

MODULTUTORIAL III

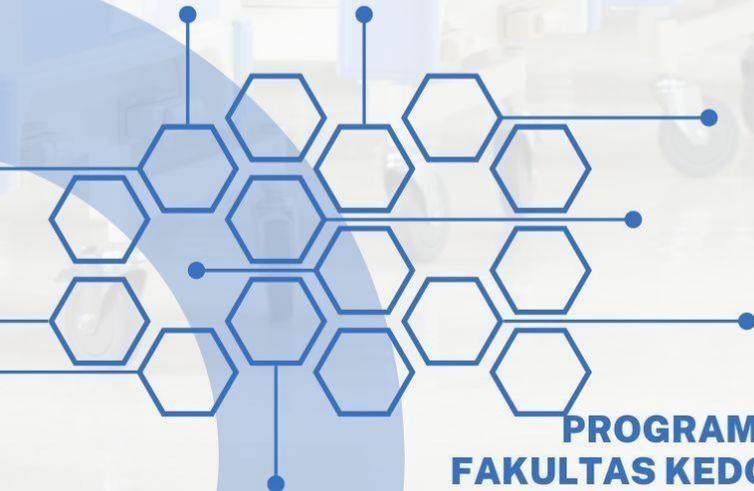
BLOK HEMATOIMUNOLOGI

DIBERIKAN PADA MAHASISWA SEMESTER IV

DISUSUN OLEH:

TIM BLOK HEMATOIMMUNOLOGI

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH JAKARTA
2024



KATA PENGANTAR

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Puji syukur ke hadirat Allah SWT yang senantiasa memberikan rahmat dan hidayah-Nya kepada kita semua. Shalawat serta salam semoga selalu tercurah kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga, sahabat, dan para pengikutnya hingga akhir zaman.

Modul PBL Blok hematoimunologi ini dibuat untuk memudahkan mahasiswa semester 4, Program Studi Kedokteran dalam memecahkan masalah klinis secara ilmiah, sistematis dan profesional. Di dalam modul ini terdapat kasus imunodefisiensi beserta capaian pembelajaran yang harus dicapai oleh mahasiswa dalam menentukan diagnosis, diagnosis banding, tatalaksana dan pencegahan serta melihat kemampuan analisis kasus mahasiswa terhadap topik ini.

Kami menyadari bahwa modul ini masih banyak kekurangan oleh karena itu sumbang saran dan kritik sangat kami tunggu, untuk lebih menyempurnakan materi sistem hematoimunologi. Tidak lupa kami ucapkan terima kasih kepada seluruh staf pengampu dan kontributor sehingga modul ini dapat tersusun dan dapat digunakan untuk mahasiswa PSKD FKK UMJ. *Aamiin.*

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Tim Penyusun Modul Blok Hematoimunologi

DAFTAR ISI

KATAPENGANTAR	1
DAFTAR ISI	2
TIM PENYUSUN MODUL HEMATOIMUNOLOGI.....	3
KATA PENGANTAR	4
TATATERTIB UMUM.....	5
TATATERTIB DISKUSI TUTORIAL.....	6
TATATERTIB DISKUSI PLENO	7
PETUNJUK UMUM UNTUK TUTOR	8
Pra tutorial	8
Tutorial Tahap 1.....	8
Tutorial Tahap 2.....	10
Saat Panel Diskusi	10
Setelah Satu Seri Tutorial Selesai	10
MODUL TUTORIAL III BLOK HEMATOIMUNOLOGI	11
“ <i>IMMUNODEFISIENS</i> ”	11
Capaian Pembelajaran.....	11
Sasaran Pembelajaran	11
Strategi Pembelajaran	12
SKENARIO 1.....	13
SKENARIO 2	13
TUGAS UNTUK MAHASISWA	14
PROSES PEMECAHAN MASALAH	14
JADWAL KEGIATAN.....	16
PANDUAN UNTUK TUTOR	17
1. Klarifikasi Konsep Sulit (bila ada)	17
2. Identifikasi Masalah.....	17
3. Curah Pendapat dengan Mind Map	19
4. Peta Konsep.....	21
5. Memformulasikan Tujuan Pembelajaran.....	23
Etiologi	45
Epidemiologi	48
Patogenesis	49
Diagnosis	51
Penatalaksanaan	62
Daftar Pustaka.....	65

TIM PENYUSUN MODUL HEMATOIMUNOLOGI

Koordinator Blok : Dr. dr. Tri Ariguntar W, SpPK

Anggota Blok : dr. M. Adib Mahara, Sp.A

Penulis 1 : dr. Risya Mawahdah, Sp.Par.k

Penulis 2 : dr. Adinta Anandani, Sp.MK

KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur atas berkah Rahmah Hidayah-Nya, akhirnya kami dapat menyelesaikan **modul Hematoimunologi ke III** yang digunakan oleh mahasiswa Blok Hematologi-Imunologi pada semester 4. Modul ini dibuat untuk memudahkan tutor dan mahasiswa memahami proses diskusi tutorial yang akan dilakukandengan strategi pembelajaran *Problem Based Learning* (PBL). Setelah mempelajari modul ini, mahasiswa diharapkan mampu memahami dan menjelaskan penyakit dan kelainan pada sistem hematoimunologi, terutama pada pasien autoimun.

Kami menyadari bahwa kesempurnaan hanya milik Allah SWT, saran dan kritik membangun untuk perbaikan modul ini sangat kami harapkan. Terima kasih kepada kontributor yang tidak dapat disebutkan satu persatu sehingga modul ini dapat tersusun.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Jakarta, Mei 2024

TIM BLOK HEMATOLOGI-IMUNODEFISIENSI

TATATERTIB UMUM

Mahasiswa Program Studi Kedokteran FKK UMJ harus mematuhi tata tertib seperti di bawah ini:

1. Berpakaian, berpenampilan dan bertingkah laku yang baik dan sopan layaknya seorang dokter. Tidak diperkenankan memakai pakaian ketat, berbahan jeans, baju kaos (dengan/tanpa kerah) dan sandal.
2. Mahasiswa laki-laki wajib berambut pendek dan rapih.
3. Mahasiswi diwajibkan memakai jilbab dan busana muslimah disetiap kegiatan berlangsung.
4. Tidak diperkenankan merokok di lingkungan FKK UMJ.
5. Menjaga ketertiban dan kebersihan di lingkungan FKK UMJ.
6. Melaksanakan registrasi administrasi dan akademik semester yang akan berjalan.
7. Memakai papan nama resmi yang dikeluarkan dari PSKd FKK UMJ disetiap kegiatan akademik kecuali perkuliahan. Jika papan nama rusak atau dalam proses pembuatan, maka mahasiswa wajib membawa surat keterangan dari bagian pendidikan.
8. Mahasiswa/i yang tidak hadir pada kegiatan akademik karena sakit wajib memberitahukan ke bagian pendidikan pada saat hari kegiatan dan selanjutnya membawa surat keterangan sakit sebagai bukti yang memuat diagnosis dari dokter yang memeriksa (diterima paling lambat 3 hari setelah tanggal sakit)

TATATERTIB DISKUSI TUTORIAL

1. Kelompok diskusi terdiri dari 10-15 mahasiswa yang diatur oleh Bagian Pendidikan PSKd FKK UMJ.
2. Kelompok diskusi ini difasilitasi oleh satu orang tutor. Tutor juga merupakan bagian dari diskusi kelompok.
3. Anggota kelompok diskusi memilih ketua dan sekretaris kelompok.
4. Ketua bertugas untuk mengarahkan diskusi dan membagi tugas pada anggota kelompok.
5. Sekretaris bertugas menuliskan semua hasil diskusi pada satu kertas lembar balik.
6. Mahasiswa wajib mengikuti seluruh kegiatan tutorial.
7. Datang 10 menit sebelum tutorial dimulai.
8. Seluruh mahasiswa diwajibkan mengerjakan tugas individu berupa jawaban pertanyaan diskusi tutorial pertama dalam lembar kerja di modul mahasiswa. Tugas ini diperlihatkan sebelum diskusi tutorial kedua dimulai.
9. Laporan hasil diskusi tutorial dalam bentuk paper dikumpulkan ke bagian pendidikan maksimal 1 hari sebelum rapat pleno dilaksanakan. Perbaikan laporan diskusi tutorial paling lambat 7 (tujuh) hari setelah rapat pleno.
10. Setiap kelompok wajib menyerahkan paper kelompoknya kepada kelompok lain maksimal 1 hari sebelum rapat pleno dilaksanakan.

TATA TERTIB DISKUSI PLENO

1. Hadir 15 menit sebelum pleno dimulai.
2. Seluruh kelompok mahasiswa wajib menyerahkan slide presentasi kepada bagian pendidikan maksimal 15 menit sebelum pleno dimulai.
3. Berperan aktif dalam rapat pleno.
4. Mahasiswa tidak diperkenankan meninggalkan ruang pleno kecuali pada waktu yang ditentukan (saat break atau waktu jeda yang telah disepakati).

PETUNJUK UMUM UNTUK TUTOR

Pra tutorial

1. Mempelajari dengan seksama modul ini termasuk capaian pembelajaran dan Sasaran pembelajaran
2. Jika ada materi yang tidak jelas mohon ditanyakan pada Koordinator/Sekretaris Blok Hemotologi-Imunologi.
3. Mengikuti kegiatan persamaan persepsi untuk tutor.

Tutorial Tahap 1

1. Mengecek kelengkapan ruang tutorial.
2. Membantu mahasiswa menunjuk ketua dan sekretaris kelompok.
3. Memfasilitasi diskusi agar berjalan sesuai urutannya yaitu :
 - i. Mengklarifikasi konsep (kata/kalimat/konsep)
 - a. Tujuan : menghindari kebingungan atau ketidakpahaman terhadap kata/konsep yang digunakan
 - b. Kegiatan yang dilakukan :
 - Mengenal adanya kata/konsep yang kurang
 - Meminta penjelasan
 - Memberi penjelasan
 - ii. Mendefinisikan masalah
 - a. Tujuan: menentukan esensi dan ruang lingkup dari masalah
 - b. Kegiatan
 - c. Menentukan masalah yang ada
 - Memformulasikan masalah dengan jelas
 - iii. Curah pendapat dengan peta pikiran/mind map
 - a. Tujuan :
 - Mengingat kembali pengetahuan yang sudah dimiliki (aktivasi prior knowledge)
 - Memberikan penjelasan, alternatif, ataupun hipotesis atas masalah yang ada
 - b. Kegiatan yang dilakukan:
 - Membuat peta pikiran/mind map

- Mengidentifikasi aspek dan penjelasan yang relevan
 - Memberi penjelasan terhadap aspek
 - Bertanya tentang penjelasan aspek tertentu
 - Bertanya tentang hal-hal yang tidak dipahami
 - Menghindari melakukan eksklusi terhadap dugaan-dugaan
 - Mengidentifikasi beberapa alternatif
- iv. Membuat hipotesis menggunakan peta konsep
- a. Tujuan:
- Mengklasifikasikan penjelasan pada langkah sebelumnya
 - Membuat hipotesis hubungan antar aspek/penjelasan tersebut
- b. Kegiatan:
- Menghubungkan antar aspek yang terkait
 - Menggunakan peta konsep/concept map
- v. Memformulasikan tujuan belajar
- a. Tujuan:
- Menentukan penjelasan yang masih dirasa kurang
 - Menentukan tujuan pembelajaran
- b. Kegiatan:
- Menentukan tujuan pembelajaran berdasarkan ketidaktahuan/ketidajelasan yang ada
 - Membuat hubungan dengan langkah sebelumnya
- vi. Belajar mandiri
- a. Manajemen waktu:
- Menentukan besarnya komitmen yang dimiliki
 - Mengecek ketersediaan fasilitas
 - Merencanakan waktu yang tepat dan cara yang efisien untuk belajar
 - Menentukan target belajar
- b. Memilih referensi:
- Menentukan referensi yang sesuai
 - Scanning sumber belajar
- c. Mempelajari referensi:
- Belajar berdasarkan tujuan belajar

- Menghubungkan pengetahuan sebelumnya dengan informasi baru
- d. Mempersiapkan laporan:
- Membuat catatan hal yang dipelajari
 - Menentukan hal-hal yang mampu dipresentasikan secara jelas
 - Membuat pertanyaan untuk hal yang tidak jelas

Tutorial Tahap 2

1. Memfasilitasi diskusi agar berjalan sesuai urutannya yaitu :

Diskusi

- a. Tujuan:
 - Mengaplikasikan pengetahuan yang baru
 - Mengecek apakah masalah dapat diatasi dengan pengetahuan tersebut
 - Mengecek apakah tujuan pembelajaran tercapai
- b. Kegiatan yang dilakukan:
 - Menjelaskan hal yang sudah dipelajari (disertai referensinya)\
 - Menjelaskan hubungan antara penjelasan
 - Bertanya tentang ketidakjelasan/ketidakhahaman
 - Menambah informasi
 - Menguji secara kritis pengetahuan baru
 - Mengecek ketercapaian tujuan pembelajaran

Saat Panel Diskusi

1. Wajib mengikuti diskusi panel.
2. Membuat penilaian pada penampilan, cara menjawab, isi jawaban dan lain-lain pada mahasiswa yang melapor atau menjawab pertanyaan.

Setelah Satu Seri Tutorial Selesai

1. Mengumpulkan semua absensi kelompok
2. Membuat penilaian akhir dari semua nilai
3. Memeriksa laporan mahasiswa bersama nara sumber

MODUL TUTORIAL III BLOK HEMATOIMUNOLOGI **“IMMUNODEFISIENSI”**

Pendahuluan

Modul Imunodefisiensi ini diberikan pada mahasiswa semester empat yang mengambil mata kuliah Blok hematoimunologi. Capaian pembelajaran dan sasaran pembelajaran terdapat awal modul ini agar tutor dapat mengerti secara menyeluruh tentang konsep dasar mekanisme penyakit yang akan didiskusikan. Modul Imunologi ini terdiri dari beberapa skenario yang menunjukkan beberapa tanda & gejala klinik yang bisa ditemukan pada beberapa penyakit dengan gejala gangguan sistem imun.

Diharapkan diskusi tidak menyimpang dari tujuan, dan dapat dicapai kompetensi yang diharapkan sesuai sasaran pembelajaran. Peran tutor dalam mengarahkan tutorial sangat penting. Bahan untuk diskusi bisa diperoleh dari bahan bacaan yang tercantum pada akhir setiap unit. Kemungkinan seorang ahli dapat memberikan kuliah dalam pertemuan konsultasi antara kelompok mahasiswa peserta diskusi dengan ahli yang bersangkutan yang bisa diatur dengan dosen yang bersangkutan.

Capaian Pembelajaran

Setelah selesai mempelajari modul ini, maka mahasiswa/i diharapkan dapat menjelaskan semua aspek mengenai SLE, alur diagnosis SLE dan tatalaksana SLE. Untuk itu mahasiswa harus menggali pengetahuan tentang definisi, etiologi, patomekanisme, hingga diagnosis penyakit autoimun yang telah dipelajari sebelumnya pada blok respon imun dan infeksi. Mahasiswa harus mampu menjelaskan definisi, etiologi, epidemiologi, patofisiologi, diagnosis, tatalaksana hingga prognosis pasien SLE.

Untuk skenario HIV, diharapkan mahasiswa mampu memahami dan menjelaskan respon imun pada infeksi (HIV/AIDS), pemeriksaan penunjang, tatalaksana farmakologi dan rehabilitasi dan menurut islam menerapkan prinsip ibadah yang benar dan memperhatikan perilaku islami pada kasus yang berkaitan pada modul imunologi.

Sasaran Pembelajaran Skenario 1

Setelah selesai mempelajari modul ini. Mahasiswa diharapkan mampu:

1. Menjelaskan tentang definisi sistemik lupus eritematosus
2. Mampu menjelaskan etiologi dari sistemik lupus eritematosus

3. Mampu memahami epidemiologi sistemik lupus eritematosus
4. Mampu memahami patogenesis sistemik lupus eritematosus
5. Mampu menjelaskan alur diagnosis (WD dan DD) yang berhubungan pada skenario 1.
6. Mampu menjelaskan pemeriksaan penunjang dengan menginterpretasi dan mengaplikasikan hasil laboratorium pada kasus SLE.
7. Menjelaskan dan menetapkan tatalaksana SLE
8. Mampu menjelaskan prognosis SLE.

Sasaran Pembelajaran Skenario 2:

Setelah selesai mempelajari modul ini. Mahasiswa diharapkan mampu:

1. Mampu menjelaskan replikasi virus, patogenesis dan perjalanan penyakit infeksi HIV/AIDS
2. Mampu menjelaskan definisi, etiologi, gejala dan tanda, yang terkait dengan skenario.
3. Mampu menjelaskan kondisi dan infeksi yang berkaitan dengan infeksi HIV/AIDS
4. Mampu menjelaskan pemeriksaan penunjang kondisi dan infeksi yang berkaitan dengan infeksi HIV/AIDS.
5. Mampu menjelaskan alur diagnosis (DD dan WD) pada infeksi HIV/AIDS.
6. Mampu menjelaskan tata laksana farmakologi dan non farmakologi pada kasus HIV/AIDS.
7. Mampu menjelaskan prognosis pada infeksi HIV/AIDS.
8. Mampu menjelaskan tindakan promotif dan preventif pada kasus HIV/AIDS.
9. Mampu menjelaskan aspek AIK berhubungan dengan skenario 2.

Strategi Pembelajaran

1. Diskusi kelompok yang diarahkan oleh tutor.
2. Diskusi kelompok mandiri tanpa tutor.
3. Konsultasi pada nara sumber yang ahli (pakar) pada permasalahan dimaksud untuk memperoleh pengertian yang lebih mendalam.
4. Kuliah khusus dalam kelas.
5. Aktivitas pembelajaran individual di perpustakaan dengan menggunakan buku ajar, majalah, slide, tape atau video, dan internet.

SKENARIO 1

Seorang wanita, usia 37 tahun datang dengan keluhan nyeri sendi sejak 1 tahun yang lalu, lokasinya yaitu sendi bahu, siku, pergelangan tangan, pergelangan kaki dan lutut. Nyeri sendi dirasakan setiap hari, terus menerus dan bersifat panas. Gejala lain yang dikeluhkan jika terkena sinar matahari, timbul ruam kulit di wajah dan badan terasa cepat lelah. Pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum baik, kompos mentis, tekanan darah 110/80 mmHg, nadi 60x/menit, pernafasan 22x/menit, suhu 36,7°C, rambut mudah rontok, konjungtiva anemis, *Malar rash* di wajah. Pemeriksaan paru-paru, jantung dan abdomen dalam batas normal.

Catatan : (Mahasiswa hanya diberikan data sampai di atas , data lainnya mahasiswa harus menanyakan pada tutor)

Pemeriksaan penunjang didapatkan hasil hemoglobin 9.8 g/dL, hematokrit 31.7%, lekosit 2.500/mL, eritrosit $3.6 \times 10^6/\mu\text{L}$, trombosit $98 \times 10^3/\text{mL}$, MCV 76,1 fL, MCH 25 pg, MCHC 33,4 g/dL, ANA Test (+), Anti-dsDNA IgG >200 IU/mL, Anti-dsDNA IgM 22,9 IU/mL dan *Direct Antiglobulin Test (DAT)* +3.



SKENARIO 2

Seorang laki-laki berusia 45 tahun datang ke poliklinik umum RS dengan keluhan sariawan yang tidak sembuh dan bercak keputihan di daerah mulut yang dialami sudah selama 3 bulan. Keluhan ini disertai diare selama 1 bulan dan berat badan mengalami penurunan dari BB 60 kg sekarang menjadi 50 kg. Pasien adalah seorang biseksual dan sering menggunakan narkoba suntik. Pasien sudah menikah selama 1 tahun dan saat ini isteri sedang hamil 3 bulan. Pemeriksaan fisik didapatkan keadaan umum baik, kompos mentis, tekanan darah 110/70 mmHg, nadi 70x/menit, pernafasan 20x/menit, suhu 36,5°C. Tampak bercak putih di lidah, dan lesi ulkus berukuran kecil pada mukosa mulut. Pemeriksaan paru-paru, jantung dan abdomen dalam batas normal.

Pemeriksaan laboratorium darah lengkap didapatkan Hemoglobin 10,5 mg/dL, hematokrit 32%, leukosit 5100/ μ L, trombosit 120.000/ μ L, hitung jenis leukosit basofil/eosinofil/batang/segmen/limfosit/monosit : 1/1/3/50/15/3.

Catatan : (Mahasiswa hanya diberikan data sampai di atas , data lainnya mahasiswa harus menanyakan pada tutor)

Pemeriksaan labotarium lanjutan untuk menegakkan diagnosis.

1. Pemeriksaan anti HIV dengan hasil positif.
2. CD4 : 150/ μ L

TUGAS UNTUK MAHASISWA

1. Setelah membaca dengan teliti skenario di atas mahasiswa harus mendiskusikan kasus tersebut pada satu kelompok diskusi terdiri dari 12-15 orang, dipimpin oleh seorang ketua dan seorang penulis yang dipilih oleh mahasiswa sendiri. Ketua dan sekretaris ini sebaiknya bergantian pada setiap kali diskusi. Diskusi kelompok ini bisa dipimpin oleh seorang tutor atau secara mandiri.
2. Melakukan aktivitas pembelajaran individual di perpustakaan dengan menggunakan buku ajar, majalah. Slide, tape, video, internet, untuk mencari informasi tambahan.
3. Melakukan diskusi kelompok mandiri (tanpa tutor), melakukan curah pendapat bebas antar anggota kelompok untuk menganalisa dan atau mensintese informasi dalam menyelesaikan masalah.
4. Berkonsultasi dengan nara sumber yang ahli pada permasalahan dimaksud untuk memperoleh pengertian yang lebih mendalam.
5. Mengikuti kuliah khusus(kuliah pakar) dalam kelas untuk masalah yang belum jelas atau tidak ditemuka jawabannya.
6. Melakukan praktikum di laboratorium patologi klinik, radiology, biokimia, farmakologi.

PROSES PEMECAHAN MASALAH

Dalam diskusi kelompok dengan menggunakan metode curah pendapat mahasiswa mampu memecahkan masalah yang terdapat dalam skenario ini, yaitu dengan mengikuti 7 langkah penyelesaian masalah di bawah ini:

Dalam diskusi kelompok dengan menggunakan metode curah pendapat mahasiswa mampu memecahkan masalah yang terdapat dalam skenario ini, yaitu dengan mengikuti 7 langkah penyelesaian masalah di bawah ini:

1. Mengklarifikasi konsep (kata/kalimat/konsep)
 - a. Tujuan : menghindari kebingungan atau ketidakpahaman terhadap kata/konsep yang digunakan
 - b. Kegiatan yang dilakukan:
 - Mengenali adanya kata/konsep yang kurang
 - Meminta penjelasan
 - Memberi penjelasan
2. Mendefinisikan masalah
 - a. Tujuan: menentukan esensi dan ruang lingkup dari masalah
 - b. Kegiatan:

- Menentukan masalah yang ada
 - Memformulasikan masalah dengan jelas
3. Curah pendapat dengan peta pikiran/mind map
- a. Tujuan:
- Mengingat kembali pengetahuan yang sudah dimiliki (aktivasi prior knowledge)
 - Memberikan penjelasan, alternatif, ataupun hipotesis atas masalah yang ada
- b. Kegiatan yang dilakukan:
- Membuat peta pikiran/mind map
 - Mengidentifikasi aspek dan penjelasan yang relevan
 - Memberi penjelasan terhadap aspek
 - Bertanya tentang penjelasan aspek tertentu
 - Bertanya tentang hal-hal yang tidak dipahami
 - Menghindari melakukan eksklusi terhadap dugaan-dugaan
 - Mengidentifikasi beberapa alternatif
4. Membuat hipotesis menggunakan peta konsep
- a. Tujuan:
- Mengklasifikasikan penjelasan pada langkah sebelumnya
 - Membuat hipotesis hubungan antar aspek/penjelasan tersebut
- c. Kegiatan:
- Menghubungkan antar aspek yang terkait
 - Menggunakan peta konsep/concept map
5. Memformulasikan tujuan belajar
- a. Tujuan :
- Menentukan penjelasan yang masih dirasa kurang
 - Menentukan tujuan pembelajaran
- b. Kegiatan :
- Menentukan tujuan pembelajaran berdasarkan ketidaktahuan/ketidajelasan yang ada
 - Membuat hubungan dengan langkah sebelumnya
6. Belajar mandiri
- a. Manajemen waktu:
- Menentukan besarnya komitmen yang dimiliki

- Mengecek ketersediaan fasilitas
 - Merencanakan waktu yang tepat dan cara yang efisien untuk belajar
 - Menentukan target belajar
- b. Memilih referensi:
- Menentukan referensi yang sesuai
 - Scanning sumber belajar
- c. Mempelajari referensi:
- Belajar berdasarkan tujuan belajar
 - Menghubungkan pengetahuan sebelumnya dengan informasi baru
- d. Mempersiapkan laporan:
- Membuat catatan hal yang dipelajari
 - Menentukan hal-hal yang mampu dipresentasikan secara jelas
7. Membuat pertanyaan untuk hal yang tidak jelas
8. Diskusi
- a. Tujuan:
- Mengaplikasikan pengetahuan yang baru
 - Mengecek apakah masalah dapat diatasi dengan pengetahuan tersebut
 - Mengecek apakah tujuan pembelajaran tercapai
- b. Kegiatan yang dilakukan:
- Menjelaskan hal yang sudah dipelajari (disertai referensinya)
 - Menjelaskan hubungan antara penjelasan
 - Bertanya tentang ketidakjelasan/ketidakpahaman
 - Menambah informasi
 - Menguji secara kritis pengetahuan baru
 - Mengecek ketercapaian tujuan pembelajaran

JADWAL KEGIATAN

Sebelum dilakukan pertemuan antara kelompok mahasiswa dan tutor, mahasiswa dibagi menjadi kelompok-kelompok diskusi yang terdiri dari 10-12 orang tiap kelompok.

1. Pertemuan pertama dalam kelas besar dengan tatap muka satu arah untuk penjelasan dan tanya jawab. Tujuan: menjelaskan tentang modul dan cara menyelesaikan modul, dan

membagi kelompok diskusi. Pada pertemuan pertama buku modul dibagikan.

2. Pertemuan kedua: diskusi tutorial pertama dipimpin oleh mahasiswa yang terpilih menjadi ketua dan penulis kelompok, serta difasilitasi oleh tutor.

Tujuan:

- Memilih ketua dan sekretaris kelompok
 - Brain-storming untuk proses 1 – 5
 - Pembagian tugas
3. Pertemuan ketiga: diskusi tutorial kedua seperti pada tutorial pertama. Tujuan: untuk melaporkan informasi baru (kriteria diagnosis atau tatalaksana atau referensi lain berupa guideline atau algoritma) yang diperoleh dari pembelajaran mandiri dan melakukan klasifikasi, analisis dan sintesis dari semua informasi.
 4. Belajar mandiri baik perorangan ataupun kelompok, Tujuan: untuk mencari informasi yang tepat dan baru mengenai skenario tersebut di atas.
 5. Diskusi mandiri dengan proses sama dengan diskusi tutorial. Bila informasi telah cukup, diskusi mandiri digunakan untuk membuat laporan penyajian dan laporan tertulis. Diskusi mandiri bisa dilakukan berulang-ulang diluar jadwal.

PANDUAN UNTUK TUTOR

SKENARIO 1

1. Klarifikasi Konsep Sulit (bila ada)

2. Identifikasi Masalah

- Nyeri sendi setiap hari, terus menerus dan bersifat panas sejak 1 tahun yang lalu → Sendi bahu, siku, pergelangan tangan, pergelangan kaki dan lutut.
- Jika terkena sinar matahari, timbul ruam kulit di wajah
- Terasa cepat lelah
- Konjungtiva anemis
- *Malar rash*
- Laboratorium:
 - Hemoglobin 9.8 g/dL → Turun
 - Hematokrit 31.7% → Turun
 - Lekosit 2.500/ml → Turun
 - Eritrosit $3.6 \times 10^6/\mu\text{L}$ → Turun

- Trombosit $98 \times 10^3/\text{mL}$ → Turun
- MCV 76,1 fL, MCH 25 pg, MCHC 33,4 g/dL → *Microcytic hypochromic anemia*
- ANA Test (+) → Rujukan : Negatif
- Anti-dsDNA IgG >200 IU/mL, Anti-dsDNA IgM 22,9 IU/mL → Rujukan: Negatif <20 IU/mL, Positif ≥ 20 IU/mL
- Direct Antiglobulin Test (DAT) +3 → Rujukan: Negatif

Diagnosa : Sistemik Lupus Eritematosus (SLE)

Diagnosis banding : Rheumatoid Arthritis, osteoarthritis

SKENARIO 2

Klarifikasi konsep:

1. CD4 adalah: Sel CD4 adalah jenis sel darah putih atau limfosit. Sel tersebut adalah bagian yang penting dari sistem kekebalan tubuh kita. Sel CD4 kadang kala disebut sebagai sel-T. CD4 adalah sel-T yang mempunyai protein CD4 pada permukaannya. Protein itu bekerja sebagai 'reseptor' untuk HIV. HIV mengikat pada reseptor CD4.

Identifikasi Masalah:

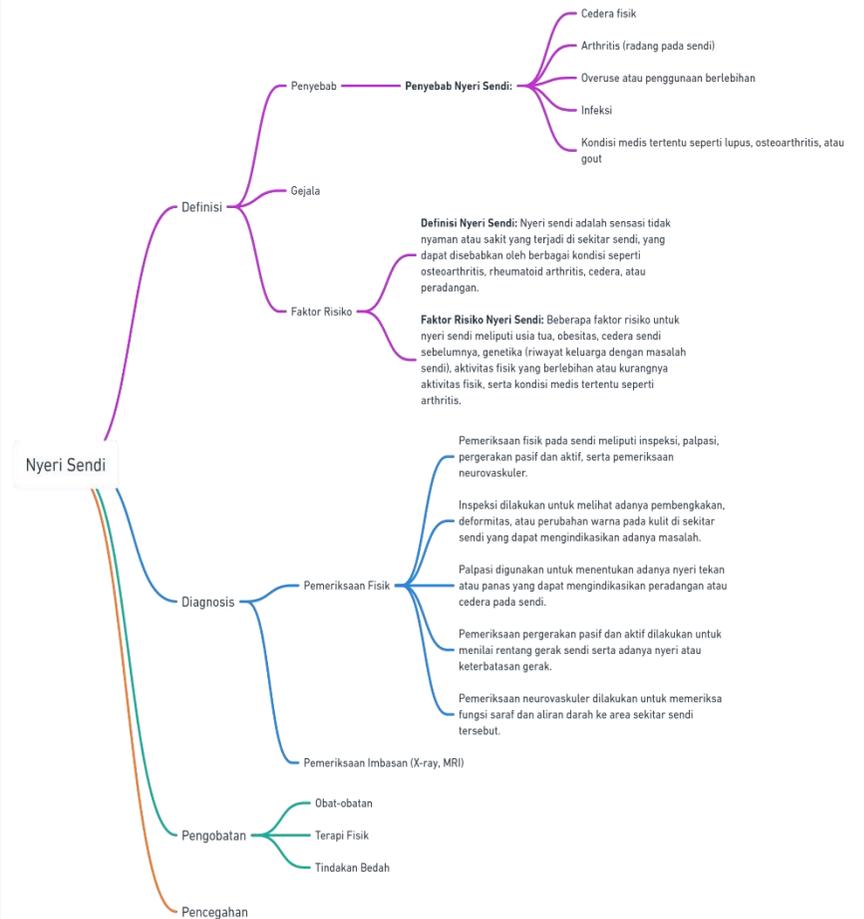
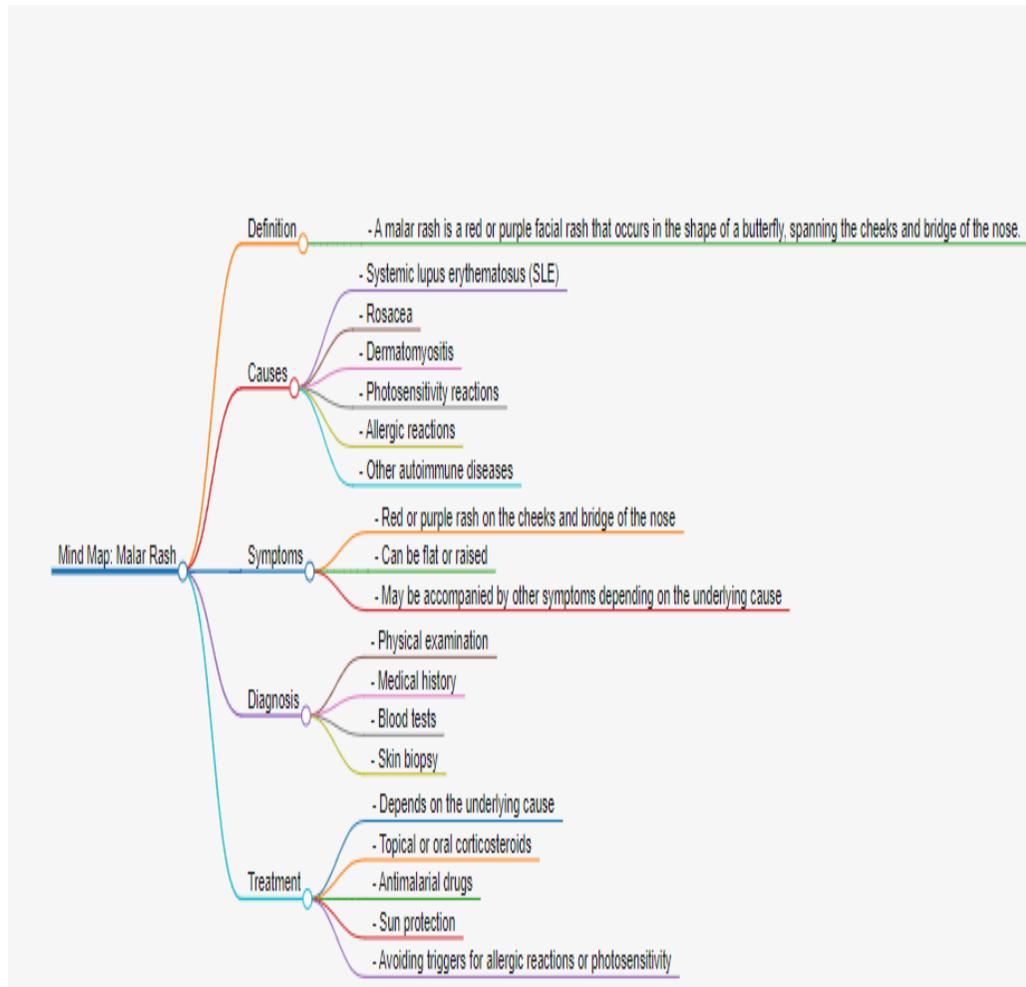
1. Laki-laki berusia 45 tahun
2. Sariawan yang tidak sembuh dan bercak keputihan di daerah mulut sejak 3 bulan.
3. Diare selama 1bulan
4. Berat badan mengalami penurunan dari BB 60 kg sekarang menjadi 50 kg.
5. Seorang biseksual dan sering menggunakan narkoba suntik.
6. Sudah menikah selama 1 tahun dan isteri sedang hamil 3 bulan.
7. Pemeriksaan laboratorium : trombositopenia (trombosit $120.000 \text{ sel}/\mu\text{l}$), limfopenia : 15% (nilai normal 20-40%)
8. Hasil Pemeriksaan laboratorium anti HIV positif dan hasil CD4 : $150/\mu\text{l}$.

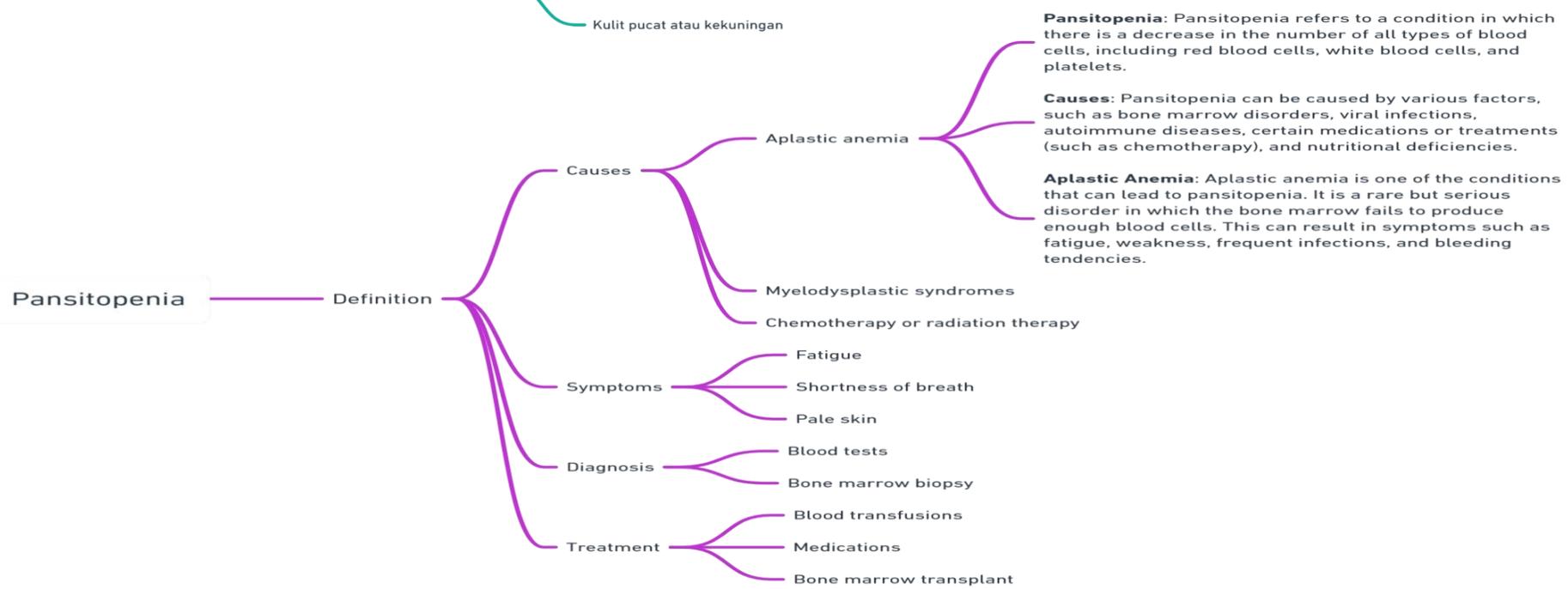
Diagnosis : HIV stadium 3

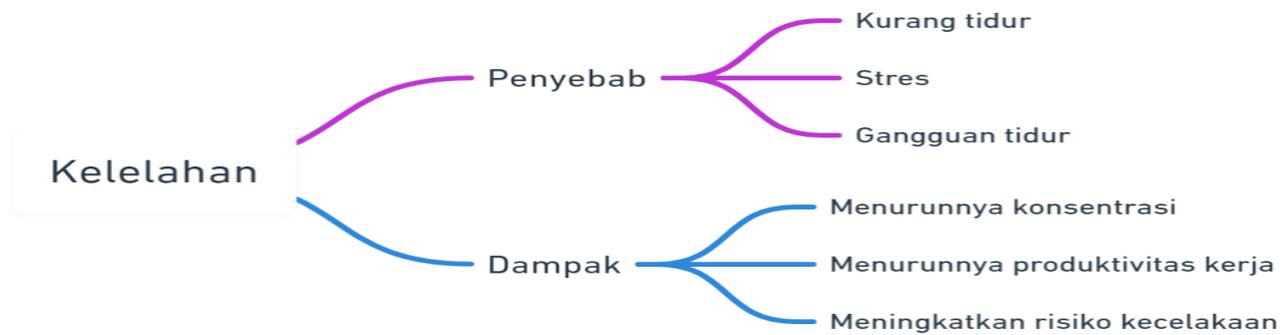
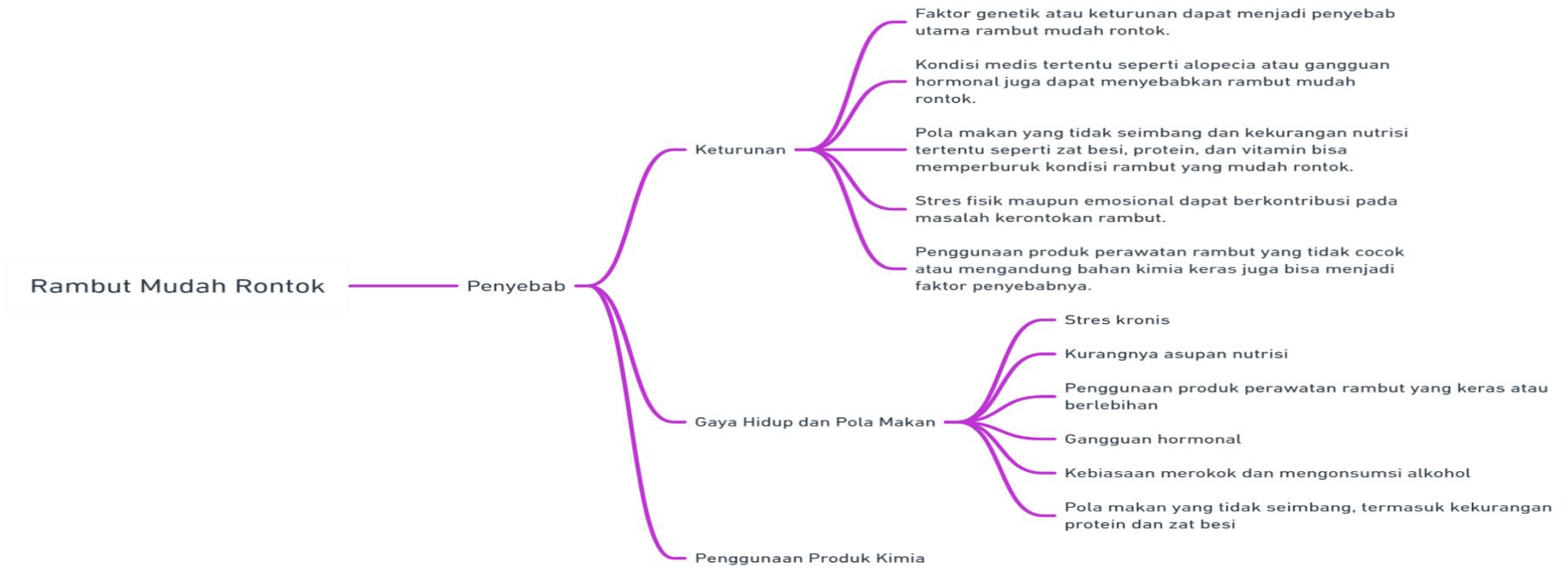
Diagnosis Banding: HIV stadium 2 dan stadium 4

2. Curah Pendapat dengan Mind Map

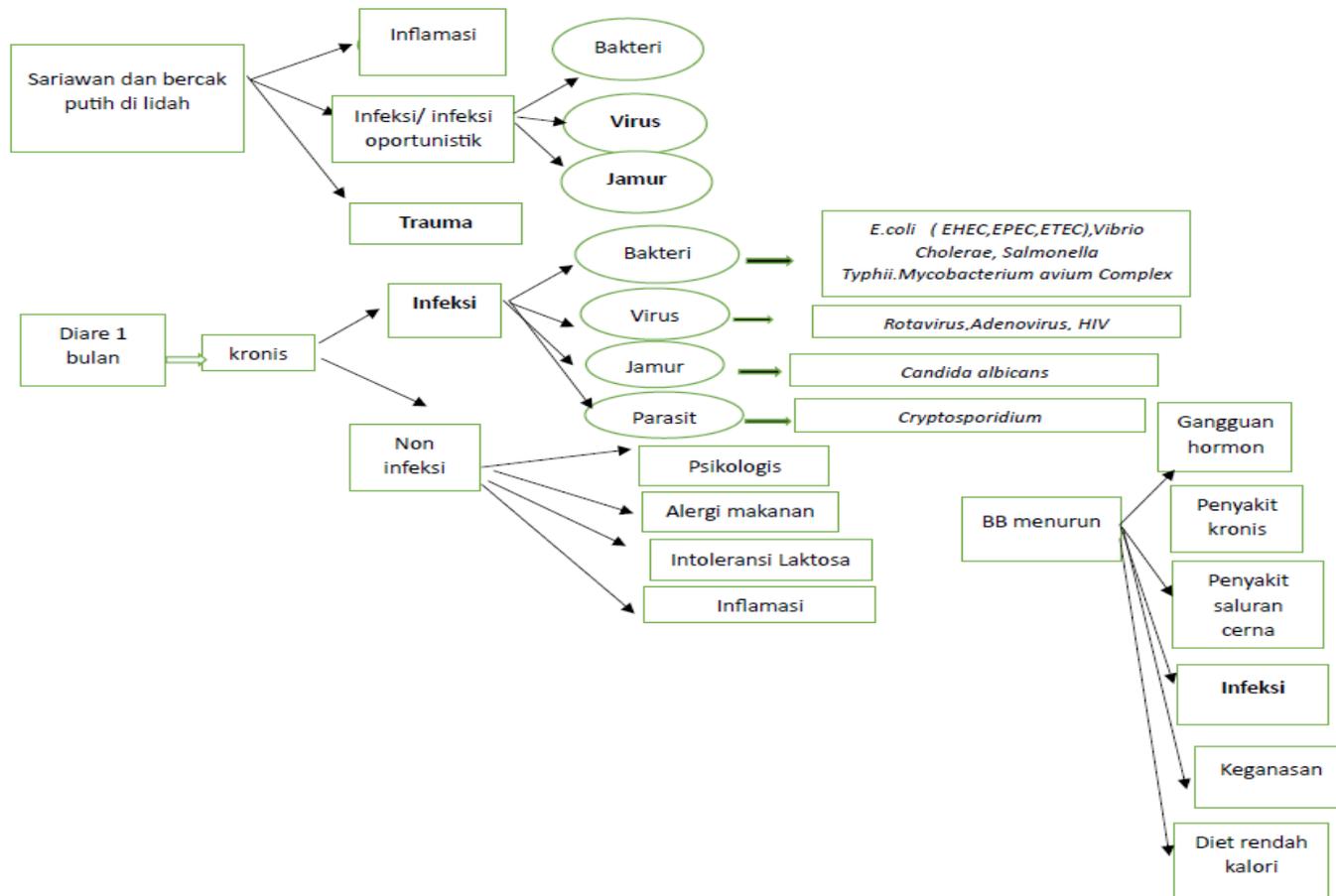
SKENARIO 1

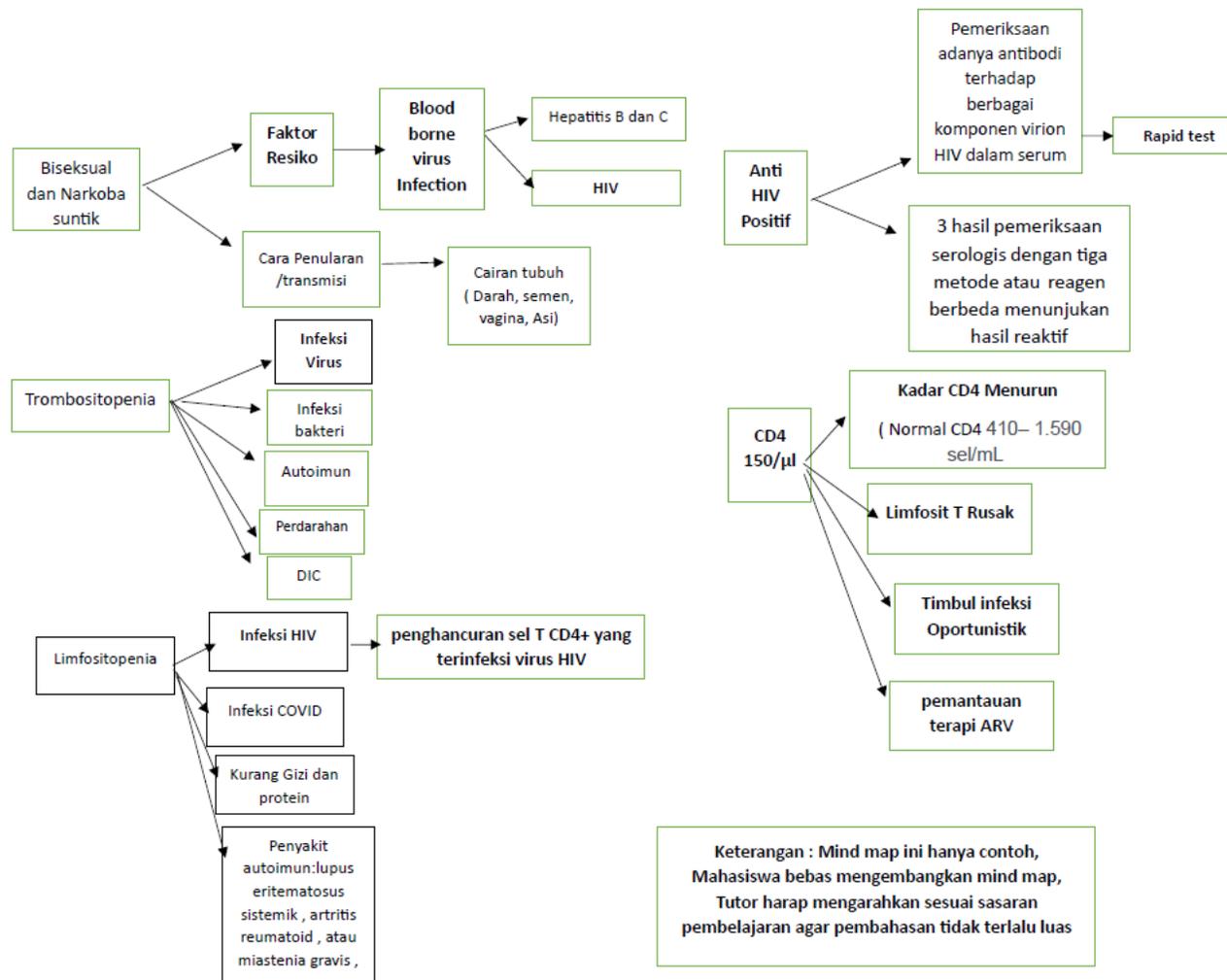






SKENARIO 2



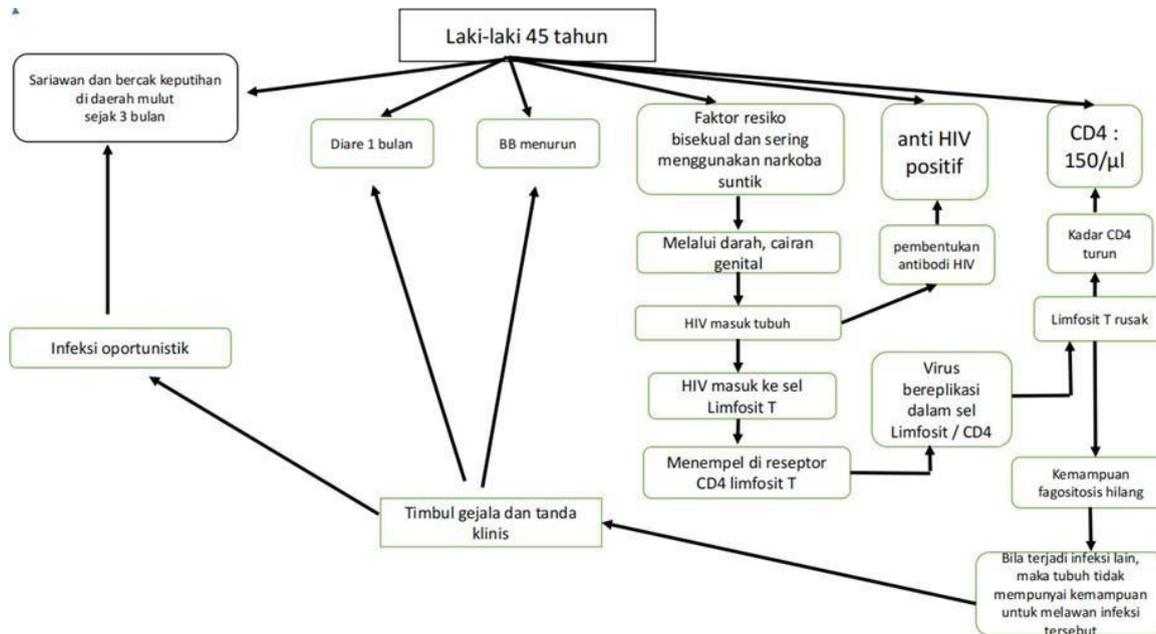


3. Peta Konsep

SKENARIO 1



Skenario 2



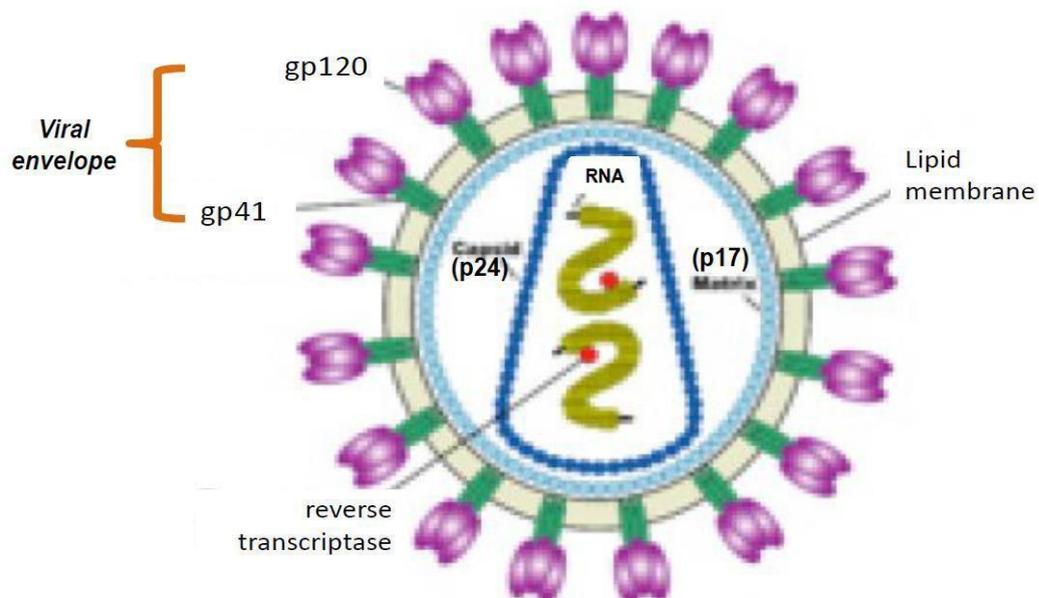
4. Memformulasikan Tujuan Pembelajaran

HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

2.1.1 Definisi

Acquired Immunodeficiency Syndrome adalah sindrom dengan gejala penyakit infeksi oportunistik atau kanker tertentu akibat menurunnya sistem kekebalan tubuh oleh infeksi *Human Immunodeficiency Virus*. Virus HIV adalah suatu virus *ribonucleic acid* (RNA) yang termasuk retrovirus dari famili lentivirus. Strukturnya terdiri dari selubung luar atau *envelope* yang terdiri atas glikoprotein gp120 yang melekat pada glikoprotein gp41. Kemudian terdapat lapisan kedua terdiri dari protein p17. Di tengahnya terdapat inti virus yang dibentuk oleh protein p24, ditunjukkan dalam gambar 1. Di dalam inti terdapat 2 buah rantai RNA dan enzim *reverse transcriptase*.

Gambar virus HIV



Etiologi

Human Immunodeficiency Virus pertama kali ditemukan oleh Montagnier (Institute Pasteur, Paris 1983), seorang ilmuwan asal Perancis, yang mengisolasi virus ini dari seorang pasien dengan gejala limfadenopati. Pada saat itu virus ini masih dinamakan *Lymphadenopathy Associated Virus* (LAV).

Pada tahun 1986 di Afrika ditemukan virus lain yang dapat pula menyebabkan AIDS, disebut HIV-2 dan berbeda dengan HIV-1 secara genetik maupun antigenik. Untuk memudahkan kedua virus itu disebut sebagai HIV saja. Bukti yang ada mengindikasikan bahwa simpanse *Pan troglodytes troglodytes* sebagai sumber infeksi HIV-1 dan monyet *Cercocebus atys* asal Afrika Barat sebagai sumber infeksi HIV-2 pada populasi manusia.

Subtipe

Dikenal dua tipe HIV sebagai penyebab AIDS, yaitu HIV-1 dan HIV-2. Keduanya merupakan virus yang berbeda namun sama-sama tergolong retrovirus dari famili lentivirus. Bila orang menyebutkan HIV, umumnya yang dimaksud adalah HIV-1. *Human Immunodeficiency Virus-1* bertanggung jawab terhadap mayoritas infeksi HIV di seluruh dunia dan gejalanya lebih berat.³ *Human Immunodeficiency Virus-2* lebih sulit ditularkan (*less transmissible*), lebih lambat progresifitas penyakitnya dan sangat jarang ditemukan (hanya di Afrika Barat dan daerah terbatas lainnya).

Patogenesis

Virus masuk ke dalam tubuh melalui perantara darah, semen dan sekret vagina. Sebagian besar (75%) penularan terjadi melalui hubungan seksual. Cara seksual melalui heteroseksual maupun homoseksual sedangkan non seksual melalui transfusi darah, pemakaian jarum suntik bersama atau secara vertikal dari ibu positif HIV kepada bayinya baik saat hamil, melahirkan atau saat laktasi.⁷

Human Immunodeficiency Virus cenderung untuk menyerang jenis sel tertentu, terutama sekali limfosit T4 (CD4) yang memegang peranan penting dalam mengatur dan mempertahankan sistem kekebalan tubuh. Selain limfosit T4 virus juga dapat menginfeksi sel monosit, makrofag dan langerhans pada kulit, sel dendritik folikuler pada kelenjar limfe, sel makrofag pada alveoli paru, sel retina, sel serviks uteri, sel mikroglia otak. Virus yang masuk ke dalam limfosit T4 selanjutnya mengadakan replikasi sehingga akhirnya menjadi banyak dan akhirnya menghancurkan sel limfosit itu sendiri.

Human Immunodeficiency Virus tergolong retrovirus yang mempunyai materi genetik RNA. Bilamana virus masuk ke dalam tubuh penderita (sel hospes), maka RNA virus diubah menjadi *Deoxyribonucleic acid* (DNA) oleh enzim *reverse transcriptase* yang dimiliki oleh HIV, DNA pro-virus tersebut selanjutnya diintegrasikan ke dalam sel hospes dan selanjutnya diprogramkan untuk membentuk gen virus.

Proses infeksi dimulai dengan pengikatan (*attachment and binding*) gp120 dengan molekul reseptor pada permukaan sel target (kemokin CCR5 / CXCR4 pada CD4).¹⁶ Selanjutnya inti virus masuk ke dalam sel dan terjadi fusi membran sel dengan *envelope* virus. RNA virus

mengalami transkripsi balik menjadi DNA oleh enzim RTase, disebut *complimentary DNA* (DNA untai tunggal), berlanjut menjadi DNA untai ganda (*double stranded DNA / dsDNA*) kemudian dsDNA dibawa ke inti sel. Di inti akan terjadi integrasi dsDNA virus dengan kromosom DNA sel, dimediasi enzim *integrase*.

DNA integrasi akan mencetak mRNA dengan bantuan enzim *polymerase*. Selanjutnya mRNA akan ditranslasi menjadi komponen virus baru di dalam sitoplasma sel yang terinfeksi virus. Komponen-komponen virus akan ditransportasi ke membran plasma dan disinilah akan terjadi perakitan menjadi virus HIV baru yang masih *immature, budding* dan selanjutnya mengalami proteolisis oleh protease menjadi virus HIV matur.

Human Immunodeficiency Virus juga mempunyai sejumlah gen yang dapat mengatur replikasi maupun pertumbuhan virus yang baru. Salah satu gen tersebut ialah *tat* yang dapat mempercepat replikasi virus sedemikian hebatnya sehingga terjadi penghancuran limfosit T4 secara besar-besaran yang akhirnya menyebabkan sistem kekebalan tubuh menjadi lumpuh. Kelumpuhan sistem kekebalan tubuh ini mengakibatkan timbulnya berbagai infeksi oportunistik dan keganasan yang merupakan gejala-gejala klinis AIDS.

GAMBARAN KLINIS HIV

Infeksi HIV memberikan gambaran klinis yang tidak spesifik dengan spektrum yang lebar, mulai dari infeksi tanpa gejala (asimtomatik) pada stadium awal sampai gejala yang berat pada stadium lanjut. Perjalanan penyakit lambat dan gejala AIDS rata-rata timbul 10 tahun sesudah infeksi.

Faktor-faktor yang mempengaruhi berkembangnya infeksi HIV menjadi AIDS belum diketahui jelas. Diperkirakan infeksi HIV yang berulang-ulang dan pemaparan terhadap infeksi-infeksi lain mempengaruhi perkembangan kearah AIDS. Menurunnya jumlah hitungan CD4 dibawah 200 sel / mL menunjukkan perkembangan yang semakin buruk. Keadaan yang memburuk juga ditunjukkan oleh peningkatan B2 mikro globulin, p24 (antibodi terhadap protein *core*) dan juga peningkatan IgA.

Untuk kepentingan klinis, khususnya berkaitan dengan inisiatif pengobatan dan memperkirakan prognosis, klasifikasi yang lebih memadai ialah dengan memakai hitungan sel CD4 karena perkembangan jumlah sel CD4 dalam darah sangat berkaitan dengan status imunitas penderita.

STADIUM KLINIS MENURUT WHO

	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4
Berat badan	Tidak ada penurunan berat badan	Penurunan BB <10%	Penurunan berat badan > 10%	Sindroma wasting HIV
Gejala	Tidak ada gejala atau hanya : • Limfadenopati Generalisata Persisten	<ul style="list-style-type: none"> • Luka di sekitar bibir (keilitis angularis) • Ruam kulit yang gatal (seboroik atau prurigo) • Herpes zoster dalam 5 tahun terakhir • ISPA berulang, misalnya sinusitis atau otitis • Ulkus mulut berulang 	<ul style="list-style-type: none"> • Kandidiasis oral • Oral hairy leukoplakia • Diare, Demam yang tidak diketahui penyebabnya, lebih dari 1 bulan • infeksi bakterial yang berat (pneumoni, piomiositis, dll) • TB Paru dalam 1 tahun terakhir • Gingivitis/Periodontitis • Anemi (<8g/dl); netropeni (<0,5x10⁹/l) dan/atau trombositopeni kronis (<50x10⁹/l) 	<ul style="list-style-type: none"> • Kandidiasis esophageal • Herpes Simpleks ulseratif lebih dari satu bulan. • Limfoma • Sarkoma kaposi • Kanker serviks invasive • Retinitis CMV • Pneumonia pnemosistis • TB Extraparu • Abses otak Toksoplasmosis • Meningitis Kriptokokus • Ensefalopati HIV dll

Pemeriksaan laboratorium HIV

Tujuan adalah melakukan pemeriksaan terkait HIV meliputi pemeriksaan HIV, EID (HIV DNA Kualitatif) dan pemantauan terapi (pemeriksaan jumlah limfosit CD4, viral load, dan efek samping terapi).

Pemeriksaan laboratorium untuk menetapkan adanya infeksi HIV dapat dibagi dalam 2 kelompok yaitu:

1. Pemeriksaan yang mencari adanya virus tersebut dalam tubuh penderita seperti biakan virus, deteksi antigen dan deteksi materi genetik dalam darah penderita.
2. Pemeriksaan serologik yang mencari adanya antibodi terhadap berbagai komponen virion HIV dalam serum penderita.

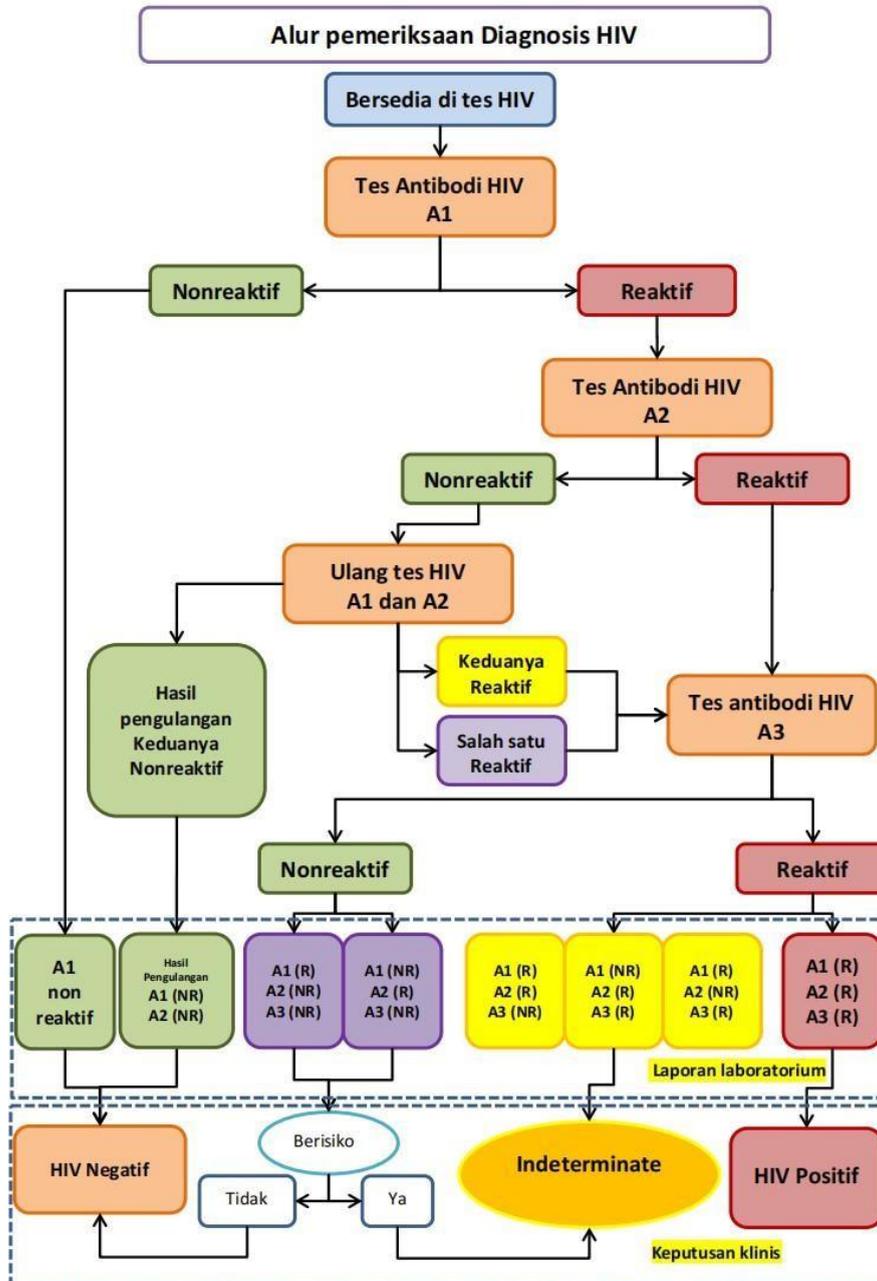
Pemeriksaan yang paling sering dipakai untuk menentukan adanya infeksi HIV saat ini adalah pemeriksaan serologik untuk mendeteksi adanya antibodi terhadap HIV dalam darah penderita. Berbagai teknik dapat dipakai untuk pemeriksaan ini, diantaranya rapid test (aglutinasi, imunokromatografi), dan *Enzyme immunoassay* (EIA).

Rapid test HIV memegang peranan penting dalam membantu diagnosis dini secara cepat seseorang yang terinfeksi HIV dan tidak membutuhkan sarana yang rumit dan mahal. Reagensia berprinsip EIA hanya bisa dilakukan pada laboratorium yang mempunyai fasilitas untuk melakukan pemeriksaan tersebut, karena menggunakan alat EIA reader untuk membaca hasil dan peralatan mikropipet. Demikian pula untuk pemeriksaan western blot (WB) dan infeksi oportunistik hanya dapat dilakukan pada laboratorium dengan fasilitas yang cukup.

Hasil pemeriksaan HIV dikatakan positif apabila:

- 1) Tiga hasil pemeriksaan serologis dengan tiga metode atau reagen berbeda menunjukkan hasil reaktif.
- 2) Pemeriksaan virologis kuantitatif atau kualitatif terdeteksi HIV.

Gambar 2. Algoritma pemeriksaan AntiHIV



Interpretasi Hasil Pemeriksaan Anti HIV

Hasil Positif:

- Bila hasil A1 reaktif, A2 reaktif dan A3 reaktif

Hasil Negatif:

- Bila hasil A1 non reaktif
- Bila hasil A1 reaktif tapi pada pengulangan A1 dan A2 non reaktif
- Bila salah satu reaktif tapi tidak berisiko

Hasil Indeterminate:

- Bila dua hasil tes reaktif
- Bila hanya 1 tes reaktif tapi berisiko atau pasangan berisiko

Tindak Lanjut Pemeriksaan Anti HIV

Tindak lanjut hasil positif:

- Rujuk ke Pengobatan HIV

Tindak lanjut hasil negatif:

- Bila hasil negatif dan berisiko dianjurkan pemeriksaan ulang minimum 3 bulan, 6 bulan dan 12 bulan dari pemeriksaan pertama sampai satu tahun.

- Bila hasil negatif dan tidak berisiko dianjurkan perilaku hidup sehat

Tindak lanjut hasil indeterminate:

- Tes perlu diulang dengan spesimen baru minimum setelah dua minggu dari pemeriksaan yang pertama.
- Bila hasil tetap indeterminate, dilanjutkan dengan **pemeriksaan PCR**.
- Bila sarana pemeriksaan PCR tidak memungkinkan, rapid tes diulang 3 bulan, 6 bulan, dan 12 bulan dari pemeriksaan yang pertama. Bila sampai satu tahun hasil tetap "indeterminate" dan faktor risiko rendah, hasil dapat dinyatakan sebagai negatif.

Test Pemantauan Terapi

Pemeriksaan jumlah limfosit CD4 Untuk pemantauan ART, semua pemeriksaan jumlah limfosit CD4 pada seorang pasien idealnya menggunakan metode dan instrumen yang sama serta dilakukan di laboratorium yang sama untuk memastikan perbandingan hasil yang sesuai.

Pemeriksaan Viral Load (HIV RNA Kuantitatif)

Pemeriksaan Viral load merupakan pemeriksaan yang terbaik untuk menentukan saat mulai pemberian dan monitor terapi ARV dan dilakukan sebelum pemberian ART

dan dilanjutkan dengan monitoring secara berkala setiap 6 (enam) bulan sampai satu tahun.

Pada dewasa dan adolesen, pemeriksaan viral load dapat membantu mendeteksi kegagalan ART lebih dini dibandingkan bila menggunakan monitoring secara klinis atau pemeriksaan jumlah limfosit CD4 atau bila ditemukan ketidaksesuaian respon klinis dan imunologis.

Tes ulang pada periode jendela

Pada sebagian besar kondisi, konseling pasca-tes menganjurkan pasien dengan hasil tes HIV negatif untuk melakukan tes ulang. Tes ulang dimaksudkan untuk mengeluarkan kemungkinan infeksi akut pada periode yang terlalu dini untuk melakukan tes diagnostik (periode jendela). Meski demikian tes ulang hanya perlu dilakukan pada individu dengan HIV negatif yang baru saja mendapat atau sedang memiliki risiko pajanan. Pada beberapa orang terduga terpapar secara spesifik atau berisiko tinggi dapat disarankan tes ulang setelah 4 hingga 6 minggu. Orang berisiko tinggi seperti populasi kunci, dianjurkan melakukan tes ulang secara regular setiap tahun. Tes ulang memberikan kesempatan untuk memberikan kepastian diagnosis HIV secara dini dan untuk mendapatkan edukasi mengenai pencegahan HIV.

Pada daerah dengan prevalens tinggi, tes ulang HIV pada wanita hamil dapat dilakukan pada kehamilan lanjut, persalinan, atau sesegera mungkin setelah persalinan.

Pemeriksaan Infeksi Oportunistik

Bertujuan untuk :

1. Menentukan adanya penyebab infeksi dalam darah (bakteremia), infeksi sistemik/ sepsis dengan atau tanpa demam pada pasien HIV-AIDS.
2. Menentukan adanya penyebab infeksi pada saluran cerna atau tinja pada pasien HIV- AIDS.
3. Pemeriksaan spesimen pus, aspirat dan jaringan bertujuan

untuk :

- Menentukan adanya penyebab infeksi pada kulit dan jaringan lunak pada pasien HIV- AIDS.

- Menentukan adanya penyebab infeksi pada susunan saraf pusat/ cairan serebrospinal pada pasien HIV-AIDS.

4. Pemeriksaan spesimen sputum bertujuan untuk :

- Menentukan adanya penyebab infeksi pada saluran nafas bawah/ sputum pada pasien HIV-AIDS.

5. Menentukan adanya infeksi saluran kemih pada pasien HIV/AIDS.

Infeksi oportunistik yang sering didapat:

1. *Mycobacterium tuberculosis* (MT) dan *Non-Tuberculous Mycobacteria* (NTB).

2. Bakteri lain pada pemeriksaan dengan spesimen: darah, urin, feses, cairan otak, pus, sputum.

3. Mikosis : Candidosis, Cryptococcosis, Histoplasmosis, PCP.

4. Parasit : *Toxoplasma gondii*, *Strongyloides stercoralis*, *Cryptosporidium*, *Isospora belli*, *Microsporidia*, Malaria (Malaria bukan infeksi oportunistik akan tetapi di daerah Endemis, harus dipertimbangkan kemungkinan malaria pada orang dengan riwayat demam).

5. Virus : *Herpes Simplex* dan *Varicella-Zoster*, *Cytomegalovirus*, Infeksi virus penyerta (Hepatitis B, Hepatitis C).

Pencegahan penularan infeksi HIV

1. Pencegahan penularan infeksi HIV dengan pengobatan ARV.

Pemberian ARV lebih dini dapat menurunkan penularan HIV sebesar 93% pada pasangan seksual non-HIV (pasangan serodiskordan). Supresi kadar viral load dengan menggunakan ARV terbukti berhubungan dengan konsentrasi virus pada sekresi genital yang rendah. Upaya pencegahan dengan menggunakan ARV ini merupakan bagian dari treatment as prevention (TasP).

Penilaian dan tata laksana pasca-diagnosis HIV

Sesudah dinyatakan HIV positif, dilakukan pemeriksaan CD4 dan deteksi penyakit penyerta serta infeksi oportunistik. Pemeriksaan CD4 digunakan untuk menilai derajat imunodefisiensi dan menentukan perlunya pemberian profilaksis.

Persiapan pemberian ARV

Setelah diagnosis HIV dinyatakan positif, pasien diberikan konseling pasca-diagnosis untuk meningkatkan pengetahuannya mengenai HIV termasuk pencegahan, pengobatan dan pelayanan, yang tentunya akan memengaruhi transmisi HIV dan status kesehatan pasien. Orang dengan HIV harus mendapatkan informasi dan konseling yang benar dan cukup tentang terapi ARV sebelum memulainya. Hal ini sangat penting dalam mempertahankan kepatuhan minum ARV karena harus diminum selama hidupnya. Isi dari konseling terapi ini termasuk: kepatuhan minum obat, potensi/kemungkinan risiko efek samping atau efek yang tidak diharapkan, atau terjadinya sindrom inflamasi rekonstitusi imun (*immune reconstitution inflammatory syndrome/IRIS*) setelah memulai terapi ARV, komplikasi yang berhubungan dengan ARV.jangka panjang, interaksi dengan obat lain, monitoring keadaan klinis, dan monitoring pemeriksaan laboratorium secara berkala termasuk pemeriksaan jumlah CD4. Setelah dilakukan konseling terapi, pasien diminta membuat persetujuan tertulis/*informed consent* untuk memulai terapi ARV jangka panjang.

Jenis pemeriksaan	Keterangan
Gula darah puasa (sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi)	Skrining penyakit tidak menular
Profil lipid (sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi)	Skrining penyakit tidak menular
Urinalisis (sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi)	<p>Pada pasien dengan penyakit lanjut atau terdapat kondisi komorbid (diabetes, hipertensi, hepatitis C) karena terdapat risiko nefropati.</p> <p>Untuk melihat proteinuria atau glukosuria sebelum pemberian TDF</p>
Tes kehamilan (sangat direkomendasikan, kualitas bukti rendah)	Pada wanita usia subur untuk menentukan apakah inisiasi ARV harus diprioritaskan untuk mencegah penularan ibu ke anak
Anti-VHC (sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi)	Kerusakan hati akibat hepatitis C memburuk lebih cepat pada pasien ko-infeksi HIV.
Jumlah virus/viral load RNA HIV (sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi)	Menilai prognosis, memprediksi respons terapi
VDRL/TPHA (sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi)	Jika berisiko infeksi menular seksual misalnya pada lelaki yang berhubungan seks dengan lelaki atau penjaja seks
Antigen kriptokokus (LFA) (sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi)	jika jumlah CD4 \leq 100 sel/ μ L . Diberikan flukonazol 150-200 mg per hari selama 12 minggu setelah mulai ARV

Tabel 3. Pemeriksaan penunjang awal memulai terapi ARV

Jenis pemeriksaan	Keterangan
Rekomendasi Utama	
Jumlah CD4 (sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi)	Penilaian imunologi, menentukan kapan memulai dan menghentikan terapi profilaksis infeksi oportunistik serta adakah kesegeraan untuk memulai terapi ARV
Tes cepat molekular atau basil tahan asam (BTA) dan foto toraks jika MTB/RIF tidak tersedia (sangat direkomendasikan, dewasa: kualitas bukti tinggi, anak: kualitas bukti sangat rendah)	Skrining TB paru
Darah perifer lengkap (sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi)	Mengetahui adanya anemia, leukopenia, dan trombositopenia yang biasa terjadi pada pasien HIV Jika akan memberi AZT pada pasien risiko tinggi efek samping (CD4 rendah dan indeks massa tubuh rendah)
SGPT (sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi)	Terutama bila akan diberikan NVP
Kreatinin (sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi)	Memengaruhi dosis obat yang diberikan
HBsAg (sangat direkomendasikan, kualitas bukti tinggi)	Mengetahui adanya ko-infeksi VHB dan HIV dan bila ada, paduan ARV yang diberikan harus berbasis tenofovir.
Rekomendasi lain (bila ada)	

Kapan memulai ARV

Pada panduan ini, ARV diindikasikan pada semua ODHA berapapun jumlahnya.

Tata laksana terapi ARV

1. Indikasi memulai terapi ARV

a. Indikasi memulai terapi ARV pada orang dewasa

Tanpa terapi ARV, sebagian besar ODHA akan menuju immunodefisiensi secara progresif yang ditandai dengan menurunnya kadar CD4, kemudian berlanjut hingga kondisi AIDS dan dapat berakhir kematian.

Tujuan utama pemberian ARV adalah untuk mencegah morbiditas dan mortalitas yang berhubungan dengan HIV. Tujuan ini dapat dicapai melalui pemberian terapi ARV yang efektif sehingga kadar viral load tidak terdeteksi.

Rekomendasi

Terapi ARV harus diberikan kepada semua ODHA tanpa melihat stadium klinis dan nilai CD4 (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*).

Terapi ARV harus dimulai pada semua ODHA yang hamil dan menyusui, tanpa memandang stadium klinis WHO dan nilai CD4 dan dilanjutkan seumur hidup (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*).

Indikasi memulai terapi ARV pada remaja (10-18 tahun)

Rekomendasi

Terapi ARV harus diberikan pada seluruh remaja terinfeksi HIV tanpa melihat stadium klinis dan status immunosupresi (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti rendah*).

Terapi ARV

Paduan terapi ARV lini pertama pada orang dewasa

Paduan ARV lini pertama harus terdiri dari dua nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTI) ditambah non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NNRTI) atau protease inhibitor (PI).

Rekomendasi

Paduan terapi ARV lini pertama pada orang dewasa, termasuk ibu hamil dan menyusui, terdiri atas 3 paduan ARV. Paduan tersebut harus terdiri dari 2 obat kelompok NRTI+1 obat kelompok NNRTI:

- TDF+3TC(atau FTC)+EFV dalam bentuk kombinasi dosis tetap merupakan pilihan paduan terapi ARV lini pertama (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*).
- Jika TDF+3TC(atau FTC)+EFV dikontraindikasikan atau tidak tersedia, pilihannya adalah:
 - AZT+3TC+EFV
 - AZT+3TC+NVP
 - TDF+3TC(atau FTC)+NVP (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*)
- TDF+3TC(atau FTC)+EFV dapat digunakan sebagai alternatif paduan terapi ARV lini pertama (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sedang*)

Rangkuman paduan terapi ARV lini pertama pada orang dewasa

Paduan pilihan	TDF + 3TC (atau FTC) + EFV dalam bentuk KDT
Paduan alternatif	AZT + 3TC + NVP
	AZT + 3TC + EFV
	TDF + 3TC (atau FTC) + NVP

AZT + 3TC + EFV

TDF + 3TC (atau FTC) + EFV

^a Belum direkomendasikan pada pengguna rifampisin dan ibu hamil

Paduan terapi ARV lini pertama pada remaja (10-19 tahun)

Pada remaja terinfeksi HIV yang direkomendasikan oleh WHO tahun 2013 adalah

TDF+3TC(atau FTC)+EFV.

Rekomendasi

Paduan terapi ARV lini pertama untuk remaja terdiri atas 3 paduan ARV. Paduan tersebut harus terdiri dari 2 obat kelompok NRTI+1 obat kelompok NNRTI:

- TDF+3TC(atau FTC)+EFV dalam bentuk kombinasi dosis tetap merupakan pilihan paduan terapi ARV lini pertama pada remaja (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti rendah*).
- TDF+3TC(atau FTC)+EFV dapat digunakan sebagai alternatif paduan terapi ARV lini pertama pada remaja (*rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti rendah*).

Jika paduan terapi ARV lini pertama di atas memiliki indikasi kontra atau tidak tersedia, salah satu paduan terapi berikut dapat dipilih (*sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang*):

- AZT+3TC+EFV
- AZT+3TC+NVP
- TDF+3TC (atau FTC)+NVP

Rangkuman paduan terapi ARV lini pertama pada remaja

Paduan pilihan	TDF+3TC (atau FTC)+EFV
----------------	------------------------

Paduan alternatif	TDF +3TC (atau FTC)+EFV
-------------------	-------------------------

AZT+3TC+EFV

AZT+3TC+NVP

AZT+3TC+EFV

TDF+3TC (atau FTC)+NVP

Belum direkomendasikan pada pengguna rifampisin dan ibu hamil

ARV

Kegagalan	Definisi	Keterangan
Gagal klinis	Dewasa dan remaja Munculnya infeksi oportunistik baru atau berulang (stadium klinis WHO 4) Anak Munculnya infeksi oportunistik baru atau berulang (stadium klinis WHO 3 atau 4, kecuali TB)	Kondisi klinis harus dibedakan dengan IRIS yang muncul setelah memulai terapi ARV. Untuk dewasa, beberapa stadium klinis WHO 3 (TB paru atau infeksi bakteri berat lainnya) atau munculnya EPP kembali dapat mengindikasikan gagal terapi.
Gagal imunologis	Dewasa dan anak ≥ 5 tahun CD4 ≤ 250 sel/ μ L disertai dengan kegagalan klinis Atau CD4 persisten dibawah 100 sel/ μ L Anak usia di bawah 5 tahun CD4 persisten di bawah 200 sel/ μ L atau $< 10\%$	Tanpa adanya infeksi lain yang menyebabkan penurunan jumlah CD4 Kriteria klinis dan imunologis memiliki sensitivitas rendah untuk mengidentifikasi gagal virologis, terlebih pada kasus yang memulai ARV dan mengalami gagal terapi pada jumlah CD4 yang tinggi. Namun saat ini belum ada alternatif yang valid untuk mendefinisikan gagal imunologis selain kriteria ini.
Gagal virologis	Pada pasien dengan kepatuhan yang baik, <i>viral load</i> di atas 1000 kopi/mL berdasarkan 2x pemeriksaan <i>viral load</i> dengan jarak 3-6 bulan	Batasan untuk mendefinisikan kegagalan virologis dan penggantian paduan ARV belum dapat ditentukan

Paduan terapi ARV lini kedua

a. Paduan terapi ARV lini kedua pada remaja dan orang dewasa. Resistensi silang dalam kelas ARV yang sama terjadi pada mereka yang mengalami kegagalan terapi. Resistensi terjadi ketika HIV terus berproliferasi meskipun dalam terapi ARV.

Jika kegagalan terapi terjadi dengan paduan NNRTI atau 3TC, hampir pasti terjadi resistensi terhadap seluruh NNRTI dan 3TC. Penggunaan ARV menggunakan boosted-PI + kombinasi 2 NRTI menjadi rekomendasi sebagai terapi pilihan lini kedua untuk dewasa, remaja, dan juga anak dengan paduan berbasis NNRTI yang digunakan sebagai lini pertama.

Rekomendasi	
Paduan obat lini kedua pada remaja dan orang dewasa menggunakan kombinasi 2 NRTI dan 1 <i>boosted</i> -PI. (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang</i>)	
Pilihan paduan NRTI lini kedua sebagai berikut: <ul style="list-style-type: none"> • Setelah kegagalan terapi ARV lini pertama dengan paduan TDF+3TC(atau FTC), paduan kelompok NRTI lini kedua yang terpilih adalah AZT+3TC. (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang</i>) • Setelah kegagalan terapi ARV lini pertama dengan paduan AZT+3TC, paduan kelompok NRTI lini kedua yang terpilih adalah TDF+3TC (atau FTC) (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang</i>). 	
Pilihan <i>boosted</i> -PI pada paduan lini kedua adalah LPV/r (<i>sangat direkomendasikan, kualitas bukti sedang</i>).	
Rangkuman paduan terapi ARV lini kedua pada dewasa dan remaja	
Populasi target	Paduan lini kedua pilihan
Dewasa dan remaja (≥ 10 tahun)	jika AZT digunakan sebagai lini pertama TDF + 3TC (atau FTC) + LPV/r Jika TDF digunakan sebagai lini pertama ARV AZT + 3TC + LPV/r
HIV dan ko-infeksi TB	jika AZT digunakan sebagai lini pertama TDF + 3TC (atau FTC) + LPV/r dosis ganda ^a Jika TDF digunakan sebagai lini pertama ARV AZT + 3TC + LPV/r dosis ganda ^a
HIV dan ko-infeksi VHB	AZT + TDF + 3TC (atau FTC) + LPV/r

Paduan terapi ARV lini ketiga

Pada kasus kegagalan lini pertama dan kedua dengan NRTI, NNRTI dan PI seperti di Indonesia, paduan yang dapat diberikan selanjutnya adalah kombinasi INSTI dan PI generasi kedua, dengan atau tanpa tambahan NRTI. Studi *Sailing* pada ODHA yang sudah resisten berbagai obat namun belum pernah menggunakan INSTI sebelumnya menunjukkan paduan boosted PI dengan dolutegavir(DTG) dapat mensupresi virus lebih baik daripada boosted PI dengan raltegravir (RAL).

Rekomendasi			
Paduan ARV lini ketiga harus menggunakan obat dengan risiko resistensi silang dengan paduan yang digunakan sebelumnya, seperti INSTI, NNRTI generasi kedua dan PI. <i>(rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti rendah).</i>			
Pasien yang gagal terapi lini kedua, namun tidak mempunyai pilihan obat ARV lini ketiga, tetap melanjutkan paduan obat yang dapat ditoleransi sebelumnya <i>(rekomendasi sesuai kondisi, kualitas bukti sangat rendah).</i>			
Rangkuman paduan terapi ARV lini ketiga pada anak, remaja dan dewasa			
	Paduan terapi ARV lini pertama	Paduan terapi ARV lini kedua	Paduan terapi ARV lini ketiga
Remaja dan dewasa	2 NRTI+ EFV(atau NVP)	2 NRTI+ LPV/r	DRV/r+DTG±1-2 NRTI
Anak (0-10 tahun)	2 NRTI+ LPV/r	2NRTI+ EFV	
	2 NRTI+ EFV(atau NVP)	2 NRTI+ LPV/r	

Pemantauan setelah pemberian terapi ARV

Pemantauan setelah pemberian ARV bertujuan untuk mengevaluasi respons pengobatan. Penting sekali melakukan pemantauan dalam 6 bulan pertama terapi ARV. Perbaikan klinis dan imunologis diharapkan muncul dalam masa pemantauan ini, selain untuk mengawasi kemungkinan terjadinya sindrom inflamasi rekonstitusi imun (IRIS) atau toksisitas obat. Faktor obat ARV meliputi efek samping, banyaknya obat yang diminum dan restriksi diet.

Tabel 4. Rekomendasi tes laboratorium setelah pemberian terapi

Fase penatalaksanaan HIV	Rekomendasi	Pemeriksaan lanjutan yang diperlukan
Selama menggunakan ARV	<ul style="list-style-type: none"> • Jumlah CD4 (tiap 6 bulan)* • <i>Viral load</i> (pada bulan ke 6 dan ke 12 setelah memulai ARV dan berikutnya setiap 12 bulan) 	<ul style="list-style-type: none"> • Serum kreatinin dan eLFG tiap 6 bulan pada penggunaan TDF • Hb pada penggunaan AZT
Gagal terapi	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Viral load</i> • Jumlah sel CD4 	<p>HbsAg (apabila sebelum ganti lini pengobatan belum pernah di tes, atau jika hasil pemeriksaan awal (<i>baseline</i>) negatif dan belum pernah divaksin setelahnya)</p>

ARV	Tipe toksisitas	Faktor risiko	Pilihan substitusi lini 1
AZT	Anemia atau neutropenia berat	Anemia atau neutropenia sebelum mulai terapi Jumlah CD4 \leq 200 sel/ μ L (dewasa)	Dewasa: TDF, atau pertimbangkan penggunaan AZT dosis rendah ^{b,a} Anak: ABC atau TDF (usia > 3 tahun)
	Intoleransi saluran cerna berat ^c		Dewasa: TDF Anak: ABC atau TDF (usia > 3 tahun)
	Asidosis laktat atau hepatomegali dengan steatosis Miopati, lipoatrofi atau lipodistrofi	IMT > 25 atau BB > 75 kg (dewasa) Penggunaan nukleosida analog yang lama	Dewasa: TDF Anak: ABC atau TDF (usia > 3 tahun)
	Toksitas SSP persisten (seperti mimpi buruk, depresi, kebingungan, halusinasi, psikosis)	Sudah ada gangguan mental atau depresi sebelumnya Penggunaan siang hari	Pertimbangkan penggunaan EFV dosis rendah (400 mg/hari), kecuali pada ibu hamil dan TB, atau substitusi dengan NVP. Jika pasien tidak dapat mentoleransi NVP dan
Kejang	Riwayat kejang	mentoleransi NVP dan	
Hepatotoksitas	Sudah ada penyakit liver sebelumnya Ko-infeksi VHB dan VHC Penggunaan bersama obat hepatotoksik lain	EFV, gunakan RPV. Jika tidak dapat juga, gunakan LPV/r ^d atau pada anak dapat digunakan NRTI ketiga ^e	
Hipersensitivitas obat ^f Ginekomastia pada pria	Faktor risiko tidak diketahui		

Tabel 5. Toksisitas ARV lini pertama dan pilihan obat substitusi

ARV	Tipe toksisitas	Faktor risiko	Pilihan substitusi lini 1
TDF	Disfungsi tubulus renalis	Sudah ada penyakit ginjal sebelumnya	Dewasa= AZT Anak = AZT atau ABC
	Sindrom Fanconi	Usia lanjut IMT < 18,5 atau BB < 50 kg pada dewasa DM tak terkontrol Hipertensi tak terkontrol Penggunaan bersama obat nefrotoksik lain atau boosted PI	Jangan memberikan TDF pada pasien dengan eLFG <50 mL/menit, hipertensi tidak terkontrol, diabetes yang tidak terkontrol, atau adanya gagal ginjal ^a
	Menurunnya densitas mineral tulang	Riwayat osteomalasia dan fraktur patologis Faktor risiko osteoporosis atau <i>bone-loss</i> lainnya Defisiensi vitamin D	
	Asidosis laktat atau hepatomegali dengan steatosis	Penggunaan nukleosida analog yang lama Obesitas Penyakit hati	
Eksaserbasi hepatitis B (<i>hepatic flares</i>)	Jika TDF dihentikan karena toksisitas lainnya pada ko-infeksi hepatitis B	Gunakan alternatif obat hepatitis lainnya seperti entecavir	

Faktor risiko dan tipe toksisitas ARV lini kedua dan ketiga

ARV	Tipe toksisitas	Faktor risiko	Pilihan substitusi lini 1
NVP	Hepatotoksisitas ^e	Sudah ada penyakit liver sebelumnya Ko-infeksi VHB dan VHC Penggunaan bersama obat hepatotoksik lain jumlah CD4 baseline tinggi, CD4 >250 sel/ μ L pada perempuan CD4 >400 sel/ μ L pada pria	Substitusi dengan EFV ⁶⁰⁰ Jika pasien tidak dapat mentoleransi NVP dan EFV ⁶⁰⁰ , gunakan RPV atau EFV ⁴⁰⁰ Jika tidak dapat juga, gunakan LPV/r ^d atau pada anak dapat digunakan NRTI ketiga ^e
	Hipersensitivitas obat ^f	Faktor risiko tidak diketahui	

ARV	Tipe toksisitas	Faktor risiko
LPV/r	EKG abnormal (PR dan QT interval prolongation, <i>torsade de pointes</i>)	Gangguan konduksi jantung Penggunaan bersama obat yang dapat memperpanjang interval PR lainnya
	Pemanjangan interval QT	Sindrom pemanjangan interval QT kongenital Hipokalemia Penggunaan bersama obat yang dapat memperpanjang interval QT lainnya
	Hepatotoksisitas	Sudah ada penyakit hati sebelumnya Ko-infeksi VHB dan VHC Penggunaan bersama obat hepatotoksik lainnya

Faktor risiko dan tipe toksisitas ARV lini kedua dan ketiga Ketiga

ARV	Tipe toksisitas	Faktor risiko
ARV	Pankreatitis	Stadium HIV lebih lanjut, penyalahgunaan alkohol
	Risiko prematur, lipoatrofi, sindrom metabolik, dislipidemia, diare	Faktor risiko tidak diketahui
DRV/r	Reaksi hipersensitivitas	
	Hepatotoksitas	
DTG	Diare, nausea, sakit kepala, dislipidemia, hiperglikemia, maldistribusi lemak [32]	
	hepatotoksitas	Ko-infeksi VHC dan VHB
	Reaksi hipersensitivitas	
	Insomnia, sakit kepala	Riwayat gangguan psikiatrik sebelumnya
	Depresi dan ide bunuh diri (jarang)	Perempuan Usia > 60 tahun

Sistemik Lupus Eritematosus

Penyakit sistemik lupus eritematosus (SLE) adalah penyakit inflamasi autoimun kronis dengan manifestasi klinis yang tidak sempit serta perjalanan penyakit dan prognosis yang beragam. Istilah ‘lupus’ (bahasa Latin untuk *wolf*) pertama kali digunakan untuk mendeskripsikan lesi kulit erusif (*‘wolf’s bite*). Moriz Kaposi adalah orang yang pertama kali memperkenalkan lupus sebagai penyakit sistemik dengan berbagai macam manifestasi klinis. Penyakit SLE ditandai dengan *self-tolerance* yang hilang akibat fungsi imunologik yang abnormal dan produksi autoantibodi berlebih, diikuti dengan terbentuknya kompleks imun yang akan berdampak pada jaringan sehat. Mekanisme etiologi SLE belum seluruhnya diketahui. Ada dugaan bahwa faktor seperti genetik, hormonal, imunologik bahkan lingkungan memiliki peran dalam patogenesis SLE.

Wanita memiliki risiko untuk mengalami SLE yang lebih besar dibanding pria, terutama wanita usia produktif. Perbandingan risiko wanita dan laki-laki untuk terkena SLE adalah 9-14:1. Saat ini, belum ada data epidemiologi SLE yang mencakup seluruh daerah di Indonesia. Diagnosis SLE tidak mudah untuk dilakukan karena perjalanan penyakit dan juga manifestasi klinis yang beragam serta tingkat kematian yang tinggi. SLE pada tahap awal sering kali disertai penyakit lain seperti, anemia, dermatitis, dan *rheumatoid arthritis*. Penentuan diagnosis penyakit SLE menjadi suatu hal yang sangat penting. Diagnosis SLE ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis dan pemeriksaan laboratorium seperti darah lengkap, urine lengkap, faal ginjal, faal hati dan pemeriksaan serologi untuk menentukan

produksi autoantibodi yang secara umum akan meningkat pada SLE.

Autoantibodi pada pasien SLE telah berhasil ditemukan ketika fenomena lupus dideskripsikan oleh Hargraves *et al* pada tahun 1948. Tahun 1957, antibodi terhadap DNA berhasil diidentifikasi. Tahun 1966, Tan dan Kunkel menemukan autoantibodi terhadap antigen yang berbeda dari DNA dan dideskripsikan adanya antibodi anti-Smith (Sm). Sherer *et al* pada tahun 2004 melaporkan ada 116 autoantibodi yang telah dapat dideskripsikan pada pasien SLE. Autoantibodi terhadap komponen inti sel memegang peran yang sangat penting dalam menentukan diagnosis dan patogenesis SLE.

Etiologi

Mekanisme etiologi SLE belum seluruhnya diketahui, namun berdasarkan penelitian yang dilakukan selama beberapa dekade, diketahui bahwa terjadinya SLE ada hubungannya dengan berbagai faktor seperti faktor genetik, hormonal, imunologik dan lingkungan. Faktor genetik diduga memengaruhi kerentanan dan perkembangan maupun tingkat keparahan penyakit SLE. Sejumlah kombinasi ekspresi varian gen berhubungan dengan manifestasi klinis SLE, misal komponen komplemen C1q mengeliminasi buangan sel nekrotik (bahan apoptotik) pada individu sehat, namun pada pasien SLE, defisiensi komponen C1q menimbulkan ekspresi penyakit. Contoh lain adalah STAT4 yang merupakan faktor genetik yang memiliki risiko untuk terjadinya *rheumatoid arthritis* dan SLE, berhubungan dengan SLE berat.

Gen *Human Leucocyte Antigen* (HLA) kelas II berhubungan dengan beberapa autoantibodi seperti *anti-Smith* (Sm), *anti Sjögren's-syndrome-related antigen A* (Anti-SSA) autoantibodi yang juga disebut anti-Ro, anti-La (SS-B), anti terhadap *ribonucleoprotein* (anti-RNP) dan *anti-double stranded DNA* (anti- dsDNA). Gen non-HLA dilaporkan juga berhubungan dengan SLE. Gen tersebut antara lain *mannose binding protein* (MBP), *tumor necrosis factor α*, reseptor sel T, dan lain-lain. Beberapa gen polimorfik memiliki risiko tertentu terhadap pasien SLE, misal polimorfisme FcγRIIA berhubungan dengan kejadian nefritis pada ras *African, American* dan *Korean* (Tabel 1). Risiko SLE juga dipengaruhi pula oleh efek epigenetik seperti metilasi DNA dan modifikasi *post-translational* histon yang dapat disebabkan karena perubahan lingkungan maupun diturunkan (*inherited*).

Mekanisme hormon terhadap perkembangan SLE tidak banyak diketahui. Estrogen berhubungan dengan stimulasi sel T dan sel B, makrofag serta sitokin (Tabel 2). Progesteron mempengaruhi produksi autoantibodi. Kadar prolaktin yang meningkat berhubungan dengan *flares* SLE. Faktor imunologik terjadi karena hilangnya *self-tolerance* pasien

SLE. Ketidakseimbangan proses fagositosis imun yang tidak sempurna. Pembentukan autoantibodi dan kompleks imun (pada kombinasi dengan antigen) menimbulkan inflamasi dan kerusakan jaringan.

Faktor lingkungan meliputi obat demetilasi, infeksi virus, virus endogen atau elemen seperti viral serta sinar ultraviolet (sinar UV). Sinar UV merupakan faktor lingkungan yang paling sering menyebabkan eksaserbasi SLE. Sinar UV akan menstimulasi keratinosit sehingga menyebabkan stimulasi sel B dan produksi antibodi. Pada pasien SLE menyebabkan *clearance* sel apoptotik dan kompleks Aktivitas sel T juga akan terstimulasi sehingga menambah produksi antibodi.

Virus *Epstein-Barr* (*Epstein-Barr Virus- EBV*) berkaitan dengan kejadian SLE pada anak. Pasien SLE didapatkan memiliki kadar antibodi paling tinggi terhadap EBV. Virus *Epstein-Barr* berinteraksi dengan sel B dan memicu *plasmacytoid dendritic cells* (*pDCs*) untuk memproduksi interferon α (IFN- α) sehingga peningkatan IFN- α pada SLE kemungkinan besar berhubungan dengan infeksi virus dalam jangka panjang yang tidak terkontrol.

Tabel 1. Keterlibatan Gen pada SLE

Gen HLA
DR2, DR3 (<i>relative risk</i> 2–5)
DR2, DR3, DR7, DQw1, DQw2, DQA1, DQB1, B8 (anti-Ro) DR3, DR8, DRw12 (anti-La)
DR3, DQw2, DQA1, DQB1, B8 (anti-Ro dan anti-La) DR2, DR3, DR7, DQB1 (anti-DNA)
DR2, DR4, DQw5, DQw8, DQA1, DQB1 (anti-U1 <i>ribonuclear protein</i>)
DR2, DR4, DR7, DQw6, B61 (anti-Sm)
DR4, DR7, DQ6, DQ7, DQw7, DQw8, DQw9 (antikardiopilin atau lupus antikoagulan) Gen komplemen (C2, C4, C1q)
Gen Non-HLA
<i>Mannose binding lectin polymorphisms</i> TNF- α (<i>Tumour necrosis factor α</i>) Reseptor sel T
IL-6 (Interleukin 6) CR1
Imunoglobulin Gm dan Km <i>FcgRIIA</i> (<i>IgG Fc receptor</i>) <i>FcgRIIA</i> (<i>IgG Fc receptor</i>)
<i>PARP</i> (<i>poly-ADP ribose polymerase</i>), <i>Heat shock protein 70</i> , Humhr 3005

Lebih dari 100 macam obat seperti antivirus dan agen biologik dilaporkan dapat memicu penyakit SLE, namun belum diketahui mekanismenya. Hal ini dikenal dengan istilah *drug-induced lupus* (*DIL*). Ada kemungkinan faktor genetik berperan pada beberapa obat dengan mekanisme metabolisme secara asetilasi seperti *procainamide* dan *hydralazine*. Obat-obat tersebut akan mempengaruhi ekspresi gen pada sel T CD4⁺ dengan cara menghambat metilasi DNA dan menginduksi ekspresi *lymphocyte function-associated antigen 1* (LFA-1) dalam jumlah yang besar dan kemudian akan memicu otreaktivitas. Diketahui pula bahwa merokok, silika dan beberapa produk tata rias rambut dapat memicu lupus.

Tabel 2. Efek Hormon Estrogen terhadap Fungsi Imun⁷

Efek Tipe Sel	Dosis
Sel B	
• Meningkatkan diferensiasi sel B dan produksi Ig <i>in vitro</i> termasuk anti-dsDNA (pasien dengan SLE dan individu sehat)	• Fisiologik
• Menurunkan apoptosis PBMC <i>in vitro</i> dan menurunkan produksi TNF- α (pasien SLE)	• Fisiologik
Sel T	
• Menurunkan respons proliferasi terhadap mitogen dan antigen	• Tinggi
• Menurunkan ekspresi IL-2R dan produksi IL-2 pada sel T darah perifer yang teraktivasi (individu sehat)	• Tinggi
• Meningkatkan kadar <i>calcineurin mRNA</i> pada sel T yang dikultur (pasien SLE)	• Tergantung dosis
• Meningkatkan ekspresi CD40L sel T darah perifer (pasien SLE)	• Fisiologik
Monosit	
• Meningkatkan produksi IL-10 (pasien SLE dan individu sehat)	• Fisiologik
• Meningkatkan pelepasan eNOS	• Fisiologik
Lain-lain	
• Meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada sel endotel	• Tinggi

CD40L : CD40 ligand; **eNOS** : cytoplasmic Nitric Oxide Synthase; **dsDNA** : double stranded DNA; **Ig** : Immunoglobulin; **IL** : interleukin; **IL-2R** : Interleukin-2 receptor; **PBMC** : Peripheral Blood Mononuclear Cells; **TNF- α** : Tumor Necrosis Factor- α

Epidemiologi

Kejadian SLE bervariasi di antara kelompok etnik, lokasi geografis, jenis kelamin dan usia. Prevalensi SLE pada populasi umum berkisar antara 20-150 kasus per 100.000 penduduk. Ras *African-Americans*, *Asians*, *Hispanics* dan *Native Americans* adalah kelompok ras yang paling banyak menderita SLE. Amerika memiliki kasus prevalensi SLE yang cukup besar yaitu 52 kasus per 100.000 penduduk dengan angka kejadian sebesar 5,1 per 100.000 penduduk. Prevalensi SLE di antara pasien Kaukasia di Rochester, Minnesota, Amerika Serikat sekitar 40 kasus per 100.000 orang sedangkan pada pasien Hispanik di Nogales, Arizona, Amerika Serikat adalah 100 kasus per 100.000 orang. Belum ada data epidemiologik yang mencakup semua wilayah di Indonesia.

Berdasarkan hasil survei di masyarakat yang dilakukan oleh Kalim et al menunjukkan bahwa prevalensi SLE di Indonesia sebesar 0,5% dari seluruh total populasi. Tahun 2016, Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) Online melaporkan sebanyak 2.166 pasien rawat inap di-diagnosa mengidap SLE, dan 550 di antaranya tidak dapat terselamatkan. Jumlah kasus SLE dan juga jumlah kematian akibat SLE menunjukkan peningkatan hingga dua kali lipat sejak tahun 2014 hingga 2016. Sekitar 25% dari pasien SLE yang menjalani rawat inap pada tahun 2016 meninggal dunia. Angka kematian yang cenderung makin meningkat tersebut perlu mendapat perhatian khusus.

Tingkat keberlangsungan hidup dari penderita SLE berkisar antara 85% dalam 10 tahun pertama dan 65% setelah 20 tahun menderita SLE. Angka mortalitas pasien akibat SLE cukup tinggi, yaitu hampir 5 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum. Dekade terakhir menunjukkan adanya penurunan angka mortalitas SLE karena deteksi dini yang lebih baik dan kemajuan terapi. Rerata *10-year survival rate* saat ini sebesar 90%, sedangkan tiga dekade lalu sebesar 76%. Penyakit SLE dapat terjadi pada wanita maupun laki-laki di segala usia, namun lebih banyak menyerang pada perempuan usia produktif. Hal ini mungkin berkaitan dengan adanya hormon estrogen. Wanita dengan *menarche* dini atau menggunakan kontrasepsi oral maupun terapi hormon memiliki risiko lebih besar terjadi SLE. Sindroma *Klinefelter* yang ditandai kelebihan kromosom X pada laki-laki akan meningkatkan kejadian SLE. Hal ini mendukung pernyataan mengenai adanya hubungan antara patogenesis SLE dengan hormon.

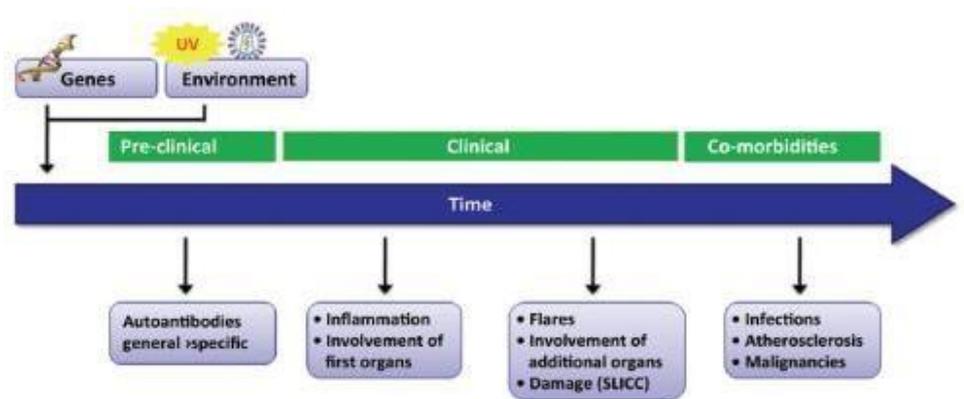
Laki-laki dengan SLE lebih jarang mengeluhkan fotosensitif dibanding perempuan, akan tetapi lebih banyak menderita serositis. Penyakit SLE pada laki-laki lebih banyak terdiagnosis pada usia renta dan memiliki mortalitas 1 tahun lebih tinggi daripada

perempuan. Penyakit SLE menyerang usia antara 16 dan 55 tahun sebesar 65%, 20% terjadi sebelum usia 16 tahun dan 15% sesudah usia 55 tahun.

Patogenesis

Penyakit SLE bersifat multifaktorial karena faktor risikonya beragam meliputi faktor genetik, hormonal serta lingkungan, terutama sinar UV. Tahap awal penyakit (fase preklinik) SLE sering kali menyerupai penyakit lain.

Pembentukan dan deposisi kompleks imun yang kian berkembang menyebabkan perjalanan penyakit SLE memasuki tahap yang lebih lanjut dengan manifestasi klinis yang makin beragam dan bersifat multiorgan. Tahap akhir perjalanan penyakit SLE umumnya diakibatkan komplikasi jangka panjang SLE yang menyebabkan kerusakan organ tubuh (Gambar 1).



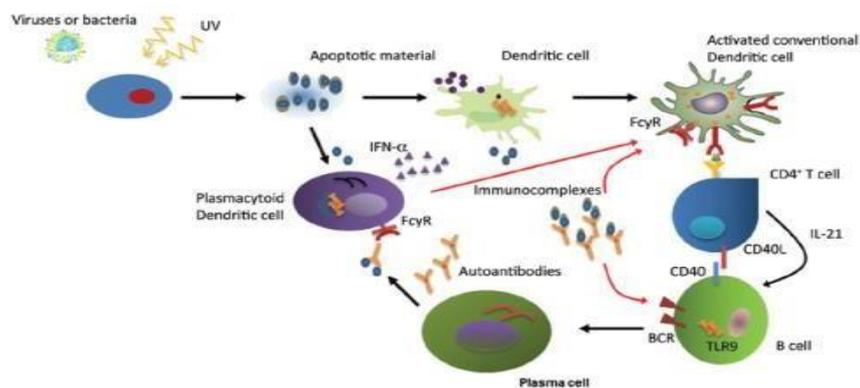
Gambar 1. Perjalanan penyakit SLE.² Patogenesis SLE dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan (seperti sinar UV). Perjalanan penyakit SLE dimulai dengan fase preklinik yang ditandai pembentukan autoantibodi, kemudian berlanjut pada fase klinik yang lebih spesifik. Selama periode ini dapat terjadi *flares* dan kerusakan organ. Kerusakan pada tahap awal berhubungan dengan penyakit sedangkan kerusakan pada tahap yang lebih lanjut disebabkan komplikasi penyakit yang telah berlangsung kronik serta akibat terapi immunosupresif.

Keterangan: SLICC= *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*.

Karakteristik utama SLE ditandai dengan munculnya respons imun terhadap antigen endogen nuklear. Kerusakan berbagai organ tubuh pada penyakit SLE terjadi akibat pembentukan dan deposisi autoantibodi dan kompleks imun. Sel B yang hiperaktif berasal dari stimulasi sel T dan antigen yang akan meningkatkan produksi antibodi terhadap antigen yang terpapar pada permukaan sel apoptotik.

Antigen menyebabkan stimulasi sel T dan sel B yang berkontribusi terhadap *clearance* sel apoptotik yang tidak sempurna. Selama proses apoptosis, ada potongan-potongan bahan seluler yang terbentuk pada permukaan sel yang mati. Normalnya, antigen tidak ada pada permukaan sel akan tetapi pada SLE didapatkan antigen pada permukaan sel. Nukleosom dan fosfolipid anionik adalah contoh antigen yang ditemukan pada pasien SLE, antigen tersebut berpotensi memicu respons imun. *Clearance* sel apoptotik yang tidak optimal pada pasien SLE disebabkan Semua jalur pada SLE menyebabkan produksi interferon α (IFN- α) yang diperantarai oleh asam nukleat endogen. Peningkatan produksi autoantigen selama apoptosis (secara spontan maupun dipicu oleh sinar UV), penurunan *clearance* dan deregulasi berperan penting dalam inisiasi respons autoimun.

Nukleosom mengandung ligan endogen berbahaya yang dapat terikat pada reseptor *pathogen-associated molecular pattern*, bergabung dengan *apoptotic blebs* yang kemudian akan mengaktifasi sel dendritik dan sel B serta produksi IFN dan autoantibodi. Reseptor permukaan sel seperti BCR dan FcRIIa memfasilitasi ketidakseimbangan fungsi sel fagositik (Gambar 2).



Gambar 2. Patogenesis penyakit SLE.²

Endositosis kompleks imun atau material yang mengandung asam nukleat dan terikat pada reseptor endosomal dari sistem imun *innate* seperti TLRs. Penyakit SLE pada tahap awal, autoantibodi dan kompleks imun belum terbentuk, terdapat proses pelepasan peptida

antimikroba oleh jaringan yang rusak seperti LL37 dan *neutrophil extracellular traps*. Kedua produk yang dilepas tersebut mungkin akan terikat dengan asam nukleat sehingga mampu menghambat degradasi dan memfasilitasi endositosisnya serta stimulasi TLR-7/9 di plasmasitoid sel dendritik.

Peningkatan jumlah asam nukleat endogen yang berkaitan dengan apoptosis menstimulasi produksi IFN dan autoimun dengan pemecahan *self-tolerance* melalui aktivasi dan maturasi sel dendritik konvensional (mieloid). Sel dendritik imatur menyebabkan toleransi sedangkan sel dendritik matur yang teraktivasi menyebabkan otoreaktif. Produksi autoantibodi oleh sel B pada SLE dikendalikan oleh availabilitas antigen endogen dan sangat bergantung terhadap bantuan sel T yang diperantai oleh interaksi permukaan sel (CD40L/CD40) dan sitokin (IL21).

Kompleks imun yang mengandung kromatin menstimulasi sel B melalui ikatan silang BCR/TLR. Penyakit SLE berkembang ketika limfosit T teraktivasi oleh antigen yang dipresentasikan oleh *Antigen Presenting Cells* (APC) melalui *Major Histocompatibility Complex* (MHC), kemudian limfosit T yang teraktivasi tersebut akan melepaskan sitokin, inflamasi dan menstimulasi sel B. Stimulasi sel B dan produksi autoantibodi imunoglobulin G (IgG) dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Sel T dan sel B yang spesifik terhadap autoantigen akan berinteraksi dan memproduksi autoantibodi.

Diagnosis

Periode remisi dan episode serangan akut dengan manifestasi klinis beragam menjadi penanda dari SLE. Diagnosis SLE terutama berdasarkan manifestasi klinis dan pemeriksaan laboratorium. Manifestasi klinis SLE pada tahap awal seperti lemah badan, berat badan turun, demam berkepanjangan sering membuat diagnosis SLE tidak dapat ditegakkan dan didiagnosis dengan penyakit lain. Setelah beberapa tahun, manifestasi klinis menjadi lebih beragam namun lebih spesifik dan dapat berdampak pada semua organ.

Diagnosis SLE mengacu pada kriteria *American Rheumatology Association* (ARA) 1982 yang kemudian direvisi pada tahun 1997 dengan memasukkan *Imunodefisiensi disorder* sebagai salah satu kriteria. Penegakkan diagnosis SLE harus memenuhi 4 dari 11 kriteria (Tabel 3). Mengingat manifestasi klinis dan perjalanan penyakit SLE yang dinamis serta pada kondisi tertentu seperti lupus nefritis, neuropsikiatrik lupus (NPSLE) maka kriteria tersebut belum tentu dapat terpenuhi. Tahun 2019, *American College of Rheumatology* (ACR) dan *European League Against Rheumatism* (EULAR) mengeluarkan rekomendasi diagnosis terbaru untuk SLE (Gambar 3).

Meskipun kriteria ARA dipakai untuk membantu menegakkan diagnosis SLE, namun memiliki beberapa keterbatasan. Kriteria ARA dikembangkan untuk membuat klasifikasi pasien sesuai dengan perjalanan penyakit yang kronik sehingga mungkin saja mengeksklusi pasien yang masih pada tahap awal penyakit maupun yang terbatas pada beberapa organ saja. Sensitivitas kriteria ARA pada pasien yang masih berada pada tahap awal penyakit sangat rendah. Kelemahan yang lain adalah beberapa sistem organ nampak terlalu banyak perwakilan kriteria, misal pada sistem mukokutaneus, dipresentasikan dalam 4 kriteria (fotosensitif, *malar rash*, *discoid rash* dan ulkus oral).

Sensitivitas dari kriteria diagnosis SLE sebesar 85% dengan spesifisitas 95% apabila dijumpai ≥ 4 kriteria (Tabel 3). Apabila hanya ditemui 3 kriteria dan salah satu kriteria adalah *antinuclear antibody* (ANA) positif maka diagnosis SLE mungkin sangat bergantung pada pengamatan klinis. Bila hasil pemeriksaan ANA negatif maka kemungkinan bukan SLE. Pengamatan jangka panjang diperlukan apabila tidak ada manifestasi klinis namun hasil pemeriksaan ANA positif.

Berdasarkan ACR/EULAR 2019, *entry criterion* (kriteria entri) menggunakan titer ANA $\geq 1:80$ pada sel HEp-2 atau tes ekuivalen lain minimal diperiksa positif satu kali memiliki performa yang lebih baik karena sensitivitas ANA yang tinggi (98%) sebagai pemeriksaan skrining. Hal tersebut berarti pasien dengan ANA negatif persisten tidak dapat dimasukkan dalam kriteria SLE. Apabila ANA positif, maka diagnosis ditegakkan dengan melihat kriteria tambahan (*additive criteria*) yang mungkin ditemukan pada pasien. Klasifikasi SLE membutuhkan minimal satu kriteria klinik dan ≥ 10 poin. Kriteria tambahan tersebut meliputi demam, kelainan hematologi (leukopenia, trombositopenia, hemolisis autoimun), neuropsikiatrik (delirium, psikosis, kejang), kelainan mukokutaneus, serosal, kelainan muskuloskeletal (keterlibatan sendi), gangguan ginjal, antibodi antifosfolipid positif, protein komplemen, dan antibodi spesifik SLE (Gambar 3). Definisi dari tiap kriteria dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 3. Kriteria SLE Berdasarkan *American Rheumatology Association* (ARA) Tahun 1997

No	Kriteria	Batasan
1.	Ruam malar (<i>Malar rash</i>)	Eritema yang menetap, rata atau menonjol pada daerah malar dan cenderung tidak melibatkan lipatan nasolabial
2.	Ruam diskoid (<i>Discoid rash</i>)	Plak eritema menonjol dengan keratolitik dan sumbatan folikular. SLE stadium lanjut bisa didapatkan parut atrofik
3.	Fotosensitifitas	Ruam kulit akibat reaksi yang tidak normal terhadap sinar matahari
4.	Ulkus mulut / nasofaring (<i>Oral/nasopharyngeal ulcers</i>)	Ulkus mulut atau nasofaring yang seringkali tidak menimbulkan rasa nyeri

5. Arthritis

Arthritis non erosif, melibatkan ≥ 2 sendi perifer yang ditandai

- dengan nyeri tekan, bengkak atau efusi
6. Serositis :
 - Pleuritis
 - Perikarditis
 7. Gangguan renal
(*Renal disorder*)
 - a. Proteinuria persisten > 0,5 gram/24 jam atau > 3+ bila dilakukan pemeriksaan semikuantitatif
 - b. Silinder seluler/ *Cellular casts* (silinder eritrosit, hemoglobin, granular, tubuler atau campuran)
 8. Gangguan neurologik
(*Neurological disorder*)
 - a. Terdapat kejang yang tidak disebabkan karena obat-obatan atau gangguan metabolik seperti uremia, ketoasidosis atau ketidakseimbangan elektrolit
 - b. Psikosis yang bukan disebabkan karena obat-obatan maupun gangguan metabolik
 9. Gangguan hematologik
(*Hematological disorder*)
 - a. Anemia hemolitik dengan retikulositosis
 - b. Leukopenia ($< 4.000/mm^3$) pada ≥ 2 kali pemeriksaan
 - c. Limfopenia ($< 1.500/mm^3$) pada ≥ 2 kali pemeriksaan
 - d. Trombositopenia ($< 100.000/mm^3$) yang bukan disebabkan karena obat-obatan
 10. Gangguan imunologik
(*Imunodefisiensi disorder*)
 - a. Anti-DNA : Antibodi terhadap *native DNA* dengan titer yang tidak normal
 - b. Anti-SM : Didapatkan antibodi terhadap antigen nuklear Sm
 - c. Temuan positif terhadap antibodi antifosfolipid berdasarkan :
 1. Kadar serum antibodi antikardiopilin (IgG / IgM) tidak normal
 2. Hasil pemeriksaan lupus antikoagulan positif (metode standard)
 3. Pemeriksaan serologi sifilis memberikan hasil positif palsu setidaknya selama 6 bulan dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan imobilisasi *Treponema pallidum* atau pemeriksaan fluoresensi absorpsi antibodi treponema
 11. Antibodi antinuklear
(*Antinuclear antibody - ANA*)
positif
- Riwayat nyeri pleuritik atau *pleuritic friction rub* atau efusi pleura
Dapat dibuktikan dari rekaman elektrokardiografi (EKG) atau *pericardial friction rub* atau didapatkan efusi perikardium
- Titer antibodi antinuklear yang tidak normal dengan pemeriksaan imunofluoresensi atau yang sederajat pada tiap waktu perjalanan penyakit tanpa ada keterlibatan obat yang berhubungan dengan

sindroma lupus yang diinduksi obat

Gejala konstitusional terjadi pada sebagian besar (50-100%) pasien SLE. Sebanyak 73% pasien SLE mengalami manifestasi pada kulit, 16-38 % mengalami kelainan pada ginjal, 36% pasien mengalami kelainan hematologik yang meliputi anemia, trombositopenia, leukopenia. Sebanyak 62-67% pasien SLE bermanifestasi pada sistem muskuloskeletal, 12-21% mengalami manifestasi klinis pada sistem neuro (Tabel 5).

Lesi mukokutaneus umum terjadi pada SLE, meliputi lesi spesifik maupun non spesifik (Tabel 6). Ruam klasik pada SLE (*malar rash/ butterfly rash*) nampak eritematus yang muncul secara akut, lesi meninggi, gatal atau nyeri, terdistribusi di area malar, sering di-presipitasi paparan sinar matahari. Iradiasi sinar UV juga diketahui menyebabkan pembentukan molekul oleh sel epidermal dan dermal yang berbeda. Molekul tersebut memiliki kemampuan untuk meningkatkan prostaglandin E₂, TNF- α , *reactive oxygen species* (ROS), IL-1, *intercellular adhesion molecule-1* dan menurunkan proses inflamasi (IL- 10, antagonis reseptor IL-1). Regulasi genetik penting dalam menginduksi molekul-molekul tersebut, oleh karena itu diduga polimorfisme genetik memiliki peran penting pada fotosensitifitas SLE.

Mekanisme fotosensitif pada SLE juga dapat disebabkan apoptosis keratinosit yang diinduksi sinar UV. Casciola-Rosen *et al.* (1994) menunjukkan pengelompokan autoantigen pada permukaan sel keratinosit yang di-kultur dengan perubahan apoptosis sehubungan dengan iradiasi sinar UV. Autoantigen tersebut terdiri dari dua bentuk, bagian yang lebih kecil adalah Ro/SSA, kalretikulin, ribosom dan retikulum endoplasmik sedangkan bagian yang lebih besar terdiri dari *anti Sjögren's-syndrome- related antigen A* (Anti-SSA) autoantibodi yang juga disebut anti-Ro (Ro/SSA), La/SSB dan nukleosom DNA. Konsentrasi autoantigen yang terlokalisir dapat menghilangkan *self tolerance* dan menyebabkan autoimunitas.

Kriteria entri (*entry criterion*)

Titer ANA \geq 1:80 pada sel HEp-2 atau tes ekuivalen lain minimal diperiksa positif 1 kali. Sangat direkomendasikan pemeriksaan menggunakan metode immunofluoresens pada sel Hep-2 atau fase padat ANA *screening immunoassay* dengan performa tes yang ekuivalen.



Bila tidak ada, tidak diklasifikasikan sebagai SLE. Bila ada, ditambahkan kriteria tambahan (*additive criteria*)



Kriteria tambahan (*additive criteria*)

Poin pada kriteria tidak dihitung apabila terdapat penjelasan lain yang lebih menyerupai dibanding SLE. Munculnya kriteria minimal 1 kali dinyatakan cukup. Klasifikasi SLE membutuhkan minimal 1 kriteria klinik dan \geq 10 poin. Kriteria tidak perlu muncul secara simultan. Dalam setiap domain, hanya kriteria dengan bobot nilai tertinggi yang dihitung terhadap skor total.

Domain klinik dan kriteria	Bobot nilai	Domain imunologi dan kriteria	Bobot nilai
Konstitusional		Antibodi antifosfolipid	
Demam	2	Antibodi anti kardioliipin atau	
Hematologik		Antibodi anti- β 2GP1 atau Lupus	2
Leukopenia	3	antikoagulan	
Trombositopenia	4	Protein komplemen	
Hemolisis autoimun	4	C3 rendah atau C4 rendah	3
Neuropsikiatrik		C3 rendah dan C4 rendah	4
Delirium	2	Antibodi spesifik SLE	
Psikosis	3	Antibodi anti ds-DNA Antibodi	
Kejang	5	anti Smith (Sm)	6
Mukokutaneus			
<i>Non scarring alopecia</i>	2		
<i>Oral ulcers</i>	2		
Kutaneu subakut atau s	4		
lupus discoid			
Lupus kutaneus akut	6		
Serosal			
Efusi pleura atau pericardial	5		
Perikarditis akut	6		
Muskuloskeletal			
Keterlibatan sendi	6		
Ginjal			
Proteinuria > 0,5 g/24 jam	4		
Biopsi renal kelas II atau lupus nefritis V	8		
Biopsi renal kelas III atau lupus nefritis IV	10		

Skor total



Klasifikasi SLE dengan skor total \geq 10 apabila kriteria entri (*entry criterion*) terpenuhi

Gambar 3. Kriteria SLE berdasarkan ACR / EULAR 2019¹¹

Tabel 4. Definisi kriteria SLE berdasarkan ACR / EULAR 2019

Kriteria	Definisi
Antibodi antinuklear (ANA)	Titer ANA \geq 1:80 pada sel HEp-2 atau tes ekuivalen lain minimal diperiksa positif 1 kali. Sangat direkomendasikan pemeriksaan menggunakan metode immunofluoresens pada sel Hep-2 atau fase padat <i>ANA screening immunoassay</i> dengan performa tes yang ekuivalen
Demam	Suhu $>$ 38,3°C
Leukopenia	Jumlah sel darah putih $<$ 4.000 / mm ³
Trombositopenia	Jumlah trombosit $<$ 100.000 / mm ³
Hemolitik autoimun	Adanya tanda hemolisis, seperti retikulositosis, haptoglobin rendah, peningkatan bilirubin indirek, peningkatan kadar LDH, dan tes antiglobulin direk (Direct Coombs test) positif
Delirium	Ditandai dengan: <ol style="list-style-type: none"> 1. Perubahan kesadaran atau derajat bangun dengan berkurangnya kemampuan untuk fokus, 2. Perkembangan gejala dalam hitungan jam sampai $<$2 hari, 3. Gejala berfluktuasi seiring hari, 4. satu diantara: <ul style="list-style-type: none"> o Perubahan akut / subakut pada kognisi (contoh defisit memori atau disorientasi), atau o Perubahan perilaku, mood, atau afek (misal gelisah, terbalik siklus tidur/bangun)
Psikosis	Ditandai oleh: <ol style="list-style-type: none"> 1. Delusi dan / atau halusinasi tanpa tilikan, dan 2. Tidak adanya delirium
Kejang	Kejang umum primer atau parsial/demam fokal
<i>Non scarring alopecia</i>	Tampak oleh pemeriksa adanya kerontokan rambut namun tidak disertai adanya jaringan parut di kulit
<i>Oral ulcers</i>	Tampak adanya ulkus mulut yang terobservasi oleh pemeriksa
Kutaneus subakut atau lupus diskoid	<ul style="list-style-type: none"> • Adanya lupus kutaneus subakut: <ul style="list-style-type: none"> o Erupsi kulit annular atau papukoskuamosa (psoriasiformis), biasanya sesuai di tempat pajanan sinar matahari o Jika dilakukan biopsi perubahan yang harus tampak yaitu dermatitis vakuolar interfase yang disertai dengan infiltrasi limfohistiosit perivaskular, sering kali ada disertai dermal mucin • ATAU • Adanya lupus diskoid: <ul style="list-style-type: none"> o Lesi kulit eritematosa-violaceous (merah keunguan) dengan perubahan sekunder berupa parut atrofi, dispigmentasi, sering kali dengan hiperkeratosis folikuler sehingga menyebabkan kebotakan akibat adanya jaringan parut o Jika dilakukan biopsi kulit perubahan yang harus tampak berupa dermatitis vakuolar yang terdiri dari infiltrat limfohistiosit perivaskular atau periappendik. Tampak pada kulit kepala adanya sumbatan keratin folikuler. Pada lesi lama, tampak deposit mucin
Lupus kutaneus akut	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Malar rash</i> atau lesi mukopapular generalisata

Efusi pleura atau perikardial	<ul style="list-style-type: none"> • Jika dilakukan biopsi kulit perubahan yang harus tampak adalah dematitis vakuolar interfase yang disertai dengan infiltrasi limfosit perivaskular, sering kali ada disertai dermal mucin. Dapat ditemukan adanya infiltrat neutrofil perivaskuler pada lesi yang baru
Perikarditis akut	<p>Bukti radiologis (USG, sinar-X, CT-scan, atau MRI) baik pleura, perikardial, atau keduanya</p> <p>≥ 2 dari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nyeri perikardia (umunya nyeri tajam, diperburuk dengan inspirasi, membaik dengan sedikit membungkuk ke depan) • <i>Pericardial rub</i> • EKG dengan elevasi segmen ST yang luas atau depresi PR • Efusi yang baru atau perburukan pada pemeriksaan radiologis
Keterlibatan sendi	<p>Salah satu dari:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sinovitis yang melibatkan setidaknya dua sendi dengan ciri bengkak atau adanya efusi • Nyeri tekan pada dua atau lebih sendi dan ditambah adanya kekakuan pagi hari minimal 30 menit
Proteinuria > 0,5 g/24 jam	<p>Proteinuria > 0,5 g dalam 24 jam atau pemeriksaan rasio protein urin terhadap kreatinin urin sewaktu yang ekuivalen</p>
Biopsi renal kelas II atau lupus nefritis V berdasarkan klasifikasi ISN / RPS 2003	<ul style="list-style-type: none"> • Kelas II: Nefritis lupus mesangial proliferatif : hiperseluler yang murni mesangial dengan derajat apapun atau ekspansi matriks mesangial pada pemeriksaan mikroskop cahaya, dengan deposit imun mesangial. Beberapa deposit subendotelial atau subepitel terisolasi dapat ditemukan pada pemeriksaan immunofluoresens namun tidak dengan mikroskop cahaya • Kelas V: Nefritis lupus membranosa: deposit imun subepitelial global atau segmental atau sekuelnya pada pemeriksaan mikroskop cahaya dan oleh mikroskop immunofluoresens tanpa adanya perubahan mesangial
Biopsi renal kelas III atau lupus nefritis IV berdasarkan klasifikasi ISN / RPS 2003	<ul style="list-style-type: none"> • Kelas III: Nefritis lupus fokal, adanya keterlibatan aktif atau inaktif fokal, segmental, atau global glomerulonefritis endokapiler atau ekstrakapiler terhadap <50% glomeruli, tipikal dengan deposit imun subendotelial, dengan atau tanpa adanya perubahan mesangial • Kelas IV: Nefritis lupus difus, adanya keterlibatan aktif atau inaktif fokal, segmental, atau global glomerulonefritis endokapiler atau ekstrakapiler terhadap ≥50% glomeruli, tipikal dengan deposit imun subendotelial, dengan atau tanpa adanya perubahan mesangial. Kelas ini termasuk ke dalamnya deposit <i>wire loop</i> difus tetapi tanpa adanya atau hanya minimal adanya proliferasi glomerular
Antibodi antifosfolipid	<p>Antibodi antikardiolipin (IgA, IgG, atau IgM) titer medium atau tinggi (>40 APL, GPL, atau MPL, atau > persentil ke-99) atau positif dari antibodi anti-β₂GPI (IgA, IgG, atau IgM), atau lupus antikoagulan positif</p>
C3 rendah atau C4 rendah	<p>C3 atau C4 dibawah batas nilai normal</p>

C3 rendah dan C4 rendah Antibodi anti ds-DNA atau antibodi anti Smith (Sm)	C3 dan C4 keduanya dibawah batas nilai normal Antibodi anti ds-DNA positif dengan pemeriksaan immunoassay yang mencapai spesifisitas $\geq 90\%$ untuk SLE dibandingkan penyakit relevan ATAU antibodi anti Smith (Sm) positif
---	---

Penyakit SLE dapat bermanifestasi pada sistem pernafasan mulai dari saluran nafas, parenkim paru, pembuluh darah paru, pleura dan diafragma. Komplikasi yang terjadi pada sistem pernafasan diakibatkan pula oleh deposit kompleks imun. Sulit untuk membedakan gangguan pada sistem pernafasan tersebut diakibatkan komplikasi SLE atau murni karena infeksi.

Pleuritis adalah manifestasi pada sistem pernafasan terbanyak yang ditimbulkan SLE. Sekitar 45 – 60% pasien SLE memiliki gejala pleuritis dan berhubungan dengan efusi pleura yang terjadi. Penyebab lain perlu disingkirkan. Pasien mengeluhkan nyeri pleuritik (nyeri dada yang meningkat dengan inspirasi), sesak nafas dan demam. Didapatkan *pleural friction rub* dan tanda efusi pleura pada pemeriksaan fisik. Gambaran radiologi thoraks nampak sudut kostophrenik tumpul.

Nefritis pada SLE diperantarai oleh kompleks imun, merupakan komplikasi yang umum terjadi pada pasien SLE. Dapat ditemukan deposit autoantibodi glomerular, infiltrasi sel mononuklear, ekspresi sitokin yang berlebih dan inflamasi, yang pada perjalanan penyakit lebih lanjut dapat menyebabkan gagal ginjal. Morfologi dan manifestasi klinis penyakit berhubungan erat dengan lokasi deposit kompleks imun. Pembentukan deposit kompleks imun pada glomerular merupakan awal proses inflamasi pada lupus nefritis.

Produksi antibodi berperan penting dalam patogenesis lupus nefritis. Ada antibodi yang bersifat nefritogenik dan ada yang tidak. Antibodi *anti-double stranded DNA (dsDNA)* memiliki implikasi pada patogenesis lupus nefritis, meskipun belum diketahui mekanisme yang menyebabkan antibodi anti-dsDNA berlokasi pada ginjal. Data yang ada menunjukkan bahwa nukleosom adalah target dan mediator antibodi sehubungan dengan deposit kompleks imun pada glomerular. Antibodi reaktif terhadap nukleosom telah terdeteksi pada pasien lupus maupun *murine models* sebelum antibodi anti-dsDNA dan anti-histon berkembang. Antibodi tersebut adalah isotype IgG, terutama IgG2a dan IgG2b sesuai dengan respons antigen yang diperantarai sel T.

Tabel 5. Angka Kejadian Manifestasi Klinis SLE

Sistem Organ	Persentase Pasien	Gejala dan Tanda
Konstitusional	50 – 100	Lemah, demam (bukan disebabkan karena infeksi), berat badan turun
Kulit	73	<i>Butterfly rash</i> , fotosensitif, lesi membran mukosa, alopecia, <i>Raynaud's phenomenon</i> , purpura, urtikaria, vaskulitis
Muskuloskeletal	62 – 67	Arthritis, arthralgia, miositis
Renal	16 – 38	Hematuria, proteinuria, <i>cellular cast</i> , sindroma nefrotik
Hematologik	36	Anemia, trombositopenia, leukopenia
Retikuloendotelial	7 - 23	Limfadenopati, splenomegali, hepatomegali
Neuropsikiatrik	12 - 21	Psikosis, kejang, <i>peripheral neuropathies</i> , <i>organic brain syndrome</i> , <i>transverse myelitis</i> , <i>cranial neuropathies</i>
Gastrointestinal	18	Mual, muntah, miokarditis
Kardiak	15	Perikarditis, endokarditis, miokarditis
Sistem pernafasan	2 - 12	Pleuritis, hipertensi pulmonal, penyakit paru parenkimal

Sistem saraf seringkali terlibat dalam manifestasi klinis SLE. Sekitar 28-40% neuropsikiatrik lupus (NPSLE) terjadi sebelum atau saat diagnosis SLE ditegakkan. Prevalensi NPSLE pada dewasa berkisar antara 14-80% sedangkan pada anak berkisar antara 22- 95%. Penyebab NPSLE adalah multifaktorial meliputi produksi autoantibodi, mikroangiopati, produksi sitokin proinflamatori intrathekal, atherosklerosis prematur. Mikrovaskulopati paling banyak didapatkan pada pemeriksaan jaringan otak yang dilakukan secara mikroskopik. Mikrovaskulopati yang terjadi berhubungan dengan deposit kompleks imun pada otak. Saat ini banyak diyakini kemungkinan terjadinya mikrovaskulopati karena aktivasi komplemen.

Gangguan hematologik pada SLE sering terjadi. Manifestasi klinis yang muncul meliputi anemia, trombositopenia, leukopenia, dan sindrom antifosfolipid. Pasien SLE sering mengalami anemia yang disebabkan antara lain oleh anemia penyakit kronik, hemolisis (autoimun atau mikroangiopati), perdarahan, insufisiensi renal, obat-obatan, infeksi, hipersplenisme, mielodisplasia, mielofibrosis dan anemia aplastik. Penyebab terbanyak adalah eritropoeisis yang tersupresi akibat inflamasi kronik. Perdarahan yang terjadi pada SLE dapat disebabkan perdarahan saluran cerna, akibat terapi Obat Anti Inflamasi Non Steroid (OAINS), menstruasi berlebihan, dan lain-lain yang mana dapat menyebabkan anemia defisiensi besi.

Diagnosis SLE ditegakkan tidak hanya berdasarkan manifestasi klinis saja, namun juga didukung dengan pemeriksaan laboratorium. Pemeriksaan laboratorium berperan dalam menunjang diagnosis SLE sekaligus memantau perjalanan penyakit (*monitoring*). Pemeriksaan yang diperlukan meliputi darah lengkap, laju endap darah, urine lengkap, protein kuantitatif, kimia darah (fungsi ginjal dan fungsi hati, dan lain- lain), faal hemostasis, seperti *activated partial thromboplastin time* (APTT) dan *partial thromboplastin time* (PTT) pada sindroma antifosfolipid, pemeriksaan serologi.

Leukopenia juga sering terjadi pada SLE dan berhubungan pula dengan aktivitas penyakit. Sebanyak 30-40% kasus didapatkan jumlah sel darah putih <4500/mm, terutama pada SLE yang aktif. Trombositopenia ringan (100.000- 150.000/mm³) dilaporkan pada 20-25% pasien, sedangkan trombosit pada SLE adalah destruksi trombosit yang dimediasi imun. Trombositopenia pada SLE dapat disebabkan juga karena konsumsi trombosit yang meningkat seperti pada anemia hemolitik mikroangiopati atau hipersplenisme, akibat obat-obatan yang mengganggu produksi trombosit. Umumnya, pemeriksaan laju endap darah (LED) adalah indikator inflamasi dan aktivitas SLE yang sensitif tetapi tidak spesifik dan lambat merefleksikan perubahan aktivitas penyakit.

Serum kreatinin dan estimasi laju filtrasi glomerulus yang meningkat merefleksikan lupus nefritis. Peningkatan kadar *alanin aminotransferase* (ALT), *aspartate aminotransferase* (AST) dan *alkaline phosphatase* (ALP) didapatkan pada pasien dengan SLE aktif. Proteinuria atau *cellular casts* (terutama *red blood cell casts*) dan hematuria berhubungan dengan lupus nefritis. Penentuan kadar proteinuria membantu menilai derajat keparahan penyakit glomerular. Pemeriksaan ANA umum dipakai untuk skrining pasien SLE. Pasien dengan ANA positif belum tentu pasien SLE, tetapi pasien SLE memiliki ANA positif. Pemeriksaan ANA didapatkan positif pada penyakit selain SLE, seperti *Sjorgen's syndrome* (68%), skleroderma (40-75%), rheumatoid arthritis (25- 50%), *juvenile rheumatoid arthritis* (16%), dan fibromialgia. Titer ANA pada penyakit selain SLE pada umumnya rendah dan menunjukkan pola *immunofluorescent* yang berbeda. Pola homogen, *speckled* dan *peripheral (rim)* umumnya berhubungan dengan SLE. Pemeriksaan antibodi anti-dsDNA dapat membantu menegakkan diagnosis SLE pada pasien yang tidak menunjukkan manifestasi klinis namun hasil pemeriksaan ANA positif. Antibodi anti-dsDNA memiliki spesifisitas yang tinggi dan berkorelasi baik dengan SLE maupun aktivitas penyakit SLE sehingga digunakan secara universal untuk mendiagnosis maupun memantau perkembangan hasil terapi SLE.

Tabel 6. Klasifikasi Lesi Kulit pada SLE²

Lesi Kulit Spesifik	Lesi Kulit Non Spesifik
<i>Acute cutaneous LE</i>	<i>Cutaneous vascular disease</i>
<i>Localised</i>	<i>Vasculitis</i>
<i>Generalised</i>	<i>Leucocytoclastic</i>
<i>Subacute cutaneous LE</i>	<i>Palpable purpura</i>
	<i>Urticarial vasculitis</i>
<i>Annular</i>	<i>Polyarteritis nodosa-like</i>
<i>Papulosquamous (psoriasiform)</i>	<i>Papulonodular mucinosis</i>
	<i>Deigo's disease-like</i>
<i>Chronic cutaneous LE</i>	<i>Atrophy blanche-like</i>
<i>'Classical' LE (DLE)</i>	<i>Livedo reticularis</i>
<i>Localised</i>	<i>Thrombophlebitis</i>
<i>Generalised</i>	<i>Raynaud's phenomenon</i>
<i>Hypertrophic (verruccous) DLE</i>	<i>Erythromelalgia</i>
<i>Lupus panniculitis (profundus)</i>	<i>LE non-specific bullous lesions</i>
<i>Mucosal LE</i>	<i>Epidermolysis bullosa acquisita</i>
<i>Lupus tumidus</i>	<i>Dermatitis herpetiformis-like bullous LE</i>
<i>Chilblains lupus</i>	<i>Pemphigus erythematosus</i>
	<i>Porphyria cutanea tarda</i>
	<i>Urticaria</i>
	<i>Vasculopathy</i>
	<i>Anetoderma/cutis laxa</i>
	<i>Acanthosis nigricans (type B insulin resistance)</i>
	<i>Periungual telangiectasia</i>
	<i>Erythema multiforme</i>
	<i>Leg ulcers</i>
	<i>Lichen planus</i>
	<i>Alopecia (non-scarring)</i>
	<i>'Lupus hair'</i>
	<i>Telogen effluvium</i>
	<i>Alopecia areata</i>
	<i>Sclerodactyly</i>
	<i>Rheumatoid nodules</i>
	<i>Calcinosis cutis</i>

Penatalaksanaan

Tata laksana SLE tidak hanya sebatas pemberian obat saja namun juga meliputi pendekatan holistik yang berdasarkan pendekatan bio-psiko- sosial. Tujuan utama penatalaksanaan SLE adalah meningkatkan kualitas hidup pasien SLE. Tujuan khusus penatalaksanaan SLE antara lain mampu menurunkan aktivitas penyakit hingga pada level yang rendah, mencapai masa remisi yang panjang, mengurangi rasa nyeri dan memelihara fungsi organ agar aktivitas hidup sehari-hari tetap baik sehingga kualitas hidup yang optimal dapat tercapai.

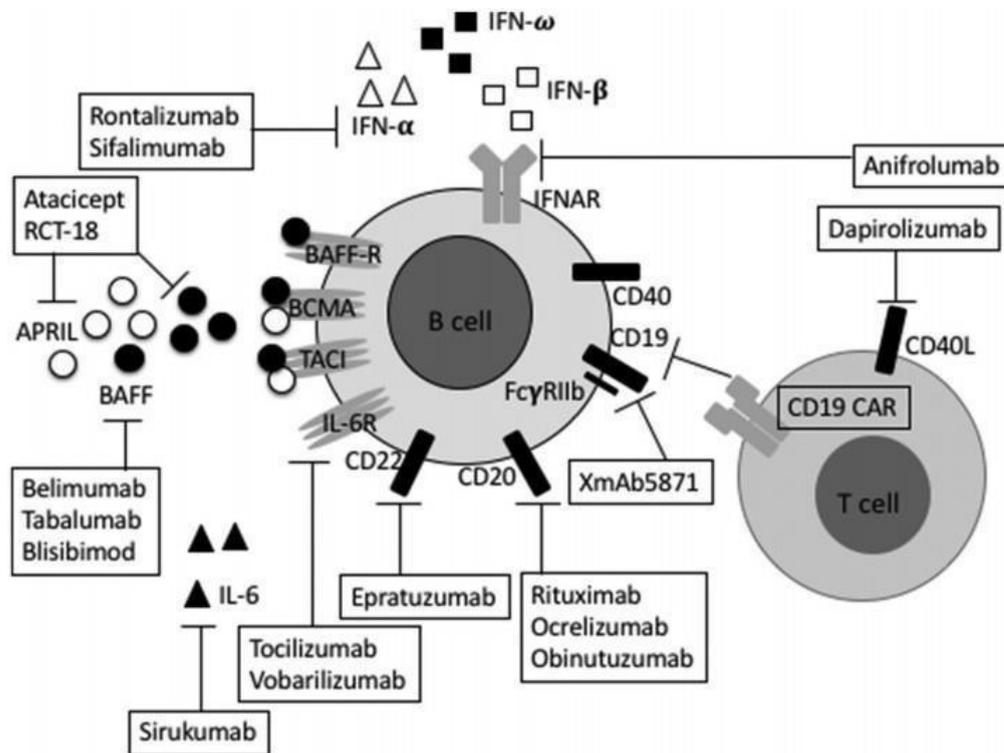
Terapi SLE bersifat individual berdasarkan manifestasi klinis yang dialami pasien, aktivitas penyakit dan derajat keparahan penyakit serta komorbiditas. Strategi terapi atau

disebut dengan pilar terapi SLE meliputi antara lain, 1) edukasi dan konseling, 2) program rehabilitasi, 3) terapi medikamentosa (OAINS, antimalaria, steroid, immunosupresan / sitotoksik, dan terapi lain). Pasien yang mendapatkan terapi perlu dilakukan *monitoring* secara reguler oleh ahli reumatologi untuk mengoptimalkan terapi farmakologik maupun non farmakologik serta mencapai tujuan terapi.

OAINS dipakai sebagai analgesik dan anti inflamasi serta antikoagulan. Obat antimalaria efektif untuk mengobati berbagai gejala dan tanda SLE dan mencegah *flares*. Mekanismenya belum jelas, kemungkinan obat antimalaria mengganggu aktivasi sel T, menghambat aktivitas sitokin dan *toll-like receptors* intraseluler. Obat antimalaria dapat mengenali dan mengikat bahan asing yang kemudian berkontribusi dalam mengaktivasi sistem imun. Obat immunosupresan (misal *cyclophosphamide*, *azathioprine*) biasa dipakai pada kasus berat apabila kortikosteroid dosis tinggi dan antimalaria gagal mengontrol gejala dan tanda eksaserbasi. Selain itu, dapat dipakai juga untuk menginduksi dan mempertahankan remisi serta mengurangi *flares* atau kekambuhan.

Food and Drug Administration (FDA) pada bulan Maret 2011 menyetujui antibodi monoklonal manusia pertama untuk terapi SLE. Antibodi monoklonal tersebut dinamakan Belimumab. Belimumab adalah *human antibody monoclonal* yang menghambat pembentukan *B cell survival factor* (BLyS atau BAFF). Kadar BLyS meningkat pada beberapa pasien SLE dan memegang peran dalam patogenesis lupus melalui pembentukan dan ketahanan sel memori B dan plasmablast membentuk autoantibodi. Belimumab menghambat aktivasi limfosit B dengan cara mempengaruhi protein yang diperlukan untuk aktivitas sel B (BLys). Belimumab direkomendasikan bagi pasien SLE aktif yang menerima terapi standar dengan OAINS, antimalaria, kortikosteroid dan atau immunosupresan. Terdapat pula antibodi monoklonal *chimeric* terhadap antigen CD 20 yang disebut Rituximab. Mekanisme kerja rituximab adalah mengurangi substansi yang memediasi sistem imun yang berhubungan dengan SLE.

Sejumlah besar pendekatan terapi untuk SLE masih dalam penelitian, antara lain anti-interleukin (IL)-10, *B- cell-targeted therapy* (*Atacicept* dan *blisibimod*), anti-Jak/stat atau tirosin kinase, reseptor anti-IL-6, inhibitor interferon α dan γ seperti *sifalimumab*, *T-cell costimulation blocker* (*Abatacept*), inhibitor proteosom (*Bortezomib*) (Gambar 4).



Gambar 4. Target terapi sel B pada SLE.

Prognosis

Prognosis SLE bervariasi mulai dari ringan hingga berkembang cepat menjadi berat disertai kegagalan multiorgan bahkan kematian. Rerata *five year survival* pada SLE telah meningkat secara signifikan sejak pertengahan abad ke-20, dari sekitar 40% pada tahun 1950 menjadi lebih dari 90% pada tahun 1980. Hal ini berkaitan dengan berbagai faktor yang meliputi pengenalan lebih dini dan pemeriksaan yang lebih sensitif untuk menegakkan diagnosis SLE, terapi yang lebih baik.

Sekalipun berbagai perkembangan diagnosis maupun terapi telah menjadi lebih baik, pasien SLE tetap memiliki rerata mortalitas 2 -5 kali lipat lebih tinggi daripada populasi umum. Prognosis pasien dengan SLE lebih buruk apabila disertai dengan atau pada keadaan penyakit renal (terutama glomerulonefritis proliferatif difus), hipertensi, jenis kelamin laki-laki, usia muda, usia yang lebih tua saat muncul gejala, status sosioekonomi rendah, ras kulit hitam, antibodi anti fosfolipid positif, aktivitas penyakit yang tinggi.

Penyebab mortalitas pada beberapa tahun pertama adalah penyakit yang aktif (misal

penyakit sistem saraf pusat atau ginjal) atau infeksi yang berhubungan dengan immunosupresi. Penyebab kematian di tahun-tahun selanjutnya adalah akibat komplikasi SLE (misal penyakit ginjal stadium akhir), komplikasi terapi, penyakit kardiovaskuler. Pasien SLE memiliki risiko kematian 3 kali lipat lebih besar dibanding populasi umum.

Risiko morbiditas pada pasien SLE juga menunjukkan peningkatan sehubungan dengan penyakit yang aktif dan efek samping obat seperti glukokortikoid dan obat sitotoksik. Glukokortikoid dapat menginduksi nekrosis panggul dan lutut, osteoporosis, *fatigue* serta disfungsi kognitif.

Daftar Pustaka

1. Tutuncu ZN, Kalunian KC. The Definition and Clasification of Systemic Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH (Editors). *Duboi's Lupus Erythematosus. 7th Edition. Philadelphia: Lippincott Wil-liam & Wilkins. 2007. P. 16-19.*
2. Lahita RG. The Clinical Presentation of Systemic Lupus Erythematosus. In: Lahi-ta RG, Tsokos G, Buyon J, Koike T (Editors). *Systemic Lupus Erythemato-sus. 5th Edition. San Diego: Elsevier. 2011. P. 502-40.*
3. Domiciano DS, Shinjo SK. Autoimmune Hemolytic Anemia in Systemic Lupus Erythematosus: Association with Throm-bocytopenia. *Clinical rheumatology. 2010; 29(12):1427-31.*
4. Isbagio H, Albar Z, Kasjmir YI. Lupus Eritematosus Sistemik. Di dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I (Editor). *Ilmu Penyakit Dalam. Jilid III. Edisi kelima. Jakarta: Interna Publishing. 2009. Hlm. 2565-79.*
5. Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Diagnosis. *Eular. 2012; 20:476-505.*
6. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isen-berg D, Wallace DJ, Nived O, and Sturfelt G. Derivation and Validation of the Sys-temic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheu-matology. 2012; 64(8):2677-86.*
7. Jawetz Melnick & Adelbergs Medical Microbiology 27th Edition. Karen C. Carroll, Janet Butel, Stephen Morse. Publisher: McGraw-Hill Education/Medical.2015.
8. Medical Microbiology, 8th Edition. Patrick R. Murray, Ken S. Rosenthal, Michael A.Pfaller. Publisher: Elsevier. 2015.
9. Celluler and molecular Immunodefisiensi :Abul K. Abbas, Andrew HH Lichtman, Shiv Pillai.Publisher:Elsevier: 2017
10. Harrison's Principle of Internal Medicine, edisi 19, 2015. Mc Grow Hill, New York
11. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana HIV.2019. keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/Menkes/90/2019
12. Peraturan Menteri kesehatan Republik Indonesia nomor 15 Tahun 2015 tentang pelayanan laboratorium HIV infeksi oportunistik.