

Terapi Hidroksiklorokuin pada Anak dengan Nefritis Lupus

Eka I. Fitriana

Departemen Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/
RS. Dr. Mohammad Hoesin, Palembang

Abstrak

Sebanyak 50-70% anak dengan lupus eritomatosis sistemik (LES) mengalami keterlibatan ginjal yang dikenal dengan nefritis lupus. Dari jumlah tersebut, 10-30% di antaranya berlanjut menjadi penyakit ginjal stadium terminal, yang menyebabkan meningkatnya komorbiditas dan mortalitas anak dengan LES sehingga kondisi ini harus diterapi secara agresif. *American College of Rheumatology* (ACR) dan *European League against Rheumatism* (EULAR), serta *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) telah merekomendasikan pemberian hidroksiklorokuin sebagai terapi adjuvan pada nefritis lupus untuk menghambat progresivitas penyakit ginjal melalui efek imunomodulator, anti inflamasi dan anti trombotik, dengan memperhatikan indikasi dan pantauan terhadap efek toksik yang mungkin terjadi. Penggunaan hidroksiklorokuin pada anak masih kontroversi, namun didapatkan luaran yang cukup memuaskan pada etnis tertentu dengan usia ≥ 16 tahun. Data mengenai penggunaan hidroksiklorokuin pada populasi Asia masih sangat terbatas.

Kata kunci: hidroksiklorokuin, anak, nefritis lupus.

Hydroxychloroquine Treatment for Nephritic Lupus in Children

Abstract

There are about 50-70% children with systemic lupus erythematosus (SLE) suffer from renal involvement named by lupus nephritis, in which 10-30% progress to become end stage chronic kidney disease. It increases the comorbidity and mortality rate, which means that aggressive treatment is crucially needed. Administration of oral hydroxychloroquine has been recommended by the American College of Rheumatology (ACR), the European League Against Rheumatism (EULAR), and the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) as adjuvant therapy in lupus nephritis to delay the progression of renal disease through immunomodulatory, anti-inflammatory and anti-thrombotic effects. Despite of controversial use, hydroxychloroquine has a good outcome in specific ethnics population in children aged ≥ 16 years, while data in Asia is still restricted.

Key words: hydroxychloroquine, pediatric, lupus nephritis

Koresponden; Email: eka_intan@yahoo.com

Pendahuluan

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun yang bersifat multisistem dan kronik. Periode sakit pada kondisi ini disebabkan oleh inflamasi pembuluh darah dan jaringan ikat.¹ Sebanyak 20% kasus LES pada anak didiagnosis pada dua dekade kehidupan,^{2,3} dengan manifestasi klinis yang lebih berat bila dibandingkan dengan dewasa. Pada usia sebelum pubertas, didapatkan perbandingan anak laki-laki dan perempuan 1:3, sedangkan pada usia setelah pubertas didapatkan 1:9. Faktor etnis berpengaruh terhadap angka kejadian LES. Insiden LES sebelum usia 19 tahun adalah 6-18,9 per 100 000 kasus pada anak perempuan berkulit putih dan 20-30 per 100 000 kasus pada etnis Amerika Afrika, serta 16-36,7 per 100 000 kasus pada anak

perempuan Puerto Rico. Selain itu, insidens LES lebih banyak dijumpai pada etnis Hispanik, Amerika Latin, *Pacific Islander*, dan Asia daripada yang berkulit putih. Terapi agresif terhadap anak dengan LES dapat memberikan angka harapan hidup lima tahun dan angka harapan hidup sepuluh tahun masing-masing sebesar 100% dan 86%.¹

Penegakan diagnosis Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

Diagnosis LES ditegakkan menurut kriteria *American College of Rheumatology* (ACR), yaitu bila didapatkan empat atau lebih dari 11 kriteria pada saat pasien datang, pemeriksaan serial atau simultan selama interval observasi, seperti ditampilkan pada Tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1. Kriteria Klasifikasi LES 1982 yang direvisi

Keterlibatan organ	Penjelasan
1. Ruam malar	Eritema yang menetap, rata atau menonjol, pada daerah malar dan cenderung tidak melibatkan lipatan nasolabial.
2. Ruam/lesi diskoid	Plak eritema yang menonjol dengan keratotik dan sumbatan folikular. Pada LES lanjut dapat ditemukan parut atropik.
3. Fotosensitivitas	Ruam kulit yang diakibatkan reaksi abnormal terhadap sinar matahari, baik dari anamnesis pasien atau yang dilihat langsung oleh dokter pemeriksa.
4. Ulkus mulut	Ulkus mulut atau orofaring, umumnya tidak nyeri dan dilihat oleh dokter pemeriksa.
5. Artritis	Artritis non erosif yang melibatkan dua atau lebih sendi perifer, ditandai oleh nyeri tekan, bengkak atau efusi.
6. Serositis/pleuritis/perikarditis	Riwayat nyeri pleuritik atau <i>pleuritic friction rub</i> yang didengar oleh dokter pemeriksa atau terdapat bukti efusi pleura, terbukti dengan rekaman EKG atau <i>pericardial friction rub</i> atau terdapat bukti efusi perikardium.
7. Gangguan renal	Ditandai dengan proteinuria > 0,5 g per hari atau > +3 bila tidak dilakukan pemeriksaan kuantitatif atau dijumpai silinder uria seperti silinder eritrosit, hemoglobin granular, tubular atau campuran.
8. Gangguan neurologi	Kejang yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidakseimbangan elektrolit atau psikosis yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidakseimbangan elektrolit)

Tabel 1. Kriteria Klasifikasi LES 1982 yang direvisi (lanjutan)

9.	Kelainan hematologi	Anemia hemolitik dengan retikulositosis atau leukopenia $<4000/\text{mm}^3$ pada dua kali pemeriksaan atau lebih, atau limfopenia $<1500/\text{mm}^3$ pada dua kali pemeriksaan atau lebih, atau trombositopenia $<100.000/\text{mm}^3$ tanpa disebabkan oleh obat-obatan.
10.	Kelainan imunologik	a. Anti DNA: antibodi terhadap <i>native</i> DNA dengan titer yang abnormal atau b. <i>Anti-Smith antibody</i> : terdapat antibodi terhadap antigen nuklear Sm, atau c. Temuan positif terhadap antibodi antifosfolipid yang didasarkan atas: 1. Kadar serum antibodi antikardiopilin abnormal baik IgG dan IgM, 2. Tes lupus anti koagulan positif menggunakan metode standar, atau 3. Hasil tes serologi palsu terhadap sifilis paling tidak selama enam bulan dan dikonfirmasi dengan tes imobilisasi <i>Treponema pallidum</i> atau tes fluoresensi absorpsi antibodi treponema
11.	Antibodi antinuklear (ANA) positif	Titer abnormal antibodi anti-nuklear berdasarkan pemeriksaan imunofluoresensi atau pemeriksaan setingkat pada setiap kurun waktu perjalanan penyakit tanpa keterlibatan obat yang diketahui berhubungan dengan sindrom lupus yang diinduksi obat.

Sumber: dimodifikasi dari Weiss¹

Keterlibatan ginjal pada LES

Keterlibatan ginjal merupakan kontributor terbesar terhadap morbiditas dan mortalitas pada populasi anak dengan LES. Keterlibatan ginjal terjadi pada 50-70% anak dengan LES dan paling banyak dijumpai dalam dua tahun setelah diagnosis LES ditegakkan.⁴ Sebanyak 10-30% di antaranya akan berlanjut menjadi penyakit ginjal kronik stadium terminal⁵ yang ditandai dengan proteinuria minimal hingga proteinuria nefrotik, hematuria mikroskopik, hipertensi berat, edema, penurunan fungsi laju filtrasi glomerulus, peningkatan *blood urea nitrogen* (BUN) dan kreatinin. Deposit kompleks imun berupa deposit DNA dan anti *double stranded* DNA (ds-DNA) di dalam mesangium dan ruang subendotelial glomerulus menyebabkan aktivasi komplemen dan masuknya sel inflamasi.⁶ Kondisi ini bermanifestasi secara histologis

sebagai gambaran glomerulonefritis mesangial, glomerulonefritis fokal atau glomerulonefritis proliferasif difus, sedangkan secara laboratoris dapat dijumpai sedimen urin, kadar komplemen yang rendah, peningkatan kadar anti ds-DNA, dan proteinuria. Pemeriksaan rasio protein kreatinin urin sewaktu juga sering digunakan untuk menilai proteinuria dan penyakit ginjal yang aktif.^{1,5}

Biopsi ginjal dengan pemeriksaan histopatologi, imunofluoresen dan mikroskop elektron amat penting untuk mengetahui tipe kelainan ginjal, yang membantu menentukan pilihan terapi. Gambaran histopatologi pasien dapat berubah dari satu tipe /kelas ke kelas lainnya sebelum atau sesudah terapi. Klasifikasi nefritis lupus dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Klasifikasi Nefritis Lupus berdasarkan *International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society 2003*

Kelas	Nama	Mikroskop Cahaya	Imonofluoresensi
I	Nefritis lupus mesangial minimal	Normal	Deposit imun mesangial
II	Nefritis lupus mesangial proliferaatif	Hiperselularitas mesangial atau ekspansi matriks mesangial	Deposit imun mesangial
III	Nefritis lupus fokal A lesi aktif A/C lesi aktif dan kronik C lesi kronik	Glomerulonefritis segmental atau global (<50% glomeruli)	Deposit imun subendotelial difus
IV	Nefritis lupus difus A lesi aktif A/C lesi aktif dan kronik C lesi kronik	Glomerulonefritis segmental atau global (>50% glomeruli)	Deposit imun subendotelial difus
V	Nefritis lupus membranosa		Deposit imun subendotelial global atau segmental
VI	Nefritis lupus sklerosis lanjut	Nefritis lupus (>90% terjadi glomerulosklerosis global tanpa aktivitas residual)	

Sumber: dimodifikasi dari Hahn, *et al.*⁷

Prinsip terapi nefritis lupus

Respons perbaikan fungsi ginjal dapat terjadi hingga dua tahun terapi, dan <30-40% di antaranya mengalami perbaikan dalam kurun enam bulan pengobatan.⁵ Strategi terapi terbaru pada anak dengan nefritis lupus dibedakan dalam dua fase terapi. Fase pertama disebut sebagai terapi fase induksi (*induction therapy*) yang bertujuan untuk mengontrol penyakit dengan cara menginduksi remisi *flare* yang berpotensi menyebabkan kerusakan organ dan mengancam jiwa sehingga terapi perlu diberikan segera. Terapi induksi yang diberikan adalah golongan immunosupresan seperti siklofosamid, *mycophenolate mofetil* (MMF), azatiofrin (AZA), dan glukokortikoid. Fase kedua disebut sebagai fase pemeliharaan (*maintenance phase*) yang bertujuan untuk mencegah kekambuhan dan mengontrol penyakit dengan cara mengurangi inflamasi dan kerusakan. Terapi yang diberikan berupa MMF atau AZA

dengan steroid dosis rendah.²

American College of Rheumatology (ACR) telah merekomendasikan pemberian hidroksiklorokuin sebagai terapi ajuvan pada anak dengan nefritis lupus, yang dapat mengurangi risiko kerusakan ginjal, gangguan pembekuan darah, kecuali bila terdapat kontra indikasi.⁷ Obat-obatan untuk mengatasi hipertensi, kelebihan cairan, proteinuria, peningkatan hiperkoagulasi merupakan terapi ajuvan lain yang perlu diberikan sesuai indikasi.²

Rekomendasi pemberian hidroksiklorokuin pada nefritis lupus

Laporan pertama mengenai penggunaan hidroksiklorokuin pada LES telah dilakukan sejak 50 tahun yang lalu.⁸ Dalam beberapa dekade sebelumnya, hidroksiklorokuin diberikan sebagai pengobatan utama pada LES kulit, yang sering diberikan preparat anti malaria lainnya.⁹ Akhir-akhir ini, sekitar 50% pasien dengan LES kulit tidak memberikan

Tabel 3. Efek Terapi Anti Malaria pada Pasien dengan Nefritis Lupus

Desain	Populasi dan terapi	Luaran
Kohort	47 pasien: 25 melanjutkan hidrosiklorokuin, 22 dihentikan penggunaannya.	Penurunan risiko dan waktu terjadi penyakit ginjal (RR 0,26, 95% CI 0,03-2,54, $p > 0,05$)
Kohort observasional longitudinal	518 pasien: 291 mengonsumsi hidrosiklorokuin, 227 pasien tidak diberikan hidrosiklorokuin	Menurunnya insidens penyakit ginjal (25% vs 53%, $p < 0,0001$)
Kohort	29 pasien: 11 menggunakan hidrosiklorokuin dan MMF, 18 dengan MMF saja	Pada pasien dengan nefritis lupus membranosa yang mendapatkan dua macam obat, terdapat peningkatan remisi dalam 12 bulan (64% vs 22%, $p=0,036$)
Kohort retrospek-tif	35 pasien dengan nefritis lupus: 15 dari 16 pasien yang remisi dengan penggunaan hidrosiklorokuin dibandingkan 10 dari 19 pasien tanpa remisi dengan pemberian hidrosiklorokuin	Perbaikan tingkat remisi (93,8% vs 52,6%, $p=0,01$)
Kohort	206 pasien: 56 pasien menggunakan klorokuin atau hidrosiklorokuin sebelum diagnosis nefritis lupus, 150 pasien tidak menggunakan hidrosiklorokuin	Menurunnya angka peningkatan kreatinin >354 mol/L (2% vs 11%, $p=0,029$); memanjangnya angka penyakit ginjal stadium terminal (2% vs 11%, $p=0,044$); menurunnya frekuensi hipertensi (32% vs 50%, $p=0,027$); menurunnya tingkat kematian (2% vs 13%, $p=0,029$)
Kohort observasional longitudinal	203 pasien: 161 menggunakan hidrosiklorokuin, 42 tidak menggunakan hidrosiklorokuin	Penurunan frekuensi kejadian glomerulonefritis kelas IV (9,9 % vs 33,3%, $p < 0,01$); menghambat kejadian penyakit ginjal kronik stadium terminal (HR 0,38, 95% CI 0,13-1,06, $p=0,065$; HR 0,38, 95%CI 0,16-0,86, $p=0,0206$); penurunan dosis glukokortikoid ($11,3 \pm 12$ mg vs $16,8 \pm 20,5$ mg, $p=0,025$)
Kohort observasional	1480 pasien: 1141 menggunakan klorokuin dan atau hidrosiklorokuin, 339 pasien tidak menggunakan hidrosiklorokuin	Penurunan prevalensi penyakit ginjal (28,4% vs 42,8%, $p < 0,001$)

Sumber: dikutip dari Lee *et al.*¹⁵

respons terhadap terapi hidrosiklorokuin, sehingga perlu diberikan terapi tambahan.¹⁰

American College of Rheumatology dan European League against Rheumatism (EULAR), serta Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) telah merekomendasikan pemberian hidrosiklorokuin pada nefritis lupus sebagai terapi ajuvan.^{4,7,11} Rekomendasi ini berdasarkan data klinis yang menunjukkan

menurunnya insidens flare yang diakibatkan oleh ginjal (*renal flare*) dan non ginjal, menurunnya kerusakan organ, dan memperbaiki usia harapan hidup pada pasien dengan LES yang diterapi dengan obat hidrosiklorokuin.¹² Selain itu, hidrosiklorokuin merupakan satu dari empat obat yang disetujui penggunaannya oleh Food and Drug Administration (FDA)-terutama pada dewasa, diberikan sebagai terapi jangka

panjang pada pasien apapun dengan LES. Obat ini tidak hanya mengontrol *rash*, namun dapat mencegah *flare*.¹

Canadian Hydroxychloroquine Studi menunjukkan bahwa penghentian terapi hidrosiklorokuin berhubungan dengan enam kali peningkatan risiko relatif terjadinya *renal flare* maupun nonrenal yang berat, bila dibandingkan dengan kelompok yang melanjutkan terapi hidrosiklorokuin pada pantauan selama tiga tahun. Pada kelompok pasien yang melanjutkan terapi hidrosiklorokuin, didapatkan penurunan insiden *renal flare* sebanyak 74% dibandingkan dengan kelompok plasebo.¹³ Data lain juga menunjukkan penurunan kejadian nefritis lupus berat dan perbaikan angka harapan hidup dengan pemberian hidrosiklorokuin dan klorokuin jangka panjang.¹⁴

Terapi anti malaria dalam hal ini hidrosiklorokuin telah memberikan banyak manfaat pada pasien dengan nefritis lupus. Penelitian yang telah dilakukan mengenai luaran terapi hidrosiklorokuin pada pasien dengan nefritis lupus dapat dilihat pada Tabel 3.

Terapi anti malaria direkomendasikan pada pasien nefritis lupus dengan fungsi ginjal yang baik, walaupun sebenarnya pasien ini masih memiliki risiko gangguan fungsi ginjal di kemudian hari. Salah satu cara dalam mengantisipasi adalah menurunkan dosis hidrosiklorokuin dan pantauan terhadap efek samping lanjut.¹⁵ Berdasarkan prosedur operasional yang distandarisasikan oleh EULAR dan *the Appraisal of Guidelines Research and Evaluation instrument*, didapatkan terapi berbasis bukti berdasarkan desain dan validitas penelitian sebelumnya dan level kekuatan pernyataan dari para ahli mengenai tata laksana pasien baik dewasa maupun anak LES dengan keterlibatan ginjal, salah satunya mengenai pemberian hidrosiklorokuin.⁵ Zat hidrosiklorokuin sebagai terapi ajuvan memiliki *level 3* pada terapi berbasis bukti (*level of evidence based*

medicine), yang berarti penelitian sebelumnya terbatas pada penelitian *case-control*. Kekuatan pernyataan (*strength of statement*) dari para ahli dikategorikan C, artinya rekomendasi pemberian hidrosiklorokuin pada pasien nefritis lupus tidak begitu kuat.⁵ Selain itu, KDIGO menempatkan terapi hidrosiklorokuin pada *level of evidence based medicine* 2b yang menyatakan bahwa belum ada penelitian *randomized controlled trial* (RCT) untuk penggunaan hidrosiklorokuin pada anak.¹¹

Metabolisme hidrosiklorokuin dalam tubuh

Hidrosiklorokuin merupakan obat analog klorokuin yang dibentuk oleh hidrosilasi- β salah satu substitusi N-ethyl. Hidrosiklorokuin dan klorokuin diabsorpsi baik oleh tubuh dengan bioavailabilitas 70-80% setelah pemberian oral, dan waktu paruh yang lama yaitu 40-50 hari. Akibat waktu paruh yang lama ini, sebanyak 96% *steady-state levels* preparat ini tidak tercapai hingga sedikitnya enam bulan pemberian yang terus menerus.¹⁵ Hidrosiklorokuin dan klorokuin dideposit di dalam jaringan tubuh pada konsentrasi 200-20000 kali di atas konsentrasi darah, namun konsentrasi tertinggi didapatkan di sel kulit yang berpigmen dan retina, serta pada sel mononuklear dan otot.¹⁶ Berdasarkan penelitian *in vivo* didapatkan bahwa sebanyak 25% hidrosiklorokuin diekskresi oleh ginjal, dan sisanya melalui hepar. Eksresi melalui ginjal meningkat sesuai dengan keasaman urin.¹⁵

Mekanisme kerja hidrosiklorokuin

Hidrosiklorokuin dan klorokuin bersifat lipofilik, basa lemah yang dapat menembus membran sel dan vesikel intraselular yang bersifat asam, termasuk lisosom. Hidrosiklorokuin merupakan obat anti malaria

yang diberikan pada pasien dewasa maupun anak dengan LES. Efek imunomodulator dimediasi oleh mekanisme yang bersifat anti inflamasi, immunosupresan dan fototerapi. Hidroksiklorokuin menghambat jalur *toll-like receptor* (TLR) dan meminimalkan *flare*, menurunkan kadar produksi autoantibodi (menurunkan presentasi autoantigen),^{5,15,17} serta aktivasi leukosit¹⁵. Selain itu, hidroksiklorokuin dapat mengobati keterlibatan kulit, menurunkan aktivitas *metalloproteinase*, memiliki efek antiproliferasi, dan bersifat fotoproteksi.¹⁵

Blokade sinyal *toll-like receptors* signaling (TLRs)

Toll-like receptors signaling menginduksi respon inflamasi dengan cara mengaktivasi sistem imun *innate* (alami).¹⁶ Aktivasi TLR menyebabkan sel dendrit memproduksi sejumlah besar interferon ($\text{INF-}\alpha$), dan menstimulasi sel B untuk meningkatkan produksi imunoglobulin dan sitokin, serta mengatur ekspresi.¹⁸ Pada penelitian *in vitro* dan *in vivo*, penggunaan hidroksiklorokuin pada artritis rematoid dan LES dapat menurunkan respon inflamasi dengan cara menghambat aktivasi TLR. Alkalinisasi lisosom oleh hidroksiklorokuin ini memengaruhi sinyal TLR endosom terutama pada *antigen-presenting cells*, kemudian lebih jauh menginhibisi aktivasi TLR dan menurunkan respon inflamasi sebagai dampak sistem imun alami.^{16,18}

Menekan timbulnya autoantigen

Di dalam *antigen-presenting cells*, hidroksiklorokuin menyebabkan peningkatan pH dalam kantong lisosom. Proses ini mengubah masukan peptida dan menurunkan ikatan *peptide autogenic* terhadap molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II. Lebih jauh, hidroksiklorokuin tidak menyebabkan penekanan respon imun terhadap antigen asing (*foreign antigen*).¹⁶

Menurunkan aktivasi leukosit

Berdasarkan penelitian sebelumnya didapatkan bahwa kadar penanda (*marker*) aktivasi leukosit dalam serum, yaitu reseptor CD8 dan IL-2, menurun setelah enam minggu terapi hidroksiklorokuin. Pada penggunaan hidroksiklorokuin didapatkan penurunan rerata kadar *B-cell activating factor* secara signifikan.¹⁹

Cara pemberian hidroksiklorokuin

Hidroksiklorokuin diberikan secara oral dengan dosis 4-6 mg/kg berat badan/hari selama periode nefritis lupus masih berlangsung.⁴ Hidroksiklorokuin memiliki sediaan 200 mg dengan nama dagang Plaquenil. Literatur lain menuliskan hidroksiklorokuin aman diberikan dengan dosis 6,5 mg/kg/hari atau 400 mg/hari dengan pemeriksaan oftalmologi yang normal. Penambahan dosis dapat dilakukan bila laju filtrasi glomerulus $< 30 \text{ mL/menit/1,72m}^2$.⁵

Keuntungan lain pemberian hidroksiklorokuin

Hidroksiklorokuin dapat memproteksi fungsi kardiovaskular, seperti anti platelet, anti trombotik, pengaturan lipid dan anti hipertensi, dan penggunaannya perlu dipertimbangkan pada anak dengan LES.²⁰

Efek toksik hidroksiklorokuin

Beberapa pasien mengeluhkan rasa tidak nyaman pada pencernaan walaupun hidroksiklorokuin ini ditoleransi dengan baik oleh tubuh. Komplikasi yang paling banyak terjadi akibat pemberian hidroksiklorokuin ini adalah efek toksik pada retina (*retinal toxicity*) dengan pemberian $> 6,5 \text{ mg/kg/hari}$ atau lebih dari lima tahun pemakaian,¹⁵ sehingga perlu dilakukan skrining tiap

Tabel 4. Efek Samping Anti Malaria pada Pasien dengan Nefritis Lupus

Efek	Agen	Kejadian yang dilaporkan
Retinopati	Klorokuin	Retinopati: 0,18-19% Deposit kornea: 6-7%
Retinopati	Hidroksiklorokuin	Retinopati: 0-6% Deposit kornea: 0,8%
Efek ototoksik	Hidroksiklorokuin	0-0,6% Defek konduksi jantung: 0-4%
Efek kardiotoxik	Klorokuin dan hidroksiklorokuin	Kardiomiopati: <1% Blok atrioventrikular: <1%
Lesi kulit	Kuinakrin, klorokuin dan hidroksiklorokuin	Ruam kulit: 0,6-4,3% Hiperpigmentasi: 10-13% Urtikaria: 12% Psoriasis: belum didapatkan data
Gejala gastrointestinal	Klorokuin dan hidroksiklorokuin	Gastrointestinal: 0-30% Mual atau muntah: 12% Diare: 18% Peningkatan kadar enzim hati: 10%
Lainnya	Klorokuin dan hidroksiklorokuin	Sakit kepala: 1,3-12% Miopati: 0-6,7%
Kejadian jarang (laporan kasus)	Klorokuin dan hidroksiklorokuin	Hemolisis pada pasien dengan defisiensi G6PD, leucopenia berat atau anemia aplastik, psikosis yang diinduksi pemberian klorokuin akut, penyakit <i>pseudo-Fabry</i> .

Keterangan: Dimodifikasi dari Kalia dan Dutz¹⁶

6-12 bulan.¹ Sumber lain menuliskan bahwa penurunan laju filtrasi glomerulus meningkatkan risiko efek toksik pemberian hidroksiklorokuin, khususnya efek kardiotoxik dan retinopati.^{20,21} Terdapat beberapa penelitian mengenai efek terapi preparat anti malaria yang diberikan pada pasien dengan nefritis lupus, yang dapat dilihat pada Tabel 4.

Efek agen anti malaria belum dibandingkan secara langsung dengan terapi immunosupresan lain sebagai tata laksana nefritis lupus, bukti yang ada menunjukkan bahwa terapi ini berhubungan dengan penurunan kerusakan ginjal.²² Terdapat laporan yang menunjukkan bahwa terapi dengan anti malaria meningkatkan respon klinis kerusakan ginjal pada pasien nefritis lupus yang diterapi dengan *mycophenolate*

mofetil (MMF).²³

Penggunaan hidroksiklorokuin disarankan untuk mengurangi keparahan penyakit ginjal pada nefritis lupus melalui efek immunomodulator, anti inflamasi, dan anti trombotik. Semua efek tersebut memberikan manfaat pada perbaikan endotelium pembuluh darah dan mengurangi inflamasi ginjal. Penelitian membuktikan bahwa penggunaan hidroksiklorokuin dapat menghambat progresivitas penyakit ginjal, meningkatkan durasi remisi saat dikombinasikan dengan terapi immunosupresan lain, dan menurunkan dosis kumulatif glukokortikoid. Walaupun demikian, perlu menjadi perhatian bahwa hasil tersebut terbatas pada populasi tertentu, seperti mayoritas populasi Hispanik atau Amerika Latin, Afrika- Amerika, dan Kaukasia.¹⁵

Daftar Pustaka

1. Weiss JE. Pediatric systemic lupus erythematosus: more than a positive antinuclear antibody. *Pediatr Rev.* 2012;33:62-73.
2. Sinha R, Raut S. Pediatric lupus nephritis: Management update. *World J Nephrol* 2014;3:16-23.
3. Barsalou J, Levy DM, Silverman ED. An update on childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Cur Opin Rheumatol.* 2013;25:616-22.
4. Bertias GK, Tektonidov M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, *et al.* Join European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendation for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1771-82.
5. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59:345-64.
6. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr.* 2008;152:550-6.
7. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, *et al.* American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* 2012;64: 797-808.
8. Tye MJ, White H, Appel B, Ansel HB. Lupus erythematosus treated with a combination of quinacrine, hydroxychloroquine and chloroquine. *N Engl J Med.* 1959;260:63-6.
9. Yokogawa N, Tanikawa A, Amagai M, Kato Y, Momase Y, Arai S. Response to hydroxychloroquine in Japanese patients with lupus-related skin disease using the cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index (CLASI). *Mod Rheumatol.* 2013;23:318-22.
10. Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10:365-81.
11. Lupus nephritis. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int (Suppl).* 2012;2:221-32.
12. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamasta M. A Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: asystematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:20-8.
13. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, Choquette D, Senecal JL, Cividino A, *et al.* The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1998;7:80-5.
14. Chan TM. Treatment of severe lupus nephritis: the new horizon. *Nat Rev Nephrol.* 2014;2:1-2.
15. Lee SJ, Silverman E, Bargman JM. The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:718-29.
16. Kalia S, Dutz JP. New concepts of antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther.* 2007;20:160-74.
17. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Hulot JS, Hammoud HA, Aymard G, Cacoub P, *et al.* Low blood concentration of hydroxychloroquine is a marker for and predictor of disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus. *Athritis Rheum.* 2006;54:3284-90.
18. Ermann J, Bermas BL. The biology behind the new therapies for SLE. *Int J Clin Pract.* 2007;61:2113-9.
19. Toubi E, Kessel A, Rosner I, Rozenbaum M, Paran O, Shoenfeld Y. The reduction of serum B-lymphocyte activating factor level following quinacrine add-on therapy in systemic lupus erythematosus. *Scand Immunol.* 2006;63:299-303.
20. Thakral A, Gitelman MSK. An update on treatment and management of pediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Ther.* 2016;3:209-19.
21. Leecharoen S, Wangkaew S, Louthrenoo W. Ocular side effects of chloroquine in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and scleroderma. *J Med Assoc Thai.* 2007;90:52-8.
22. Pokroy-Shapira E, Gelernter I, Molad Y. Evolution of chronic kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus over a long-period follow-up: a single center inception cohort study. *Clin Rheumatol.* 2014;33:649-57.
23. Kasitanon N, Fine DM, Haas M, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus.* 2006; 12:366-70.