



## **Penyakit Paru Interstisial pada Sindrom Sjogren Primer**

**Kemas Rakhmat Notariza, Fariz Nurwidya**

*Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi,  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS Persahabatan, Jakarta*

### **Abstrak**

*Penyakit paru interstisial (PPI) adalah manifestasi ektraglandular tersering pada Sindrom Sjogren primer (SSp), suatu penyakit reumatik autoimun dengan prevalens tertinggi kedua. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membahas PPI pada SSp (PPI-SSp), mulai dari aspek epidemiologi, kriteria klasifikasi penyakit, pemantauan aktivitas penyakit, patogenesis, pendekatan diagnostik, hingga tata laksana. Kriteria klasifikasi SSp menurut American College of Rheumatology (ACR) dan European League Against Rheumatism (EULAR) tahun 2016 berguna untuk menegakkan diagnosis SSp. Penilaian tingkat aktivitas penyakit dapat menggunakan EULAR Sjogren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI). Perkembangan autoimunitas terhadap sel epitel merupakan mekanisme patogenesis SSp pada kelenjar eksokrin dan ektraglandular, termasuk paru. Modalitas diagnostik utama yang direkomendasikan dalam penapisan dan pemantauan PPI pada SSp adalah uji fungsi paru dan high resolution computed tomography (HRCT) toraks. Pilihan terapi sistemik pada PPI-SSp meliputi glukokortikoid, agen immunosupresif, dan obat biologis.*

**Kata kunci:** *Penyakit paru interstisial, Penyakit reumatik autoimun,  
Sindrom Sjogren primer.*

## Interstitial Lung Disease in Primary Sjogren's Syndrome

Kemas Rakhmat Notariza, Fariz Nurwidya

Department of Pulmonology and Respiratory Medicine, Faculty of Medicine Universitas Indonesia/Persahabatan Hospital, Jakarta

### Abstract

Interstitial lung disease (ILD) is the most common extraglandular manifestation in primary Sjogren's syndrome (pSS), the second most prevalent autoimmune rheumatic disease. This literature review aimed to discuss about ILD in pSS (pSS-ILD), beginning from aspect of epidemiology, classification criteria, monitoring of disease activity, pathogenesis, diagnostic approaches, to management. The 2016 American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) classification criteria for pSS are useful for establishing a diagnosis of pSS. The level of disease activity can be assessed by using the EULAR Sjogren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI). Development of autoimmunity to epithelial cells is the pathogenesis mechanism of pSS not only in exocrine glands but also extraglandular, including the lungs. The main diagnostic modalities recommended in the screening and monitoring of ILD in pSS are pulmonary function tests (PFTs) and high-resolution computed tomography (HRCT) of thorax. Systemic therapy options for pSS-ILD include glucocorticoids, immunosuppressive agents and biological drugs.

**Keywords:** Autoimmune rheumatic disease, Interstitial lung disease, Primary Sjogren's syndrome.

### Pendahuluan

Sindrom Sjogren (SS) merupakan penyakit autoimun sistemik yang bersifat progresif lambat berupa infiltrasi limfosit pada kelenjar eksokrin, terutama kelenjar saliva dan lakrimal, yang menyebabkan kekeringan mulut (xerostomia) dan mata (xeroftalmia).<sup>1-3</sup> Selain mulut dan mata, mukosa lain juga dapat terdampak kekeringan, seperti saluran napas, saluran cerna, dan vagina, sehingga gambaran klinis SS disebut sebagai sindrom sika atau kompleks sika. Sebagai suatu penyakit sistemik, SS dapat melibatkan hampir semua sistem organ sehingga menimbulkan manifestasi klinis yang sangat bervariasi.<sup>2</sup>

Nama penyakit SS merujuk pada nama dokter spesialis mata asal Swedia, Henrik Samuel Conrad Sjogren, yang pada tahun 1993 pertama kali mempublikasikan korelasi trias keratokonjungtivitis sika, xerostomia, dan poliartritis.<sup>2,4</sup> Istilah sika berasal dari bahasa Latin *siccus* yang berarti kering. SS merupakan autoimun tersering kedua setelah AR. Di Amerika Serikat, estimasi prevalens SS sebesar 1% (0,1-4,8%) dengan insidens 7 per

100.000 penduduk per tahun.<sup>4</sup>

Secara umum, penyakit SS diklasifikasikan menjadi dua tipe, yakni primer dan sekunder. Penyakit SS digolongkan primer jika tidak terdapat penyakit autoimun lain pada pasien. Penyakit SS sekunder terjadi pada pasien dengan penyakit autoimun lain yang berhubungan, misalnya lupus eritematosus sistemik (LES), artritis reumatoid (AR), atau sklerosis sistemik.<sup>5</sup>

Keterlibatan pulmoner, terutama penyakit paru interstitial (PPI), merupakan manifestasi ekstraglandular tersering SS primer (SSp).<sup>5,6</sup> Penyakit paru interstitial dapat mengakibatkan penurunan kualitas hidup dan komplikasi mengancam nyawa, termasuk gagal napas dan hipertensi pulmoner, sehingga memperburuk prognosis kesintasan dan kualitas hidup. Oleh karena itu, deteksi PPI sangatlah krusial pada pasien SSp.<sup>6</sup> Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membahas PPI pada SSp (PPI-SSp), mulai dari aspek epidemiologi, kriteria klasifikasi penyakit, pemantauan aktivitas penyakit, patogenesis, pendekatan diagnostik, hingga tata laksana.

**Tabel 1. Kriteria Klasifikasi SSp menurut ACR/EULAR 2016<sup>15</sup>**

No.	Kriteria	Skor
1	Kelenjar saliva labial dengan sialadenitis limfositik fokal dan skor fokus $\geq 1$ fokus/4 mm <sup>2</sup>	3
2	Anti-SS-A/Ro positif	3
3	Skor pewarnaan mata $\geq 5$ (atau skor van Bijsterveld $\geq 4$ ) pada minimal satu mata	1
4	Tes Schirmer $\leq 5$ mm/5 menit pada minimal satu mata	1
5	Laju alir saliva tanpa stimulasi (LASTS) $\leq 0,1$ mL/menit	1

**Keterangan:** ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism; SSp, sindrom Sjogren primer.

## Epidemiologi

Meskipun SSp dapat terjadi pada segala usia, umumnya diagnosis SSp ditegakkan pada dekade kelima kehidupan. Rentang usia saat diagnosis berkisar antara 51,6 $\pm$ 13,8 tahun hingga 62 $\pm$ 13,0 tahun.<sup>7</sup> Awitan gejala awal penyakit dapat terjadi beberapa tahun sebelum diagnosis, paling sering pada rentang usia 45-55 tahun.<sup>3</sup> Mayoritas kasus SSp terjadi pada perempuan dengan rasio 9:1 dibandingkan laki-laki.<sup>3,7</sup> Pada tahun 2015, meta-analisis oleh Qin, et al.<sup>8</sup> melaporkan bahwa estimasi insidens SSp adalah 6,92 (indeks kepercayaan 95% [IK95%] 4,98-8,86) kasus per 100.000 penduduk/tahun, sedangkan prevalensinya mencapai 60,82 (IK95% 43,69-77,94) kasus per 100.000 penduduk. Telaah sistematis oleh Thurtle, et al.<sup>9</sup> pada tahun 2024 melaporkan insidens tertinggi SSp dijumpai pada populasi Asia.

Manifestasi ekstraselular SSp dapat melibatkan berbagai sistem organ, meliputi kulit, persendian, otot, darah, ginjal, saraf tepi, saraf pusat, gastrointestinal, dan pernapasan. Keterlibatan pulmoner merupakan salah satu manifestasi sistemik tersering SSp dengan prevalens 9-24%.<sup>5</sup> Penyakit paru interstitial adalah bentuk keterlibatan pulmoner tersering pada SSp. Prevalens PPI-SSp sekitar 20% total kasus SSp.<sup>10</sup> Faktor risiko berkembangnya PPI pada SSp meliputi jenis kelamin laki-laki, usia yang lebih tua, kebiasaan merokok, dan *antinuclear antibodies* (ANA) positif.<sup>11</sup>

Penelitian Palm, et al.<sup>12</sup> melaporkan hubungan bermakna antara penurunan kualitas hidup dengan keterlibatan pulmoner pada pasien SSp. Gagal napas tipe I ditemukan pada 15% pasien PPI-SSp, sedangkan median masa kesintasan pascakonfirmasi diagnosis PPI-SSp adalah 9,0 (6,8-13,0) tahun.<sup>10</sup> Angka mortalitas lima tahun pasien PPI-SSp berkisar dari 11-39%. Peningkatan mortalitas berhubungan dengan kapasitas vital paksa (KVP) yang rendah, kapasitas difusi paru untuk karbon monoksida (*diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*/DLCO) yang rendah dan

skor fibrosis yang tinggi pada *high resolution computed tomography* (HRCT) toraks.<sup>13</sup> Oleh karena itu, PPI merupakan komplikasi pulmoner terberat SSp yang menimbulkan beban morbiditas dan mortalitas bermakna.<sup>5</sup>

## Kriteria Klasifikasi dan Manifestasi Klinis

Komite American College of Rheumatology (ACR) dan European League Against Rheumatism (EULAR) pada tahun 2016 mengembangkan konsensus kriteria klasifikasi SSp.<sup>14</sup> Kriteria klasifikasi ini dapat digunakan pada pasien yang memiliki minimal satu gejala mata kering atau mulut kering, atau pada pasien yang dicurigai SSp berdasarkan minimal satu domain dengan poin positif pada kuesioner EULAR *Sjogren's Syndrome Disease Activity Index* (ESSDAI).<sup>15</sup> Tabel 1 menampilkan kriteria klasifikasi SSp menurut ACR/EULAR 2016.

Manifestasi klinis SSp dikelompokkan menjadi dua, yakni pada kelenjar eksokrin dan ekstraselular.<sup>3</sup> Sekitar 80% pasien SSp datang dengan sebagian bentuk sindrom sika, tersering yakni xeroftalmia, sehingga dokter spesialis mata sering menjadi dokter pertama yang bertemu pasien SSp. Xerostomia atau sekumpulan gejala sika secara bersamaan menjadi manifestasi klinis tersering berikutnya yang membawa pasien berobat. Sisa proporsi 20% lainnya datang dengan manifestasi klinis atipikal. Pada kelompok tersebut, pasien datang ke fasilitas layanan kesehatan dengan gejala sika yang minimal atau bahkan tidak ada. Oleh karena itu, rata-rata durasi antara awitan gejala dan waktu diagnosis SSp oleh dokter adalah  $\leq 4$  tahun.<sup>16</sup>

Pada tahun 2009, EULAR mengembangkan indeks klinis bernama ESSDAI yang berguna untuk menilai aktivitas sistemik penyakit SSp serta untuk membandingkan luaran pada penelitian mengenai SSp. Terdapat 12 domain pada ESSDAI yang menggambarkan aktivitas sistemik berbagai sistem organ, meliputi gejala konstitusional, limfadenopati, keterlibatan hematologik, biologik, kulit,

persendian, paru, ginjal, otot, serta sistem saraf pusat dan tepi. Setiap domain memiliki 3 atau 4 tingkat aktivitas, mulai dari rendah, sedang, hingga tinggi. Bobot nilai setiap tingkat bergantung pada domain yang dinilai. Skor akhir indeks ialah jumlah skor semua domain dengan interval 0-123. Terdapat tiga tingkat aktivitas penyakit berdasarkan skor akhir ESSDAI, yakni aktivitas rendah (<5 poin), sedang (5-13 poin), dan tinggi (>13 poin).<sup>3,17</sup> Tabel 2 menampilkan penilaian domain paru pada ESSDAI.

**Tabel 2. Domain paru pada ESSDAI<sup>3,17</sup>**

Domain	Tingkat Aktivitas	Deskripsi
Paru	Tidak ada = 0	Tidak ada keterlibatan aktif paru
Dinilai “tidak ada aktivitas” jika fitur stabil, berlangsung lama, terkait kerusakan, atau keterlibatan pulmoner tidak berhubungan dengan penyakit (contoh: rokok)	Rendah = 5	Batuk persisten akibat keterlibatan bronkial tanpa abnormalitas radiografis pada radiografi, atau bukti radiologis atau HRCT penyakit paru interstitial dengan ketiadaan sesak dan uji fungsi paru normal
	Sedang = 10	Keterlibatan aktif derajat sedang paru, contoh: penyakit paru interstitial yang tampak pada HRCT dengan sesak saat latihan (NYHA II) atau uji fungsi paru abnormal yang terbatas pada 70%>DLCO≥40% atau 80%>KVP≥60%
	Tinggi = 15	Keterlibatan aktif derajat tinggi paru, contoh: penyakit paru interstitial yang tampak pada HRCT dengan sesak saat istirahat (NYHA III, IV) atau uji fungsi paru abnormal: DLCO<40% atau KVP<60%

**Keterangan:** DLCO, *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide*; HRCT, *high resolution computed tomography*; KVP, *kapasitas vital paru*; NYHA, *New York Heart Association*.

## Patogenesis

Terdapat tiga langkah kunci dalam patogenesis SSp. Ketiga langkah kunci tersebut antara lain: (1) aktivasi menyimpang respons imun bawaan, terutama melalui jaras interferon (IFN) dan *nuclear factor kappa B* (NF-κB); (2) aktivasi sel B melalui rekrutmen yang dimediasi oleh C-X-C *chemokine receptor 5* (CXCR5) ke folikel limfoid; serta (3) aktivasi sel T karena kerentanan genetik regio *human leukocyte antigen* (HLA) dan sumbu interleukin (IL)-12-IFN-γ.<sup>18</sup> Polimorfisme gen yang terlibat dalam jaras IFN merupakan faktor risiko genetik SSp. Penelitian asosiasi genom menemukan hubungan antara SSp dan regio HLA, meliputi alel HLA-DR *isotype* (HLA-DR), HLA-DQ Beta 1 (HLA-DQB1) dan HLA-DQ Alpha 1 (HLA-DQA1).

Terdapat polimorfisme genetik pada enam regio non-HLA yang juga terlibat dalam patogenesis SSp, yakni *interferon regulatory factor 5* (IRF5), *signal transducer and activator of transcription 4* (STAT4), *B lymphocyte kinase* (BLK), IL-12A, *tumor necrosis factor alpha-induced protein 3* (TNFAIP3)-*interacting protein 1* (TNIP1) dan CXCR5. Ekspresi

gen IRF5 dan STAT4 merupakan kontributor paling bermakna setelah regio HLA. Protein yang diekspresikan oleh kedua gen tersebut secara berturut-turut berfungsi sebagai faktor transkripsi jaras IFN tipe I dan II.<sup>18</sup>

Faktor lingkungan, terutama infeksi virus pada sel epitel saliva, telah lama diduga sebagai pemicu awal peradangan dan perkembangan penyakit SSp. Infeksi virus menyebabkan jejas dan aktivasi epitelial sehingga meningkatkan pelepasan autoantigen ribonukleoprotein terkait SSp, yaitu *Sjogren's*

*syndrome related antigen A* (Ro/SSA) dan *Sjogren's syndrome related antigen B* (La/SSB), serta kemokin yang menarik sel dendritik (SD) konvensional dan SD plasmatisoid (SDp) di dalam kelenjar saliva. Aktivasi sel epitel sebagai respons terhadap infeksi virus cenderung meningkat pada individu yang memiliki polimorfisme gen yang mengode jaras IFN.<sup>18</sup>

Aktivasi SDp dapat pula disebabkan oleh kompleks imun yang terbentuk sebagai konsekuensi respons imun adaptif. Stimulasi SD meningkatkan aktivasi jaras IFN tipe I dan II. Selanjutnya, sekresi IFN-α oleh SDp serta sitokin proinflamasi (contoh: IL-6, IL-12) oleh SD mengakibatkan migrasi limfosit ke kelenjar saliva serta sekresi *B-cell activating factor* (BAFF) oleh sel epitel dan SD. Sekresi IL-12 oleh SD konvensional menyebabkan aktivasi sel *natural killer* (NK) dan sel *T helper 1* (TH1), yang selanjutnya meningkatkan produksi IFN-γ. Kondisi ini meningkatkan aktivasi sel B dan sekresi autoantibodi, terutama pada individual yang rentan. Autoantibodi dapat membentuk kompleks imun dengan autoantigen yang dilepaskan oleh sel epitel sehingga produksi IFN dan sekresi BAFF terus



berlanjut. Proses interaksi tersebut menyebabkan “lingkaran setan” aktivasi sistem imun secara persisten dan mengakibatkan kerusakan jaringan.<sup>18</sup>

Struktur mirip pusat germinal merupakan struktur ektopik menyerupai pusat germinal yang biasanya ditemukan pada organ limfoid. Pada SSs, jaringan limfoid ektopik ini terdapat pada epitel dan menyebabkan ekspresi epitelial CXCR5 yang terutama terlibat dalam rekrutmen sel B dan sel T *follicular helper* (TFH) ke zona sel B organ limfoid sekunder. Sel TFH berperan mempertahankan struktur tersebut dan meregulasi diferensiasi sel B menjadi sel plasma dan sel B memori. Oleh karena itu, struktur mirip pusat germinal memiliki peran penting dalam patogenesis SSs melalui peningkatan stimulasi kronik sel B dan berhubungan dengan peningkatan risiko limfoma.<sup>18</sup>

Lesi histologis utama SSs adalah infiltrat limfositik fokal progresif di sekitar duktus saliva dan lakrimal yang meluas secara bertahap dan menggantikan epitel kelenjar fisiologis sehingga menyebabkan xeroftalmia dan xerosomia. Sel-sel mononuklear, terutama sel T CD4+, ditemukan menginfiltrasi lesi-lesi tersebut. Menariknya, berbagai penelitian lain juga membuktikan bahwa lesi-lesi serupa juga ditemukan pada organ-organ ekstraselular, meliputi ginjal, hati, dan paru.<sup>19</sup> Peningkatan skor fokus pada biopsi kelenjar saliva labial yang merefleksikan peningkatan infiltrasi limfositik juga terbukti berkorelasi dengan peningkatan prevalensi PPI pada pasien SSs.<sup>20</sup> Dengan demikian, mekanisme patogenesis SSs pada kelenjar maupun ekstraselular, termasuk paru, adalah sama, yakni melibatkan perkembangan autoimunitas terhadap sel epitel.<sup>19</sup>

## Pendekatan Diagnostik

### Peran Anamnesis dan Pemeriksaan Fisis

Secara umum, tidak ada manifestasi klinis spesifik PPI pada pasien SSs.<sup>21</sup> Berdasarkan penelitian Li, *et al.*<sup>22</sup>, dari 66 pasien PPI-SSs, hanya 41 (62,1%) yang melaporkan gejala pernapasan, dengan batuk sebagai gejala tersering (39,4%). Untuk membantu evaluasi keterlibatan pulmoner pada pasien SSs, *Sjogren's Foundation* telah mengembangkan daftar tilik sebagai pedoman klinis praktis yang dapat digunakan oleh klinisi. Lima hal yang perlu ditanyakan meliputi: (1) sesak napas saat beraktivitas; (2) batuk kronik; (3) riwayat mengi; (4) riwayat diagnosis asma atau

penyakit paru obstruktif kronik (PPOK); serta (5) riwayat merokok atau paparan inhalasi lainnya, termasuk ganja dan vape.<sup>23</sup> Pada pemeriksaan fisis, tanda klinis keterlibatan pulmoner pada SSs dapat saja minimal atau bahkan tidak ditemukan. Temuan yang umum didapatkan adalah takipnea dan ronki saat inspirasi di kedua basal paru. Kadang dapat ditemukan juga jari tabuh. Pada perkembangan penyakit yang lebih lanjut, dapat dijumpai sianosis, edema, dan tanda-tanda hipertensi pulmoner.<sup>5</sup>

### Peran Uji Fungsi Paru

Uji fungsi paru, meliputi spirometri, DLCO, dan pengukuran *volume* paru yang idealnya menggunakan *body plethysmography*, dapat dipertimbangkan untuk dievaluasi pada kunjungan awal pasien SSs yang tidak memiliki gejala pernapasan. Uji fungsi paru *baseline* bermanfaat untuk menapis manifestasi pulmoner yang mendasari dan untuk mengidentifikasi pasien SSs dengan PPI subklinis. Jika terdapat abnormalitas yang ditemukan, pemeriksaan lebih lanjut dapat diperlukan.<sup>23</sup> Pada pasien PPI-SSs, uji fungsi paru dapat mendeteksi gangguan restriktif, yang dicirikan oleh penurunan KVP serta berhubungan dengan penurunan DLCO.<sup>5</sup>

Dalam perkembangan penyakit SSs, temuan utama yang khas pada uji fungsi paru di tahap awal keterlibatan pulmoner adalah penurunan DLCO disertai KVP yang masih belum menurun. Mekanisme patofisiologi yang mendasarinya adalah proses inflamasi menyebabkan penebalan membran alveolar sehingga menurunkan DLCO, sedangkan penurunan KVP dimulai kemudian saat proses fibrosis telah berlangsung lebih lanjut. Selain itu, proses difusi juga dapat dipengaruhi oleh modifikasi awal percabangan vaskular yang mencirikan hipertensi arteri pulmoner. Pemeriksaan DLCO sangat sensitif untuk memprediksi keberadaan PPI pada SSs, sedangkan KVP lebih bermanfaat untuk menilai perkembangan penyakit.<sup>5</sup>

Pada Agustus 2023, ACR merilis rangkuman pedoman untuk penapisan dan pemantauan PPI pada pasien dengan penyakit reumatik autoimun sistemik (PRAS) yang berhubungan dengan risiko tertinggi mengalami PPI, termasuk SSs. Untuk penapisan PPI pada pasien dengan PRAS, ACR secara bersyarat lebih merekomendasikan uji fungsi paru yang dikombinasikan dengan pemeriksaan HRCT toraks dibandingkan hanya melakukan uji fungsi paru. Secara bersyarat ACR mere-

komendasikan untuk tidak menggunakan uji jalan 6 menit maupun uji desaturasi ambulatori.

Untuk memantau perkembangan PPI pada PRAS, ACR secara bersyarat merekomendasikan uji fungsi paru yang dikombinasikan dengan pemeriksaan HRCT toraks dibandingkan hanya menggunakan uji fungsi paru. Uji desaturasi ambulatori juga direkomendasikan secara bersyarat untuk pemantauan. Secara spesifik, untuk pemantauan pada pasien yang terdiagnosis PPI-SSp, ACR secara bersyarat merekomendasikan uji fungsi paru secara berkala setiap 3-12 bulan pada tahun pertama sejak diagnosis, lalu dapat lebih jarang setelah kondisi stabil.<sup>24</sup>

### Peran Pemeriksaan Radiologis

Secara bersyarat ACR merekomendasikan untuk menentang penggunaan foto toraks, baik pada penapisan maupun pemantauan PPI pada pasien PRAS, termasuk SSp. Foto toraks dinilai memiliki sensitivitas yang rendah sehingga manfaatnya terbatas dalam penapisan PPI-SSp.<sup>21</sup> Pemeriksaan HRCT toraks merupakan modalitas yang lebih disarankan untuk dikombinasikan dengan uji fungsi paru pada penapisan maupun pemantauan PPI-SSp.<sup>24</sup> Pemeriksaan HRCT bermanfaat dan sensitif untuk mendeteksi abnormalitas paru pada pasien SSp.<sup>6</sup> Tidak ada panduan spesifik dari ACR mengenai frekuensi HRCT toraks berkala untuk pemantauan PPI-SSp, tetapi pemeriksaan ini disarankan untuk diulang jika terindikasi secara klinis.<sup>24</sup>

Pola radiologis yang paling sering ditemukan pada HRCT toraks pasien PPI-SSp adalah *non-specific interstitial pneumonia* (NSIP). Pola radiologis tersering berikutnya adalah *usual interstitial pneumonia* (UIP), *organizing pneumonia* (OP), dan *lymphocytic interstitial pneumonia* (LIP).<sup>21</sup> Penelitian Dong, et al.<sup>25</sup> melaporkan bahwa pola HRCT tunggal ditemukan hanya pada 60% pasien PPI-SSp, dengan proporsi sebagai berikut: NSIP 41,7%, UIP 10,7%, OP 3,9%, dan LIP 3,9%. Pada kelompok pasien dengan pola HRCT campuran, kombinasi pola tersering adalah NSIP dengan OP (11,7%), NSIP dengan UIP (8,7%), serta NSIP dengan LIP (6,3%). Fitur HRCT tersering yang ditemukan adalah retikulasi (92,7%), dan *ground-glass attenuation* (87,4%), dengan distribusi tersering bilateral (99%), lobus bawah (89,3%), dan subpleural (81,1%).<sup>25</sup>

### Peran Pemeriksaan Histopatologis, Bronkoskopi dan Pembedahan untuk Biopsi Paru

Biopsi paru melalui bronkoskopi maupun pembedahan bukan merupakan modalitas diagnostik yang rutin digunakan untuk megakkan diagnosis PPI-SSp. Namun, biopsi dapat dipertimbangkan pada pasien PPI-SSp dengan temuan HRCT yang mencurigakan. Sebagai contoh, pada pasien dengan fitur HRCT kistik yang disertai nodul atau konsolidasi, khususnya dengan fenotipe klinis dan serologis yang berisiko tinggi untuk berkembangnya limfoma.<sup>21,24</sup> Rangkuman pedoman ACR 2023 merekomendasikan secara bersyarat untuk menentang bronkoskopi dalam penapisan maupun pemantauan PPI pada pasien SSp. Bronkoskopi dipertimbangkan hanya jika terdapat indikasi untuk menyingkirkan infeksi, sarkoidosis, limfoma, atau perdarahan alveolar. Rekomendasi kuat ACR 2023 bahkan menentang biopsi paru dengan pembedahan, dengan pengecualian hanya untuk menyingkirkan keganasan.<sup>24</sup>

Dibandingkan dengan pembedahan, bronkoskopi *transbronchial biopsy* (TBB) merupakan opsi alternatif yang lebih aman untuk biopsi paru. Namun, nilai diagnostik TBB untuk diagnosis PPI dinilai buruk karena sampel yang diperoleh kecil dan rentan memiliki *crush artefact* yang menyulitkan evaluasi arsitektur jaringan.<sup>26</sup> Metode bronkoskopi *transbronchial lung cryobiopsy* (TBLC) dikembangkan sebagai opsi yang lebih menjanjikan. Penelitian retrospektif Ravaglia, et al.<sup>27</sup> melaporkan bahwa bronkoskopi TBLC memiliki nilai diagnostik PPI yang lebih rendah dibandingkan biopsi pembedahan dengan metode *video-assisted thoracoscopic* (VATS) (82,8% Vs. 98,7%,  $p=0,013$ ), tetapi angka mortalitas terkait komplikasi tindakan lebih rendah pada kelompok bronkoskopi TBLC dibandingkan VATS (0,3% Vs. 2,7%,  $p=0,045$ ).<sup>27</sup>

### Peran Pemeriksaan Serologis

Pada pasien yang telah didiagnosis SSp, tidak ada pemeriksaan serologis untuk mengevaluasi keterlibatan pulmoner. Sebaliknya, evaluasi klinis dan serologis untuk SSp direkomendasikan pada pasien PPI yang belum diketahui penyebabnya.<sup>23</sup> Dua modalitas paling andal untuk membedakan SSp dari penyakit lainnya yang dapat menyebabkan gejala sika dan pembengkakan kelenjar saliva adalah pemeriksaan serologis autoimunitas

serta biopsi kelenjar saliva minor labial dengan hasil positif.<sup>4</sup> Pemeriksaan imunologis lini pertama yang disarankan untuk penapisan SSs pada pasien PPI meliputi ANA dan faktor reumatoid (FR).<sup>4,21</sup> Keduanya merupakan autoantibodi terbanyak pada SSs, tetapi spesifitasnya rendah sehingga tidak digunakan untuk diagnosis dan tidak termasuk dalam kriteria klasifikasi SSs.<sup>4</sup>

Mayoritas kriteria atau algoritma diagnostik SSs mensyaratkan hasil positif autoantibodi penanda Sjogren, yakni anti-SSA/SSB. Anti-SSB dikeluarkan dari kriteria klasifikasi SSs menurut ACR/EULAR karena berdasarkan penelitian Baer, et al.<sup>28</sup> kelompok anti-SSB hanya memiliki sedikit kemiripan dengan kelompok pasien dengan anti-SSA atau anti-SSA/SSB positif.<sup>28</sup> Proporsi anti-SSA berkisar dari 1,7-17,5% pada individu normal. Oleh karena itu, deteksi autoantibodi, termasuk anti-SSA, sebagai pemeriksaan tunggal tidak cukup untuk mengonfirmasi diagnosis SSs tanpa bukti objektif kekeringan. Dengan demikian, temuan positif anti-SSA hanya salah satu komponen kriteria klasifikasi SSs menurut ACR/EULAR 2016 dan evaluasi terhadap komponen lainnya tetap esensial untuk menegakkan diagnosis SSs.<sup>4</sup>

## Tata Laksana

Prinsip umum terapi sistemik pada SSs adalah terbatas untuk pasien dengan penyakit sistemik aktif, dengan penyesuaian terhadap keterlibatan dan derajat keparahan organ spesifik berdasarkan evaluasi ESSDAI. Pilihan terapi sistemik pada SSs meliputi glukokortikoid, agen immunosupresif, dan obat biologis. Terapi sistemik SSs dinyatakan responsif apabila skor akhir ESSDAI berkurang setidaknya 3 poin dibandingkan sebelumnya.<sup>3,29</sup> Pemilihan terapi sistemik untuk PPI-SSs didasarkan pada tingkat aktivitas penyakit sesuai evaluasi ESSDAI. Pada pasien PPI-SSs dengan ESSDAI sedang, terapi sistemik lini pertama ialah glukokortikoid dosis setara prednison 0,5 mg/kgBB/hari. Rekomendasi ini diindikasikan terutama pada pasien PPI-SSs dengan pola HRCT berupa LIP dan OP, tetapi kurang dianjurkan pada pola NSIP, serta semakin kurang direkomendasikan pada pola UIP. Pada pasien PPI-SSs dengan ESSDAI tinggi, pilihan terapi lini pertama adalah glukokortikoid dosis setara prednison 0,5-1 mg/kgBB/hari.<sup>3,29</sup>

Terapi sistemik lini kedua pada pasien PPI-SSs dengan ESSDAI tinggi adalah agen immunosupresif oral. Meskipun belum ada penelitian komparatif yang membandingkan agen-agen immunosupresif, agen yang paling

sering digunakan adalah azatioprin, sedangkan agen alternatifnya adalah mikofenolat dan siklosporin. Siklofosfamid atau rituximab merupakan agen biologis yang dapat menjadi terapi *rescue*, yakni pilihan terapeutik yang dapat dipertimbangkan setelah kegagalan terapi-terapi sebelumnya. Rituximab diutamakan sebagai terapi *rescue* pada pasien PPI-SSs dengan kriovaskulitis.<sup>3,29</sup>

Pada Agustus 2023, ACR merilis rangkuman pedoman untuk terapi PPI pada pasien dengan PRAS yang berhubungan dengan risiko tertinggi mengalami PPI. Glukokortikoid direkomendasikan secara bersyarat sebagai terapi lini pertama PPI pada PRAS non-sklerosis sistemik. Untuk pasien PPI-PRAS, ACR secara bersyarat merekomendasikan mikofenolat, azatioprin, rituximab, dan siklofosfamid sebagai pilihan terapi lini pertama PPI. Pirfenidon secara bersyarat direkomendasikan untuk ditentang penggunaannya sebagai opsi terapi lini pertama PPI pada pasien PPI-PRAS.<sup>30</sup>

Secara spesifik, ACR secara bersyarat merekomendasikan untuk menentang penggunaan nintedanib sebagai opsi terapi lini pertama PPI pada pasien PPI-SSs. Untuk pasien PPI-PRAS yang mendapat mikofenolat tanpa bukti perkembangan PPI, ACR secara bersyarat merekomendasikan untuk menentang penambahan nintedanib maupun pirfenidon ke mikofenolat. Secara bersyarat, ACR juga merekomendasikan untuk menentang penggunaan kombinasi di awal antara nintedanib atau pirfenidon dengan mikofenolat dibandingkan mikofenolat saja sebagai pilihan lini pertama pengobatan PPI.<sup>30</sup>

## Kesimpulan

Penyakit paru interstitial merupakan manifestasi keterlibatan pulmoner tersering pada SSs yang menimbulkan beban morbiditas dan mortalitas bermakna. Mekanisme patogenesis SSs ekstraselular, termasuk paru, sama dengan SSs pada kelenjar eksokrin, yakni akibat autoimunitas terhadap sel epitel. Kriteria klasifikasi SSs menurut ACR/EULAR 2016 berguna untuk menegakkan diagnosis penyakit, sedangkan tingkat aktivitas penyakit SSs dapat dinilai menggunakan ESSDAI. Tidak ada manifestasi klinis spesifik PPI pada SSs. Uji fungsi paru dan HRCT toraks merupakan modalitas utama yang direkomendasikan dalam penapisan dan pemantauan PPI pada SSs. Pilihan terapi sistemik untuk PPI-SSs meliputi glukokortikoid, agen immunosupresif, dan obat biologis.



## Daftar Pustaka

1. Vitali C, Minniti A, Pignataro F, Maglione W, Papa N Del. Management of Sjogren's syndrome: present issues and future perspectives. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:1-13.
2. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, et al. Sjogren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med*. 2022;22:9-25
3. Achadiono DNWA, Nurudhin A, Suarjana IN, Sari LK, Darmawati DB, Langow SS, et al. Diagnosis dan pengelolaan sindrom Sjogren, Edisi ke-1. Jakarta: Perhimpunan Reumatologi Indonesia; 2023:5-48.
4. Vivino F, Bunya VY, Massaro-Giordano G, Johr CR, Giattino SL, Schorpion A, et al. Sjogren's syndrome: an update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin Immunol*. 2019;203:81-121.
5. Luppi F, Sebastiani M, Silva M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, et al. Interstitial lung disease in Sjogren's syndrome: a clinical review. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38:S291-300.
6. Lin W, Xin Z, Zhang J, Liu N, Ren X, Liu M, et al. Interstitial lung disease in primary Sjogren's syndrome. *BMC Pulm Med*. 2022;22:73-82.
7. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, et al. Sjogren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med*. 2022;22:9-25.
8. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1983-9.
9. Thurtle E, Grosjean A, Steenackers M, Strege K, Barcelos G, Goswami P. Epidemiology of Sjogren's: a systematic literature review. *Rheumatol Ther*. 2024;11:1-17.
10. Gao H, Sun Y, Zhang XY, Xie L, Zhang XW, Zhong YC, et al. Characteristics and mortality in primary Sjogren syndrome-related interstitial lung disease. *Medicine*. 2021;100:1-7.
11. Wang Y, Hou Z, Qiu M, Ye Q. Risk factors for primary Sjogren syndrome-associated interstitial lung disease. *J Thorac Dis*. 2018;10:2108-17.
12. Palm O, Garen T, Enger TB, Jensen JL, Lund MB, Aalokken TM, et al. Clinical pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality - a retrospective study based on registry data. *Rheumatology*. 2013;52:173-9.
13. Auteri S, Secco A. Interstitial lung disease in primary Sjogren's syndrome. *Rev Colomb Reumatol*. 2024;31:S123-31.
14. Le Goff M, Cornec D, Jousse-Joulin S, Guellec D, Costa S, Marhadour T, et al. Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR classification criteria and added value of salivary gland ultrasonography in a patient cohort with suspected primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:269-78.
15. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:35-45.
16. Vivino FB. Sjogren's syndrome: clinical aspects. *Clin Immunol*. 2017;182:48-54.
17. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open*. 2015;1:e000022-31.
18. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:544-56.
19. Gupta S, Ferrada MA, Hasni SA. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: underlying immunological mechanisms, clinical presentation, and management. *Front Immunol*. 2019;10:1-9.
20. Kakugawa T, Sakamoto N, Ishimoto H, Shimizu T, Nakamura H, Nawata A, et al. Lymphocytic focus score is positively related to airway and interstitial lung diseases in primary Sjogren's syndrome. *Respir Med*. 2018;137:95-102.
21. La Rocca G, Ferro F, Sambataro G, Elefante E, Fonzetti S, Fulvio G, et al. Primary-Sjogren's-Syndrome-related interstitial lung disease: a clinical review discussing current controversies. *J Clin Med*. 2023;12:1-16.
22. Li X, Xu B, Ma Y, Li X, Cheng Q, Wang X, et al. Clinical and laboratory profiles of primary Sjogren's syndrome in a Chinese population: a retrospective analysis of 315 patients. *Int J Rheum Dis*. 2015;18:439-46.
23. Lee AS, Scofield RH, Hammitt KM, Gupta N, Thomas DE, Moua T, et al. Consen-



- sus guidelines for evaluation and management of pulmonary disease in Sjogren's. *Chest*. 2021;159:683-98.
24. American College of Rheumatology. 2023 American College of Rheumatology (ACR) guideline for the screening and monitoring of interstitial lung disease in people with systemic autoimmune rheumatic disease. Atlanta; 2023.
  25. Dong X, Zhou J, Guo X, Li Y, Xu Y, Fu Q, et al. A retrospective analysis of distinguishing features of chest HRCT and clinical manifestation in primary Sjogren's syndrome-related interstitial lung disease in a Chinese population. *Clin Rheumatol*. 2018;37:2981-8.
  26. Lodhi T, Hughes G, Stanel S, Chaudhuri N, Hayton C. Transbronchial lung cryobiopsy in idiopathic pulmonary fibrosis: a state of the art review. *Adv Ther*. 2019;36:2193-204.
  27. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Piciucchi S, et al. Safety and diagnostic yield of transbron-
  - chial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration*. 2016;91:215-27.
  28. Baer AN, DeMarco MMA, Shiboski SC, Lam MY, Challacombe S, Daniels TE, et al. The SSB-positive/SSA-negative antibody profile is not associated with key phenotypic features of Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:1557-61.
  29. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dorer T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:3-18.
  30. American College of Rheumatology. 2023 American College of Rheumatology (ACR) guideline for the treatment of interstitial lung disease in people with systemic autoimmune rheumatic disease. Atlanta; 2023.

