

# Efek Obat Imunosupresan Pada Pasien Autoimun dengan COVID-19: *a Scoping Review of The Clinical Evidence*

Oki Nugraha Putra<sup>1\*</sup>, Mia Arum Anggraini<sup>1</sup>, Hardiyono<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hang Tuah, Surabaya, Indonesia

\*Corresponding Author. E-mail: oki.nugraha@hangtuah.ac.id

## ABSTRACT

*Background: The main modality in autoimmune disease is a long-term immunosuppressant treatment aiming to control disease progression and increase patient life expectancy. Aim: This scoping review aims to evaluate the effect of immunosuppressant treatment in autoimmune patients with COVID-19 on clinical outcomes and disease progression. Method: This scoping review was conducted following the PRISMA extension for scoping review (PRISMA-ScR) guidelines. The Pubmed and Science Direct databases are used to find articles that match the study objectives published between 2020 and March 2021. Results: Thirteen english articles met the inclusion criteria, and all of them were classified as observational studies. Most immunosuppressant treatments are the disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) and glucocorticoids. The highest number of autoimmune patients with rheumatoid arthritis (RA) was 43.4%, systemic lupus erythematosus (SLE) 13.6%, and others was 43%. Autoimmune patients with COVID-19 taking immunosuppressant medications, particularly glucocorticoids, significantly increased the risk of hospitalization and the use of ventilators. However, there was no mention of the dosage and duration of immunosuppressant therapy in most of the studies. In general, the use of immunosuppressant drugs was not associated with an increased risk of COVID-19 infection and mortality compared with the general population. Increasing age and comorbidities were associated with poor clinical outcomes. Conclusion: Autoimmune patients with COVID-19 who are taking immunosuppressant therapy particularly glucocorticoid exacerbate clinical outcomes. Periodic clinical monitoring and appropriate pharmacological interventions are required in autoimmune patients with COVID-19 to improve clinical outcomes and prevent death.*

*Keywords: Autoimmune, COVID-19, Immunosuppressant, Clinical outcome*

## ABSTRAK

Latar belakang: Modalitas utama pada penyakit autoimun adalah pengobatan imunosupresan jangka panjang yang bertujuan untuk mengontrol progresifitas penyakit dan meningkatkan harapan hidup pasien. Sejumlah studi melaporkan pasien autoimun yang menggunakan obat imunosupresan dapat memperburuk kondisi penyakit COVID-19. Tujuan: Tujuan dari review ini ialah untuk mengevaluasi efek pengobatan imunosupresan pada pasien autoimun dengan kondisi COVID-19 terhadap luaran klinis dan progresifitas penyakit. Metode: review ini dilakukan menggunakan scoping review mengikuti pedoman PRISMA extension for scoping review (PRISMA-ScR). Database pada Pubmed dan Science Direct digunakan untuk mencari artikel yang terpublikasi pada tahun 2020 hingga Maret 2021 yang sesuai dengan tujuan penelitian. Hasil: didapatkan 13 artikel berbahasa inggris yang memenuhi kriteria inklusi dan semuanya tergolong dalam studi observasional. Pengobatan imunosupresan terbanyak yakni golongan disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) dan glukokortikoid. Didapatkan jumlah terbanyak pasien autoimun dengan rheumatoid arthritis (RA) sebesar 43.4% (16.847/38.767), systemic lupus erythematosus (SLE) 13.6% (5.270/38.767) dan jenis lainnya sebesar 43% (16.650/38.767). Pasien autoimun dengan COVID-19 yang menggunakan pengobatan imunosupresan, khususnya glukokortikoid secara signifikan meningkatkan waktu rawat inap di rumah sakit serta meningkatkan penggunaan ventilator meskipun tidak disebutkan dosis dan lama penggunaan obat autoimun pada sebagian besar studi. Secara umum, penggunaan obat imunosupresan tidak dikaitkan dengan meningkatnya risiko infeksi COVID-19 dan tidak berhubungan dengan mortalitas dibandingkan populasi umum. Bertambahnya usia dan adanya penyakit komorbid meningkatkan risiko perburukan prognosis. Kesimpulan: pasien autoimun dengan COVID-19 yang menggunakan pengobatan imunosupresan khususnya glukokortikoid memperburuk luaran klinis. Diperlukan suatu pemantauan klinis secara berkala dan intervensi farmakologi yang sesuai pada pasien autoimun dengan COVID-19 untuk memperbaiki luaran klinis dan mencegah kematian.

Kata Kunci: Autoimun, COVID-19, Imunosupresan, Luaran Klinis

*Submitted: July 9<sup>th</sup> 2021 | Accepted: November 18<sup>th</sup> 2021 | Published: December 31<sup>st</sup> 2021*

## Pendahuluan

Infeksi yang diakibatkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2 (SARS-CoV-2) menyebabkan penyakit *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) dengan

gejala batuk kering, demam, dispnea, kelelahan, dan limfopenia, yang dapat dipersulit oleh adanya pneumonia yang menyebabkan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) [1]. Badai sitokin juga sering ditemukan pada pasien COVID-19

dengan gejala berat yang dapat berujung pada kegagalan multi organ dan kematian [2]. Data per April 2021, kasus konfirmasi positif COVID-19 di Indonesia berjumlah lebih dari 1.600.000 kasus dengan angka kematian sebesar 44.549 kasus [3]. Kasus kematian tertinggi pada pasien COVID-19 telah dilaporkan pada pasien lanjut usia dan dengan penyakit komorbid, khususnya penyakit kardiovaskular, penyakit pernapasan kronik, diabetes, hipertensi, dan kanker [4]. Lebih lanjut, perburukan gejala dan angka kematian yang tinggi juga ditemukan pada pasien dengan penyakit autoimun khususnya yang menggunakan terapi immunosupresan [5].

Sejak merebaknya pandemi COVID-19, kekhawatiran terus meningkat terkait risiko infeksi SARS-CoV-2 dan komplikasinya diantara pasien dengan penyakit autoimun. Risiko tersebut tidak hanya diakibatkan oleh kondisi penyakit dasarnya, melainkan juga akibat penggunaan obat immunosupresan jangka panjang. Pada pasien autoimun, terapi immunosupresan memiliki peranan penting untuk memodulasi respon imun yang berlebihan sehingga dapat menghambat perburukan penyakit, meningkatkan harapan hidup, dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Meskipun demikian, terapi immunosupresan telah dilaporkan dapat mengakibatkan komplikasi yang berat yaitu pneumonia [6]. Obat yang bekerja dengan memodulasi sistem imun, yaitu klorokuin dan hidrosiklorokuin telah digunakan sejak lama dalam tatalaksana penyakit autoimun dan juga telah digunakan untuk terapi COVID-19 [7], sebelum akhirnya pada bulan November 2020, BPOM secara resmi menarik ijin darurat kedua obat tersebut untuk terapi COVID-19. Hidrosiklorokuin masih boleh digunakan untuk terapi autoimun, sementara klorokuin sudah tidak lagi diijinkan untuk digunakan pada penyakit autoimun terkait efek samping pada gangguan irama jantung yang dapat berakibat fatal [8].

Terapi immunosupresan yang meliputi glukokortikoid serta *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug* (DMARD) merupakan terapi yang banyak digunakan pada pasien rematik autoimun. Pemilihan terapi disesuaikan dengan jenis penyakit, kondisi klinis pasien serta ada tidaknya penyakit komorbid [9]. Berbagai pedoman dari sejumlah masyarakat ilmiah telah diterbitkan terkait rekomendasi pada pasien penyakit rematik atau autoimun dengan COVID-19. Risiko perburukan penyakit pada pasien autoimun dengan COVID-19 dikaitkan dengan usia dan adanya penyakit komorbid seperti halnya pada populasi umum [10]. Namun komorbid lebih sering ditemukan pada pasien autoimun baik diakibatkan oleh penyakit dasarnya maupun akibat komplikasi immunosupresan [11]. Oleh karena itu, diperlukan suatu pemahaman yang baik apakah penyakit dasar atau terapi autoimun yang menjadi faktor risiko pasien autoimun lebih rentan terkena infeksi dan perburukan luaran klinis.

Studi meta-analisis dari sejumlah studi observasional melaporkan kondisi klinis dan prognosis yang buruk pada pasien COVID-19 dengan penyakit rematik autoimun [12]. Meskipun demikian, studi tersebut memiliki beberapa keterbatasan mulai dari jumlah sampel yang sedikit, metodologi penelitian yang relatif heterogen, dan beberapa variabel perancu (*co-founding variable*) tidak dilakukan analisis, sehingga hasil yang didapatkan belum dapat digeneralisasikan ke populasi pasien rematik autoimun secara umum. Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dilakukan suatu *scoping review* pada sejumlah studi yang mengkaji dampak pengobatan immunosupresan terhadap luaran klinis dan progresifitas penyakit pada pasien COVID-19 dengan rematik autoimun.

## Metode Penelitian

Metode yang digunakan pada review article ini ialah *scoping review* dengan mengikuti pedoman PRISMA *extension for scoping review* (PRISMA-ScR) [13].

### Strategi Pencarian

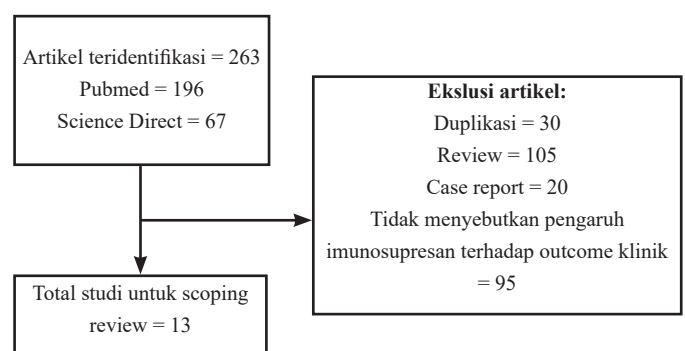
Dalam membuat *scoping review* ini, digunakan data sekunder yang diambil dari literatur primer yaitu jurnal atau artikel yang telah terpublikasi pada Pubmed dan Science Direct yang sesuai dengan tujuan penelitian. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian literatur yaitu *autoimmune, autoimmune disease, rheumatic disease, COVID-19, SARS-CoV-2, clinical outcome, immunosuppressant, hospitalization, dan mortality*. Operator Boolean dengan “OR” dan “AND” digunakan untuk mengombinasikan kata kunci agar hasil pencarian yang didapatkan lebih spesifik.

### Kriteria Inklusi dan Ekskusi

Kriteria inklusi untuk menyusun *review* ini ialah (a) artikel ditulis dalam Bahasa Inggris, (b) artikel yang dipilih ialah *original article* dengan desain penelitian Cohort, *Cross-sectional*, dan *Case Control* (c) jurnal diterbitkan pada tahun 2020 hingga Februari 2021, (d) berisikan pengaruh obat immunosupresan terhadap luaran klinis dan progresifitas pasien autoimun dengan COVID-19. Kriteria ekskusi ialah (a) artikel hanya berbentuk abstrak saja, (b) artikel dalam bentuk review, letter to editor, dan case report. Artikel dalam bentuk full-text akan dirangkum dan dilakukan *review* untuk menilai apakah artikel memenuhi kriteria inklusi.

### Ekstraksi Data dan Analisis

Setiap studi yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan pendataan yang meliputi nama penulis, tahun terbit, jenis studi, jumlah sampel, karakteristik pasien, dan ringkasan hasil. Dikarenakan heterogenitas hasil studi, hasil dari *scoping review* disajikan dalam bentuk sintesis narasi. *Scoping review* bertujuan untuk mengidentifikasi sejumlah bukti klinik (*clinical evidence*) dan karakteristik dari hasil studi, sehingga tidak diperlukan penilaian kualitas artikel seperti halnya pada *systematic review*.



Gambar 1. Proses pencarian literatur

## Hasil dan Pembahasan

Diperoleh 13 artikel yang memenuhi kriteria inklusi sesuai skema penelusuran seperti pada Gambar 1. Ringkasan hasil karakteristik dari ketigabelas artikel ditunjukkan pada Tabel 1. Total jumlah pasien autoimun dari ketigabelas studi tersebut ialah sebesar 38.767. Keseluruhan artikel yang didapatkan merupakan studi observasional dengan desain prospektif maupun retrospektif.

Tabel 1. Ringkasan Karakteristik Studi

No	Nama Penulis & Tahun	Desain Studi	Jumlah Pasien	Karakteristik Pasien	Terapi Autoimun	Ringkasan
1	Pablos <i>et al.</i> , 2020 [14]	Retrospektif	26.131 pasien penyakit rematik dengan COVID-19. - RA: 10.927 - SLE: 2.253 - Lain-lain:12.951	Usia rata-rata: 65 tahun Laki-laki: 11.531 (44%) Perempuan: 14.600 (56%)	csDMARD: 7558 tsDMARD/ bDMARD: 5802	Secara keseluruhan, pasien dengan penyakit rematik meningkatkan prevalensi COVID-19 dengan PCR positif sebesar 1,32 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum (0,76% vs 0,58%), p-value < 0,0001. Meskipun demikian, penyakit artritis inflamasi tidak berhubungan dengan peningkatan risiko infeksi COVID-19
2	Núñez <i>et al.</i> , 2020 [15]	Prospektif	123 pasien (yang dirawat di rumah sakit dan yang tidak dirawat inap). - RA: 50 - SLE: 8 - Lain-lain:65	Usia >16 tahun (usia rata-rata 59,88 tahun) Perempuan: 86 (69,92%) <u>Penyakit komorbid :</u> Hipertensi:40 (32,52%) Dislipidemia: 27 (21,95%) Depresi: 9 pasien (7,32%) Diabetes melitus: 17 (13,82%) Penyakit jantung:15 (12,20%) Penyakit paru (COPD): 19 (15,45%)	NSAID: 30(24,39%) Glukokortikoid: 61 (49,59%) csDMARDs:104 Ts/bDMARDs: 26 (21,14%).	Sebanyak 54 (43,9%) pasien harus dirawat di rumah sakit terkait COVID-19. Kondisi penyakit autoimun (OR: 3,55 ; p value = 0,01), dan usia yang lebih tua (OR: 1,08 ; p value = 0,00) secara signifikan merupakan faktor risiko untuk perawatan di rumah sakit. Penggunaan glukokortikoid bukan merupakan faktor risiko perawatan di rumah sakit. Sebanyak 12 pasien meninggal (22%) dengan usia rata-rata 81 (76,5-87) tahun.
3	Zhong <i>et al.</i> , 2020 [16]	Multicentre retrospektif	6.228 pasien autoimun - RA : 2.766 - SLE: 1.964 - Lain-lain:1.498	Usia rata-rata: 45,9 tahun Pria : 811 (13,0%) Perempuan : 5.417 (87%)	Kortikosteroid: 1193 (51,7%) Hidroksiklorokuin: 616 (26,7%) Leflunomide: 967 (41,9%) Tidak diketahui: 3919	Sebanyak 27 (0,43%) pasien rematik autoimun terinfeksi COVID-19. Pasien autoimun yang menggunakan hidroksiklorokuin memiliki risiko COVID-19 lebih rendah dibandingkan yang menggunakan DMARD [OR: 0,09 (95% CI 0,01–0,94); p value = 0,044]. Usia yang lebih tua juga meningkatkan risiko COVID-19 [OR: 1,04 (95% CI 1,01 – 1,06); p value = 0,0081
4	Ferri <i>et al.</i> , 2020 [17]	Multicenter cohort	1.641 pasien - RA: 695 - Sistemik sclerosis: 438 - SLE: 76 - Lain-lain:432	Usia rata-rata 60 tahun Perempuan: 1256 (76,5%) Laki-laki: 385 (23,5%)	Steroid: 57% csDMARD: 62% bDMARD: 53% tsDMARD: 4% Lain-lain:30%	Prevalensi terinfeksi COVID-19 lebih tinggi pada pasien penyakit autoimun (25/1641, 1,5%) dibandingkan dengan populasi umum orang italia (349/100.000, 0,34%), OR 4,42, CI 95% 2,93-6,65, p-value=0,000.
5	Jung <i>et al.</i> , 2020 [18]	Retrospektif cohort	2.066 pasien dengan penyakit RA dan SLE. - RA: 1877 - SLE: 299	Pasien dengan terapi HCQ: 649 pasien (31,4%). Pasien tidak dengan terapi hidroksiklorokuin: 1.417 pasien (68,6%). Usia rata-rata 59,56 tahun Laki-laki: 574 pasien (27,78%) Perempuan: 1.492 pasien (72,22%). Penyakit komorbid: Hipertensi: 1089 (52,71%) Gagal jantung kongestif: 312 (15,10%) Penyakit paru: 1.051 (50,87%) Diabetes: 634 pasien (30,69%)	Kortikosteroid: 1891 (91,53%) Hidroksiklorokuin: 978 (47,34%) Metotreksat: 971 (47,0%)	Penggunaan hidroksiklorokuin dengan dosis 200-400 mg/hari pada pasien dengan penyakit autoimun tidak mencegah risiko infeksi COVID-19. Tidak ada perbedaan tingkat terinfeksi COVID-19 antara pasien autoimun yang menggunakan hidroksiklorokuin (2,3%) dengan pasien bukan pengguna hidroksiklorokuin (2,2%). Hasil multivariat analisis, tidak ditemukan adanya hubungan antara kelompok penggunaan maupun bukan pengguna hidroksiklorokuin terhadap insiden COVID-19 (p-value > 0.05).
6	Emmi <i>et al.</i> , 2020 [19]	Cross-sectional	458 pasien - SLE: 117 (25,6%) - RA: 24 (5,2%) - Spondyloarthritis: 40 (8,7%).	Usia rata-rata: 56 tahun Perempuan: 339 (74%) Laki-laki: 119 (26%)	Kortikosteroid: 254 (55,5%) DMARD: 201 (43,9%) bDMARD: 189 (41,2%) Ivlg: 41 (9,0%)	Tidak ditemukan perbedaan signifikan prevalensi SARS-CoV-2 antara pasien dengan penyakit autoimun (0,22%) (95% CI 0,01– 1,21%) dan pasien tanpa penyakit autoimun (0,20%) (95% CI 0,20–0,21%), p-value=0.597
7	Zen <i>et al.</i> , 2020 [20]	Cross-sectional	916 pasien - SLE: 397 - RA: 111 - Lain-lain:408	Usia rata-rata: 53,6 tahun Perempuan: 720 pasien Laki-laki: 196 pasien	Klorokuin/ hidroksiklorokuin: 336 (36,6%) Metotreksat: 139(15,1%) Mycophenolate: 181 (19%) Prednison > 7,5 mg/hari: 91 (9,9%).	Sebanyak 148 pasien merasakan setidaknya satu gejala COVID-19. Enam puluh lima dari 148 pasien tersebut menjalani uji swab nasofaring dan didapatkan 2 pasien (0,21%) dengan hasil positif. Tidak ada perbedaan dibandingkan dengan populasi umum di wilayah Veneto.

No	Nama Penulis & Tahun	Desain Studi	Jumlah Pasien	Karakteristik Pasien	Terapi Autoimun	Ringkasan
8	Montero <i>et al.</i> , 2020 [21]	Retrospektif	62 pasien - 42 pasien dirawat di rumah sakit, 20 pasien dirawat jalan - RA: 20 - SLE: 9 - Lain-lain: 33	Usia rata-rata 60,9 tahun Laki-laki: 26 (42%) Perempuan: 34 (58%) Penyakit komorbid: Obesitas: 20 (33%) Diabetes mellitus: 12 (20%) Hipertensi: 27 (45%) Penyakit kardiovaskular: 31 (52%) Penyakit paru: 14 (23%)	Glukokortikoid (>5 mg/hari): 27 (44%) Hidroksiklorokuin: 9 (14%) Methotrexate: 12 (19%) Anti-TNF: 12 (19%)	Penyakit paru bawaan (OR 27,4), penggunaan glukokortikoid >5 mg/hari (OR 9,95), dan jenis kelamin laki-laki (OR 8,63) secara signifikan (p-value < 0,05) dikaitkan dengan tingkat keparahan COVID-19 yang lebih tinggi yang memerlukan perawatan di rumah sakit.  Pasien autoimun dengan COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, secara signifikan lebih banyak yang terkena pneumonia (87%) dibandingkan yang tidak dirawat di rumah sakit (6%), p-value < 0,05.  Tidak ditemukan perbedaan tingkat kematian antara kedua kelompok tersebut, p-value > 0,05.
9	Gianfrancesco <i>et al.</i> , 2020 [22]	Retrospektif	600 pasien autoimun dengan COVID-19 - RA: 230 (38%) - SLE: 85 (14%) - Lain-lain: 285	Median usia: 56 (45-67) Perempuan: 423 (71%) Laki-laki: 177 (29%) Penyakit komorbid: Hipertensi: 199 (33%) Penyakit paru: 127 (21%) Diabetes: 69 (12%) Penyakit kardiovaskular: 63 (11%) Penyakit ginjal kronis 40 (7%).	Tidak menggunakan DMARD: 97(16%) Antimalarial dengan atau tanpa DMARD: 130 (22%) Tidak menggunakan glukokortikoid: 403 (68%) Prednison 1-9 mg/hari: 175 (21) Prednison: > 10 mg/hari: 277 (46%)	Pasien yang dirawat di rumah sakit berjumlah 277, sedangkan yang tidak dirawat di rumah sakit berjumlah 323. Penggunaan glukokortikoid ( $\geq 10$ mg/hari) secara signifikan (OR 2,05) dikaitkan dengan risiko rawat inap yang lebih tinggi. Pemakaian anti-TNF dikaitkan dengan penurunan risiko perawatan di rumah sakit (OR 0.40). Penggunaan terapi NSAID maupun DMARD (hidroksiklorokuin) tidak dikaitkan dengan peningkatan rawat inap di rumah sakit. Sebanyak 55 pasien (9%) dilaporkan meninggal.
10	Ye <i>et al.</i> , 2020 [23]	Retrospektif	21 pasien rematik autoimun dengan COVID-19. - RA: 8 - SLE: 4 - Lain-lain: 9	Usia rata-rata: >40 tahun (90%) Perempuan (81%) Penyakit komorbid: Hipertensi: 7 (33,3%)	Glukokortikoid: 6 (29%) Hidroksiklorokuin: 5 (24%)	Pasien COVID-19 dengan autoimun meningkatkan lama rawat inap di rumah sakit dibandingkan tanpa penyakit autoimun. Pada pasien dengan penyakit autoimun menunjukkan bahwa terjadi kejadian gagal nafas lebih sering dibandingkan dengan pasien tanpa penyakit autoimun (38% vs 10%, p-value = <0,001). Tidak ada perbedaan signifikan dalam kejadian mortalitas antara pasien autoimun dengan pasien tanpa penyakit autoimun (9,52% vs 9,54% ; p value = >0,99).
11	D'Silva <i>et al.</i> , 2020 [24]	Comparative cohort	52 pasien autoimun dengan COVID-19 dan 104 pasien non-rematik (pembanding). - RA: 19 - SLE: 10 - Lain-lain: 23	Usia rata-rata: 62,5 tahun Perempuan: 36 (69%) Laki-laki: 16 (31%) Penyakit komorbid : Hipertensi: 34 (65%) Diabetes: 13 (25%) Penyakit arteri Koroner: 12 (23%) Penyakit: 21 (40%).	Hidroksiklorokuin: 9(17%) bDMARDs: 16(31%) cs DMARDs: 16(31%) Glukokortikoid oral: 19(37%)	Pasien dengan penyakit autoimun membutuhkan perawatan intensif dan ventilasi yang lebih sering (48%) (OR: 3,22 (95% CI 1,16–8,92), p value = 0,02) dibandingkan dengan pasien non-autoimun (18%). Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kejadian mortalitas pada pasien dengan penyakit autoimun (6%) dan pasien tanpa penyakit autoimun (4%).
12	Serling-Boyd <i>et al.</i> , 2020 [25]	Cohort	143 pasien penyakit autoimun dengan COVID-19 dan 688 pasien non-autoimun (pembanding). - RA: 44 (31%) - SLE: 27 (19%) - Lain-lain: 72	Pasien penyakit autoimun: Usia rata-rata: 60 tahun Perempuan: 108 (76%) Penyakit komorbid: Hipertensi: 77 (54%) Diabetes: 30 (21%) Penyakit arteri koroner: 25 (17%) Gagal jantung 16 pasien (11%) Asma: 20 (14%) Penyakit ginjal kronis: 26 (18%)	bDMARDs: 41 (29%) cs DMARDs: 44 (31%) Hidroksiklorokuin: 30 (21%) Oral glukokortikoid: 51 (36%)	Terjadi peningkatan lebih tinggi penggunaan <i>mechanical ventilation</i> pada pasien dengan penyakit autoimun (15%), dibandingkan dengan pasien non-rematik (9%), (HR: 1,75, 95% CI: 1,12–2,74), meskipun tidak signifikan  Tidak ada perbedaan signifikan antara pasien dengan penyakit autoimun dan pembanding (non-rematik) dalam hal risiko rawat inap (41% vs 43%) (HR: 0,87, 95% CI: 0,68–1,11), risiko masuk unit perawatan intensif (20% vs 14%) (HR: 1,27, 95% CI: 0,86–1,86), dan kematian (8% vs 7%) (HR: 1,02, 95% CI: 0,53–1,95).



No	Nama Penulis & Tahun	Desain Studi	Jumlah Pasien	Karakteristik Pasien	Terapi Autoimun	Ringkasan
13	Santos <i>et al.</i> , 2020 [26]	Prospektif	38 pasien autoimun COVID-19 - RA: 16 - PMR: 8 - SLE: 5 - Lain-lain: 9	Pasien sembuh: usia = 75,1 tahun ; Laki-laki: 39% Pasien yang meninggal dunia: 78,4 tahun; laki-laki: 70% Penyakit komorbid: Hipertensi arteri: 23 Diabetes: 14 Hiperurisemia: 8Dislipidemia: 21	csDMARDs: 17 Metotreksat: 14 Hidroksi- klorkuin: 7 Glukokortikoid: 22	Berdasarkan uji analisis multivariat menunjukkan bahwa aktivitas penyakit rematik autoimun, dislipidemia, penyakit kardiovaskular, dan penyakit paru interstitial secara signifikan terkait dengan kematian pasien (p-value < 0,05).

## Catatan:

RA: rheumatoid arthritis; SLE: systemic lupus erythematosus; DMARD: disease modifying anti-rheumatic drugs; csDMARD: conventional synthetic DMARD; bDMARD: biologics DMARD; tsDMARD: targeted synthetic DMARD; NSAID: non steroid anti-inflammatory drug; HCQ: hydroxychloroquine; IVIg: intravenous immunoglobulin.

Penyakit autoimun ialah penyakit yang ditandai dengan hiperaktivitas sistem imun manusia yang menyerang berbagai organ tubuh sehingga menimbulkan berbagai manifestasi klinis. Penyakit autoimun yang paling banyak dijumpai yaitu rheumatoid arthritis (RA) dan systemic lupus erythematosus (SLE). Rheumatoid arthritis ditandai dengan inflamasi kronis yang dapat mengakibatkan kerusakan sendi yang permanen, sedangkan SLE merupakan bentuk autoimun sistemik yang dapat menyerang berbagai sistem tubuh [27]. Survei dari Global Rheumatology Alliance menyatakan bahwa dari 874 pasien rematik autoimun, 337 (38,5%) merupakan pasien dengan rheumatoid arthritis (RA) dan 156 (17,8%) merupakan pasien systemic lupus erythematosus (SLE) [28]. Berdasarkan ketigabelas artikel yang diperoleh pada scoping review ini, keseluruhan menunjukkan bahwa jenis kelamin perempuan yang paling dominan terkena penyakit rematik autoimun dibandingkan jenis kelamin laki-laki. Menurut Perhimpunan Reumatologi Indonesia (PRI) menyebutkan bahwa baik penyakit RA dan SLE lebih banyak dijumpai pada perempuan. Perempuan lebih berisiko 2 hingga 3 kali lipat terkena RA dibandingkan laki-laki serta ditemukan pula bahwa rasio perempuan dibandingkan laki-laki pada penyakit SLE ialah 2:1 sampai dengan 15:1 [29]. Hal ini diperkuat dengan suatu meta-analisis yang menyebutkan bahwa sebesar 64% pasien dengan penyakit rematik autoimun ialah perempuan [12].

Tujuan utama pengelolaan penyakit rematik autoimun ialah mengontrol aktivitas penyakit sehingga remisi dapat tercapai atau mencapai low disease activity yang ditandai dengan gejala yang seminimal mungkin dan menekan respon inflamasi melalui pengobatan immunosupresan [30]. DMARD merupakan pilihan utama pasien dengan RA. DMARD berperan dalam menurunkan inflamasi, menurunkan gejala pada sendi, mencegah kerusakan, serta mempertahankan integritas dan fungsi sendi. DMARD yang banyak dipakai di awal terapi untuk RA ialah jenis conventional synthetic DMARD (csDMARD) yang meliputi metotreksat, sulfasalazine, leflunomid, klorokuin, dan hidroksiklorokuin [31]. Pada SLE, secara umum pengobatan utamanya ialah pemberian kortikosteroid pada semua derajat SLE dengan atau tanpa jenis immunosupresan lainnya [32].

Secara umum, pengobatan immunosupresan diberikan dalam jangka waktu yang panjang untuk mencapai remisi serta mengontrol aktifitas penyakit. Survei dari Global Rheumatology Alliance menyatakan bahwa pengobatan terbanyak untuk penyakit rematik autoimun ialah csDMARD sebesar 65,4%, bDMARD (33,7%), glukokortikoid (32,5%), antimalaria / hidroksiklorokuin (27,5%), dan NSAID (22,5%) [28]. Secara umum obat immunosupresan bekerja dengan menekan aktifitas limfosit B dan limfosit T yang berperan untuk membentuk

antibodi serta mengaktifkan natural killer (NK) sel, sehingga pasien dengan penyakit rematik autoimun lebih rentan terkena infeksi sekunder dibandingkan pasien tanpa penyakit rematik autoimun [33]. Sejumlah studi melaporkan bahwa pasien autoimun yang sedang dalam terapi immunosupresan lebih berisiko untuk terkena infeksi COVID-19 dibandingkan pasien tanpa penyakit autoimun.

Pada review ini, didapatkan 5 studi yang menganalisis kerentanan pasien autoimun terhadap risiko infeksi COVID-19. Secara umum, hasil studi tersebut menyatakan bahwa pasien autoimun khususnya pada usia tua lebih berisiko untuk terkena infeksi COVID-19. Studi oleh Pablos *et al* [14], dan Ferri *et al* [17], menyatakan bahwa pasien penyakit rematik autoimun lebih banyak ditemukan prevalensi COVID-19 dibandingkan dengan populasi umum. Sebaliknya, studi oleh Zhong *et al* [16], Jung *et al* [18], dan Zen *et al* [20], menyatakan tidak ditemukan perbedaan tingkat infeksi COVID-19 diantara pasien dengan dan tanpa rematik autoimun. Studi yang dilakukan oleh Pablos *et al* dan Ferri *et al*, tidak melakukan analisis terhadap variabel usia, lama menderita penyakit rematik autoimun, dan penyakit komorbid terhadap risiko terkena infeksi COVID-19. Studi meta-analisis yang dilakukan oleh Booth *et al*, menyatakan bahwa usia yang lebih tua, jenis kelamin laki-laki, dan kondisi multi komorbid menjadi faktor risiko infeksi COVID-19 derajat berat [34]. Sementara itu, studi oleh Jung *et al* [18], yang melakukan perbandingan pasien rematik autoimun yang menggunakan hidroksiklorokuin dan yang tidak, diperoleh hasil bahwa tidak ada perbedaan tingkat infeksi SARS-CoV-2 diantara kedua kelompok tersebut. Hal ini diakibatkan oleh beberapa hal. Pertama, waktu pengamatan sebelum dilakukan pengujian PCR pada kedua kelompok tersebut ialah 2 minggu. Seperti diketahui bahwa hidroksiklorokuin memiliki waktu paruh eliminasi sebesar 40-60 hari, dan hal ini memungkinkan hidroksiklorokuin masih berada di dalam tubuh pasien. Kedua, mayoritas (>50%) subjek diberikan dosis hidroksiklorokuin untuk penyakit rematik autoimun sebesar 200-400 mg/hari, sementara dosis hidroksiklorokuin untuk terapi COVID-19 ialah 800 mg sebagai dosis loading, dan diikuti dosis 400 mg hingga 5-7 hari [7]. Meskipun demikian, tidak dimungkinkan untuk memberikan dosis loading kepada pasien tersebut, dikarenakan pasien telah menggunakan obat tersebut untuk waktu lebih dari 3 bulan. Hasil sebaliknya ditunjukkan oleh Zhong *et al* [16], yang menunjukkan bahwa penggunaan hidroksiklorokuin secara signifikan menurunkan infeksi COVID-19 dibandingkan yang menggunakan DMARD lain. Hal ini sejalan dengan mekanisme kerja klorokuin maupun hidroksiklorokuin yang menghambat fusi virus ke dalam sel, sehingga sel lebih kebal terhadap infeksi. Akan tetapi, proporsi pasien yang menggunakan hidroksik-

lorokuin pada penelitian tersebut relatif kecil, sehingga belum dapat menggambarkan populasi secara keseluruhan.

Salah satu golongan yang banyak digunakan dalam tatalaksana penyakit rematik autoimun khususnya SLE ialah glukokortikoid. Penggunaan obat tersebut harus mempertimbangkan manfaat dan risiko terhadap pasien. Penelitian oleh Montero et al [21], menyatakan bahwa penggunaan glukokortikoid dengan dosis lebih dari 5 mg per hari serta pasien autoimun yang memiliki riwayat penyakit paru secara signifikan dikaitkan dengan tingkat infeksi COVID-19 lebih berat yang membutuhkan perawatan di rumah sakit dengan OR 5,00 dan OR 8,93 secara berturut-turut. Glukokortikoid telah digunakan dalam tatalaksana pasien COVID-19 khususnya dengan badai sitokin dan acute respiratory distress syndrome (ARDS) dan sejumlah studi melaporkan adanya bersihan virus (virus clearance) yang lebih lambat yang dapat memperburuk kondisi pasien [35].

Perhimpunan Reumatologi Indonesia merekomendasikan dosis prednison sebagai terapi awal sebesar  $\leq 20$  mg/minggu untuk derajat SLE ringan serta  $\leq 0,5$  mg/kgbb/hari untuk SLE derajat sedang hingga berat. Pada fase pemeliharaan, dosis prednison yang disarankan ialah  $\leq 7,5$  mg/hari untuk semua derajat SLE dengan kombinasi terapi immunosupresan lainnya [32]. Tujuan utama penggunaan glukokortikoid pada pasien SLE ialah secepat mungkin mencapai remisi dan mencegah kekambuhan (relaps) dengan paduan terapi yang seefektif mungkin dengan risiko efek samping yang paling minimal. Pada review ini, didapatkan sejumlah studi yang melaporkan penggunaan prednison lebih dari 5 hingga 10 mg/hari sebagai suatu faktor risiko peningkatan derajat keparahan COVID-19 serta risiko untuk mendapatkan perawatan di rumah sakit [21, 22].

Glukokortikoid mensupresi imunitas sel atau cell-mediated immunity melalui penghambatan ekspresi sitokin interleukin-1 (IL-1), interleukin-2 (IL-2), dan interferon-gamma (IFN-gamma) yang pada akhirnya akan menghambat aktivitas sel T. Selain itu, glukokortikoid menghambat limfosit B yang berperan dalam pembentukan antibodi serta menurunkan aktivitas makrofag dalam melakukan proses opsonisasi. Jika kondisi ini berlangsung dalam jangka waktu yang lama, maka menyebabkan imunitas tubuh menurun dan pasien rentan terkena penyakit infeksi sekunder yang disebabkan oleh mikroorganisme patogen. Meningkatnya risiko infeksi akibat penggunaan prednison bersifat time dan dose dependent [36]. Hal ini mengindikasikan bahwa semakin besar dosis dan semakin lama penggunaan prednison, maka akan meningkatkan risiko infeksi sekunder. Dosis minimum prednison yang dapat menyebabkan meningkatnya risiko infeksi ialah 5-7,5 mg/hari. Data dari Spanish Registry of Systemic Lupus Erythematosus (RELES), menyatakan bahwa sebesar 6,4% pasien mengalami kejadian infeksi berat pada tahun pertama dan 5,7% pada tahun kedua.

Dosis rata-rata prednison  $> 30$  mg/hari selama bulan pertama dan  $> 7,5$  mg selama tahun pertama merupakan faktor independen yang berhubungan dengan risiko infeksi dalam tahun pertama dan kedua [37,38]. Oleh karena itu, dosis penjaagaan prednison tidak lebih dari 5 mg/hari merupakan dosis yang dapat direkomendasikan untuk menurunkan risiko infeksi pada pasien SLE. Selain itu, pendekatan lain yang dapat digunakan untuk menurunkan efek samping prednison ialah melakukan penurunan dosis secara bertahap (tapered-dose) untuk memberikan kesempatan tubuh menghasilkan steroid endogen ala-

miah dan mencegah terjadinya supresi hypothalamus pituitary anterior (HPA) axis [39].

Sebaliknya, penelitian oleh Nuñez et al, menyatakan bahwa glukokortikoid tidak terkait risiko perawatan di rumah sakit. Meskipun demikian, penelitian tersebut tidak menyebutkan dosis dan lama penggunaan glukokortikoid serta jumlah sampel yang relatif kecil, yakni sebesar 123 pasien [15]. Selain itu hanya 54 dari 123 pasien yang menjalani perawatan di rumah sakit, sehingga dari hasil analisis multivariat tidak ditemukan hubungan antara penggunaan glukokortikoid dengan risiko rawat inap di rumah sakit.

Studi oleh D'Silva et al [24], Ye et al [23], dan Serling-Boyd et al [25], didapatkan hasil bahwa pada pasien autoimun memerlukan perawatan di ruangan ICU serta membutuhkan penggunaan ventilator dibandingkan pasien tanpa autoimun. Hal ini kemungkinan besar diakibatkan pada pasien autoimun ditemukan lebih banyak pasien dengan penyakit paru interstitial maupun insiden terjadinya pneumonia dibandingkan tanpa penyakit autoimun. Akan tetapi, ketiga penelitian tersebut memiliki keterbatasan jumlah sampel yang sedikit dan tidak dilakukan analisis lanjutan apakah immunosupresan maupun penyakit komorbid memiliki hubungan dengan penggunaan ventilator. Meskipun demikian, penelitian terbaru oleh Li et al, menyatakan bahwa pasien autoimun yang menggunakan terapi immunosupresan, didapatkan nilai limfosit CD3+ dan CD8+ yang rendah dan secara signifikan berhubungan dengan Pneumocystis pneumonia (PCP). Mayoritas terapi immunosupresan yang digunakan pada penelitian tersebut ialah kortikosteroid (95%) [40].

Terapi immunosupresan lain yang ditemukan pada review ini ialah biologics DMARD (bDMARD). bDMARD dibagi menjadi beberapa golongan, yakni TNF- $\alpha$  inhibitor, IL-6 receptor inhibitor, dan anti CD20. TNF- $\alpha$  merupakan suatu sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan oleh makrofag dan limfosit yang menginfiltrasi cairan sinovial pada pasien RA. CD20 merupakan marker dari limfosit B yang berkaitan dengan kadar serum faktor reumatoid. IL-6 menyebabkan demineralisasi tulang yang dapat memperparah kondisi kerusakan sendi pada pasien RA [41]. Tidak seperti halnya glukokortikoid yang bekerja secara sistemik, golongan bDMARD secara umum bekerja lokal dengan menghambat respon inflamasi pada ruang sinovial, sehingga efek samping relatif lebih kecil. Pada pasien RA, golongan bDMARD digunakan pada pasien yang tidak memberikan respon yang baik pada penggunaan csDMARD lini pertama, sedangkan pada pasien SLE bDMARD dipakai pada SLE derajat sedang hingga berat yang refrakter, mencegah kekambuhan dan sebagai steroid sparing agent untuk menurunkan dosis steroid. bDMARD yang banyak digunakan pada penyakit rematik autoimun ialah TNF- $\alpha$  inhibitor, yakni etanercept [9, 32].

Studi oleh Gianfrancesco et al [22], menyebutkan bahwa penggunaan TNF- $\alpha$  inhibitor mampu menurunkan risiko perawatan di rumah sakit. Meskipun demikian, pada studi tersebut tidak disebutkan dosis dan lama pemakaian TNF- $\alpha$  inhibitor. Pada pasien COVID-19 seringkali ditemukan adanya pelepasan mediator inflamasi yang berlebihan seperti IL-8, IL-6, dan TNF- $\alpha$  yang dapat memperburuk kondisi pasien hingga terjadinya acute respiratory distress syndrome. Jika sitokin tersebut tidak dikendalikan, maka menyebabkan peningkatan kadar CRP, enzim liver, D-dimer, waktu koagulasi, serta laktat dehydrogenase (LDH) [42]. Penghambatan mediator tersebut diduga dapat memberikan efek positif terhadap prognosis pa-

sien COVID-19. Studi terbaru yang dilakukan oleh Del Valle et al, menyatakan bahwa pada pasien COVID-19 ditemukan kadar TNF- $\alpha$  yang tinggi saat pertama kali masuk rumah sakit. Kadar TNF- $\alpha$  berangsur menurun setelah pemberian tocilizumab, sedangkan kadar IL-6 belum menunjukkan penurunan [43]. Perhimpunan Reumatologi Indonesia merekomendasikan penggunaan bDMARD yakni IL-6 inhibitor pada pasien rematik autoimun dengan COVID-19 setelah infeksi COVID-19 membaik. TNF- $\alpha$  inhibitor tidak direkomendasikan berdasarkan pedoman tersebut [29]. Menurut Global Rheumatology Registry, pasien COVID-19 dengan penyakit autoimun yang menggunakan obat immunosupresan yang sebagian besar meliputi biologics DMARD (bDMARD) dan targeted synthetic DMARD (tsDMARD) tidak berhubungan dengan hasil klinis yang lebih buruk [22].

Berdasarkan lima studi dalam review ini yang dilakukan oleh Montero et al [21], Gianfrancesco et al [22], Ye et al [23], D'Silva et al [24], dan Serling-Boyd et al [25], secara umum pasien autoimun yang menggunakan terapi immunosupresan tidak ditemukan perbedaan mortalitas yang signifikan jika dibandingkan dengan populasi umum atau tanpa penyakit autoimun. Hasil sebaliknya dilaporkan oleh Santos et al [26], menyatakan bahwa aktivitas penyakit rematik secara signifikan berhubungan dengan mortalitas pasien. Akan tetapi, penelitian tersebut hanya dilakukan terhadap 38 pasien dan adanya penyakit komorbid lain yang juga berkontribusi terhadap kejadian mortalitas.

Keterbatasan pada review ini ialah sebagian besar studi tidak menyebutkan jenis, dosis, dan lama penggunaan immunosupresan secara spesifik. Kedua, beberapa studi tidak melakukan analisis lanjutan terhadap co-founding variabel, seperti usia, jenis kelamin, dan terapi immunosupresan terhadap luaran klinis. Lebih lanjut, sebagian besar studi melaporkan adanya penyakit komorbid pada penyakit rematik autoimun yang juga dapat mempengaruhi kondisi klinik pasien. Oleh karena itu, diperlukan studi lanjutan yang secara spesifik menganalisis pengaruh terapi immunosupresan tertentu terhadap kondisi klinis pasien dengan jumlah sampel yang lebih besar.

## Kesimpulan

Pasien dengan penyakit rematik autoimun yang menggunakan terapi immunosupresan perlu mendapatkan perhatian khusus terkait luaran klinis yang lebih buruk dibandingkan yang tanpa penyakit rematik autoimun. Peningkatan risiko untuk mendapatkan perawatan di rumah sakit dan penggunaan ventilator merupakan faktor yang berhubungan dengan penggunaan immunosupresan pada pasien rematik autoimun dengan kondisi infeksi COVID-19. Secara umum, tidak ditemukan peningkatan risiko infeksi COVID-19 pada pasien rematik autoimun. Farmasis dan ahli reumatologi secara bersamaan melakukan pemantauan klinis secara berkala dan intervensi farmakologi yang sesuai pada pasien autoimun dengan COVID-19 untuk memperbaiki luaran klinis dan mencegah kematian.

## References

- [1] Meo SA, Alhowikan AM, Al-Khlaiwi T. Novel coronavirus 2019-nCoV: Prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020;24:2012–2019.
- [2] Rumende CM, Susanto EC, Sitorus TP. The Management of Cytokine Storm in COVID-19. *Acta Med. Indones.* 2020; 52(3):306–313.
- [3] Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19. diakses dari <https://covid19.go.id/> tanggal 10 Mei 2021
- [4] Yang HJ, Zhang YM, Yang M, Huang X. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2. *Eur. Respir. J.* 2020;56 doi: 10.1183/13993003.02961-2020.
- [5] Askanase AD, Khalili L, Buyon JP. Thoughts on COVID-19 and autoimmune diseases. *Lupus Sci. Med.* 2020;7:e000396. doi: 10.1136/lupus-2020-000396.
- [6] Roongta R, Ghosh A. Managing rheumatoid arthritis during COVID-19. *Clin. Rheumatol.* 2020;39:3237–3244. doi: 10.1007/s10067-020-05358-z.
- [7] Putra ON, Faizah AK, Nurrahman NWD, Hardiyono H. Chloroquine: An Old to be Repurposed Drug For COVID-19 Infection (Risk and Benefit). *Pharm. Sci. Res.* 2020;7(4): 49–56. doi: 10.7454/psr.v7i4.1076.
- [8] Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Penjelasan Badan POM RI tentang pencabutan emergency use authorization hidroksiklorokuin dan klorokuin untuk pengobatan COVID-19 tertanggal 19 November 2020. Diakses dari <https://www.pom.go.id/new/view/more/klarifikasi/121/PENJELASAN-BADAN-POM-RI-TENTANG-Pencabutan-Emergency-Use-Authorization-Hidroksiklorokuin-dan-Klorokuin-untuk-Pengobatan-COVID-19.html> tanggal 11 Mei 2021.
- [9] Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia, Diagnosis dan Pengelolaan Arthritis Reumatoid. 2021.
- [10] Khan A, Althunayyan S, Alsofayan Y. Risk factors associated with worse outcomes in COVID-19: A retrospective study in Saudi Arabia. *East. Mediterr. Heal. J.* 2020;26(11):1371–1380.
- [11] Simon TA, Kawabata H, Ray N. Prevalence of Co-existing Autoimmune Disease in Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study *Adv. Ther.* 2017;34: 2481–2490.
- [12] Xu C, Yi Z, Cai R. Clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis of global data. *Autoimmunity Reviews.* 2021;20: 102778.
- [13] Tricco AC. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann. Intern. Med.* 2018;169(7):467–473.
- [14] Pablos JL, Abasolo L, Alvaro-Gracia JM. Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;1170–1173, 2020, doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217763.
- [15] Nuñez DDF, Leon L, Mucientes A. Risk factors for hospital admissions related to COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;0:1-7 doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217984.
- [16] Zhong J, Shen G, Yang H. COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: a multicentre retrospective observational study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:557–564. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30227-7.
- [17] Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V. COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: report of a large Italian patients series. *Clin. Rheumatol.* 2020; 39:3195–3204. doi: 10.1007/s10067-020-05334-7.
- [18] Jung SY, Kim MS, Kim MC. Effect of hydroxychloroquine pre-exposure on infection with SARS-CoV-2 in rheumatic disease patients: a population-based cohort study. *Clinical Microbiology and Infection.* 2021; 27:611-617.
- [19] Emmi G, Bettiol A, Mattoli I. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev.* 2020 doi: 10.1016/j.autrev.2020.102575.
- [20] Zen M, Fuzzi E, Astorri D. SARS-CoV-2 infection



- in patients with autoimmune rheumatic diseases in northeast Italy: A cross-sectional study on 916 patients. *J. Autoimmun.* 2020. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102502.
- [21] Montero F, Martinez-Barrio J, Serrano-Benavente B. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in autoimmune and inflammatory conditions: clinical characteristics of poor outcomes. *Rheumatol. Int.* 2020, doi: 10.1007/s00296-020-04676-4.
- [22] Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;0:1-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871.
- [23] Ye C, Cai Z, Shen G. Clinical features of rheumatic patients infected with COVID-19 in Wuhan, China. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79:1007–1013. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217627.
- [24] D'Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: A comparative cohort study from a US hot spot. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;79:1156–1162. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217888.
- [25] Serling-Boyd N, D'Silva KM, Hsu TYT. Coronavirus disease 2019 outcomes among patients with rheumatic diseases 6 months into the pandemic. *Ann. Rheum. Dis.* 2020;80:660–666. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219279.
- [26] Santos CS, Morales CM, Álvarez ED. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with underlying rheumatic disease. *Clin. Rheumatol.* 2020;39:2789–2796, 2020, doi: 10.1007/s10067-020-05301-2.
- [27] Pabón-Porras MA, Molina-Ríos S, Flórez-Suárez JB. Rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: Pathophysiological mechanisms related to innate immune system. *SAGE Open Med.* 2019;7. doi: 10.1177/2050312119876146.
- [28] Robinson PC, Yazdany J. The COVID-19 Global Rheumatology Alliance: collecting data in a pandemic. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020. doi: 10.1038/s41584-020-0418-0.
- [29] Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Penatalaksanaan Penyakit Rematik-Autoimun pada Masa Pandemi COVID-19. 2020
30. [30] Pan L, Lu MP, Wang JH. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World J. Pediatr.* 2020;16:19–30. doi: 10.1007/s12519-019-00229-3.
- [31] Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al. Rheumatoid Arthritis: A brief overview of the treatment. *Med Princ Pract.* 2018;27:501-507. doi: 10.1159/000493390
- [32] Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Diagnosi dan pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik. 2019
- [33] Zhang W, Egashira N, Masuda S. Recent topics on the mechanisms of immunosuppressive therapy -related neurotoxicities. *Int. J. Mol Sci.* 2019;20:3210 doi:10.3390/ijms20133210
- [34] Booth A, Reed AB, Ponzo S. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(3):ee0247461 doi: 10.1371/journal.pone.0247461.
- [35] Prescott HC, Rice TW. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and Hope during the Pandemic. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2020;324(13):1292–1295. doi: 10.1001/jama.2020.16747.
- [36] George MD, Baker JF, Winthrop K. Risk for serious infection with low-dose glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine.* 2020. doi:10.7326/M20-1594
- [37] González-Echavarrí C, Capdevila O, Espinosa G. Infections in newly diagnosed Spanish patients with systemic lupus erythematosus: data from the RELES cohort. *Lupus.* 2018;27:2253–2261. doi: 10.1177/0961203318811598.
- [38] Nikas SN. Long-term treatment with low dose glucocorticoids in rheumatoid arthritis: new tricks of an old drug. *Mediterr J Rheumatol.* 2018;29(1):13-6
- [39] Damayanti N, Sumarno. Glucocorticoid Tapering: a Literature Review. *J. Islam. Pharm.* 2020;5(2):1–4.
- [40] Li Y, Ghannoum M, Deng C. Pneumocystis pneumonia in patients with inflammatory or autoimmune diseases: Usefulness of lymphocyte subtyping. *Int. J. Infect. Dis.* 2017;57:108–115. doi: 10.1016/j.ijid.2017.02.010.
- [41] Park EJ, Kim H, Jung SM. The use of biological disease-modifying antirheumatic drugs for inflammatory arthritis in Korea: Results of a Korean expert consensus. *Korean J. Intern. Med.* 2020;35:41–59. doi: 10.3904/kjim.2019.411.
- [42] Mehta P, McAuley DF, Brown M. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395: 1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- [43] Del Valle DM, Schulze SK, Huang HH. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat. Med.* 2020;26:1636–1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9.