

## Diagnosis dan Penatalaksanaan Paripurna Sindrom Sjögren

Riris Asti Respati, Windy Keumala Budianti

Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia -  
Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia  
Alamat Korespondensi: ririsastirespati@gmail.com

### Abstrak

Sindrom Sjögren (SS) adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan infiltrasi limfosit pada kelenjar eksokrin dan menyebabkan sindrom sika. Patogenesis SS masih belum diketahui sepenuhnya namun diduga terdapat kerusakan epitel kelenjar eksokrin karena peningkatan respons sel B dan sel T terhadap autoantigen Ro (SS-A) dan La (SS-B). Manifestasi klinis SS dibedakan menjadi glandular dan ekstraglandular. Tatalaksana SS terdiri atas lokal dan sistemik yang bertujuan untuk meningkatkan kualitas hidup dengan mengurangi gejala kekeringan. Tinjauan Pustaka dibuat berdasarkan rangkuman dari berbagai artikel asli, baik laporan hasil penelitian atau sumber kepustakaan lain contohnya buku teks, jurnal, dan lain-lain. Tujuan tinjauan pustaka ini adalah untuk memberikan pengetahuan tata laksana terkini pada SS.

**Kata Kunci:** manifestasi kulit, sindrom sika, sindrom sjögren, tata laksana

### *Plenary Management of Sjögren's Syndrome*

#### *Abstract*

*Sjögren Syndrome (SS) is an autoimmune disease, characterized by lymphocytic infiltration of the exocrine glands. This process leads to sicca syndrome. The pathogenesis of SS is currently still unclear. Patients with SS are also known to have an epithelium destruction of the exocrine glands as a consequence of an increased B cell and T cell responses due to Ro (SS-A) and La (SS-B) autoantigens. Sjögren Syndrome can be divided into glandular and extraglandular manifestation. Treatment approaches for SS include both local and systemic treatment to manage the sicca and systemic symptoms. Assurance for comfort and quality of life are the main goals of SS's therapy. The aim of the present comprehensive review is to provide the current state of knowledge on SS.*

**Keywords:** *sjögren syndrome, sicca syndrome, skin manifestation, therapy*

#### **How to Cite :**

Respati RA, Budianti WK. Diagnosis dan Penatalaksanaan Paripurna Sindrom Sjögren. J Kdok Meditek. 2021;27(2): 147-156. Available from: <http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/Meditek/article/view/2034> DOI: <https://doi.org/10.36452/jkdokmeditek.v27i2.2034>

## Pendahuluan

Sindrom Sjögren (SS) merupakan salah satu penyakit autoimun reumatik.<sup>1</sup> Prevalensi SS lebih banyak didapatkan pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan perbandingan 9:1.<sup>1-3</sup> SS dapat mengenai individu berbagai usia, namun terutama ditemukan pada perempuan usia 50–60 tahun.<sup>1,2</sup> Prevalensi SS secara global berjumlah 61 kasus per 100.000 penduduk dan paling banyak ditemukan di Eropa.<sup>2</sup>

Sindrom Sjögren ditandai dengan infiltrasi limfosit pada kelenjar eksokrin yang dapat menyebabkan sindrom sika.<sup>4</sup> Manifestasi ekstrasplandular dan sistemik dengan keterlibatan kulit, muskuloskeletal, paru, ginjal, saraf, dan gastrointestinal dapat ditemukan pada pasien SS. Tujuan terapi SS untuk mengurangi gejala, mencegah komplikasi, tata laksana manifestasi ekstrasplandular, dan memilih terapi immunosupresan sehingga pasien memiliki kualitas hidup yang baik.<sup>5,6</sup>

Tinjauan Pustaka ini dibuat berdasarkan rangkuman berbagai artikel asli, baik laporan hasil penelitian atau sumber kepustakaan lain contohnya buku teks, jurnal, dan lain-lain. Tujuan tinjauan pustaka ini adalah untuk memberikan pengetahuan tata laksana terkini pada SS. *Level of evidence* (LoE) tata laksana mengacu pada *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* 2011 sesuai studi terapi yang dibuat untuk menunjukkan tingkatan bukti terapi terbaik. *Level of Evidence* ini dirancang supaya dapat digunakan dan memudahkan bagi dokter, peneliti, atau pasien untuk memilih terapi yang terbaik. *Level of Evidence* 1 merupakan penelitian tinjauan pustaka sistematis, LoE 2 merupakan studi acak atau studi observasi, LoE 3 merupakan studi kohort yang tidak dirandomisasi, LoE 4 merupakan studi kasus kontrol atau serial kasus, dan LoE 5 merupakan penalaran berbasis kasus.<sup>7</sup>

## Etiopatogenesis

Patogenesis SS masih belum diketahui sepenuhnya. Seperti penyakit autoimun lain, patogenesis SS diduga merupakan kombinasi faktor genetik dan lingkungan. Pada individu yang memiliki kerentanan genetik, berbagai faktor lingkungan seperti infeksi virus dapat menyebabkan aktivasi sel epitel dan pelepasan kemokin serta *adhesion molecules*.<sup>1</sup> Hal ini memicu migrasi sel dendrit dan limfosit (sel T dan sel B) ke kelenjar eksokrin. Sel dendrit pada kelenjar menghasilkan kadar interferon (IFN) yang

tinggi dan menyebabkan retensi limfosit pada jaringan.<sup>8</sup> Interferon akan menstimulasi produksi sitokin *B cell activating factor* (BAFF). Sitokin BAFF akan menyebabkan maturasi sel B yang *irregular* sehingga terbentuk sel B yang mensekresi autoantibodi secara lokal.<sup>7</sup>

Pada pasien SS didapatkan peningkatan autoantibodi SS yaitu anti Ro (SS-A) dan anti La (SS-B). Kedua autoantibodi tersebut terdeteksi pada 50–70% pasien SS, namun belum diketahui perannya dalam patogenesis SS. Antigen Ro dan La diekspresikan pada permukaan sel epitel yang mengalami apoptosis sehingga menginduksi proses respons imun yang berkontribusi terhadap inflamasi kelenjar.<sup>1</sup>

## Manifestasi Klinis

Sindrom sika atau kekeringan pada kelenjar eksokrin merupakan manifestasi utama pada SS.<sup>3</sup> Sebanyak 60% pasien SS mengeluhkan kekeringan yang bersifat sistemik, termasuk kekeringan pada hidung, trakea, dan vagina.<sup>9</sup> Sindrom Sjögren diklasifikasikan sebagai SS primer jika tidak berkaitan dengan penyakit autoimun sistemik, sedangkan SS sekunder jika berkaitan dengan penyakit autoimun sistemik lain misalnya lupus eritematosus sistemik dan artritis rematoid. Berdasarkan manifestasi klinis SS dibagi menjadi glandular dan ekstrasplandular.<sup>10</sup>

## Manifestasi glandular

### *Xerostomia*

*Xerostomia* atau mulut kering merupakan gejala SS yang disebabkan oleh penurunan sekresi saliva.<sup>1</sup> Mulut kering persisten yang dirasakan dapat menyebabkan gangguan fungsional seperti sulit berbicara dan sulit mengunyah. Keluhan ini secara signifikan mengganggu kualitas hidup.<sup>1,9</sup> Berdasarkan pemeriksaan fisik didapatkan mukosa oral yang kering, kemerahan, dan fisura pada lidah disertai keilitis angularis.<sup>1,11</sup> Penurunan fungsi kelenjar saliva diketahui berhubungan dengan meningkatnya risiko karies dentis karena saliva memiliki efek antimikroba.<sup>1</sup>

### *Xerophthalmia*

Gejala mata kering pada SS disebut juga dengan keratokonjungtivitis sika.<sup>1</sup> Keratokonjungtivitis sika disebabkan karena infiltrasi limfosit pada kelenjar lakrimal.<sup>9</sup> Pasien mengeluhkan sensasi seperti ada benda asing pada mata, sensasi

terbakar, dan gatal yang diperberat oleh asap, dan peningkatan sensitivitas terhadap cahaya.<sup>3</sup> Gangguan visus dilaporkan pada keadaan yang memberat.<sup>12</sup> Pada pemeriksaan fisik didapatkan injeksi kornea. Tes Schirmer merupakan pemeriksaan tambahan yang dapat dilakukan dengan meletakkan kertas di kelopak mata bagian bawah selama 5 menit. Jika kertas yang basah <5 mm, diagnosis mata kering dapat dikonfirmasi. Komplikasi yang dapat terjadi berupa ulkus dan perforasi kornea.<sup>9</sup>

### Manifestasi Ekstraglandular

#### Manifestasi Kulit

Keterlibatan kulit merupakan salah satu bentuk manifestasi ekstraglandular yang ditemukan pada hampir 50% pasien SS. Keterlibatan kulit secara umum dapat dibagi menjadi lesi nonvaskular yang terdiri atas xeroderma, *eyelid dermatitis*, dan eritema anulare sedangkan lesi vaskular berupa vaskulitis.<sup>10,13</sup>

#### 1. Xeroderma

*Xeroderma* atau kulit kering merupakan manifestasi kulit yang umum yaitu sekitar 67% pasien SS.<sup>10,14,15</sup> Etiologi xeroderma masih belum diketahui, namun diduga karena infiltrasi limfosit pada kelenjar ektrin dan kelenjar sebacea. Penurunan aktivitas kelenjar ini menyebabkan berkurangnya keringat dan kulit kering.<sup>13,15,16</sup> *Xeroderma* pada umumnya disertai keluhan gatal, terbakar, dan rasa seperti tertusuk. Garukan akibat rasa gatal dapat menyebabkan trauma pada kulit dan selanjutnya dapat terjadi perubahan kulit kronis yang ditandai dengan hiperpigmentasi.<sup>1,13,15</sup> Pada pemeriksaan fisik ditemukan kulit kasar, bersisik halus, dan hilangnya elastisitas kulit (Gambar 1).<sup>10,13</sup> Berdasarkan gambaran histopatologis kulit didapatkan penurunan jumlah kelenjar ektrin, infiltrasi limfosit, dan sel plasma di epitel.<sup>15</sup>



Gambar 1. Xeroderma pada SS (Sumber: dokumen pribadi)

#### 2. *Eyelid dermatitis*

*Eyelid dermatitis* adalah manifestasi kulit yang umum ditemukan pada berbagai penyakit autoimun, namun tidak spesifik untuk SS. *Eyelid dermatitis* ditemukan pada 40–42 % pasien SS.<sup>9</sup> Manifestasi ini disebabkan oleh gesekan atau

garukan berulang pada area periorbita karena sensasi benda asing pada mata kering (Gambar 2).<sup>13,17</sup> Gejala klinis berupa eritematosa dan infiltrasi hingga likenifikasi serta hiperpigmentasi kecoklatan.<sup>13</sup>



**Gambar 2. Eyelid Dermatitis pada SS (Sumber: dokumen pribadi)**

### 3. Eritema anulare

Eritema anulare (EA) adalah manifestasi kulit yang jarang pada SS. Eritema anulare didapatkan pada 9% pasien SS. Eritema anulare dapat mengenai wajah (61% kasus), lengan atas (34% kasus), lengan bawah (16% kasus), dan batang tubuh (12% kasus).<sup>18</sup> Diagnosis EA ditegakkan

secara klinis pada pasien yang dicurigai SS.<sup>14</sup> Pada pemeriksaan fisis tampak bercak eritematosa, dengan tepi meninggi dan bagian sentral yang pucat (Gambar 3).<sup>9,10</sup> Lesi menyembuh tanpa membentuk skar namun dapat menyebabkan hipopigmentasi.<sup>9</sup>



**Gambar 3. Eritema Anulare pada SS (Sumber: Dokumen pribadi)**

### 4. Vaskulitis Kutaneus

Vaskulitis kutaneus merupakan salah satu manifestasi ekstraglandular yang penting pada SS karena berhubungan dengan penyakit lain. Vaskulitis kutaneus ditemukan pada 9% pasien SS primer. Manifestasi klinis vaskulitis kutaneus dapat berupa purpura *palpable* maupun *non-palpable* terutama di tungkai bawah.<sup>9</sup> *Palpable* purpura merupakan bentuk vaskulitis paling sering pada pasien SS diikuti oleh vaskulitis urtikaria sebagai bentuk kedua terbanyak.<sup>5,10</sup> Etiologi vaskulitis pada SS masih belum jelas. Diduga antibodi yang melawan antigen SSA/SSB akan membentuk antibodi-antigen kompleks. Lesi dapat menetap lebih dari 24 jam, terasa seperti terbakar dibandingkan rasa gatal, dan menyembuh dengan hiperpigmentasi.<sup>13,14</sup> Vaskulitis ditegakkan melalui gejala klinis. Biopsi kulit direkomendasikan untuk menyingkirkan diagnosis lain terutama pada pasien dengan lesi atipikal.<sup>18</sup>

### Manifestasi Muskuloskeletal

Poliarthritis sering didapatkan pada pasien SS.<sup>1</sup> Sebanyak 50% pasien SS memiliki keluhan utama nyeri sendi dengan manifestasi bengkak simetris, hilang timbul, serta secara umum mengenai tangan dan kaki. Telaah sistematis oleh Ramos-Casals M dkk. mendapatkan data bahwa sebanyak 12% pasien memiliki keterlibatan lebih dari 5 sendi.<sup>16</sup>

### Manifestasi Saraf

Manifestasi saraf pada SS yang paling sering adalah polineuropati perifer. Mekanisme kerusakan sistem saraf pada SS diduga karena pelepasan sitokin yang menyebabkan gangguan ganglion akar dorsal. Diagnosis ditegakkan berdasarkan pemeriksaan fisik, pemeriksaan konduksi saraf, dan densitas serat saraf intraepidermal pada histopatologis kulit. Neuropati

saraf kranial juga ditemukan pada SS dan dapat menyebabkan *Bell's palsy*, disfungsi vestibular, dan diplopia.<sup>19</sup>

### Manifestasi Paru

Keterlibatan paru pada SS ditandai dengan gejala pernapasan berupa batuk persisten dan/atau dispneu yang disebabkan oleh keringnya mukosa saluran napas atas.<sup>15</sup> Telaah sistemik oleh Ramos-Casals mendapatkan data sebanyak 16% pasien SS dengan manifestasi paru.<sup>12</sup>

### Manifestasi Ginjal

Pada 10% kasus SS didapatkan keterlibatan ginjal. Manifestasi klinis dapat berupa

glomerulonefritis dan nefritis interstitial. Pada pasien didapatkan hipofosfat, hipokalemia, hiperkloremia, dan renal tubular asidosis. Selain itu ditemukan infiltrasi limfosit di jaringan interstitial pada pemeriksaan histopatologis ginjal.<sup>12</sup>

### Manifestasi Gastrointestinal

Keluhan berupa disfagia sering dijumpai pada SS terkait kekeringan daerah mulut dan esofagus. Pasien juga dapat mengeluhkan mual, nyeri epigastrik, dan dispepsia. Penurunan aliran saliva menyebabkan gagalnya pH saliva yang lebih basa untuk menetralkan sekresi asam pada lambung. Hal ini menjadi predisposisi terjadinya refluks gastroesofageal. Secara histopatologis didapatkan infiltrasi limfosit pada mukosa lambung.<sup>12,13</sup>

### Diagnosis

*American College of Rheumatology (ACR)* mengusulkan kriteria baru yang telah diperbaharui pada tahun 2016. Berdasarkan kriteria ini, diagnosis SS ditegakkan jika terpenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi, serta skor  $\geq 4$  berdasarkan kriteria berikut (Tabel 1.).<sup>13,14</sup>

Kriteria inklusi terdiri atas setidaknya 1 gejala mata kering atau mulut kering berdasarkan pertanyaan berikut : 1) Apakah memiliki keluhan mata kering selama  $\geq 3$  bulan? 2) Apakah merasakan sensasi/rasa mengganjal pada mata? 3) Apakah menggunakan suplemen air mata paling tidak 3 kali sehari? 4) Apakah memiliki keluhan mulut kering selama  $\geq 3$  bulan? 5) Apakah banyak minum saat menelan makanan kering? Kriteria eksklusi terdiri atas : riwayat terapi radiasi kepala dan leher, infeksi

hepatitis C yang aktif (dengan PCR positif), *acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)*, sarkoidosis, amiloidosis, penyakit terkait IgG4, *graft versus host disease (GVHD)*.

Kriteria sah untuk diagnosis SS masih diperdebatkan. Banyak pasien yang didiagnosis SS tanpa dilakukan pemeriksaan penunjang yang perlu dilakukan untuk memenuhi kriteria diagnosis tersebut. Kesulitannya antara lain tes yang dilakukan merupakan tindakan invasif sehingga terkadang pasien menolak pemeriksaan.<sup>4</sup> Pada tahun 2017, Billings melaporkan sensitivitas kriteria ACR (91%) lebih tinggi dibandingkan dengan kriteria AECG (89,4%), namun spesifisitas kriteria AECG (89,3%) lebih tinggi dibandingkan dengan kriteria ACR (87,4%).<sup>15</sup>

**Tabel 1. Kriteria Diagnosis Sindrom Sjögren Berdasarkan ACR<sup>14</sup>**

Kriteria	Skor
Biopsi kelenjar saliva minor : sialadenitis limfositik fokal dengan <i>focus score</i> $\geq 1$ fokus/4 mm <sup>2</sup>	3
Serum anti-SSA/Ro dan atau anti-SSB/La positif	3
Skor <i>ocular staining</i> $\geq 5$ pada setidaknya 1 mata	1
Tes Schirmer $\leq 5$ mm/5 menit pada setidaknya 1 mata	1
<i>Unstimulated whole salivary (UWS) flow</i> $\leq 1,5$ ml/15 menit	1

## Tata Laksana

Tata laksana SS dilakukan oleh tim multidisiplin yang terdiri atas berbagai dokter ahli. Tujuan utama tata laksana SS untuk meningkatkan kualitas hidup dengan mengobati gejala kekeringan.<sup>3</sup>

## Tata Laksana Lokal

### a. Xerostomia

#### Nonfarmakologi (LoE 5)

Penting bagi pasien untuk mengenali dan menghindari obat antikolinergik. Terdapat lebih dari 40% medikasi yang memiliki efek antikolinergik, misalnya chlorphenamine, digoksin, furosemid, diazepam, kodein, alprazolam dan lain-lain.<sup>17,18</sup> Penggunaan obat anti kolinergik pada malam hari dapat mengganggu tidur karena rasa kering pada mulut yang membuat pasien minum terus menerus sehingga poliuria dan menyebabkan kelelahan pada pagi hari.<sup>16</sup>

*American Dental Association* merekomendasikan untuk menghindari sukrosa, minuman berkarbonisasi, jus, dan minuman yang mengandung pemanis. Kopi, alkohol, dan nikotin sebaiknya juga dihindari karena dapat meningkatkan risiko karies.<sup>16</sup> Selain itu, hidrasi yang cukup merupakan salah satu cara efektif dalam mencegah kekeringan mulut dan tidak membutuhkan biaya besar. Meminum air dalam jumlah sedikit secara berkala dilaporkan sebagai metode efektif untuk tata laksana *xerostomia*. Pasien juga dapat menggunakan lubrikasi oral dan pelembap bibir untuk mengurangi rasa tidak nyaman.<sup>18</sup>

## Farmakologi

### 1. Fluoride (LoE 2)

Pencegahan karies dentis pada pasien SS merupakan hal yang penting karena tingginya insidensi karies dentis dan penyakit periodontal.<sup>16</sup> *American Dental Association* menyarankan individu yang berisiko tinggi mendapat karies dentis sebaiknya mendapatkan *fluoride varnish* dan gel setiap 3 hingga 6 bulan.<sup>17</sup> *Fluoride* diketahui dapat menghambat metabolisme bakteri, menurunkan ambang batas larutnya enamel terhadap asam sehingga karies dentis tidak mudah terbentuk.<sup>17,18</sup> *Fluoride* diaplikasikan dengan berbagai sediaan bergantung pada keparahan penyakit.<sup>17</sup> *Fluoride* topikal dapat digunakan untuk mencegah karies dentis pada anak-anak dan lansia meskipun efektifitasnya untuk pasien SS masih

sedikit.<sup>18</sup> Penelitian Xin dkk. pada 78 subjek penelitian tahun 2016 melaporkan penggunaan *fluoride varnish* dapat mencegah karies pada SS sebanyak 33,3% berdasarkan perbandingan jumlah karies dalam 24 bulan. Subjek pada grup plasebo memiliki rerata jumlah karies yang lebih tinggi dibandingkan grup *fluoride* namun tidak signifikan secara statistik.<sup>17</sup>

### 2. Antijamur (LoE 5)

Kandidiasis merupakan infeksi jamur yang sering didapatkan pada pasien SS, sehingga infeksi kandida perlu diidentifikasi secara rutin.<sup>29</sup> Perawatan dilakukan dengan menjaga kebersihan oral dan disinfektan gigi palsu secara teratur. Kandidiasis oral dapat diterapi dengan pemberian antijamur topikal seperti nystatin, kotrimazol atau mikonazol dalam sediaan oral, gel, salep, krim selama 14–21 hari. Mikonazol oral gel dapat diberikan 5–10 mL sebanyak 4 kali sehari.<sup>5,28</sup>

### b. Xerophthalmia

#### Nonfarmakologis (LoE 5)

Intervensi nonfarmakologis lini pertama pada tata laksana *xerophthalmia* dapat dilakukan dengan menghindari lingkungan berasap dan berangin, menghindari penggunaan lensa kontak, serta mengurangi konsumsi obat-obatan yang menghambat produksi air mata misalnya diuretik, beta agonis, antidepresan trisiklik, dan antihistamin.<sup>1</sup>

## Farmakologi

### 1. Air mata buatan (LoE 2)

Penggunaan air mata buatan dapat digunakan untuk mengurangi kekeringan mata. Air mata buatan tersedia dalam bentuk tetes mata viskositas tinggi dan gel.<sup>21</sup> Sebaiknya air mata buatan tidak mengandung pengawet.<sup>1,21</sup> Qiu dkk. melakukan penelitian yang membandingkan pemberian air mata buatan dengan oklusi punctum lakrimalis. Dilaporkan bahwa oklusi punctum lakrimalis memberikan efek perbaikan gejala mata kering yang lebih lama.<sup>21</sup>

### 2. Siklosporin (LoE 3)

FDA telah menyetujui siklosporin 0,05% untuk digunakan pada pengobatan keratokonjungtivitis sika.<sup>1</sup> Telah dilakukan penelitian uji klinis pemberian topikal siklosporin A 0,05% pada 26 pasien keratokonjungtivitis sika yang disebabkan oleh SS. Berdasarkan penelitian tersebut dilaporkan bahwa seluruh keluhan subjektif berupa rasa terbakar, tertusuk, nyeri, dan sensitivitas terhadap cahaya serta tanda objektif mengalami

perbaikan yang signifikan secara statistik setelah tindak lanjut 1 minggu dan 1 bulan.<sup>32</sup>

### 3. Pembedahan (LoE 2)

Pilihan terapi dengan pembedahan yang sering digunakan pada pasien SS adalah dengan oklusi punctum lakrimalis. Oklusi punctum lakrimalis dilakukan untuk memblokir drainase air mata agar air mata tetap tinggal pada permukaan okular lebih lama sehingga kelembapannya meningkat.<sup>1,30</sup> Terapi oklusi digunakan pada kasus refrakter.<sup>29</sup> Oklusi dapat bersifat sementara dengan cara memasukkan kolagen atau silikon dan bersifat permanen dengan elektrokauter.<sup>1</sup> Penelitian retrospektif oleh Liu dkk. menunjukkan bahwa terapi kombinasi tetes mata dan oklusi punctum lakrimalis dapat menghasilkan efek sinergi karena peningkatan masa retensi pada permukaan okular.<sup>33</sup>

#### c. Tata Laksana Manifestasi pada Kulit Nonmedikamentosa (LoE 5)

Tata laksana kulit kering pada SS sama dengan tata laksana kulit kering pada kondisi lain. Pasien sebaiknya menggunakan pelembap yang tidak mengandung pewangi sebanyak satu atau dua kali sehari sesaat sesudah mandi ketika kulit masih lembap. Pasien sebaiknya menghindari mandi dengan air panas yang terlalu sering dan lama. Pembersihan kulit menggunakan sabun berpelembap yang tidak mengandung pewangi sangat disarankan.<sup>23,34</sup> Proteksi paling efektif adalah menggunakan pakaian yang melindungi terhadap paparan sinar matahari langsung, misalnya topi, kacamata, *UV-protective lip balm*, dan pakaian berlengan panjang. Penghindaran sinar matahari dengan cara tetap berada di dalam ruangan terutama pada jam 10 pagi hingga jam 2–4 sore.<sup>23</sup>

#### Medikamentosa

##### 1. Kortikosteroid (LoE 3)

Kortikosteroid topikal dapat digunakan untuk mengatasi keluhan pruritus dan pada lesi inflamasi.<sup>20,23</sup> Eritema anulare memberikan respons yang lebih baik pada kortikosteroid oral dibandingkan kortikosteroid topikal. Dosis kortikosteroid oral paling efektif untuk terapi eritema anulare setara dengan 5–15 mg prednisolon per hari. Evaluasi efek topikal kortikosteroid pada EA sulit dinilai karena sebagian besar laporan kasus tidak melaporkan waktu resolusi atau hampir bersamaan dengan resolusi sesuai perjalanan penyakit. Vaskulitis

dapat diterapi dengan kombinasi prednisolon, siklofosamid, dan plasmafairesis.<sup>23</sup>

#### Tata Laksana Sistemik

Indikasi pemberian terapi sistemik adalah gejala yang tidak berespons terhadap terapi lokal dan terdapat keterlibatan organ.<sup>33</sup>

##### 1. Sekretagogum (LoE 2)

Terdapat dua jenis sekretagogum, yaitu golongan pilokarpin dan cevimelin.<sup>19</sup> Keduanya merupakan terapi efektif untuk mata kering yang berat dan diketahui dapat memperbaiki keluhan subjektif dan objektif mata kering.<sup>1,30</sup> Indikasi penggunaan sekretagogum sistemik adalah pada pasien dengan disfungsi salivasi yang tidak mencapai ekskresi salivasi yang cukup dengan stimulasi topikal.<sup>23</sup> Pilokarpin 5 mg diberikan 3 hingga 4 kali sehari. Namun pemberian 4 kali sehari lebih efektif karena durasi aksi pilokarpin yang pendek.<sup>23</sup> Uji klinis pada tahun 2018 oleh Cifuentes, Barrio-Diaz, dan Vera-Kellet memperlihatkan hasil bahwa 72 pasien dengan SS, yang mendapatkan pilokarpin 5 mg, 4 kali sehari selama 12 minggu, terjadi peningkatan lakrimasi secara signifikan dengan efek samping yang paling sering berupa mual.<sup>25</sup>

Cevimelin adalah turunan asetilkolin yang berikatan dengan reseptor M3 pada kelenjar eksokrin dan dapat meningkatkan sekresi kelenjar eksokrin. Cevimelin bekerja secara optimal jika dikonsumsi 3 kali sehari, 30 menit sebelum makan. Efek samping berupa berkeringat, kemerahan, keinginan berkemih, dan rasa tidak nyaman pada pencernaan dapat mengganggu kepatuhan pemakaian.<sup>29</sup>

##### 2. Kortikosteroid (LoE 2)

Kortikosteroid dapat diberikan pada pasien SS dengan manifestasi yang berat pada kulit, paru, ginjal, muskuloskeletal, dan saraf.<sup>1,37</sup> Penggunaan kortikosteroid pada SS dapat memberikan efek samping berupa peningkatan nafsu makan dan berat badan dibandingkan dengan plasebo.<sup>35</sup>

##### 3. Hidroksiklorokuin (LoE 1)

Hidroksiklorokuin (HCQ) diindikasikan pada pasien dengan gejala umum yang kronik seperti artralgia.<sup>4</sup> Berdasarkan *Sjögren's Syndrome Foundation Clinical Practice Guidelines*, HCQ dengan dosis 200 – 400 mg/hari direkomendasikan sebagai terapi lini pertama nyeri muskuloskeletal pada SS. Pada tahun 2017, Wang dkk. melaporkan

bahwa tidak ada perbedaan gejala mulut kering dan mata kering yang signifikan pada pasien SS yang diberikan HCQ dan plasebo. Namun, efektivitas HCQ lebih superior dibandingkan plasebo pada tata laksana nyeri.<sup>27</sup>

#### 4. Metotreksat (LoE 3)

Metotreksat, selain efektif pada tata laksana pasien dengan artritis reumatoid, dapat juga digunakan sebagai terapi artritis pada SS.<sup>4</sup> Metotreksat diindikasikan pada pasien dengan gejala umum kronik dan insufisiensi efek terhadap HCQ.<sup>4</sup>

#### 5. Vitamin D (LoE 5)

Fungsi proteksi vitamin D pada penyakit autoimun masih kontroversial. Bentuk aktif vitamin D, yaitu 1,25(OH)2D diduga berperan mensupresi limfosit Th17 yang diketahui berkaitan dengan patogenesis penyakit autoimun.<sup>28</sup> Kadar vitamin D yang rendah juga dilaporkan berperan dalam timbulnya manifestasi ekstraseluler pada SS yaitu neuropati perifer.<sup>27</sup> Penelitian oleh Erten tahun 2014 pada 107 pasien SS didapatkan kadar plasma vitamin D yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan subjek sehat.<sup>29</sup>

#### 6. Obat Biologis (LoE 2)

Pasien SS yang resisten terhadap terapi konvensional dan terbukti memiliki gangguan organ misalnya hati dan ginjal merupakan indikasi untuk diberikan terapi obat biologis.<sup>4</sup> Rituximab merupakan anti auto-antibodi CD20+ yang efektif untuk penyakit autoimun.<sup>4</sup> Penelitian oleh Bowman dkk. melaporkan bahwa Rituximab tidak signifikan memperbaiki gejala mulut kering dibandingkan dengan plasebo.<sup>30</sup> Sedangkan Gottenberg dkk. melaporkan bahwa rituximab mempunyai efektivitas dan toleransi yang baik pada pasien SS dengan keterlibatan sistemik.<sup>31</sup> Abatacept adalah obat biologis yang mengikat molekul kostimulator CD80 dan CD86 pada APC. Berdasarkan penelitian oleh Tsuboi dkk. didapatkan bahwa abatacept memperbaiki mulut kering dan mata kering dalam 24 minggu, namun tidak memberikan efek pada penurunan titer antibodi anti-SSA.<sup>32</sup>

### Tindak Lanjut Tata laksana

*The European League Against Rheumatism* (EULAR) merupakan organisasi yang membuat indeks untuk menindaklanjuti tata laksana SS. *EULAR Sjögren Syndrome Patients Reported Index* (ESSPRI) untuk menilai gejala kekeringan,

kelelahan, dan nyeri muskuloskeletal, sedangkan manifestasi sistemik pada SS dinilai menggunakan *EULAR Sjögren Syndrome Disease Activity Index* (ESSDAI).<sup>33</sup>

### Penutup

Tata laksana SS membutuhkan kerjasama multidisiplin yang bertujuan untuk mengurangi gejala, meningkatkan kualitas hidup, serta mengenali komplikasi yang dapat terjadi. Berbagai tata laksana pada SS menunjukkan keberhasilan yang beragam. Oleh karena itu, dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mengevaluasi efektivitas terapi lokal dan sistemik supaya mendapatkan bukti berbasis medis yang kuat.

### Daftar Pustaka

1. Illei G, Danielides S. Sjögren's syndrome. In: Goldsmith LA, Kats SI, Giichrest BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill. 2012: p.1976-85.
2. 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*. 2014;0:1-7.
3. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The diagnosis and treatment of sjögren's syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114:354-61.
4. Both T, Dalm VA, Hagen PM, Daele PL. Reviewing primary sjögren's syndrome-beyond the dryness-From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci*. 2017;14(3):191-200.
5. Vivino FB, Carsons SE, Foulks G, Daniels TE, Parke A, Brennan MT, et al. New treatment guidelines for sjögren's disease. *Rheum Dis Clin N Am*. 2016;42:531-51.
6. Nair JJ, Singh TP. Sjögren's syndrome: review of the aetiology, pathophysiology & potential therapeutic interventions. *J Clin Exp Dent*. 2017;9(4):e584-9.
7. Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, et al. The 2011 Oxford CEBM levels of evidence (introductory document). Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. [cited 2021 Jan 2]. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>
8. Generali E, Costanzo A, Mainetti C, Selmi C. Cutaneous and mucosal manifestations of



- sjögren's syndrome. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2017;53:357–70.
9. Priori R, Minniti A, Picarelli G, Valesini G. Extraglandular involvement in sjögren's syndrome. In : Roccatello D, Emmi L. *Connective tissue disease.* Cham: Springer. 2016. p.319-32
  10. Vivino FB. Sjögren's syndrome-clinical aspects. *Clin Immunol.* 2017;182:48-54.
  11. Baldhini C, Bernacchi E, Talarico R, Bombardieri S. Skin manifestations and sjögren's syndrome. In: Matucci-Cerinic M, Furst D, Fiorentino D. *Skin manifestations in rheumatic disease.* 1<sup>st</sup> ed. New York: Springer-Verlag. 2014: p.207–17
  12. Ramos-Casals M, Brito-Zero P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dorner T. Characterization of systemic disease in primary sjögren's syndrome EULAR-SS task force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatol.* 2015;54:2230-8.
  13. Yuliasih. *Sindrom Sjögren.* Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyahadi B, Syam AF, editor. *Buku ajar ilmu penyakit dalam.* 6th ed. Jakarta: Interna publishing. 2016: p.2514-8
  14. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM. 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):35-45.
  15. Billings M, Amin Hadavand M, Alevizos I. Comparative analysis of the 2016 ACR-EULAR and the 2002 AECG classification criteria for sjögren's syndrome: findings from the NIH cohort. *Oral Dis.* 2018;24(1-2):184-190
  16. Fox RI, Fox CM. Therapy of oral and cutaneous dryness manifestations in sjögren's syndrome. In : Ramos-Casals M, Stone JH, Moutsopoulos HM. *Sjögren syndrome diagnosis and therapeutics.* London: Springer. 2012:p517-45
  17. Xin W, Leung KC, Lo EC, Mok MY, Leung MH. A randomized, double-blind, placebocontrolled clinical trial of fluoride varnish in preventing dental caries of sjögren's syndrome patients. *BMC Oral Health.* 2016;16(1):102.
  18. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Professionally applied topical fluoride evidence-based clinical recommendations. *JADA.* 2016;137:1151-9.
  19. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16047.
  20. Del Papa N, Vitali C. Management of primary sjögren's syndrome-recent developments and new classification criteria. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018;10(2):39-54.
  21. Qiu W, Liu Z, Ao M, Li X, Wang W. Punctal plugs versus artificial tears for treating primary sjögren's syndrome with keratoconjunctivitis SICCA: a comparative observation of their effects on visual function. *Rheumatol Int.* 2013;33(10):2543-8.
  22. Yoshida A, Deveci H, Kobak S. The efficacy of topical 0.05 % cyclosporine A in patients with dry eye disease associated with sjögren's syndrome. *Int Ophthalmol.* 2014;34(5):1043-8.
  23. Liu Y, Hirayama M, Cui X, Connell S, Kawakita T, Tsubota K. Effectiveness of autologous serum eye drops combined with punctal plugs for the treatment of sjögren syndrome-related dry eye. *Cornea.* 2015;34(10):1214-20.
  24. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X, Tzioufas AG. Topical and systemic medications for the treatment of primary sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(7):399-411.
  25. Cifuentes M, Del Barrio-Díaz P, Vera-Kellet C. Pilocarpine and artificial saliva for the treatment of xerostomia and xerophthalmia in sjögren syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2018;179(5):1056-61.
  26. Chen X, Wu H, Wei W. Advances in the diagnosis and treatment of sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2018;37(7):1743-9.
  27. Wang SQ, Zhang LW, Wei P, Hua H. Is hydroxychloroquine effective in treating primary sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):186.
  28. Garcia-Carrasco M, Jimenez-Herrera EA, Galvez-Romero JL, Lara LV, Mendoza-Pinto C, Morales I, et al. Vitamin D and sjögren syndrome. *Autoimmun Rev.* 2017;16(6):587-93.
  29. Erten S, Sahin A, Altunoglu A, Gemcioglu E, Koca C. Comparison of plasma vitamin D levels in patients with sjögren's syndrome and

- healthy subjects. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(1):70-5.
30. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, Ng WF, Pease CT. Randomized controlled trial of Rituximab and cost-effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jul;69(7):1440-1450
  31. Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C, Combe B, Hachulla E, Meyer O. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary sjögren's syndrome: results in 78 patients of the autoimmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(6):1026-31.
  32. Tsuboi H, Matsumoto I, Hagiwara S, Hirota T, Takahashi H, Ebe H, et al. Efficacy and safety of abatacept for patients with sjögren's syndrome associated with rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis with orencia trial toward sjögren's syndrome endocrinopathy (ROSE) trial-an open-label, one-year, prospective study-Interim analysis of 32 patients for 24 weeks. *Mod Rheumatol.* 2015;25(2):187-93.
  33. Seror R, Theander E, Bootsma H, Bowman SJ, Tzioufas A, Gottenberg JE, et al. Outcome measures for primary sjögren syndrome: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2014;51:51-6.