeksi fraksi ventrikel kiri <40%), penyakit paru restriktif berat (*forced vital capacity* <1 L), penyakit ginjal kronis stadium 4-5 (eGFR <30 ml/menit), hipertensi tidak terkontrol, dan preeklamsia berat onset dini sebelumnya (<28 minggu) meskipun dengan terapi aspirin dan heparin.^{12,13}

Awal Kehamilan

Penentuan tanggal kehamilan yang

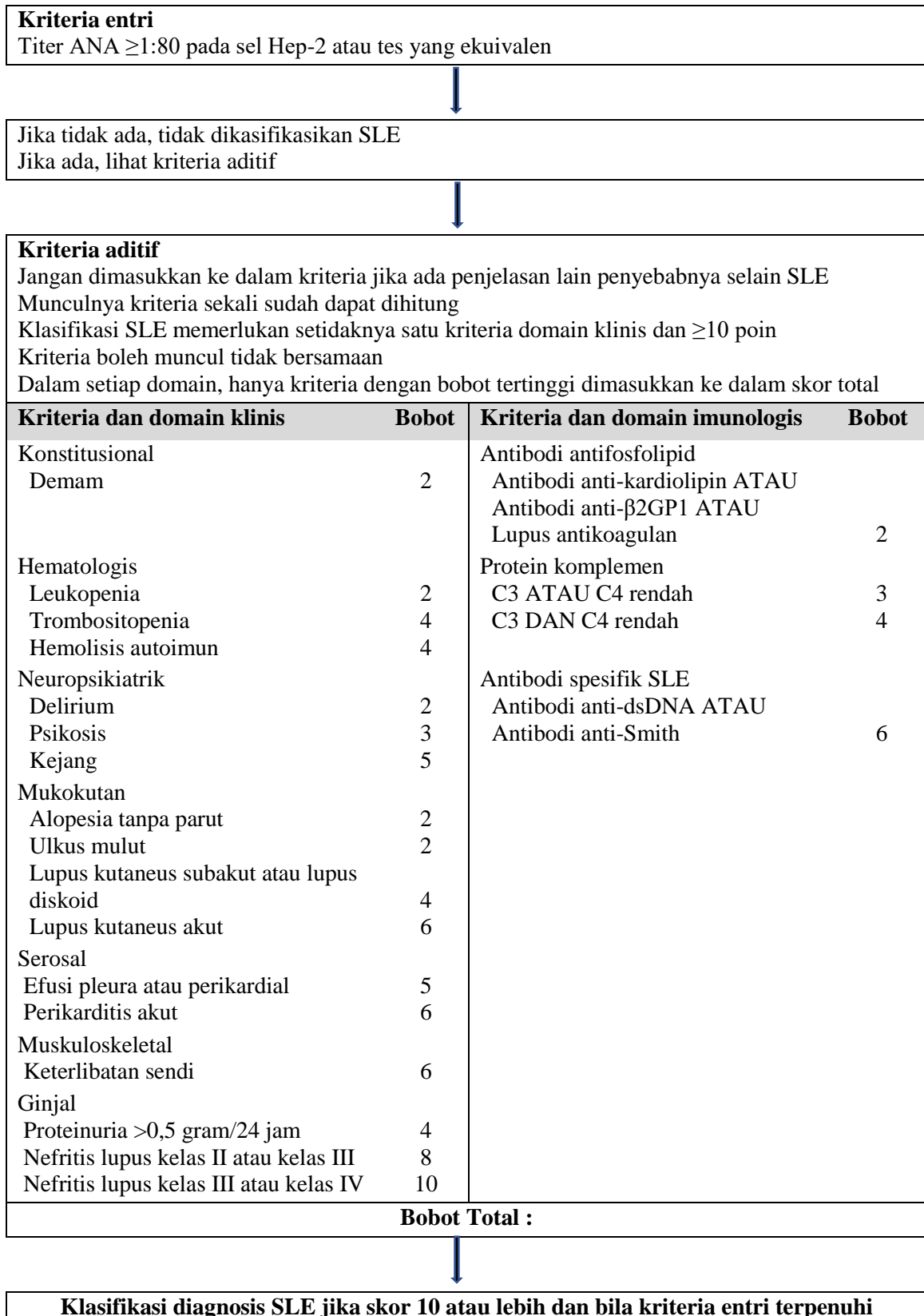
akurat dengan hari pertama haid terakhir (HPHT) dan ultrasonografi penting untuk dilakukan karena terdapat peningkatan risiko o restriksi pertumbuhan fetus. Rekomendasi *The European League Against Rheumatism* (EULAR) menyarankan penilaian ultrasonografis rutin antara usia gestasi minggu 11 dan 14. Pemeriksaan serum kreatinin dan ekskresi protein urin direkomendasikan untuk pasien dengan lupus nefritis dan dapat dipertimbangkan pada pasien tanpa keterlibatan ginjal.

Tabel 1. Gejala-gejala yang dapat membantu membedakan aktivitas LES dari perubahan fisiologi saat kehamilan.^{1,9}

	Perubahan kehamilan	Aktivitas LES
Tanda klinis	Lemas	Demam tanpa tanda infeksi
	Eritema fasial	Limfadenopati
	Eritema palmar	Ruam kulit fotosensitif
	Arthralgia, mialgia	Ulkus mukosa mulut dan nasal
	Edema ringan	Arthritis inflamasi
	Sesak ringan saat istirahat	Serositis
	Alopesia (postpartum)	
Parameter laboratorium	Anemia ringan	Anemia hemolitik
	Trombositopenia ringan	Trombositopenia
	Proteinuria <300 mg/hari	Leukopenia, limfopenia
	Peningkatan faktor komplemen	Proteinuria >300 mg/hari
		Sedimen urin aktif
	Penurunan komplemen	
	Peningkatan antibodi dsDNA	

Tabel 2. Gejala klinis lupus nefritis aktif dan preeklamsia^{3,11}

Manifestasi klinis	Lupus Nefritis	Preeklamsia/sindroma HELLP
Perburukan fungsi ginjal	Sering	Terkadang (lebih umum pada sindroma HELLP)
Hipertensi (TDS>140 atau TDD>90 mmHg)	Terkadang	Ya
Proteinuria	Ya	Ya
Hematuria (sedimen aktif)	Ya	Tidak
Titer antibodi dsDNA tinggi	Ya	Tidak
Trombositopenia	Ya	Terkadang
Anemia hemolitik	Terkadang	Terkadang
Neutropenia	Terkadang	Tidak
Transaminitis	Tidak	Terkadang
Manifestasi ekstrarenal: ruam, fotosensitif, arthritis, ulkus oral	Ya	Tidak
Demam	Terkadang	Tidak
Waktu	Kapanpun saat kehamilan	Onset setelah usia gestasi 20 minggu hingga 6 minggu postpartum



Gambar 1. Kriteria diagnosis LES menurut EULAR dan ACR tahun 2019¹⁰

Pasien dalam pengobatan glukokortikoid harus menjalani skrining dini untuk diabetes gestasional, idealnya pada usia 16

minggu, dan jika hasilnya negatif, diulangi pada minggu 26-28. *The US Preventive Services Task Force (USPSTF), American*

College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), dan *American College of Radiology* (ACR) merekomendasikan inisiasi aspirin dosis rendah harian (75 mg) sebelum usia gestasi 16 minggu pada wanita dengan LES karena peningkatan risiko preeklamsia. Selain itu ACR juga merekomendasikan inisiasi hidroksiklorokuin (HCQ) pada pasien yang belum mendapat terapi tersebut.

Penatalaksanaan wanita dengan sindroma antibodi antifosfolipid (APS) sangat penting pada periode saat ini. Untuk meningkatkan luaran maternal dan fetus, wanita dengan APS dan riwayat trombosis harus mendapatkan aspirin dosis rendah dan anti-koagulasi profilaksis dengan heparin sepanjang kehamilan. Intervensi ini dapat mengurangi kejadian keguguran hingga 50%.^{8,9,14}

Trimester Kedua dan Ketiga

Menurut pedoman, rekomendasi ultrasonografi anatomi fetus pada trimester kedua dilakukan di sekitar usia gestasi 20 minggu. Karena adanya peningkatan risiko blok jantung kongenital, maka ekokardiografi fetus dan penentuan interval PR fetus setiap 1-2 minggu antara usia gestasi 16 dan 28 minggu dapat dipertimbangkan. Wanita dengan komplikasi kehamilan retardasi pertumbuhan harus menjalani pemeriksaan pertumbuhan fetus setiap 3-4 minggu disertai velosimetri Doppler arteri umbilikal.^{8,9,14}

Persalinan

LES sendiri bukan merupakan indikasi untuk persalinan preterm atau *early-term*. Adanya risiko tinggi untuk komplikasi kehamilan menyebabkan banyak pasien dengan LES dapat memiliki indikasi persalinan sebelum usia kehamilan 39 minggu akibat retardasi pertumbuhan atau penyakit hipertensi. Cara persalinan harus ditentukan oleh indikasi obstetri standar. Terapi glukokortikoid kronis dapat menahan aksis hipotalamus-pituitari (HP) dan berhubungan dengan insufisiensi adrenal dalam keadaan stres yang meningkat (seperti operasi atau persalinan pervaginam). Peningkatan dosis glukokortikoid pada waktu operasi atau prosedur obstetri direkomendasikan pada pasien dengan suspek supresi aksis

hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA), termasuk pasien yang mendapat ≥ 20 mg/hari prednison selama lebih dari tiga minggu. Jika pasien mendapatkan steroid oral jangka panjang, maka diperlukan hidrokortison intravena untuk menangani stres fisiologik saat persalinan. Regimen yang ideal masih belum pasti, umumnya ialah 50-100 mg hidrokortison IV setiap 8 jam (contohnya, 50 mg TDS jika pasien mendapat 7,5 hingga < 20 mg prednisolon; dan 100 mg TDS jika mendapat ≥ 20 mg/hari prednisolon).^{9,14,15}

Medikamentosa

Hidroksiklorokuin (HCQ)

ACR merekomendasikan HCQ sebagai pengobatan medis utama pada wanita hamil dengan LES. HCQ harus dilanjutkan pada wanita dengan LES yang terdiagnosis hamil, karena penghentiannya berkaitan dengan peningkatan risiko *flare* lupus. Obat ini memiliki cara kerja anti-inflamasi, immunomodulator, dan antitrombotik melalui beberapa jalur molekuler, termasuk inhibisi reseptor *Toll-like*, reduksi sitokin proinflamasi, dan mencegah disfungsi endotel. HCQ dapat melewati plasenta dan konsentrasinya di darah fetus hampir sama dengan dalam darah ibu. Penelitian kohort prospektif mendapatkan adanya penurunan derajat keparahan penyakit yang bermakna serta tidak ada toksisitas fetus. HCQ dapat diberikan pada ibu menyusui. Evaluasi dan pemantauan jantung dapat dipertimbangkan pada pasien yang mendapat HCQ.^{2,8}

Glukokortikoid

Flare LES pada kehamilan seringkali diterapi dengan glukokortikoid *nonfluorinated*, seperti prednison dan metilprednisolon. Berbeda halnya dengan glukokortikoid *fluorinated* seperti betametason dan deksametason, glukokortikoid *nonfluorinated* berhubungan dengan risiko teratogenik yang rendah karena terjadi metabolisme plasenta luas dan hanya sedikit jumlah yang masuk ke sirkulasi fetus. Prednison dengan dosis *maintenance* 5-10 mg per hari biasanya dianggap aman untuk bayi.^{2,7,8}

Azathioprine (AZA)

Azathioprine merupakan obat immunosupresif yang digunakan untuk penatalaksanaan LES. Obat ini tidak melewati plasenta, dan tidak mengganggu pembelahan sel trofoblastik. Penelitian tidak mendapatkan hubungan antara penggunaan AZA dalam kehamilan dan anomali kongenital. Beberapa penelitian melaporkan adanya kemungkinan hubungan antara penggunaan AZA dan retardasi pertumbuhan tetapi data yang ada masih terbatas. AZA sebaiknya dilanjutkan selama kehamilan (dengan dosis serendah mungkin) dan dianggap aman digunakan dengan dosis 2 mg/kg/hari atau kurang, serta dapat digunakan pada ibu menyusui.^{15,16}

Siklosporin A

Siklosporin A menahan respons imun dengan menghambat produksi dan pelepasan IL-2. Penggunaan siklosporin dalam kehamilan tidak berhubungan dengan peningkatan risiko anomali kongenital, dan obat bisa dilanjutkan dalam penatalaksanaan LES. Terjadi ekskresi minimal pada ASI, tetapi data terkait ibu menyusui masih terbatas.¹⁴⁻¹⁶

Siklofosfamid (CYC)

Siklofosfamid merupakan agen *alkylating* yang berhubungan dengan teratogenisitas dan kerusakan kromosom jika digunakan pada trimester pertama. Penggunaan pada trimester kedua dan ketiga tidak tampak menyebabkan anomali struktural dan bisa dipertimbangkan pada *flare* berat. CYC diekskresikan melalui ASI sehingga dikontraindikasikan bagi ibu menyusui.^{13,15,16}

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)

Penggunaan NSAID dalam kehamilan tidak berhubungan dengan anomali kongenital. Data yang menunjukkan penggunaan NSAID pada trimester pertama dapat meningkatkan risiko keguguran masih terbatas. Penggunaan pada trimester ketiga tidak dianjurkan karena terdapat peningkatan risiko penutupan duktus arteriosus prematur

dan oligohidramnios. NSAID diekskresikan secara minimal melalui ASI dan dapat digunakan saat menyusui.^{12,15,16}

Mycophenolate mofetil

Obat ini merupakan immunosupresif teratogenik yang dikontraindikasikan pada kehamilan dan menyusui. Penggunaannya harus dihentikan setidaknya enam minggu sebelum konsepsi. Belum lama ini telah dilaporkan bahwa kategori kehamilan obat tersebut diturunkan dari C menjadi D.^{15,16}

Simpulan

Selama beberapa dekade terakhir, telah terdapat kemajuan pemahaman obat dan pengendalian penyakit yang drastis terkait rekomendasi keamanan kehamilan pada wanita dengan SLE dan rekomendasi penggunaan agen immunosupresif saat hamil. Pada mayoritas kasus, terdapat alternatif obat yang dapat digunakan selama masa kehamilan untuk pengendalian penyakit dengan baik dan tidak membahayakan janin.

Diharapkan agar para klinisi dapat lebih memahami dan dapat mengaplikasikan penatalaksanaan secara komprehensif pada kasus kehamilan dengan LES.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Piga M, Arnaud L. The main challenges in systemic lupus erythematosus: Where do we stand? *JCM*. 2021;10(2):243.
2. Stanhope TJ, White WM, Moder KG, Smyth A, Garovic VD. Obstetric nephrology: lupus and lupus nephritis in pregnancy. *CJASN*. 2012;7(12):2089-99.
3. Maynard S, Guerrier G, Duffy M. Pregnancy in women with systemic lupus and lupus nephritis. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26(5):330-7.
4. de Jesus GR, Mendoza-Pinto C, de Jesus NR, dos Santos FC, Klumb EM, Carrasco MG, et al. Understanding and managing pregnancy in patients with lupus. *Autoimmune Dis*. 2015;2015:1-18.
5. Gluhovschi C, Gluhovschi G, Petrica L, Velciov S, Gluhovschi A. Pregnancy associated

- with systemic lupus erythematosus: immune tolerance in pregnancy and its deficiency in systemic lupus erythematosus - an immunological dilemma. *J Immunol Res.* 2015;2015:1-11.
6. Chighizola CB, Lonati PA, Trespidi L, Meroni PL, Tedesco F. The complement system in the pathophysiology of pregnancy and in systemic autoimmune rheumatic diseases during pregnancy. *Front Immunol.* 2020;11:2084.
 7. Moroni G, Ponticelli C. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus (SLE). *Eur J Intern Med.* 2016;32:7-12.
 8. Polić A, Običan SG. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Birth Defects Res.* 2020;112(15):1115-25.
 9. Lateef A, Petri M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Rheum Dis Clin N Am.* 2017;43(2):215-26.
 10. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1151-9
 11. Attia DH, Mokbel A, Haggag HM, Naeem N. Pregnancy outcome in women with active and inactive lupus nephritis: A prospective cohort study. *Lupus.* 2019; 28(7):806-17.
 12. Knight C, Nelson-Piercy C. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: challenges and solutions. *OARRR.* 2017;9:37-53.
 13. Sammaritano LR. Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy. *Annu Rev Med.* 2017;68(1):271-85.
 14. Dalal DS, Patel KA, Patel MA. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: a brief review. *The J Obstet Gynecol India.* 2019;6(2):104-9.
 15. Laucekova Z, Bodova KB, Nachajova M, Kudela E, Fiolka R, Pridavkova D, et al. Systemic lupus erythematosus treatment in pregnancy: case study. *Acta Med Martiniana.* 2020;20(2):80-9.
 16. Erin, Chakravarty EF. Treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) in pregnancy. *Curr Treat Options in Rheum.* 2018;4(1):110-8.