



**HUBUNGAN ANTARA AKTIVITAS PENYAKIT DENGAN
STATUS KESEHATAN PADA PASIEN LES
(LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK) DI RSUP dr.
KARIADI, SEMARANG**

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mengikuti ujian akhir karya tulis ilmiah
mahasiswa program srata-1 kedokteran umum**

**WICAKSONO N. UTOMO
G2A008193**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2012**

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI

**HUBUNGAN ANTARA AKTIVITAS PENYAKIT DENGAN
STATUS KESEHATAN PADA PASIEN LES
(LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK) DI RSUP dr.
KARIADI, SEMARANG**

Disusun oleh

WICAKSONO N. UTOMO

G2A008193

Telah disetujui

Semarang, 3 Agustus 2012

Pembimbing 1

Pembimbing 2

**dr. Bantar Suntoko, Sp.PD-KR
NIP : 19580604 198511 1 001**

**dr. Adhie Nur Radityo S., M.si.Med, Sp.A
NIP : 19820807 200812 1 003**

Ketua Penguji

Penguji

**dr. Dwi Lestari P. , Msi.Med, Sp.PD-KGH
NIP : 19700430 200501 2 013**

**dr. Fathur Nur Kholis, Sp.PD
NIP : 19691012 200812 1 002**

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan ini,

Nama : Wicaksono N. Utomo

NIM : G2A008193

Alamat : Jl. U RT013/RW07 No. 29, Kebon Baru, Tebet, Jakarta Selatan, DKI Jakarta

Mahasiswa : Program Pendidikan Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Dengan ini menyatakan bahwa:

- a) Karya tulis ilmiah saya ini adalah asli dan belum pernah dipublikasi atau diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.
- b) Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan orang lain, kecuali pembimbing dan pihak lain sepengetahuan pembimbing.
- c) Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan judul buku aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka

Semarang, 3 Agustus 2012

Yang membuat pernyataan,

Wicaksono N. Utomo

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas rahmat dan hidayah-Nya, kami dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah. Penulisan Karya Tulis Ilmiah ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Kami menyadari sangatlah sulit bagi kami untuk menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sejak penyusunan proposal sampai dengan terselesaikannya laporan hasil Karya Tulis Ilmiah ini. Bersama ini, kami menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya serta penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. Prof. DR. Sudharto P. Hadi, MES, Ph.D., Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro.
2. dr. Endang Ambarwati, Sp.KFR, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada kami sehingga kami dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik dan lancar.
3. dr. Bantar Suntoko, Sp.PD-KR, FINASIM dan dr. Adhie Nur Radityo S, Msi.Med, Sp.A selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran, dan dengan penuh kesabaran membimbing kami dalam menyusun Karya Tulis Ilmiah ini
4. dr. Dwi Lestari Partiningrum, Sp.PD-KGH selaku ketua penguji yang telah memberikan saran yang sangat berarti dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah.
5. dr. Fathur Nurcholis, Sp.PD, selaku dosen penguji yang telah memberikan saran yang sangat berarti dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah.
6. Staf Instalasi Rekam Medik RSUP dr. Kariadi, Semarang, yang telah membantu memperoleh data yang dibutuhkan dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah ini.
7. Seluruh responden pasien LES yang terlibat dalam penelitian ini yang telah memperbolehkan penulis melakukan penelitian dan bersikap kooperatif.

8. Orang tua dan adik tercinta, serta segenap keluarga, yang selalu mendukung, mendoakan dan memberikan bantuan moril maupun material.
9. Teman-teman satu kelompok yang telah memberikan dukungan dan bantuan, serta bekerjasama selama pembuatan Karya Tulis Ilmiah ini.
10. Serta pihak lain yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu atas bantuannya secara langsung maupun tidak langsung sehingga Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik.

Kami menyadari Karya Tulis Ilmiah ini masih jauh dari sempurna, untuk itu kami mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun. Akhir kata, kami berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 3 Agustus 2012

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN..	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Rumusan masalah.....	3
1.3 Tujuan penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan umum.....	4
1.3.2 Tujuan khusus.....	4
1.4 Manfaat penelitian.....	4
1.5 Orisinalitas penelitian.....	5

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Definisi LES.....	8
2.2 Epidemiologi LES.....	8
2.3 Etiopatogenesis LES.....	8
2.4 Manifestasi klinis LES.....	11
2.4.1 Manifestasi konstitusional.....	11
2.4.2 Manifestasi muskuloskeletal.....	12
2.4.3 Manifestasi kulit.....	13
2.4.4 Manifestasi kardiovaskular.....	13
2.4.5 Manifestasi paru.....	14
2.4.6 Manifestasi ginjal.....	14
2.4.7 Manifestasi hemopoetik.....	15
2.4.8 Manifestasi susunan saraf.....	15
2.4.9 Manifestasi gastrointestinal.....	16
2.5 Aktivitas penyakit LES.....	16
2.6 Pemeriksaan penunjang LES.....	17
2.6.1 Pemeriksaan darah rutin dan urinalisis.....	17
2.6.2 Pemeriksaan autoantibodi.....	17
2.6.2.1 Antibodi Antinuklear.....	19
2.6.2.2 Antibodi terhadap DNA.....	19
2.6.3 Pemeriksaan komplemen.....	20
2.7 Diagnosis LES.....	21
2.8 Penatalaksanaan LES secara umum.....	22

2.8.1 Terapi konservatif.....	23
2.8.1.1 Arthritis, Artralgia & Mialgia.....	23
2.8.1.2 Lupus kutaneus.....	24
2.8.1.3 Kelelahan dan keluhan sistemik.....	26
2.8.1.4 Serositis.....	26
2.8.2 Terapi agresif.....	27
2.8.2.1 Kortikosteroid.....	27
2.8.2.2 Siklofosamid.....	28
2.8.2.3 Azatioprin.....	29
2.8.2.4 Siklosporin.....	30
2.8.2.5 Mofetil-mikofenolat.....	30
2.8.2.6 Rituximab.....	31
2.8.2.8 Imunoglobulin G IV.....	31
2.9 Prognosis penyakit LES.....	31
2.10 Status kesehatan pasien LES.....	32
BAB 3 KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS.....	35
3.1 Kerangka teori.....	35
3.2 Kerangka konsep.....	36
3.3 Hipotesis.....	36
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	37
4.1 Ruang lingkup penelitian.....	37
4.2 Tempat dan waktu penelitian.....	37
4.3 Rancangan penelitian.....	37

4.4 Populasi dan sampel.....	38
4.4.1 Populasi target.....	38
4.4.2 Populasi terjangkau.....	38
4.4.3 Sampel penelitian.....	38
4.4.3.1 Kriteria inklusi.....	38
4.4.3.2 Kriteria eksklusi.....	38
4.4.4 Cara <i>sampling</i>	39
4.4.5 Besar sampel.....	39
4.5. Variabel penelitian.....	40
4.5.1 Variabel bebas.....	40
4.5.2 Variabel tergantung.....	40
4.6 Definisi operasional.....	40
4.7 Cara pengumpulan data.....	42
4.7.1 Alat.....	42
4.7.2 Jenis data.....	42
4.7.3 Cara kerja.....	42
4.8 Alur penelitian.....	43
4.9 Analisis data.....	44
4.10 Etika penelitian.....	45
4.11 Jadwal penelitian.....	45

BAB 5 HASIL PENELITIAN	47
5.1 Karakteristik responden penelitian.....	47
5.2 Gambaran status kesehatan (SF-36) pasien LES di RSUP dr. Kariadi, Semarang	50
5.3 Hubungan aktivitas penyakit LES terhadap status kesehatan pasien LES...	52
BAB 6 PEMBAHASAN	55
6.1 Karakteristik responden penelitian.....	55
6.2 Gambaran status kesehatan (SF-36) pasien LES di RSUP dr. Kariadi, Semarang	57
6.3 Hubungan aktivitas penyakit LES terhadap status kesehatan pasien LES...	58
6.4 Keterbatasan penelitian	59
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	60
7.1 Kesimpulan	60
7.2 Saran.....	60
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Orisinalitas penelitian	5
Tabel 2. Definisi operasional	40
Tabel 3. Karakteristik responden penelitian.....	47
Tabel 4. Gambaran status kesehatan (SF-36) pasien LES di RSUP dr. Kariadi, Semarang	52
Tabel 5 Aktivitas penyakit LES Ringan terhadap status kesehatan pasien LES.....	53
Tabel 6 Aktivitas penyakit LES Sedang terhadap status kesehatan pasien LES.....	53
Tabel 7 Aktivitas penyakit LES Berat terhadap status kesehatan pasien LES.....	54
Tabel 8 Uji korelasi hubungan antara aktivitas penyakit LES terhadap status kesehatan pasien LES.....	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Bagan Penilaian SF-36.....	34
Gambar 2. Kerangka teori.....	35
Gambar 3. Kerangka konsep.....	36
Gambar 4. Alur penelitian.....	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Ethical Clearance

Lampiran 2. Informed Consent yang sudah ditandatangani

Lampiran 3. Surat ijin penelitian

Lampiran 4. Output SPSS

Lampiran 5. Informed Consent Responden

Lampiran 6. Kuesioner Penelitian dan MEX-SLEDAI

Lampiran 7. Kuesioner SF-36

Lampiran 8. Biodata Mahasiswa

DAFTAR SINGKATAN

MEX-SLEDAI	: <i>Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity</i>
HLA-DR2	: Human Leukosit Antigen-DR2
HLA-DR3	: Human Leukosit Antigen-DR3
LES	: Lupus Eritematosus Sistemik
ANA	: <i>Anti Nuclear Antibody</i>
Anti ds-DNA	: Antibodi terhadap <i>double stranded-DNA</i>
MMF	: <i>Mycophenolate Mofetil</i>
IVIG	: <i>Intra Venous Immunoglobulin G</i>
ACR	: <i>American College of Rheumatology</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
QoL	: <i>Quality of Life</i>
HRQoL	: <i>Health Related Quality of Life</i>
NIAMS	: <i>National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases</i>

**HUBUNGAN ANTARA AKTIVITAS PENYAKIT DENGAN STATUS
KESEHATAN PADA PASIEN LES
(LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK) DI RSUP dr. KARIADI,
SEMARANG**

Wicaksono N. Utomo¹, Bantar Suntoko², Adhie Nur Radityo S³

ABSTRAK

Latar Belakang : Lupus Eritematosus Sistemik (LES) adalah penyakit reumatik autoimun yang ditandai adanya inflamasi tersebar luas, yang mempengaruhi setiap organ atau sistem dalam tubuh. Manifestasi klinik dari LES beragam tergantung organ yang terlibat, dimana dapat melibatkan banyak organ dalam tubuh manusia dengan perjalanan klinis yang kompleks dan bervariasi. Pada beberapa penelitian, aktivitas penyakit pada LES dianggap mempengaruhi status kesehatan pasien LES sehingga akan mempengaruhi prognosis pada tiap pasien LES.

Tujuan : Mengetahui gambaran mengenai status kesehatan pasien LES serta hubungannya dengan aktivitas penyakit LES di RSUP dr. Kariadi, Semarang.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan jenis *cross sectional study*. Sampel penelitian adalah pasien LES (Lupus Eritematosus Sistemik) yang berobat di Rumah Sakit Dokter Kariadi periode Mei-Juni 2012. Pengambilan data dilakukan dengan menggunakan kuesioner. Uji statistik menggunakan uji korelasi *Pearson/Sommer's*.

Hasil : Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara skor aktivitas penyakit LES dengan total skor status kesehatan ($p > 0.123$). Selain itu, arah korelasi antara skor aktivitas penyakit LES dengan total skor status kesehatan ($r = -0.223$) adalah negatif dengan kekuatan korelasi lemah.

Kesimpulan : Tidak terdapat hubungan antara aktivitas penyakit dengan status kesehatan pada pasien LES di RSUP dr. Kariadi, Semarang. Selain itu, gambaran status kesehatan pada pasien LES yang memiliki aktivitas penyakit LES ringan, sedang, dan berat menunjukkan hasil yang lebih rendah pada komponen fisik dibandingkan dengan komponen mental.

Kata Kunci: Aktivitas penyakit, status kesehatan, LES.

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

² Staf Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

³ Staf Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang.

*CORRELATION BETWEEN DISEASE ACTIVITY AND HEALTH STATUS IN
SLE (SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS) PATIENT
AT dr. KARIADI HOSPITAL, SEMARANG*

Wicaksono N. Utomo¹, Bantar Suntoko², Adhie Nur Radityo S³

ABSTRACT

Background: *Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune rheumatic disease characterized by widespread inflammation, which affects every organ or system in the body. Clinical manifestations of SLE was depend on the organ involved, which can involve many organs in the human body with a complex clinical course and variety. In some studies, disease activity in SLE patients deemed to affect the health status of the SLE that will affect the prognosis of each SLE patients.*

Objective : *To analyze the description of the health status of SLE patients and correlate with SLE disease activity in dr. Kariadi Hospital, Semarang.*

Method : *This study was an observational analytic study with case studies of cross-sectional study. The study sample was SLE patient which treated in dr. Kariadi Hospital in the period of May-June 2012. Sampling done by using questionnaire. Data were being tested statistically with Pearson correlation test// Sommer's.*

Result : *There was no correlation between SLE disease activity and total health status scores (p 0.123). Then, the correlation between SLE disease activity scores with total scores of health status (r -0223) was negative with weak strength correlation.*

Conclusion : *There was no correlation between SLE disease activity and total health status scores. The health status of SLE patient with mild SLE, moderate SLE, and severe SLE in dr. Kariadi Hospital showed lower scores at physical component comparing to mental component.*

Keywords: *Disease Activity, Health Status, SLE.*

¹ *Student of Medical Faculty Diponegoro University, Semarang.*

² *Lecturer in Department of Internal Medicine Medical Faculty Diponegoro University, Semarang.*

³ *Lecturer in Department of Pediatric Medical Faculty Diponegoro University, Semarang.*

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang.

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) adalah penyakit reumatik autoimun yang ditandai adanya inflamasi tersebar luas, yang mempengaruhi setiap organ atau sistem dalam tubuh. Penyakit ini berhubungan dengan deposisi autoantibodi dan kompleks imun sehingga mengakibatkan kerusakan jaringan¹. Penyakit ini menyerang wanita muda dengan insiden puncak usia 15-40 tahun selama masa reproduktif dengan ratio wanita dan pria 5:1¹.

Prevalensi LES di Amerika Serikat adalah 15-50 per 100.000 populasi. Setiap tahun ditemukan lebih dari 100.000 penyandang LES baru di seluruh dunia. Dapat mengenai semua ras, adapun wanita Afrika-Amerika mempunyai insidensi tiga kali lebih tinggi dibandingkan kulit putih serta memiliki kecenderungan perkembangan penyakit pada usia muda dan dengan komplikasi yang lebih serius. LES juga umum mengenai wanita hispanik, asia². Beberapa data yang ada di Indonesia diperoleh dari pasien rawat inap di rumah sakit. Data antara tahun 1988-1990, insidensi rata-rata penyandang LES adalah sebesar 37,7 per 10.000 perawatan dan cenderung meningkat dalam dua dekade terakhir.

Manifestasi klinik dari LES beragam tergantung organ yang terlibat, dimana dapat melibatkan banyak organ dalam tubuh manusia dengan perjalanan klinis yang kompleks, sangat bervariasi dapat ditandai oleh serangan akut, periode aktif, terkendali ataupun remisi. Berdasarkan berat-ringannya gejala yang muncul, LES dibagi menjadi 3 tingkatan yaitu ringan, sedang, dan berat³. Untuk menilai aktivitas penyakit LES dapat dilakukan penilaian dengan skor, salah satunya adalah MEX-SLEDAI. Sedangkan, untuk menilai status kesehatan pasien LES dapat dilakukan penilaian dengan kuesioner SF-36.

Menurut kriteria MEX-SLEDAI, pasien yang memiliki skor < 2 memiliki aktivitas penyakit LES ringan⁴. Kemudian, pasien yang memiliki skor 2-5 memiliki aktivitas penyakit LES sedang⁴. Terakhir, pasien yang memiliki skor > 5 memiliki aktivitas penyakit LES berat⁴. Pada SF-36, skor tertinggi yang dapat dicapai adalah 100⁵. Setiap pertanyaan memiliki skor maksimal 100 dan skor minimal 0. Setiap pertanyaan dibagi menjadi 8 sub penelitian, antara lain fungsi fisik, peranan fisik, rasa nyeri, persepsi kesehatan umum, vitalitas, fungsi sosial, peranan emosi, dan kesehatan jiwa. Semuanya dirangkum menjadi 2 skor komponen, yaitu gabungan skor komponen mental dan gabungan skor fisik sehingga didapatkan total skor status kesehatan/ kualitas hidup⁶. Pada beberapa penelitian, aktivitas penyakit pada LES dianggap mempengaruhi status kesehatan pasien LES sehingga akan mempengaruhi prognosis pada tiap pasien LES.

Penelitian yang dilakukan oleh Sutcliffe N, Clarke AE, *et al* pada tahun 1999 di London, Inggris menghasilkan suatu kesimpulan bahwa terdapat hubungan antara berat-ringan LES dengan status kesehatan pasien⁷. Studi yang dilakukan terhadap 195 pasien selama 2 tahun menunjukkan bahwa pasien yang memiliki aktivitas penyakit LES berat memiliki kemampuan fisik yang buruk, kondisi kesehatan yang jelek, fungsi sosial yang jelek, dan nyeri berkelanjutan yang berdampak pada pekerjaan yang dia lakukan⁷. Namun, penelitian yang dilakukan oleh Chaiamnuay S, Lomaratana V, *et al* pada tahun 2010 di *Phramongkutklo Hospital*, Bangkok, Thailand menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara aktivitas penyakit LES dengan status kesehatan pasien LES⁸. Berdasarkan penelitian-penelitian terdahulu yang telah dilakukan di beberapa tempat, peneliti melakukan penelitian guna mengetahui apakah ada hubungan antara berat-ringan LES dengan status kesehatan pasien LES.

1.2 Rumusan Masalah.

Apakah terdapat hubungan antara aktivitas penyakit LES dengan status kesehatan pasien LES di RSUP dr. Kariadi, Semarang ?

1.3 Tujuan Penelitian.

1.3.1 Tujuan Umum.

Mengetahui gambaran mengenai status kesehatan pasien LES serta hubungannya dengan aktivitas penyakit LES di RSUP dr. Kariadi, Semarang.

1.3.2 Tujuan Khusus.

1. Mengetahui gambaran tingkat status kesehatan pasien LES di RSUP dr. Kariadi, Semarang.
2. Mengetahui aktivitas penyakit LES pada pasien LES di RSUP dr. Kariadi, Semarang.

1.4 Manfaat Penelitian.

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat mengevaluasi manajemen serta pemberian dan pemilihan terapi apakah sudah adekuat dan mencakup semua aspek kehidupan pasien.
2. Memberikan informasi supaya dapat dilakukan perencanaan yang lebih baik bagi pasien LES untuk memperbaiki status kesehatannya.
3. Sebagai landasan untuk penelitian selanjutnya.

1.5 Orisinalitas Penelitian.

Beberapa penelitian menunjukkan hubungan antara aktivitas penyakit pada pasien LES (Lupus Eritematosus Sistemik) dengan status kesehatan pasien LES (Lupus Eritematosus Sistemik).^{7,8,9,10,11}

No.	Pengarang	Judul	Waktu	Sampel	Desain Penelitian	Hasil
1.	Tirza Gwendoline Matulesy	Faktor-faktor yang berhubungan dengan kualitas hidup pasien Lupus Eritematosus Sistemik (LES).	2010	74 sampel	<i>Cross-sectional</i>	Faktor-faktor yang berkaitan dengan kualitas hidup pasien LES adalah aktivitas penyakit, lama menderita LES ; dan ansietas dan depresi.
2.	<u>Joyce K</u> , <u>Berkebile C</u> , <u>Hastings C</u> , <u>Yarboro C</u> , <u>Yocum D</u>	<i>Health status and disease activity in systemic lupus erythematosus.</i>	1989	49 sampel	<i>Cross-sectional</i>	Terdapat hubungan antara aktivitas penyakit LES dengan status kesehatan pasien LES.

3.	<u>Sutcliffe N</u> , <u>Clarke AE</u> , <u>Levinton C</u> , <u>Frost C</u> , <u>Gordon C</u> , <u>Isenberg DA</u>	<i>Associates of health status in patients with systemic lupus erythematosus.</i>	1999	195 sampel	Cross-sectional	Terdapat hubungan antara berat-ringan LES dengan status kesehatan pasien LES. Kualitas hidup tidak berkorelasi kuat dengan kerusakan organ dan aktivitas penyakit LES.
4.	<u>Kiani AN</u> , <u>Petri M</u>	<i>Quality of life measurements versus disease activity in systemic lupus erythematosus.</i>	2010	50 sampel	Cross-sectional	Tidak ada hubungan antara kualitas hidup dengan aktivitas penyakit LES.
5.	<u>Chaiamnuay S</u> , <u>Lomaratana V</u> , <u>Sumransurp S</u> , et al	<i>Health-related quality of life and disease severity of SLE patients in Phramongkutklao Hospital.</i>	2010	95 sampel	Cross-sectional	Tidak ada hubungan antara kualitas hidup dengan aktivitas penyakit LES.

Penelitian-penelitian terdahulu menghubungkan antara kerusakan organ pada penyakit LES, aktivitas penyakit LES, lamanya penyakit, psikopatologi, dukungan sosial, dan kepuasan pasien terhadap pengobatan LES dengan status kesehatan pasien LES. Penilaian aktivitas penyakit LES pada penelitian terdahulu menggunakan *Clinical Activity Index (CAI)*, *Systemic Lupus Activity Measurement (SLAM)*, dan *SLE Disease Activity Index (SLEDAI)*. Sedangkan, penilaian

suatus kesehatan pasien LES pada penelitian terdahulu menggunakan HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) dan SF-36. Penelitian sekarang yang dilakukan oleh peneliti menghubungkan antara aktivitas penyakit pada LES dengan metode MEX-SLEDAI dengan status kesehatan pasien LES yang diukur dengan kuesioner SF-36.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi LES.

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) adalah penyakit reumatik autoimun yang ditandai adanya inflamasi tersebar luas, yang mempengaruhi setiap organ atau sistem dalam tubuh. Penyakit ini berhubungan dengan deposisi autoantibodi dan kompleks imun sehingga mengakibatkan kerusakan jaringan¹.

2.2 Epidemiologi LES.

Penyakit ini menyerang wanita muda dengan insiden puncak usia 15-40 tahun selama masa reproduktif dengan ratio wanita dan pria 5:1. Dalam 30 tahun terakhir, LES telah menjadi salah satu penyakit reumatik utama di dunia. Prevalensi LES di berbagai negara sangat bervariasi antara 2,9/100.000-400/100.000. LES lebih sering ditemukan pada ras tertentu seperti bangsa negro, Cina, dan mungkin saja Filipina².

2.3 Etiopatogenesis LES.

Etiopatogenesis dari LES masih belum diketahui secara jelas, dimana terdapat banyak bukti bahwa patogenesis LES bersifat multifaktoral seperti faktor genetik, faktor lingkungan, dan faktor hormonal terhadap respons imun. Faktor

genetik memegang peranan pada banyak penderita lupus dengan resiko yang meningkat pada saudara kandung dan kembar monozigot. Penelitian terakhir menunjukkan bahwa banyak gen yang berperan terutama gen yang mengkode unsur-unsur sistem imun. Diduga berhubungan dengan gen respons imun spesifik pada kompleks histokompatibilitas mayor kelas II, yaitu HLA-DR2 dan HLA-DR3 serta dengan komponen komplemen yang berperan dalam fase awal reaksi ikat komplemen (yaitu C1q, C1r, C1s, C4, dan C2) telah terbukti. Gen-gen lain yang mulai ikut berperan adalah gen yang mengkode reseptor sel T, imunoglobulin dan sitokin.

Studi lain mengenai faktor genetik ini yaitu studi yang berhubungan dengan HLA (*Human Leucocyte Antigens*) yang mendukung konsep bahwa gen MHC (*Major Histocompatibility Complex*) mengatur produksi autoantibodi spesifik. Penderita lupus (kira-kira 6%) mewarisi defisiensi komponen komplemen, seperti C2, C4, atau C1q¹⁴⁻¹⁵. Kekurangan komplemen dapat merusak pelepasan sirkulasi kompleks imun oleh sistem fagositosis mononuklear sehingga membantu terjadinya deposisi jaringan. Defisiensi C1q menyebabkan sel fagosit gagal membersihkan sel apoptosis sehingga komponen nuklear akan menimbulkan respon imun.

Faktor lingkungan dapat menjadi pemicu pada penderita lupus, seperti radiasi ultra violet, tembakau, obat-obatan, virus. Sinar UV mengarah pada *self-immunity* dan hilangnya toleransi karena menyebabkan apoptosis keratinosit. Selain itu sinar UV menyebabkan pelepasan mediator imun pada penderita lupus, dan memegang peranan dalam fase induksi yang secara langsung mengubah sel

DNA, serta mempengaruhi sel imunoregulator yang bila normal membantu menekan terjadinya kelainan pada inflamasi kulit¹⁴⁻¹⁶. Faktor lingkungan lainnya yaitu kebiasaan merokok yang menunjukkan bahwa perokok memiliki resiko tinggi terkena lupus, berhubungan dengan zat yang terkandung dalam tembakau yaitu amino lipogenik aromatik¹³. Pengaruh obat juga memberikan gambaran bervariasi pada penderita lupus. Pengaruh obat salah satunya yaitu dapat meningkatkan apoptosis keratinosit. Faktor lingkungan lainnya yaitu peranan agen infeksius terutama virus dapat ditemukan pada penderita lupus. Virus rubella, sitomegalovirus, dapat mempengaruhi ekspresi sel permukaan dan apoptosis¹⁵⁻¹⁶.

Faktor ketiga yang mempengaruhi patogenesis lupus yaitu faktor hormonal. Mayoritas penyakit ini menyerang wanita muda dan beberapa penelitian menunjukkan terdapat hubungan timbal balik antara kadar hormonestrogen dengan sistem imun. Estrogen mengaktivasi sel B poliklonal sehingga mengakibatkan produksi autoantibodi berlebihan pada pasien LES¹⁸⁻²⁰. Autoantibodi pada lupus kemudian dibentuk untuk menjadi antigen nuklear (ANA dan anti-DNA). Selain itu, terdapat antibodi terhadap struktur sel lainnya seperti eritrosit, trombosit dan fosfolipid. Autoantibodi terlibat dalam pembentukan kompleks imun, yang diikuti oleh aktivasi komplemen yang mempengaruhi respon inflamasi pada banyak jaringan, termasuk kulit dan ginjal²¹⁻

2.4 Manifestasi Klinis LES.

Manifestasi klinis penyakit ini sangat beragam tergantung organ yang terlibat dimana dapat melibatkan banyak organ dalam tubuh manusia dengan perjalanan klinis yang kompleks, sangat bervariasi, dapat ditandai oleh serangan akut, periode aktif, kompleks, atau remisi dan seringkali pada keadaan awal tidak dikenali sebagai LES. Hal ini dapat terjadi karena manifestasi klinis penyakit LES ini seringkali tidak terjadi secara bersamaan. Seseorang dapat saja selama beberapa tahun mengeluhkan nyeri sendi yang berpindah-pindah tanpa adanya keluhan lain. Kemudian diikuti oleh manifestasi klinis lainnya seperti fotosensitivitas dan sebagainya yang pada akhirnya akan memenuhi kriteria LES.

2.4.1 Manifestasi Konstitusional¹.

Kelelahan merupakan keluhan yang umum dijumpai pada penderita LES dan biasanya mendahului berbagai manifestasi klinis lainnya.. Kelelahan ini agak sulit dinilai karena banyak kondisi lain yang dapat menyebabkan kelelahan seperti anemia, meningkatnya beban kerja, konflik kejiwaan, serta pemakaian obat seperti prednison. Apabila kelelahan disebabkan oleh aktivitas penyakit LES, diperlukan pemeriksaan penunjang lain yaitu kadar C3 serum yang rendah. Kelelahan akibat penyakit ini memberikan respons terhadap pemberian steroid atau latihan.

Penurunan berat badan dijumpai pada sebagian penderita LES dan terjadi dalam beberapa bulan sebelum diagnosis ditegakkan. Penurunan berat badan ini

dapat disebabkan oleh menurunnya nafsu makan atau diakibatkan gejala gastrointestinal.

Demam sebagai salah satu gejala konstitusional LES sulit dibedakan dari sebab lain seperti infeksi karena suhu tubuh lebih dari 40°C tanpa adanya bukti infeksi lain seperti leukositosis. Demam akibat LES biasanya tidak disertai menggigil.

2.4.2 Manifestasi Muskuloskeletal¹².

Pada penderita LES, manifestasi pada muskuloskeletal ditemukan poliartritis, biasanya simetris dengan episode artralgia pada 90% kasus. Pada 50% kasus dapat ditemukan kaku pagi, tendonitis juga sering terjadi dengan akibat subluksasi sendi tanpa erosi sendi. Gejala lain yang dapat ditemukan berupa osteonekrosis yang didapatkan pada 5-10% kasus dan biasanya berhubungan dengan terapi steroid.

Selain itu, ditemukan juga mialgia yang terjadi pada 60% kasus, tetapi miositis timbul pada penderita LES < 5% kasus. Miopati juga dapat ditemukan, biasanya berhubungan dengan terapi steroid dan kloroquin. Osteoporosis sering didapatkan dan berhubungan dengan aktifitas penyakit dan penggunaan steroid.

2.4.3 Manifestasi Kulit¹².

Kelainan kulit yang sering didapatkan pada LES adalah fotosensitivitas, *butterfly rash*, ruam malar, lesi diskoid kronik, alopesia, panikulitis, lesi psoriaform dan lain sebagainya. Selain itu, pada kulit juga dapat ditemukan tanda-tanda vaskulitis kulit, misalnya fenomena Raynaud, livedo retikularis, ulkus jari, gangren.

2.4.4 Manifestasi Kardiovaskular¹².

Kelainan kardiovaskular pada LES antara lain penyakit perikardial, dapat berupa perikarditis ringan, efusi perikardial sampai penebalan perikardial. Miokarditis dapat ditemukan pada 15% kasus, ditandai oleh takikardia, aritmia, interval PR yang memanjang, kardiomegali sampai gagal jantung.

Endokarditis *Libman-Sachs*, seringkali tidak terdiagnosis dalam klinik, tapi data autopsi mendapatkan 50% LES disertai endokarditis *Libman-Sachs*. Adanya vegetasi katup yang disertai demam harus dicurigai kemungkinan endokarditis bakterialis. Wanita dengan LES memiliki risiko penyakit jantung koroner 5-6% lebih tinggi dibandingkan wanita normal. Pada wanita yang berumur 35-44 tahun, risiko ini meningkat sampai 50%.

2.4.5 Manifestasi Paru-paru¹².

Kelainan paru-paru pada LES seringkali bersifat subklinik sehingga foto toraks dan spirometri harus dilakukan pada pasien LES dengan batuk, sesak nafas atau kelainan respirasi lainnya. Pleuritis dan nyeri pleuritik dapat ditemukan pada 60% kasus. Efusi pleura dapat ditemukan pada 30% kasus, tetapi biasanya ringan dan secara klinik tidak bermakna. Fibrosis interstitial, vaskulitis paru dan pneumonitis dapat ditemukan pada 20% kasus, tetapi secara klinis seringkali sulit dibedakan dengan pneumonia dan gagal jantung kongestif. Hipertensi pulmonal sering didapatkan pada pasien dengan sindrom antifosfolipid. Pasien dengan nyeri pleuritik dan hipertensi pulmonal harus dievaluasi terhadap kemungkinan sindrom antifosfolipid dan emboli paru.

2.4.6 Manifestasi Ginjal¹².

Penilaian keterlibatan ginjal pada pasien LES harus dilakukan dengan menilai ada/tidaknya hipertensi, urinalisis untuk melihat proteinuria dan silinderuria, ureum dan kreatinin, proteinuria kuantitatif, dan klirens kreatinin. Secara histologik, WHO membagi nefritis lupus atas 5 kelas. Pasien SLE dengan hematuria mikroskopik dan/atau proteinuria dengan penurunan GFR harus dipertimbangkan untuk biopsi ginjal.

2.4.7 Manifestasi Hemopoetik¹².

Pada LES, terjadi peningkatan Laju Endap Darah (LED) yang disertai dengan anemia normositik normokrom yang terjadi akibat anemia akibat penyakit kronik, penyakit ginjal kronik, gastritis erosif dengan perdarahan dan anemia hemolitik autoimun.

Selain itu, ditemukan juga lekopenia dan limfopenia pada 50-80% kasus. Adanya leukositosis harus dicurigai kemungkinan infeksi. Trombositopenia pada LES ditemukan pada 20% kasus. Pasien yang mula-mula menunjukkan gambaran trombositopenia idiopatik (ITP), seringkali kemudian berkembang menjadi LES setelah ditemukan gambaran LES yang lain.

2.4.8 Manifestasi Susunan Saraf¹².

Keterlibatan Neuropsikiatri LES sangat bervariasi, dapat berupa migrain, neuropati perifer, sampai kejang dan psikosis. Kelainan tromboembolik dengan antibodi anti-fosfolipid dapat merupakan penyebab terbanyak kelainan serebrovaskular pada LES. Neuropati perifer, terutama tipe sensorik ditemukan pada 10% kasus.

Keterlibatan saraf otak, jarang ditemukan. Kelainan psikiatrik sering ditemukan, mulai dari anxietas, depresi sampai psikosis. Kelainan psikiatrik juga dapat dipicu oleh terapi steroid. Analisis cairan serebrospinal seringkali tidak memberikan gambaran yang spesifik, kecuali untuk menyingkirkan kemungkinan infeksi. Elektroensefalografi (EEG) juga tidak memberikan gambaran yang

spesifik. CT scan otak kadang-kadang diperlukan untuk membedakan adanya infark atau perdarahan.

2.4.9 Manifestasi Gastrointestinal¹².

Dapat berupa hepatomegali, nyeri perut yang tidak spesifik, splenomegali, peritonitis aseptik, vaskulitis mesenterial, pankreatitis. Selain itu, ditemukan juga peningkatan SGOT dan SGPT harus dievaluasi terhadap kemungkinan hepatitis autoimun.

2.5 Aktivitas Penyakit LES.

Untuk menilai aktivitas penyakit dari LES dapat dilakukan penilaian dengan skor antara lain dengan menggunakan *SLE Disease Activity Index* (SLEDAI), *British Isles Lupus Assesment Group* (BILAG), *Systemic Lupus Activity Measurement* (SLAM), *the European Consensus Lupus Activity Measurement* (ECLAM) atau *Lupus Activity Index* (LAM). *SLE Disease Activity Index* (SLEDAI), *British Isles Lupus Assesment Group* (BILAG), dan *Systemic Lupus Activity Measurement* (SLAM) terbukti valid dan sensitif terhadap aktivitas penyakit LES²⁶.

Penelitian yang dilakukan oleh Eutília Andrade Medeiros Freire, Laís Medeiros Souto, dan Rozana Mesquita Ciconelli di Brazil pada tahun 2011 menunjukkan bahwa *SLE Disease Activity Index* (SLEDAI) memiliki validitas yang sangat tinggi dibandingkan dengan *British Isles Lupus Assesment Group* (

BILAG) dan *Systemic Lupus Activity Measurement* (SLAM)²⁶. Selain itu, *SLE Disease Activity Index* (SLEDAI) tidak memerlukan biaya yang mahal dan mudah digunakan. Oleh karena itu, *SLE Disease Activity Index* (SLEDAI) sering digunakan untuk menilai aktivitas penyakit LES pada penelitian LES²⁶.

2.6 Pemeriksaan Penunjang.

2.6.1 Pemeriksaan Darah Rutin dan Pemeriksaan Urin.

Pemeriksaan penunjang yang dilakukan pada penyakit Lupus Eritematosus Sistemik (LES) adalah pemeriksaan darah rutin dan pemeriksaan urin. Hasil pemeriksaan darah pada penderita LES menunjukkan adanya anemia hemolitik, trombositopenia, limfopenia, atau leukopenia; *erythrocytesedimentation rate* (ESR) meningkat selama penyakit aktif, Coombs test mungkin positif, level IgG mungkin tinggi, ratio albumin-globulin terbalik, dan serum globulin meningkat. Selain itu, hasil pemeriksaan urin pada penderita LES menunjukkan adanya proteinuria, hematuria, peningkatan kreatinin, dan ditemukannya *Cast*, *heme granular* atau sel darah merah pada urin.

2.6.2 Pemeriksaan Autoantibodi¹⁷.

Proses patogenik setiap penyakit tidak terlepas kaitannya dengan berbagai proses imunologik, baik yang non spesifik atau spesifik. Kaitan tersebut tentunya terlihat lebih nyata pada penyakit-penyakit autoimun termasuk di

dalamnya LES, Arthritis Reumatoid, sindroma Sjogren dan sebagainya. Adanya antibodi termasuk autoantibodi sering dipakai dalam upaya membantu penegakkan diagnosis maupun evaluasi perkembangan penyakit dan terapi yang diberikan.

Pembentukan autoantibodi cukup kompleks dan belum ada satu kajian yang mampu menjelaskan secara utuh mekanisme patofisiologiknya. Demikian pula halnya dengan masalah otoimunitas. Pada masalah yang terakhir, dikatakan terdapat kekacauan dalam sistim toleransi imun dengan sentralnya pada *T-helper* dan melahirkan banyak hipotesis, antara lain modifikasi autoantigen, kemiripan atau mimikri molekuler antigenik terhadap epitop sel-T, *cross reactive peptide* terhadap epitop sel-B, mekanisme *bypass* idiotipik, aktivasi poliklonal dan sebagainya. Mekanisme lain juga dapat dilihat dari sudut adanya gangguan mekanisme regulasi sel baik dari tingkat thymus sampai ke peripher. Kekacauan ini semakin besar kesempatan terjadinya sejalan dengan semakin bertambahnya usia seseorang.

Umumnya, autoantibodi itu sendiri tidak segera menyebabkan penyakit. Oleh karenanya, lebih baik autoantibodi dipandang sebagai petanda (*markers*) proses patologik daripada sebagai agen patologik. Kadarnya yang dapat naik atau turun dapat berkaitan dengan aktivitas penyakit atau sebagai hasil intervensi terapi. Kompleks autoantigen dan autoantibodilah yang akan memulai rangkaian penyakit autoimun. Hingga saat ini hipotesis yang dianut adalah autoantibodi baru dikatakan memiliki peran dalam perkembangan suatu penyakit reumatik autoimun apabila ia berperan dalam proses patologiknya.

2.6.2.1 Antibodi Antinuklear.

Antinuklear antibodi (ANA) merupakan suatu kelompok autoantibodi yang spesifik terhadap asam nukleat dan nukleoprotein, ditemukan pada *connective tissue disease* seperti SLE, sklerosis sistemik, *Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)* dan sindrom sjogren's primer. ANA pertama kali ditemukan oleh Hargreaves pada tahun 1948 pada sumsum tulang penderita LES. Dengan perkembangan pemeriksaan imunodifusi dapat ditemukan spesifisitas ANA yang baru seperti Sm, *nuclear ribocleoprotein (nRNP)*, Ro/SS-A dan La/SS-B.

ANA dapat diperiksa dengan menggunakan metode imunofluoresensi. ANA digunakan sebagai pemeriksaan penyaring pada *connective tissue disease*. Dengan pemeriksaan yang baik, 99% penderita LES menunjukkan pemeriksaan yang positif, 68% pada penderita sindrom Sjogrens dan 40% pada penderita skleroderma. ANA juga pada 10% populasi normal yang berusia > 70 tahun.

2.6.2.2 Antibodi terhadap DNA.

Antibodi terhadap DNA (Anti ds-DNA) dapat digolongkan dalam antibodi yang reaktif terhadap DNA natif (*double stranded-DNA*). Anti ds-DNA positif dengan kadar yang tinggi dijumpai pada 73% SLE dan mempunyai arti diagnostik dan prognostik. Kadar anti ds-DNA yang rendah ditemukan pada sindrom Sjogrens, arthritis reumatoid. Peningkatan kadar anti ds-DNA

menunjukkan peningkatan aktifitas penyakit. Pada LES, anti ds-DNA mempunyai korelasi yang kuat dengan nefritis lupus dan aktifitas penyakit SLE. Pemeriksaan anti ds-DNA dilakukan dengan metode radioimmunoassay, ELISA dan C.luciliae immunofluoresens.

2.6.3 Pemeriksaan Komplemen¹⁷.

Komplemen adalah suatu molekul dari sistem imun yang tidak spesifik. Komplemen terdapat dalam sirkulasi dalam keadaan tidak aktif. Bila terjadi aktivasi oleh antigen, kompleks imun dan lain lain, akan menghasilkan berbagai mediator yang aktif untuk menghancurkan antigen tersebut. Komplemen merupakan salah satu sistem enzim yang terdiri dari \pm 20 protein plasma dan bekerja secara berantai (*self amplifying*) seperti model kaskade pembekuan darah dan fibrinolisis.

Pada LES, kadar C1, C4, C2 dan C3 biasanya rendah, tetapi pada lupus kutaneus normal. Penurunan kadar komplemen berhubungan dengan derajat beratnya SLE terutama adanya komplikasi ginjal. Observasi serial pada penderita dengan eksaserbasi, penurunan kadar komplemen terlihat lebih dahulu dibanding gejala klinis.

2.7 Diagnosis LES²³.

Diagnosis LES, dapat ditegakkan berdasarkan gambaran klinik dan laboratorium. *American College of Rheumatology* (ACR), pada tahun 1997, mengajukan 11 kriteria untuk klasifikasi LES, dimana apabila didapatkan 4 kriteria, diagnosis LES dapat ditegakkan.

Kriteria tersebut adalah :

1. Ruam malar.
2. Ruam diskoid.
3. Fotosensitivitas.
4. Ulkus di mulut.
5. Arthritis non erosif.
6. Pleuritis atau perikarditis.
7. Gangguan renal, yaitu proteinuria persisten $> 0,5\text{gr/ hari}$, atau silinder sel dapat berupa eritrosit, hemoglobin, granular, tubular atau gabungan.
8. Gangguan neurologi, yaitu kejang-kejang atau psikosis.
9. Gangguan hematologik, yaitu anemia hemolitik dengan retikulosis, atau leukopenia atau limfopenia atau trombositopenia.
10. Gangguan imunologik, yaitu anti DNA positif, atau anti Sm positif atau tes serologik untuk sifilis yang positif palsu.
11. Antibodi antinuklear (*Antinuclear antibody*, ANA) positif.

2.8 Penatalaksanaan LES secara umum.

Penyuluhan dan intervensi psikososial sangat penting diperhatikan dalam penatalaksanaan penderita LES, terutama pada penderita yang baru terdiagnosis. Hal ini dapat dicapai dengan penyuluhan langsung kepada penderita atau dengan membentuk kelompok penderita yang bertemu secara berkala untuk membicarakan masalah penyakitnya. Pada umumnya, penderita LES mengalami fotosensitivitas sehingga penderita harus selalu diingatkan untuk tidak terlalu banyak terpapar oleh sinar matahari. Mereka dinasihatkan untuk selalu menggunakan krim pelindung sinar matahari, baju lengan panjang, topi atau payung bila akan berjalan di siang hari. Pekerja di kantor juga harus dilindungi terhadap sinar matahari dari jendela. Selain itu, penderita LES juga harus menghindari rokok.

Karena infeksi sering terjadi pada penderita LES, penderita harus selalu diingatkan bila mengalami demam yang tidak jelas penyebabnya, terutama pada penderita yang memperoleh kortikosteroid dosis tinggi, obat-obat sitotoksik, penderita dengan gagal ginjal, vegetasi katup jantung, ulkus di kulit dan mukosa. Profilaksis antibiotika harus dipertimbangkan pada penderita LES yang akan menjalani prosedur genitourinarius, cabut gigi dan prosedur invasif lainnya.

Pengaturan kehamilan sangat penting pada penderita LES, terutama penderita dengan nefritis, atau penderita yang mendapat obat-obat yang merupakan kontraindikasi untuk kehamilan, misalnya antimalaria atau siklofosamid. Kehamilan juga dapat mencetuskan eksaserbasi akut LES dan

memiliki risiko tersendiri terhadap fetus. Oleh sebab itu, pengawasan aktifitas penyakit harus lebih ketat selama kehamilan.

Sebelum penderita LES diberi pengobatan, harus diputuskan dulu apakah penderita tergolong yang memerlukan terapi konservatif, atau immunosupresif yang agresif. Pada umumnya, penderita LES yang tidak mengancam nyawa dan tidak berhubungan dengan kerusakan organ, dapat diterapi secara konservatif. Bila penyakit ini mengancam nyawa dan mengenai organ-organ mayor, maka dipertimbangkan pemberian terapi agresif yang meliputi kortikosteroid dosis tinggi dan immunosupresan lainnya.

2.8.1 TERAPI KONSERVATIF¹.

2.8.1.1 Arthritis, Arthralgia & Mialgia¹.

Arthritis, Arthralgia, dan Mialgia merupakan keluhan yang sering dijumpai pada penderita LES. Pada keluhan yang ringan dapat diberikan analgetik sederhana atau obat antiinflamasi nonsteroid. Yang harus diperhatikan pada penggunaan obat-obat ini adalah efek sampingnya agar tidak memperberat keadaan umum penderita. Efek samping terhadap sistem gastrointestinal, hepar dan ginjal harus diperhatikan, misalnya dengan memeriksa kreatinin serum secara berkala.

Apabila analgetik dan obat antiinflamasi nonsteroid tidak memberikan respons yang baik, dapat dipertimbangkan pemberian obat antimalaria, misalnya hidoksiklorokuin 400 mg/hari. Bila dalam waktu 6 bulan, obat ini

tidak memberikan efek yang baik, harus segera distop. Pemberian klorokuin lebih dari 3 bulan atau hidroklorokuin lebih dari 6 bulan memerlukan evaluasi oftalmologik, karena obat ini mempunyai efek toksik terhadap retina.

Pada beberapa penderita yang tidak menunjukkan respons adekuat dengan analgetik atau obat antiinflamasi non steroid atau obat antimalaria, dapat dipertimbangkan pemberian kortikosteroid dosis rendah, dengan dosis tidak lebih dari 15 mg, setiap pagi. Metotreksat dosis rendah (7,5-15 mg/minggu), juga dapat dipertimbangkan untuk mengatasi arthritis pada penderita LES.

2.8.1.2 Lupus kutaneus¹.

Sekitar 70% penderita LES akan mengalami fotosensitivitas. Eksaserbasi akut LES dapat timbul bila penderita terpapar oleh sinar ultraviolet, sinar inframerah, panas dan kadang-kadang juga sinar fluoresensi. Penderita fotosensitivitas harus berlindung terhadap paparan sinar-sinar tersebut dengan menggunakan baju pelindung, kaca jendela yang digelapkan, menghindari paparan langsung dan menggunakan *sunscreen*. Sebagian besar *sunscreen* topikal berupa krem, minyak, lotion atau gel yang mengandung PABA dan esternya, benzofenon, salisilat dan sinamat yang dapat menyerap sinar ultraviolet A dan B. *Sunscreen* ini harus selalu dipakai ulang setelah mandi atau berkeringat.

Glukokortikoid lokal, seperti krem, salep atau injeksi dapat dipertimbangkan pada dermatitis lupus. Pemilihan preparat topikal harus hati-hati, karena glukokortikoid topikal, terutama yang bersifat diflorinasi dapat

menyebabkan atrofi kulit, depigmentasi, teleangiectasis dan fragilitas. Untuk kulit muka dianjurkan penggunaan preparat steroid lokal berkekuatan rendah dan tidak diflorinasi, misalnya hidrokortison. Untuk kulit badan dan lengan dapat digunakan steroid topikal berkekuatan sedang, misalnya betametason valerat dan triamsinolon asetonid. Untuk lesi hipertrofik, misalnya di daerah palmar dan plantar pedis, dapat digunakan glukokortikoid topikal berkekuatan tinggi, misalnya betametason dipropionat. Penggunaan krem glukokortikoid berkekuatan tinggi harus dibatasi selama 2 minggu, untuk kemudian diganti dengan yang berkekuatan lebih rendah.

Obat-obat antimalaria sangat baik untuk mengatasi lupus kutaneus, baik lupus kutaneus subakut, maupun lupus diskoid. Antimalaria mempunyai efek *sunblocking*, antiinflamasi dan immunosupresan. Pada penderita yang resisten terhadap antimalaria, dapat dipertimbangkan pemberian glukokortikoid sistemik. Dapsone dapat dipertimbangkan pemberiannya pada penderita lupus diskoid, vaskulitis dan lesi LE berbula. Efek toksik obat ini terhadap sistem hematopoetik adalah methemoglobinemia, sulfhemoglobinemia, dan anemia hemolitik, yang kadang-kadang memperburuk ruam LES di kulit.

2.8.1.3 Kelelahan dan keluhan sistemik¹.

Kelelahan merupakan keluhan yang sering didapatkan pada penderita LES, demikian juga penurunan berat badan dan demam. Kelelahan juga dapat timbul akibat terapi glukokortikoid, sedangkan penurunan berat badan dan demam dapat juga diakibatkan oleh pemberian quinakrin. Dokter harus bersikap simpati dalam mengatasi masalah ini. Seringkali hal ini tidak memerlukan terapi spesifik, cukup menambah waktu istirahat dan mengatur jam kerja. Pada keadaan yang berat dapat menunjukkan peningkatan aktivitas penyakit LES dan pemberian glukokortikoid sistemik dapat dipertimbangkan.

2.8.1.4 Serositis¹.

Nyeri dada dan nyeri abdomen pada penderita LES dapat merupakan tanda serositis. Pada beberapa penderita, keadaan ini dapat diatasi dengan salisilat, obat antiinflamasi non-steroid, antimalaria atau glukokortikoid dosis rendah (15 mg/hari). Pada keadaan yang berat, harus diberikan glukokortikoid sistemik untuk mengontrol penyakitnya.

2.8.2 TERAPI AGRESIF.

2.8.2.1 Kortikosteroid¹.

Terapi agresif yang dimulai dengan pemberian glukokortikoid dosis tinggi harus segera dimulai bila timbul manifestasi serius LES dan mengancam nyawa, misalnya vaskulitis, lupus kutaneus yang berat, poliarthritis, poliserositis, miokarditis pneumonitis lupus, glomerulonefritis (bentuk proliferasif), anemia hemolitik, trombositopenia, sindrom otak organik, defek kognitif yang berat, mielopati, neuropati perifer dan krisis lupus (demam tinggi, prostrasi).

Dosis glukokortikoid sangat penting diperhatikan dibandingkan jenis glukokortikoid yang akan diberikan. Walaupun demikian, pemberian glukokortikoid berefek panjang seperti deksametason, sebaiknya dihindari. Pemberian prednison lebih banyak disukai, karena lebih mudah mengatur dosisnya. Pemberian glukokortikoid oral, sebaiknya diberikan dalam dosis tunggal pada pagi hari. Pada manifestasi minor LES, seperti arthritis, serositis dan gejala konstitusional, dapat diberikan prednison 0,5 mg/kgBB/hari, sedangkan pada manifestasi mayor dan serius dapat diberikan prednison 1-1,5 mg/kgBB/hari. Pemberian bolus metilprednisolon intravena 1 gram atau 15 mg/kgBB selama 3 hari dapat dipertimbangkan sebagai pengganti glukokortikoid oral dosis tinggi, kemudian dilanjutkan dengan prednison oral 1-1,5 mg/kgBB/ hari.

Respons terapi dapat terlihat sedini mungkin, tetapi dapat juga dalam waktu yang cukup lama, seperti 6-10 minggu. Setelah pemberian glukokortikoid dosis tinggi selama 6 minggu, maka harus mulai dilakukan penurunan dosis secara bertahap, dimulai dengan 5-10% setiap minggu bila tidak timbul eksaserbasi akut. Setelah dosis prednison mencapai 30 mg/hari, maka penurunan dosis dilakukan 2,5 mg/minggu, dan setelah dosis prednison mencapai 10-15 mg/hari, penurunan dosis dilakukan 1 mg/minggu. Bila timbul eksaserbasi akut, dosis prednison dinaikkan sampai ke dosis efektif, kemudian dicoba diturunkan kembali.

Apabila dalam waktu 4 minggu setelah pemberian glukokortikoid dosis tinggi tidak menunjukkan perbaikan yang nyata, dipertimbangkan untuk memberikan imunosupresan lain atau terapi agresif lainnya.

2.8.2.2 Siklofosfamid¹.

Indikasi siklofosfamid pada LES :

1. Penderita LES yang membutuhkan steroid dosis tinggi (*steroid sparing agent*).
2. Penderita LES yang dikontraindikasikan terhadap steroid dosis tinggi.
3. Penderita LES kambuh yang telah diterapi dengan steroid jangka lama atau berulang.
4. Glomerulonefritis difus awal.
5. LES dengan trombositopenia yang resisten terhadap steroid.

6. Penurunan laju filtrasi glomerulus atau peningkatan kreatinin serum tanpa adanya faktor-faktor ekstrarenal lainnya.

7. LES dengan manifestasi susunan saraf pusat.

Bolus siklofosfamid intravena 0,5-1 gr/m² dalam 150 ml NaCl 0,9% selama 60 menit diikuti dengan pemberian cairan 2-3 liter/24 jam setelah pemberian obat, banyak digunakan secara luas pada terapi LES. Siklofosfamid diberikan selama 6 bulan dengan interval 1 bulan, kemudian tiap 3 bulan selama 2 tahun. Selama pemberian siklofosfamid, dosis steroid diturunkan secara bertahap dengan memperhatikan aktifitas lupusnya. Pada penderita dengan penurunan fungsi ginjal sampai 50%, dosis siklofosfamid diturunkan sampai 500-750 mg/m².

Setelah pemberian siklofosfamid, jumlah leukosit darah harus dipantau. Bila jumlah leukosit mencapai 1500/ml, maka dosis siklofosfamid berikutnya diturunkan 25%. Kegagalan menekan jumlah leukosit sampai 4000/ml menunjukkan dosis siklofosfamid yang tidak adekuat sehingga dosisnya harus ditingkatkan 10% pada pemberian berikutnya.

Toksisitas siklofosfamid meliputi mual dan muntah, alopesia, sistitis hemoragika, keganasan kulit, penekanan fungsi ovarium dan azoospermia.

2.8.2.3 Azatioprin¹.

Azatioprin merupakan analog purin yang dapat digunakan sebagai alternatif terhadap siklofosfamid dengan dosis 1-3 mg/kgBB/hari dan diberikan secara per oral. Obat ini dapat diberikan selama 6-12 bulan pada penderita

LES; setelah penyakitnya dapat dikontrol dan dosis steroid sudah seminimal mungkin, maka dosis azatioprin juga dapat diturunkan perlahan dan dihentikan setelah penyakitnya betul-betul terkontrol dengan baik.

Toksisitas azatioprin meliputi penekanan sistem hemopoetik, peningkatan enzim hati dan mencetuskan keganasan.

2.8.2.4 Siklosporin¹.

Imunosupresan lain yang dapat digunakan untuk pengobatan LES adalah Siklosporin dosis rendah (3-6 mg/kgBB/hari). Obat ini dapat digunakan pada LES baik tanpa manifestasi renal maupun dengan nefropati membranosa. Selama pemberian harus diperhatikan tekanan darah penderita dan kadar kreatinin darah. Bila kadar kreatinin darah meningkat 20% dari kadar kreatinin darah sebelum pemberian siklosporin, maka dosisnya harus diturunkan.

2.8.2.5 Mofetil-mikofenolat (MMF)²⁵.

MMF dapat menurunkan aktifitas dan mortalitas penderita LES. Pada nefritis lupus, MMF memiliki efek yang sebanding dengan siklofosfamid dalam hal tingkat remisi, kekambuhan dan risiko infeksi. MMF dapat mempertahankan tingkat remisi nefritis lupus sebanding dengan siklofosfamid jangka panjang. MMF tidak berhubungan dengan penekanan sumsum tulang, atau amenorrhea. Dosis MMF adalah 500 – 1500 mg, 2 kali perhari.

2.8.2.6 Rituximab¹³.

Rituximab adalah monoklonal antibodi anti-CD20, yang dapat digunakan dalam pengobatan penyakit autoimun sistemik, termasuk LES. Dosis rituximab adalah 1 gram, 2 kali pemberian dengan jarak 2 minggu, dan dapat diulang setiap 6 bulan.

2.8.2.7 Imunoglobulin G IV²⁴.

Pemberian imunoglobulin intravena juga berguna untuk mengatasi trombositopenia pada LES, dengan dosis 300-400 mg/kg BB/hari, diberikan selama 5 hari berturut-turut, diikuti dosis pemeliharaan setiap bulan untuk mencegah kekambuhan. Kontraindikasi mutlak pemberian imunoglobulin pada penderita defisien IgA yang kadang-kadang ditemukan pada penderita LES.

2.9 Prognosis Penyakit LES².

Prognosis penyakit ini sangat tergantung pada organ mana yang terlibat. Apabila mengenai organ vital, mortalitasnya sangat tinggi. Mortalitas pada pasien dengan LES telah menurun selama 20 tahun terakhir. Sebelum 1955, tingkat kelangsungan hidup penderita pada 5 tahun pada SLE kurang dari 50%. Saat ini, tingkat kelangsungan hidup penderita pada 10 tahun terakhir rata-rata melebihi 90% dan tingkat kelangsungan hidup penderita pada 15 tahun terakhir adalah sekitar 80%. Tingkat kelangsungan hidup penderita pada 10 tahun terakhir di Asia

dan Afrika secara signifikan lebih rendah, mulai dari 60-70%. Penurunan angka kematian yang berhubungan dengan LES dapat dikaitkan dengan diagnosis yang terdeteksi secara dini, perbaikan dalam pengobatan penyakit LES, dan kemajuan dalam perawatan medis umum.

2.10 Status Kesehatan Pasien LES⁶.

Status kesehatan dilihat berdasarkan pengukuran kualitas hidup berdasarkan persepsi dari penderita LES. Kualitas hidup (*Quality of Life=QoL*) atau lebih spesifik lagi kualitas hidup yang berkaitan dengan kesehatan (*Health Related Quality of Life=HRQoL*) diartikan merupakan suatu akibat/efek suatu penyakit dan pengobatannya dalam terhadap kemampuan suatu individu dalam menjalankan fungsi dalam hubungannya dengan kondisi kesehatan yang dirasakan secara fisik, mental dan sosial sebagai aspek dalam kehidupannya. Sementara definisi kualitas hidup menurut WHO adalah persepsi seseorang terhadap posisinya pada konteks kebudayaan, nilai-nilai norma dimana dia tinggal dan terkait dengan tujuan, harapan, ukuran keberhasilan, dan perhatian individu tersebut.

LES memiliki pengaruh yang sangat besar terhadap status kesehatan/kualitas hidup, terutama kemampuan bekerja. Penelitian terbaru yang dilakukan oleh NIAMS tentang hubungan antara LES dengan pekerjaan menunjukkan bahwa hampir tiga perempat dari 982 studi peserta akan berhenti bekerja sebelum usia pensiun mereka. Kemudian, setengah dari mereka yang memiliki pekerjaan ketika mereka didiagnosis LES tidak lagi bekerja pada usia 50

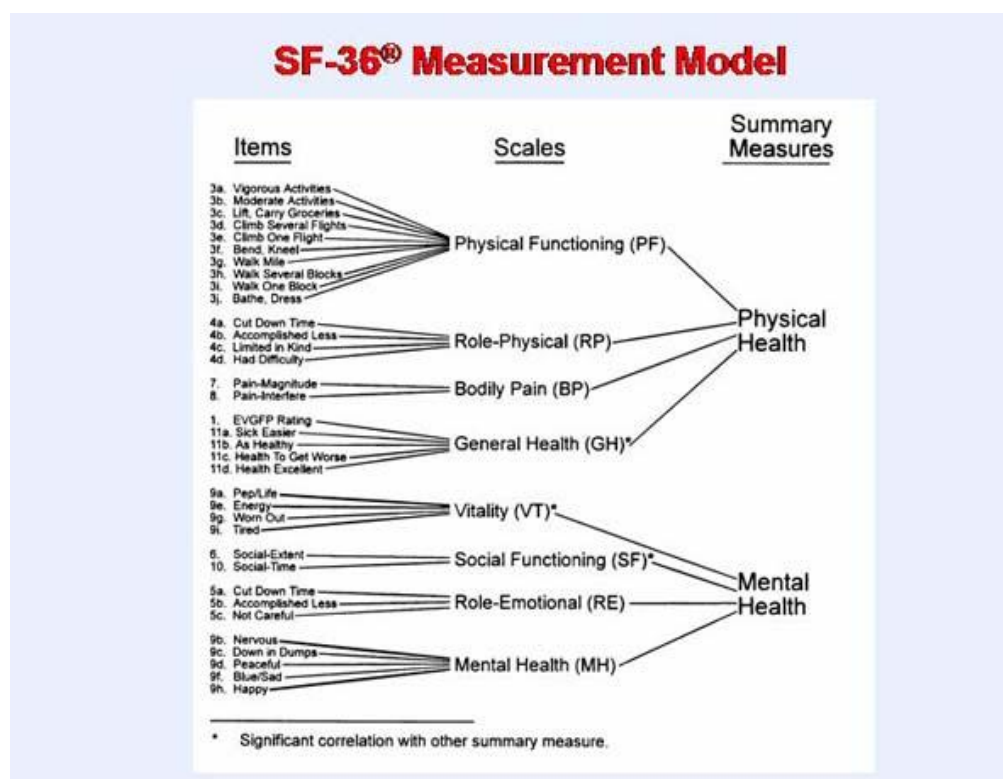
tahun. Para peneliti menemukan bahwa demografi dan karakteristik pekerjaan (tuntutan fisik dan psikologis dari pekerjaan dan tingkat kontrol atas tugas dan lingkungan kerja) memiliki dampak paling besar pada status kesehatan penderita LES.

Untuk menilai status kesehatan/kualitas hidup penderita secara umum menggunakan dua pendekatan dasar, yaitu dengan menggunakan kuesioner generik dan penggunaan kuesioner spesifik penyakit (*disease-specific questionnaires*). Kuesioner generik dikembangkan untuk penggunaan secara umum dan dapat digunakan pada beragam penyakit dan populasi. Sedangkan, kuesioner spesifik penyakit (*disease-specific questionnaires*) disusun untuk menilai outcome pada penyakit spesifik karena memasukkan elemen spesifik untuk penyakit tertentu sehingga diharapkan dapat lebih responsif dibandingkan dengan kuesioner generik. Namun, kuesioner ini memiliki keterbatasan karena hanya dapat menilai fungsi fisik. Oleh karena itu, untuk pengkajian yang lebih komprehensif maka harus dikombinasi dengan instrumen yang mengkaji fungsi psikososial. Saat ini, kuesioner yang paling umum dan sering digunakan dalam menilai status kesehatan/kualitas hidup penderita LES adalah *Short Form-36* (SF-36).

Short Form-36 (SF-36) adalah salah satu kuesioner generik yang digunakan untuk menilai status kesehatan penderita LES. Kuesioner yang dikembangkan oleh Ware dkk (1992) ini terdiri dari 36 butir pertanyaan yang dijawab/dilaporkan oleh pasien sendiri supaya dapat digunakan pada kondisi, populasi, dan keadaan yang bervariasi. Kuesioner ini terdiri dari 8 sub penelitian :

fungsi fisik, fungsi sosial, keterbatasan peran akibat masalah fisik, keterbatasan peran akibat masalah emosional, kesehatan mental, energi/vitalitas, nyeri, dan persepsi kesehatan secara keseluruhan. Semuanya dapat dirangkum menjadi 2 skor komponen : gabungan komponen fisik dan gabungan skor komponen mental.

Pada penelitian Stoll, dkk (1997), SF-36 menjadi suatu instrument pada LES yang kesahihan dan keandalannya telah teruji (validitas dan reliabilitasnya telah teruji) sehingga telah digunakan pada beberapa penelitian LES. Dengan SF-36 ini, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pasien dengan LES mempunyai status kesehatan yang secara signifikan lebih buruk dibandingkan pasien tanpa penyakit kronik.

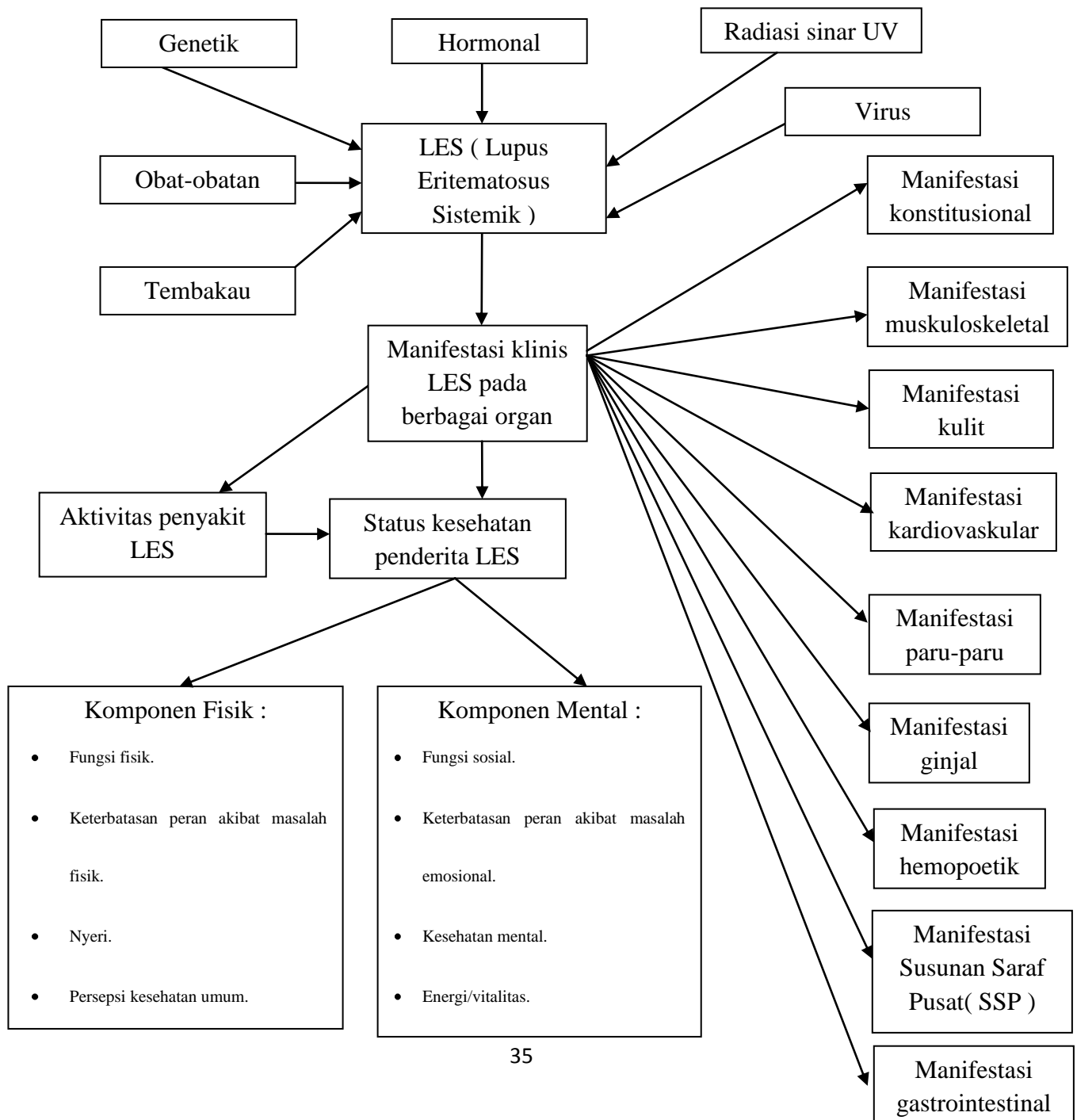


Gambar 1. Bagan Penilaian SF-36^o

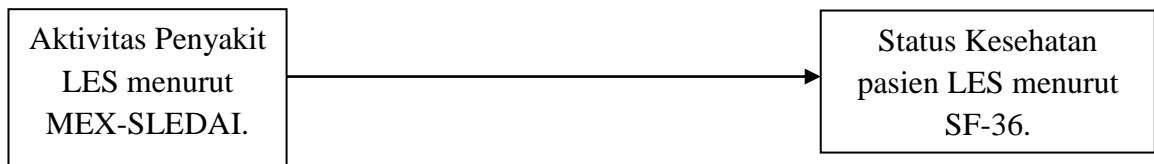
BAB 3

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Teori.



3.2 Kerangka Konsep.



3.3 Hipotesis.

Terdapat hubungan antara aktivitas penyakit Lupus Eritematosus Sistemik (LES) dengan status kesehatan pasien LES.

BAB 4

METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Ruang lingkup penelitian.

Ruang lingkup keilmuan penelitian ini mencakup Ilmu Penyakit Dalam sub-bagian Rheumatologi.

4.2 Tempat dan waktu penelitian.

Penelitian ini dilaksanakan di Poliklinik Penyakit Dalam RSUP dr. Kariadi, Semarang. Ruang lingkup waktu penelitian ini adalah bulan Mei 2012 sampai dengan Juni 2012.

4.3 Rancangan penelitian.

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan jenis studi kasus *cross sectional study*.

4.4 Populasi dan sampel.

4.4.1 Populasi target.

Populasi penelitian ini adalah semua pasien dengan LES (Lupus Eritematosus Sistemik.

4.4.2 Populasi terjangkau.

Populasi terjangkau penelitian ini adalah semua pasien LES (Lupus Eritematosus Sistemik) yang berobat di Rumah Sakit Dokter Kariadi pada bulan Mei 2012 sampai dengan Juni 2012.

4.4.3 Sampel penelitian.

4.4.3.1 Kriteria inklusi.

- Pasien LES berdasarkan kriteria revisi ACR 1997.
- Pasien bersedia turut serta dalam penelitian ini.

4.4.3.2 Kriteria eksklusi.

- Pasien hamil atau menyusui.
- Pasien dengan gangguan motorik atau gangguan sendi yang menghambat gerakan jari.
- Pasien dengan gangguan kesadaran.
- Pasien dengan gangguan penglihatan.
- Pasien dengan gangguan pendengaran.

4.4.4 Cara *sampling*.

Cara pengambilan sampel dengan *consecutive sampling* dimana semua data yang ada dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subyek yang diperlukan terpenuhi.

4.4.5 Besar sampel.

Rumus besar sampel:

$$n = \frac{Z\alpha^2 PQ}{d^2}$$

n : besar sampel

$Z\alpha$: tingkat kemaknaan

P : proporsi

Q: (1-P)

d : tingkat ketepatan absolut

dengan $Z\alpha = 1,96$

$$P = 0,5$$

$$Q = (1-0,5) = 0,5, d = 0,15$$

maka

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,5 \times 0,5}{0,15^2} = 43$$

Jadi, jumlah sampel minimal yang diperlukan adalah 43 orang.

4.5 Variabel penelitian.

4.5.1 Variabel bebas.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah Aktivitas penyakit LES.

4.5.2 Variabel tergantung.

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah Status Kesehatan penderita LES.

4.6. Definisi operasional.

No.	Variabel	Cara Pengukuran	Unit	Skala	Hasil Ukur
1.	Aktivitas Penyakit LES. Hasil pengukuran aktivitas penyakit LES untuk membedakan remisi dan relaps dengan menggunakan metode standar.	Metode MEX-SLEDAI. Dikelompokkan : - Ringan : skor < 2. - Sedang : skor 2-5. - Berat : skor > 5.	-	Ordinal	- Ringan. - Sedang. - Berat.

2.	Status Kesehatan pasien LES. • Kesehatan Fisik.	Wawancara kepada pasien dengan mengisi kuesioner SF-36.	-	Ordinal	- Buruk. - Baik.
	Penilaian menggunakan kuesioner terdiri dari 36 butir pertanyaan yang dijawab/dilapor kan pasien sendiri (<i>self-report</i>), terdiri dari 2 komponen : komponen fisik dan mental.	Komponen fisik terdiri dari 4 sub penilaian : • Fungsi fisik. • Keterbatasan peran akibat masalah fisik. • Nyeri. • Persepsi kesadaran umum. Dikelompokkan : - Buruk : skor 0-49. - Baik : skor 50-100.			
	• Kesehatan Mental.	Wawancara kepada pasien dengan mengisi kuesioner SF-36.	-	Ordinal	- Buruk. - Baik.
	Penilaian menggunakan kuesioner terdiri dari 36 butir pertanyaan yang dijawab/dilapork an pasien sendiri (<i>self-report</i>), terdiri dari 2 komponen : komponen fisik dan mental.	Komponen mental terdiri dari 4 sub penilaian : • Fungsi sosial. • Keterbatasan peran akibat masalah emosional. • Kesehatan mental. • Energi/vitalitas. Dikelompokkan : - Buruk : skor 0-49. - Baik : skor 50-100.			

4.7 Cara pengumpulan data.

4.7.1 Alat.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

1. Blanko penilaian aktivitas penyakit LES metode MEX-SLEDAI.
2. Kuesioner SF-36 (Stoll, dkk. 1997).

4.7.2 Jenis data.

Data yang dikumpulkan dalam penelitian ini adalah :

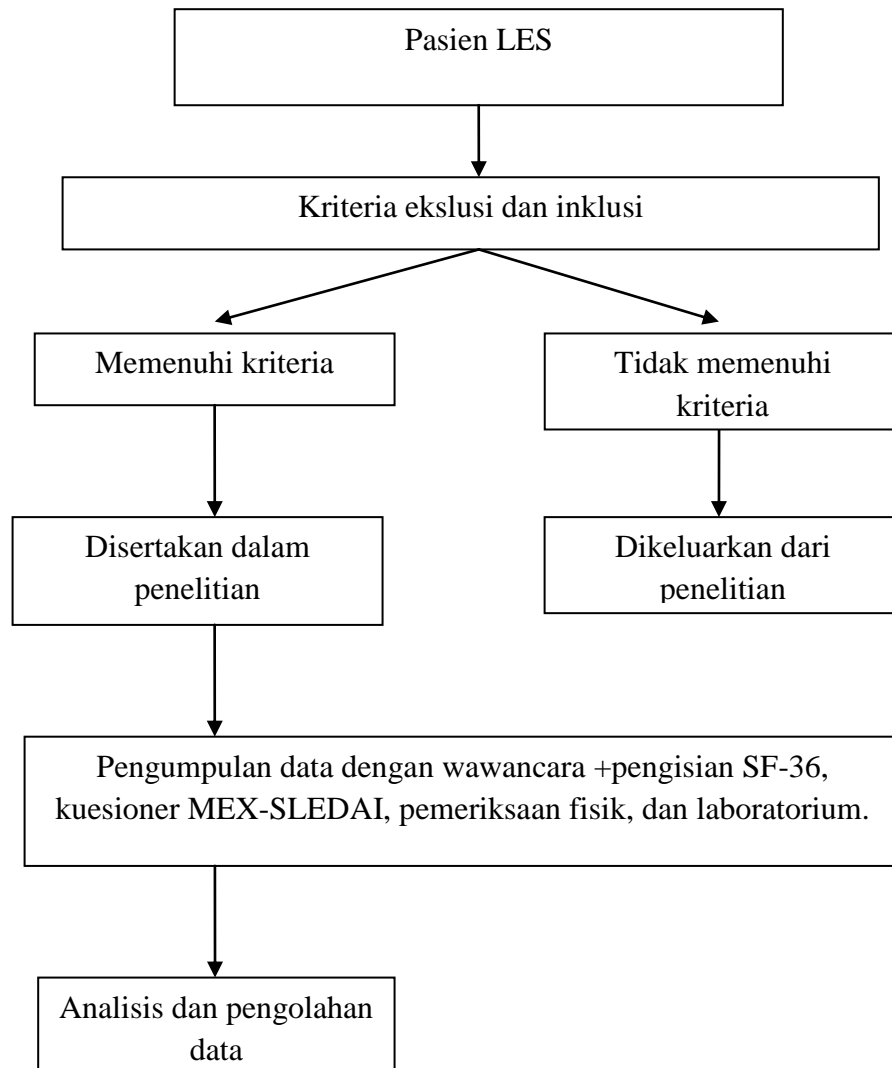
1. Data primer dari aktivitas penyakit LES MEX-SLEDAI.
2. Data primer dari kuesioner SF-36.
3. Data sekunder dari catatan medik pasien LES yang meliputi : nama, usia, tanggal pemeriksaan, hasil pemeriksaan laboratorium (DPL, UL, kreatinin, protein kuantitatif/24 jam, ANA, anti ds-DNA).

4.7.3 Cara kerja.

1. Subyek diambil dengan metode *consecutive*, yaitu pasien berobat ke RSDK dan memenuhi kriteria, kemudian diberikan penjelasan lisan dan tertulis mengenai penelitian dan jika bersedia diminta menandatangani formulir *informed consent*.
2. Wawancara langsung terhadap subyek terpilih dengan mengisi kuesioner SF-36 (dengan pengarahan/bimbingan terhadap setiap pertanyaan).

3. Data diagnosis LES (berdasarkan kriteria ACR 1997) berdasarkan catatan medik atau pemeriksaan laboratorium (DPL, UL, kreatinin, protein kuantitatif/24 jam, ANA, anti ds-DNA) serta menilai berat-ringan LES (berdasarkan metode MEX-SLEDAI).
4. Hasil-hasil yang didapat kemudian dicatat dan selanjutnya dilakukan analisa.

4.8 Alur Penelitian.



4.9 Analisis data.

Data hasil penelitian dicatat dalam formulir penelitian yang telah diuji coba terlebih dahulu. Setelah dilakukan perbaikan mengenai kelengkapan pengisian formulir penelitian, data ini dikoding untuk selanjutnya direkam dalam cakram magnetik mikro komputer. Proses validasi data dilakukan untuk menjamin keabsahan data yang direkam dan setelah dipastikan kebersihan dari data penelitian barulah dilakukan proses pengolahan data.

Data hasil penelitian diolah dengan program komputer SPSS 17.0. Pengujian kemaknaan statistik dilakukan sesuai dengan karakteristik data serta tujuan penelitian. Data ini diuji normalitasnya dengan uji *Kolmogrov-Smirnov/ Shapiro Wilk*. Apabila, $p > 0.05$, berarti distribusi data normal, gambaran tingkat status kesehatan pasien LES ditampilkan dalam rerata dan standar deviasi. Sebaliknya, apabila distribusi data tidak normal, gambaran tingkat status kesehatan pasien LES ditampilkan dalam median. Kemudian, untuk menilai hubungan antara variabel dilakukan analisa bivariat antara aktivitas penyakit LES (MEX-SLEDAI) terhadap status kesehatan pasien LES menggunakan uji korelasi *Sommers* atau uji alternatifnya (Uji *Pearson*).

BAB 5

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan terhadap pasien LES yang berobat jalan di Poliklinik Rheumatologi bagian Ilmu Penyakit Dalam dan rawat inap di Bangsal Penyakit Dalam, RSUP dr. Kariadi, Semarang pada periode Mei-Juni 2012. Kemudian, dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, pengisian kuesioner oleh responden dengan pengarahannya serta pemeriksaan laboratorium yang dilihat dari Catatan Medik.

Sebenarnya, kami mendapatkan 45 pasien LES namun satu orang dieksklusi karena hamil dan menolak ikut penelitian sehingga didapatkan 44 responden.

5.1 Karakteristik Responden Penelitian.

Berdasarkan penelitian yang telah kami lakukan, hanya diperoleh 1 responden pria (2.3%) dan sisanya 43 responden wanita (97.7%). Asal kota responden LES berturut-turut berasal dari Semarang sebanyak 34 (77.2%), Demak sebanyak 8 (18.2%), Pemalang dan Surabaya masing-masing 1 (2.3%). Sebanyak 38.6% responden bekerja dan sisanya tidak bekerja. Berdasarkan status pernikahan, sebanyak 65.9% responden sudah menikah dan sisanya belum menikah. Pendidikan terakhir yang ditempuh responden LES berturut-turut adalah SD/Sederajat sebanyak 4 responden (9.1%), SMP/Sederajat sebanyak 11

responden (25%), SMA/Sederajat sebanyak 19 responden (43.2%), Perguruan Tinggi sebanyak 10 responden (22.7 %).

Dari 44 responden yang kami teliti, terdapat 9 responden memiliki aktivitas penyakit LES ringan (20.5%), 13 responden memiliki aktivitas penyakit LES sedang (29.5%), dan 25 responden memiliki aktivitas penyakit LES berat (50%). Rerata nilai aktivitas penyakit dengan menggunakan metode MEX-SLEDAI adalah 18.3 (SD±7.9) dengan nilai minimal yang didapat adalah 2 sedangkan nilai maksimum yang didapat adalah 32.

Pada penelitian ini, 43.2% responden menderita LES selama < 4 tahun dan sisanya menderita LES selama > 4 tahun. Berdasarkan penelitian yang telah kami lakukan, 22.7% responden mendapatkan terapi steroid tanpa kombinasi, 12.7% responden mendapatkan terapi steroid dan analgetik, dan 6.8% responden mendapatkan terapi steroid dan ranitidin. Untuk lebih jelasnya, dapat dilihat pada tabel 5.1

Tabel 5.1 Karakteristik Responden Penelitian

Karakteristik	n (%)	Rerata (SD) (Min-Maks)
Jenis Kelamin		
Pria	1 (2.3)	
Wanita	43 (97.7)	
Rerata Usia		30(\pm 7.4) (14-50)
Kota		
Semarang	34 (77.2)	
Demak	8 (18.2)	
Pemalang	1 (2.3)	
Surabaya	1 (2.3)	
Aktif Bekerja		
Ya	17 (38.6)	
Tidak	27 (61.4)	
Status Pernikahan		
Menikah	29 (65.9)	
Belum Menikah	15 (34.1)	
Duda/Janda		
Pendidikan Terakhir		
Tidak Sekolah	0	
SD/Sederajat	4 (9.1)	
SMP/Sederajat	11 (25)	
SMA/Sederajat	19 (43.2)	
Perguruan Tinggi	10 (22.7)	
Aktivitas Penyakit LES		18.3(\pm 7.9) (2-32)
Ringan	9 (20.5)	
Sedang	13 (29.5)	
Berat	22 (50)	
Lama menderita LES		
Lama menderita LES < 4 tahun	19 (43.2)	
Lama menderita LES > 4 tahun	25 (56.8)	
Jenis Terapi		
Steroid tanpa kombinasi	10 (22.7)	
Steroid dan Analgetik	12 (27.3)	
Steroid dan Ranitidin	3 (6.8)	
Steroid, Cellcept (MMF), dan Kloroquin	10 (22.7)	
Steroid dan Metotreksat	8 (18.2)	
Tanpa Terapi	1 (2.3)	

Dari 44 responden yang kami teliti dengan menggunakan kriteria revisi ACR 1997, didapatkan hasil sebagai berikut. Fotosensitivitas, ulkus di mulut, dan arthritis masing-masing 43 kasus (97.7%), Ruam malar 42 kasus (95.5%), Ruam discoid 36 kasus (81.8%), Pleuritis/Perikarditis 35 kasus, (79.5%), dan gangguan ginjal 33 kasus (75%). Sebagian kecil ada pada pasien LES berupa kejang-kejang/psikosis 18 kasus (40.9%), gangguan imunologi dan kadar ANA + masing-masing 13 kasus (29.5%) dan gangguan hematologi 10 kasus (22.7%). Untuk lebih jelasnya, bisa dilihat pada tabel 5.2

Tabel 5.2 Karakteristik tanda dan gejala LES berdasarkan kriteria revisi ACR 1997

Tanda dan gejala LES	n (%)
Ruam malar	42 (95.5)
Ruam diskoid	36 (81.8)
Fotosensitivitas	43 (97.7)
Ulkus di mulut	43 (97.7)
Arthritis	43 (97.7)
Pleuritis atau perikarditis.	35 (79.5)
Gangguan ginjal : proteinuria persisten > 0,5gr/ hari	33 (75)
Gangguan neurologi: kejang-kejang/psikosis.	18 (40.9)
Gangguan hematologik: anemia hemolitik, leukopenia, limfopenia	10 (22.7)
Gangguan imunologik, yaitu anti Ds-DNA (+)	13 (29.5)
Kadar ANA (+)	13 (29.5)

5.2 Gambaran Status Kesehatan (SF-36) pasien LES di RSUP dr. Kariadi, Semarang.

Dari 44 pasien LES yang kami teliti dengan menggunakan SF-36, kami mendapatkan 9 pasien LES yang memiliki aktivitas penyakit ringan dengan nilai rerata total skor status kesehatan adalah 50.9 (SD±17.5). Kemudian, nilai rerata total komponen fisik adalah 37.5 (SD±15.1) dengan nilai terendah didapatkan pada peranan fisik dengan nilai median 25. Terakhir, nilai rerata komponen

mental adalah 54.6 (SD±15.7) dengan nilai terendah didapatkan pada peranan emosi dengan nilai median 33.3.

Pada pasien yang memiliki aktivitas penyakit LES sedang sebanyak 13 orang, nilai rerata total skor status kesehatan adalah 49.8 (SD±12.9). Nilai rerata total komponen fisik adalah 45.8 (SD±16.9) dengan nilai terendah didapatkan pada peranan fisik dengan nilai median 25. Nilai rerata komponen mental adalah 54.9 (SD±12.5) dengan nilai terendah didapatkan pada peranan emosi dengan nilai rerata 33.3 (SD±31.6).

Pada pasien yang memiliki aktivitas penyakit LES berat sebanyak 22 orang, nilai rerata total skor status kesehatan adalah 43.8 (SD±13.9). Nilai median komponen fisik adalah 36.3 dengan nilai terendah didapatkan pada peranan fisik dengan nilai median 0. Nilai rerata komponen mental adalah 49.1 (SD±13.8) dengan nilai terendah didapatkan pada peranan emosi dengan nilai median 0. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada tabel 5.3

Tabel 5.3 Gambaran Status Kesehatan (SF-36) Pasien LES di RSUP dr. Kariadi, Semarang.

Area dalam bekerja/beraktivitas	LES Ringan (n=9)	LES Sedang (n=13)	LES Berat (n=22)
Fungsi Fisik	63.9±25.3	62.3±27.9	54.1±22.8
Keterbatasan peran akibat peranan fisik	25 (0-100)*	25 (0-75)*	0 (0-100)*
Rasa Nyeri	56.9±17.7	55.6±15.5	52.5 (0-67.5)*
Persepsi Kesehatan Umum	37.8±15.8	41.2±12.4	38.4±9.9
Total Komponen Fisik	37.5±15.1	45.8±16.9	36.3 (17.5-79.3)*
Vitalitas	64.9±15.2	68.1±14.2	65.5±11.9
Fungsi Sosial	56.9±22.6	52.8±20.5	41.9±20.4
Keterbatasan peran akibat peranan emosi	33.3 (0-100)*	33.3 (0-100)*	0 (0-100)*
Kesehatan Jiwa	66.8±11.3	64.2±10.2	64.8±14.5
Total Komponen Mental	54.6±15.7	54.9±12.5	49.1±13.8
Total Skor Status Kesehatan	50.9±17.5	49.8±12.9	43.8±13.9

*Distribusi data tidak normal

5.3 Hubungan Aktivitas Penyakit LES terhadap Status Kesehatan Pasien LES.

Berdasarkan penelitian yang telah kami lakukan, diperoleh hasil sebagai berikut yaitu hubungan antara aktivitas penyakit LES ringan dengan status kesehatan didapatkan hubungan tidak bermakna (p: 0.316). Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada tabel 5.4

Tabel 5.4 Aktivitas Penyakit LES Ringan dengan Status Kesehatan Pasien LES di RSUP dr. Kariadi, Semarang.

Variabel	Status Kesehatan				p
	Buruk		Baik		
	n	%	n	%	
Aktivitas Penyakit LES Ringan					
Ya	4	9.1	5	11.4	0.316
Tidak	22	50	13	29.5	
Total	26	59.1	18	40.9	

Kemudian, hubungan antara aktivitas penyakit LES sedang dengan status kesehatan didapatkan hubungan tidak bermakna ($p: 0.258$). Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada tabel 5.5

Tabel 5.5 Aktivitas Penyakit LES Sedang dengan Status Kesehatan Pasien LES di RSUP dr. Kariadi, Semarang.

Variabel	Status Kesehatan				p
	Buruk		Baik		
	n	%	n	%	
Aktivitas Penyakit LES Sedang					
Ya	6	13.6	7	15.9	0.258
Tidak	20	45.5	11	25	
Total	26	59.1	18	40.9	

Lalu , hubungan antara aktivitas penyakit LES berat dengan status kesehatan didapatkan hubungan tidak bermakna ($p: 0.066$). Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada tabel 5.4

Tabel 5.6 Aktivitas Penyakit LES Berat dengan Status Kesehatan Pasien LES di RSUP dr. Kariadi, Semarang.

Variabel	Status Kesehatan				p
	Buruk		Baik		
	n	%	n	%	
Aktivitas Penyakit LES Berat					0.066
Ya	16	36.4	6	13.6	
Tidak	10	22.7	12	27.3	
Total	26	59.1	18	40.9	

Berdasarkan penelitian yang telah kami lakukan, diperoleh hasil sebagai berikut yaitu korelasi antara skor aktivitas penyakit LES dengan total skor status kesehatan didapatkan hubungan tidak bermakna ($p: 0.123$).

Selain itu, arah korelasi antara skor aktivitas penyakit LES dengan total skor status kesehatan ($r -0.223$) adalah negatif dengan kekuatan korelasi lemah. Dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara aktivitas penyakit LES dengan status kesehatan pasien LES. Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada tabel 5.7

Tabel 5.7 Uji Korelasi antara Aktivitas Penyakit LES dengan Status Kesehatan Pasien LES di RSUP dr. Kariadi, Semarang (Uji korelasi Sommers).

	Status Kesehatan		Total	r	p
	Buruk	Baik			
Aktivitas Penyakit LES					
Ringan	4	5	9	-0.223	0.123
Sedang	6	7	13		
Berat	16	6	22		
Total	26	18	44		

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Responden Penelitian.

Seperti telah diketahui bahwa LES memang lebih banyak menyerang kaum wanita pada masa-masa reproduktif dimana merupakan masa terpenting dalam kehidupan seseorang. Dalam penelitian ini didapatkan 43 responden wanita dan 1 responden pria. Berdasarkan penelitian yang telah kami lakukan, hanya diperoleh 1 responden pria (2.3%) dan sisanya 43 responden wanita (97.7%). Rerata usia responden ini adalah 30 ($SD\pm 7.4$) tahun dalam rentang 20-50 tahun. Karakteristik pada penelitian ini hampir serupa dengan penelitian yang dilakukan di Indonesia pada tahun 2007 oleh Riwanti, dkk pada odapus yang tergabung dalam Yayasan Lupus Indonesia didapatkan 69 responden dengan 2 responden pria dan 67 responden wanita dengan rentang usia 20-58 tahun dan rerata 33.9 ($SD\pm 8.0$) tahun²⁷.

Berdasarkan status pekerjaan, terlihat bahwa 17 responden aktif bekerja (38.6%) bekerja sedangkan 27 responden tidak bekerja (61.4%). Alasan mengapa sebagian besar responden tidak bekerja karena beberapa responden berhenti bekerja setelah didiagnosis LES dan sampai saat ini belum bekerja. Selain itu, beberapa responden memilih menjadi ibu rumah tangga karena menganut kebiasaan atau budaya wanita Indonesia yang lebih memilih menjadi ibu rumah tangga dibandingkan bekerja.

Dari 44 responden yang kami teliti, terdapat 9 responden memiliki aktivitas penyakit LES ringan (20.5%), 10 responden memiliki aktivitas penyakit LES sedang (22.7%), dan 25 responden memiliki aktivitas penyakit LES berat (56.8%). Rerata nilai aktivitas penyakit dengan menggunakan metode MEX-SLEDAI adalah 18.3 ± 7.9 dengan nilai minimal yang didapat adalah 2 sedangkan nilai maksimum yang didapat adalah 32. Menurut kriteria MEX-SLEDAI, pasien yang memiliki skor < 2 memiliki aktivitas penyakit LES ringan⁴. Kemudian, pasien yang memiliki skor 2-5 memiliki aktivitas penyakit LES sedang. Terakhir, pasien yang memiliki skor > 5 memiliki aktivitas penyakit LES berat⁴.

Berdasarkan penelitian yang telah kami lakukan, terdapat 19 responden menderita LES selama < 4 tahun (43.2%) sementara 25 responden menderita LES selama > 4 tahun (56.8%). Hal ini mempengaruhi kemampuan seseorang untuk bekerja seperti sediakala. Kemudian, sebagian besar responden mendapatkan terapi steroid dengan kombinasi obat lain. Hal ini disebabkan karena LES menyerang semua organ sehingga apabila tidak ditangani dengan baik, maka akan menimbulkan kematian bagi penderita LES.

6.2 Gambaran Status Kesehatan (SF-36) pasien LES di RSUP dr. Kariadi, Semarang.

Pada penelitian ini, terlihat di sini bahwa gambaran status kesehatan pada pasien LES yang memiliki aktivitas penyakit LES ringan, sedang, dan berat menunjukkan hasil yang lebih rendah pada komponen fisik dibandingkan dengan komponen mental. Nilai paling rendah pada komponen fisik terhadap pasien LES yang memiliki aktivitas penyakit LES ringan, sedang, dan berat adalah peranan fisik. Sedangkan, nilai paling rendah pada komponen mental terhadap pasien LES yang memiliki aktivitas penyakit LES ringan, sedang, dan berat adalah peranan emosi. Komponen fisik menunjukkan nilai yang lebih rendah karena ada 2 kemungkinan. Kemungkinan pertama, LES merupakan penyakit yang dinamis dimana dalam perjalanan penyakitnya, pasien LES akan mengalami fase *flare up* atau serangan akut yang berulang yang membatasi peranan fisik dari pasien LES itu sendiri. Kemungkinan kedua, pembatasan peranan oleh pasien LES itu sendiri dengan pertimbangan dapat mencegah terjadinya *flare up*. Sementara itu, menurunnya skor komponen mental kemungkinan karena LES merupakan penyakit kronik sehingga yang berperan disini adalah lamanya pasien sudah menderita LES.

6.3 Hubungan Aktivitas Penyakit LES terhadap Status Kesehatan Pasien LES.

Berdasarkan penelitian yang telah kami lakukan, diperoleh hasil sebagai berikut yaitu hubungan antara aktivitas penyakit LES ringan dengan status kesehatan didapatkan hubungan tidak bermakna ($p: 0.316$). Kemudian, hubungan antara aktivitas penyakit LES sedang dengan status kesehatan didapatkan hubungan tidak bermakna ($p: 0.258$). Lalu , hubungan antara aktivitas penyakit LES berat dengan status kesehatan didapatkan hubungan tidak bermakna ($p: 0.066$).

Berdasarkan penelitian yang telah kami lakukan, diperoleh hasil sebagai berikut yaitu korelasi antara skor aktivitas penyakit LES dengan total skor status kesehatan didapatkan hubungan tidak bermakna ($p: 0.123$). Selain itu, arah korelasi antara skor aktivitas penyakit LES dengan total skor status kesehatan ($r -0.223$) adalah negatif dengan kekuatan korelasi lemah. Dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara aktivitas penyakit LES dengan status kesehatan pasien LES.

Mengenai hubungan aktivitas penyakit LES dengan status kesehatan pasien LES sudah dilakukan beberapa penelitian dengan hasil yang bervariasi. Penelitian kongres annual European League Rheumatism (*EULAR*) di Kopenhagen, Denmark 2009 menggunakan SF-36 untuk menilai status kesehatan 56 pasien LES didapatkan bahwa SLE-DAI tidak berkorelasi dengan skala manapun pada SF-36²⁸. Namun, penelitian yang dilakukan Joyce K,dkk menggunakan HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) didapatkan bahwa terdapat hubungan antara aktivitas penyakit LES dengan status kesehatan pasien LES¹⁰.

6.4. Keterbatasan Penelitian.

1. Waktu untuk melakukan penelitian dengan pasien sangat pendek.
2. Data Rekam Medik kurang lengkap sehingga mempersulit kami dalam melakukan penelitian.

BAB 7

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan.

1. Tidak terdapat hubungan antara aktivitas penyakit LES dengan status kesehatan pasien LES di RSUP dr. Kariadi, Semarang.
2. Gambaran status kesehatan pasien LES di RSUP dr. Kariadi, Semarang menunjukkan hasil lebih rendah pada komponen fisik dibandingkan dengan komponen mental.
3. Sebagian besar pasien LES di RSUP dr. Kariadi, Semarang memiliki aktivitas penyakit LES berat.

7.2 Saran.

1. Penilaian aktivitas penyakit LES dilakukan secara teliti dan rutin sehingga dapat meningkatkan keberhasilan terapi dalam upaya meningkatkan status kesehatan pasien LES.
2. Perlu penelitian lebih lanjut mengenai LES (Lupus Eritematosus Sistemik) dengan waktu penelitian panjang dan sampel penelitian banyak supaya didapatkan hasil yang bermanfaat bagi dokter dan tenaga kesehatan lainnya dalam penanganan LES.

DAFTAR PUSTAKA

1. Isbagio H, Albar Z, Kasjmir YI, et al. Lupus Eritematosus Sistemik. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, et al, editor. Ilmu Penyakit Dalam Jilid III. Edisi kelima. Jakarta: Interna Publishing, 2009 ; 2565-2579.
2. Bartels CM, Krause RS, Lakdawala VS, et al. Systemic Lupus Erythematosus (SLE). 2011. [cited 2011 Oct 6]. Available from : <http://emedicine.medscape.com/article/332244-overview>
3. NN. Lupus dan Penatalaksanaannya. 2010. [cited 2011 Oct 14]. Available from : <http://www.research.ui.ac.id/v1/images/stories/lupus/Lupus%20dan%20penatalaksanaannya.pdf>
4. Khanna S, Pal H, Panday RM, Handa R. The Relationship Between Disease Activity and Quality of Life in Systemic Lupus Erythematosus. 2004 [cited 2012 Jan 4]. Available from : <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/43/12/1536.full>
5. NN. How to Score the RAND SF-36 Questionnaire. [cited 2012 Jan 4]. Available From : http://www.chiro.org/LINKS/OUTCOME/How_to_score_the_SF-36.pdf
6. Ware JE. SF-36 Health survey update. Spine; 2000; Vol.25;No. 24:3130-9.
7. Matulesy, Tirza G. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kualitas hidup pasien Lupus Eritematosus Sistemik (LES) (Tesis). Jakarta (Indonesia) : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2010.
8. Sutcliffe N, Clarke AE, Levinton C, Frost C, Gordon C, Isenberg DA. Associates of health status in patients with systemic lupus erythematosus. 2000. [cited 2011 Oct 8]. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10555890>
9. Chaiamnuay S, Lomaratana V, Sumransurp S, et al. Health-related quality of life and disease severity of SLE patients in Phramongkutklo Hospital. 2009 [cited 2011 Dec 7]. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21280525>
10. Joyce K, Berkebile C, Hastings C, Yarboro C, Yocum D. Health status and disease activity in systemic lupus erythematosus. 1989 [cited 2011 Dec 7]. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Retrieve&listuids=2487695&dopt=abstractplus>

11. Kiani AN, Petri M. Quality-of-life measurements versus disease activity in systemic lupus erythematosus. 2010 [cited 2011 Dec 7]. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20586000>
12. D’Cruz D, Espinoza G, Cervera R. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. 2010 [cited 2011 Dec 7]. Available from : http://www.eular.org/myuploaddata/files/Compendium_sample_chapter.pdf
13. Eisenberg H. SLE-Rituximab in lupus. 2010 [cited 2011 Dec 29]. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC165056>
14. Silva C, Isenberg DA. Aetiology and pathology of systemic lupus erythematosus. *Hosp Pharm* 2001;7:1-7.
15. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003;56:481-490.
16. Manson JJ, Isenberg DA. The Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Netherl Med* 2003;61(11):343-346.
17. Zvezdanovic L, Dordevic V, Cosic V, Cvetkovic T, Kundalic S, Stankovic A. The significance of cytokines in diagnosis of autoimmune diseases. *Jugoslov Med Biochem* 2006;25:363-372.
18. Sequeira JF, Keser G, Greenstein B, et al. Systemic lupus erythematosus: sex hormones in male patients. *Lupus* 1993;2:315–17.
19. Mok CC, Lau CS. Profile of sex hormones in male patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000;9:252–7.
20. McMurry RW, May W (2003) Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;48:2100-10.
21. Kanda N, Tamaki K. Estrogen enhances immunoglobulin production by human peripheral blood mononuclear cells. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:282–8.
22. Kanda N, Tsuchida T, Tamaki K. Estrogen enhancement of anti-double-stranded DNA antibody and immunoglobulin G production in peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42:328–37.
23. NN. 1997 Update of the 1982 American College of Rheumatology Revised Criteria for Classification of Systemic Lupus Erythematosus. 1997 [cited 2011 Dec 9]. Available from : http://www.rheumatology.org/practice/clinical/classification/SLE/1997_update_of_the_1982_acr_revised_criteria_for_classification_of_sle.pdf

24. Zandmann-Goddard G, Levy Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus. 2005 [cited 2011 Dec 29]. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16391397>
25. Sahin A. Mycophenolate Mofetil in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. 2009 [cited 2011 Dec 29]. Available from : http://www.eajm.org/pdf/pdf_EAJM_304.pdf
26. Freire EAM, Souto LM, Chiconelli RM. Assesments Measures in Systemic Lupus Erythematosus [cited 2012 Jan 12]. Available from : http://www.scielo.br/pdf/rbr/v51n1/en_v51n1a06.pdf
27. Estiasari, Riwanti. Disfungsi Kognitif pada penderita Lupus Eritematosus Sistemik (Tesis). Jakarta (Indonesia) : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2009.
28. NN. Anxiety And Depression Lower Quality of Life In Majority Of Systemic Lupus. 2009 [cited 2012 July 30]. Available from : <http://www.eular.org/>