

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lupus Eritematosus Sistemik

2.1.1 Definisi LES

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan adanya inflamasi tersebar luas, mempengaruhi setiap organ atau sistem dalam tubuh. Penyakit ini berhubungan dengan deposisi autoantibodi dan kompleks imun, sehingga mengakibatkan kerusakan jaringan.¹

2.1.2 Epidemiologi LES

Prevalensi LES diberbagai Negara sangat bervariasi antara 2.9/100.000-400/100.000. dalam 30 tahun terakhir, LES telah menjadi salah satu penyakit reumatik utama di dunia. LES lebih sering ditemukan pada ras tertentu seperti bangsa Negro, Cina dan mungkin juga Filipina. Faktor ekonomi dan geografi tidak mempengaruhi distribusi penyakit. LES dapat ditemukan pada semua usia, namun paling banyak pada usia 15-40 tahun (masa reproduksi). Frekuensi pada wanita dibandingkan dengan pria yaitu berkisar (5,5-9) : 1. Pada LES yang disebabkan obat, rasio ini lebih rendah, yaitu 3:2.¹

2.1.3 Etiopatogenesis LES

Etiopatologi dari LES belum diketahui secara pasti namun diduga melibatkan interaksi yang kompleks dan multifaktorial antara variasi genetik dan faktor lingkungan. Interaksi antara jenis kelamin, status hormonal, dan aksi

Hipotalamus-Hipofisis-Adrenal (HPA) mempengaruhi kepekaan dan ekspresi klinis LES. Adanya gangguan dalam mekanisme pengaturan imun seperti gangguan pembersihan sel-sel apoptosis dan kompleks imun merupakan kontributor yang penting dalam perkembangan penyakit ini. Hilangnya toleransi imun, meningkatnya beban antigenik, bantuan sel T yang berlebihan, gangguan supresi sel B dan peralihan respon imun dari T helper 1 (Th1) ke Th2 menyebabkan hiperaktifitas sel B dan memproduksi autoantibodi patogenik. Respon imun yang terpapar faktor eksternal/lingkungan seperti radiasi ultraviolet atau infeksi virus dalam periode yang cukup lama bisa juga menyebabkan disregulasi sistem imun.¹

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.¹

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 C1q.⁷⁻⁸ 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.⁹

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 kulit.^{8,10} 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 aromatik.¹¹ 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 apoptosis.^{7,12}

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 hormon estrogen dengan sistem imun. Estrogen mengaktifasi sel B poliklonal sehingga mengakibatkan produksi autoantibodi berlebihan pada pasien LES.¹³⁻¹⁴ 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 ginjal.¹⁵⁻¹⁶

2.1.4 Manifestasi LES

2.1.4.1 Manifestasi Konstitusional

Kelelahan merupakan manifestasi umum yang 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 aktifitas penyakit LES, diperlukan pemeriksaan penunjang lain yaitu kadar C3 serum yang rendah. Kelelahan akibat penyakit ini memberikan respons terhadap pemberian steroid atau latihan.¹

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.¹

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.¹

2.1.4.2 Manifestasi Kulit

Kelainan kulit dapat berupa fotosensitifitas, diskoid LE (DLE), *Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus* (SCLE), lupus profundus / panniculitis, alopecia. Selain itu dapat pula berupa lesi vaskuler berupa eritema periungual, livedo reticularis, *telangiectasia*, fenomena Raynaud's atau vaskulitis atau bercak yang menonjol berwarna putih perak dan dapat pula ditemukan bercak eritema pada palatum mole dan durum, bercak atrofis, eritema atau depigmentasi pada bibir.¹

2.1.4.3 Manifestasi Muskuloskeletal

Lebih dari 90% penderita LES mengalami keluhan muskuloskeletal. Keluhan dapat berupa nyeri otot (mialgia), nyeri sendi (artralgia) atau merupakan suatu artritis dimana tampak jelas bukti inflamasi sendi. Keluhan ini sering dianggap sebagai manifestasi artritis reumatoid karena keterlibatan sendi yang banyak dan simetris. Namun pada umumnya pada LES tidak menyebabkan kelainan deformitas.¹ Pada 50% kasus dapat ditemukan kaku pagi, tendinitis 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. 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.¹⁷

2.1.4.4 Manifestasi Paru

Manifestasi klinis pada paru dapat terjadi, diantaranya adalah pneumonitis, emboli paru, hipertensi pulmonum, perdarahan paru, dan *shrinking lung syndrome*. Pneumonitis lupus dapat terjadi akut atau berlanjut menjadi kronik. Biasanya penderita akan merasa sesak, batuk kering, dan dijumpai ronki di basal. Keadaan ini terjadi sebagai akibat deposisi kompleks imun pada alveolus atau pembuluh darah paru, baik disertai vaskulitis atau tidak. Pneumonitis lupus ini memberikan respons yang baik terhadap steroid. Hemoptisis merupakan keadaan yang sering apabila merupakan bagian dari perdarahan paru akibat LES ini dan memerlukan penanganan tidak hanya pemberian steroid namun juga tindakan lasmaferesis atau pemberian sitostatika.¹

2.1.4.5 Manifestasi Kardiovaskular

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.¹⁷

Perikarditis harus dicurigai apabila dijumpai adanya keluhan nyeri substernal, *friction rub*, gambaran *silhouette sign* pada foto dada ataupun EKG, Echokardiografi. 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.¹

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%.¹⁷

2.1.4.6 Manifestasi Ginjal

Keterlibatan ginjal dijumpai pada 40-75% penderita yang sebagian besar terjadi setelah 5 tahun menderita LES. Rasio wanita : pria dengan kelainan ini adalah 10 : 1, dengan puncak insidensi antara usia 20-30 tahun. Gejala atau tanda keterlibatan ginjal pada umumnya tidak tampak sebelum terjadi kegagalan ginjal atau sindroma nefrotik.¹

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.¹⁷

2.1.4.7 Manifestasi Gastrointestinal

Manifestasi gastrointestinal tidak spesifik pada penderita LES, karena dapat merupakan cerminan keterlibatan berbagai organ pada penyakit LES atau sebagai akibat pengobatan. Disfagia merupakan keluhan yang biasanya menonjol walaupun tidak didapatkan adanya kelainan pada esophagus tersebut kecuali gangguan motilitas. Dispepsia dijumpai lebih kurang 50% penderita LES, lebih banyak dijumpai pada mereka yang memakai glukokortikoid serta didapatkan adanya ulkus.

Nyeri abdominal dikatakan berkaitan dengan inflamasi pada peritoneum. Selain itu dapat pula didapatkan vaskulitis, pankreatitis, dan hepatomegali. Hepatomegali merupakan pembesaran organ yang banyak dijumpai pada LES, disertai dengan peningkatan serum SGOT/SGPT ataupun fosfatase alkali dan LDH.¹

2.1.4.8 Manifestasi Hemopoetik

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.¹

2.1.4.9 Manifestasi Neuropsikiatrik

Keterlibatan neuropsikiatrik akibat LES sulit ditegakkan karena gambaran klinis yang begitu luas. Kelainan ini dikelompokkan sebagai manifestasi neurologik dan psikiatrik. Diagnosis lebih banyak didasarkan pada temuan klinis dengan menyingkirkan kemungkinan lain seperti sepsis, uremia, dan hipertensi berat.¹

Manifestasi 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. 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.¹⁷

2.1.5 Pemeriksaan Penunjang

- 1) Hemoglobin, lekosit, hitung jenis sel, laju endap darah (LED)
- 2) Urin rutin dan mikroskopik, protein kuantitatif 24 jam, dan bila diperlukan kreatinin urin
- 3) Kimia darah (ureum, kreatinin, fungsi hati, profil lipid)
- 4) PT, aPTT pada sindroma antifosfolipid
- 5) Serologi ANA, anti-dsDNA, komplemen (C3,C4)
- 6) Foto polos thorax
 - Pemeriksaan hanya untuk awal diagnosis, tidak diperlukan untuk monitoring
 - Setiap 3-6 bulan bila stabil
 - Setiap 3-6 bulan pada pasien dengan penyakit ginjal aktif.

Tes imunologik awal yang diperlukan untuk menegakkan diagnosis SLE adalah tes ANA generik. Tes ANA dikerjakan/diperiksa hanya pada pasien dengan tanda dan gejala mengarah pada LES. Pada penderita LES ditemukan tes ANA yang positif sebesar 95-100%, akan tetapi hasil tes ANA dapat positif pada beberapa penyakit lain yang mempunyai gambaran klinis menyerupai LES misalnya infeksi kronis (tuberkulosis), penyakit autoimun (misalnya *Mixed connective tissue disease* (MCTD), artritis reumatoid, tiroiditis autoimun), keganasan atau pada orang normal.

Jika hasil tes ANA negatif, pengulangan segera tes ANA tidak diperlukan, tetapi perjalanan penyakit reumatik sistemik termasuk LES seringkali dinamis dan berubah, mungkin diperlukan pengulangan tes ANA pada waktu yang akan datang terutama jika didapatkan gambaran klinis yang mencurigakan. Bila tes ANA dengan menggunakan sel Hep-2 sebagai substrat; negatif, dengan gambaran klinis tidak sesuai LES umumnya diagnosis LES dapat disingkirkan.

Beberapa tes lain yang perlu dikerjakan setelah tes ANA positif adalah tes antibodi terhadap antigen nuklear spesifik, termasuk anti-dsDNA, Sm, nRNP, Ro(SSA), La (SSB), Scl-70 dan anti-Jo. Pemeriksaan ini dikenal sebagai profil ANA/ENA. Antibodi anti- dsDNA merupakan tes spesifik untuk LES, jarang didapatkan pada penyakit lain dan spesifitasnya hampir 100%. Titer anti-ds DNA yang tinggi hampir pasti menunjukkan diagnosis SLE dibandingkan dengan titer yang rendah. Jika titernya sangat rendah mungkin dapat terjadi pada pasien yang bukan LES.²

2.1.6 Diagnosis LES

Batasan operasional diagnosis SLE yang dipakai dalam rekomendasi ini diartikan sebagai terpenuhinya minimum kriteria (definitif) atau banyak kriteria terpenuhi (klasik) yang mengacu pada kriteria dari *American College of Rheumatology* (ACR) revisi tahun 1997. Namun, mengingat dinamisnya keluhan dan tanda LES dan pada kondisi tertentu seperti lupus nefritis, neuropsikiatrik lupus, maka dapat saja kriteria tersebut belum terpenuhi. LES pada tahap awal, seringkali bermanifestasi sebagai penyakit lain misalnya artritis reumatoid, glomerulonefritis, anemia, dermatitis dan sebagainya.²

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.²

Kriteria tersebut adalah :

Tabel 2. Kriteria diagnosis ACR

Kriteria	Batasan
Ruam malar	Eritema yang menetap, rata atau menonjol, pada daerah malar dan cenderung tidak melibatkan lipatan nasolabial
Ruam diskoid	Plak eritema menonjol dengan keratolitik dan sumbatan folikular. Pada LES lanjut dapat ditemukan parut atrofik
Fotosensitivitas	Ruam kulit yang diakibatkan reaksi abnormal terhadap sinar matahari, baik dari anamnesis pasien atau yang dilihat oleh dokter pemeriksa
Ulkus mulut	Ulkus mulut atau orofaring, umumnya tidak nyeri dan dilihat oleh dokter pemeriksa
Artritis	Artritis non erosif yang melibatkan dua atau lebih sendi perifer, ditandai nyeri tekan, bengkak atau efusia
Serositis	
Pleuritis	a. Riwayat nyeri pleuritik atau <i>pleuritic friction rub</i>

- yang didengar oleh dokter pemeriksa atau terdapat bukti efusi pleura. *Atau*
- Perikarditis b. Terbukti dengan rekaman EKG atau *pericardial friction rub* atau terdapat bukti efusi pericardium
- Gangguan renal a. Proteinuria menetap >0.5 gram per hari atau $>3+$ bila tidak dilakukan pemeriksaan kuantitatif. *Atau*
- b. Silinder seluler : dapat berupa silinder eritrosit, hemoglobin, granular, tubular atau campuran
- Gangguan neurologi a. Kejang yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidakseimbangan elektrolit). *Atau*
- b. Psikosis yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidakseimbangan elektrolit)
- Gangguan hematologi a. Anemia hemolitik dengan retikulosis. *Atau*
- b. Lekopenia $<4.000/\text{mm}^3$ pada dua kali pemeriksaan atau lebih. *Atau*
- c. Limfopenia $<1.500/\text{mm}^3$ pada dua kali pemeriksaan atau lebih. *Atau*
- d. Trombositopenia $<100.000/\text{mm}^3$ tanpa disebabkan oleh obat-obatan
- Gangguan imunologi a. Anti-DNA : antibodi terhadap *native* DNA dengan

titer yang abnormal. *Atau*

b. Anti-Sm : terdapatnya antibodi terhadap antigen nuklear Sm. *Atau*

c. Temuan positif terhadap antibodi antifosolipid yang didasarkan atas :

1) Kadar serum antibodi antikardiolipin abnormal baik IgG atau IgM,

2) Tes lupus antikoagulan positif menggunakan metoda standard, atau

3) hasil tes serologi positif palsu terhadap sifilis sekurang-kurangnya selama 6 bulan dan dikonfirmasi dengan tes imobilisasi *Treponema pallidum* atau tes fluoresensi absorpsi antibodi treponema

Antibodi antinuklear positif (ANA)

Titer abnormal dari antibodi anti-nuklear berdasarkan pemeriksaan imunofluoresensi atau pemeriksaan setingkat pada setiap kurun waktu perjalanan penyakit tanpa keterlibatan obat yang diketahui berhubungan dengan sindroma lupus yang diinduksi obat

Bila dijumpai 4 atau lebih kriteria diatas, diagnosis LES memiliki sensitifitas 85% dan spesifisitas 95%. Sedangkan bila hanya 3 kriteria dan salah

satunya ANA positif, maka sangat mungkin LES dan diagnosis bergantung pada pengamatan klinik. Bila hasil tes ANA negatif, maka kemungkinan bukan LES. Apabila hanya tes ANA positif dan manifestasi klinik lain tidak ada, maka belum tentu LES, dan observasi jangka panjang diperlukan.²

2.1.7 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 fotosensitifitas sehingga penderita harus selalu diingatkan untuk tidak terlalu banyak terpapar oleh sinar matahari. Selain itu, penderita LES juga harus menghindari rokok.¹

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.¹

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.¹

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.¹

2.1.7.1 Terapi Konserfatif

2.1.7.1.1 Arthritis, Artralgia & Mialgia

Arthritis, artralgia, 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.¹

Apabila analgetik dan obat antiinflamasi nonsteroid tidak memberikan respons yang baik, dapat dipertimbangkan pemberian obat antimalaria, misalnya hidroksiklorokuin 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.¹

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 artritis pada penderita LES.¹

2.1.7.1.2 Lupus Kutaneus

Sekitar 70% penderita LES akan mengalami fotosensitifitas. Eksaserbasi akut LES dapat timbul bila penderita terpapar oleh sinar ultraviolet, sinar inframerah, panas dan kadang-kadang juga sinar fluoresensi. Penderita fotosensitifitas 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.¹

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, teleangiektasis 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.¹

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.¹

2.1.7.1.3 Kelelahan dan keluhan sistemik

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. Pada keadaan yang berat dapat menunjukkan peningkatan aktivitas penyakit LES dan pemberian glukokortikoid sistemik dapat dipertimbangkan.²

2.1.7.1.4 Serositis

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.¹

2.1.7.2 Terapi Agresif

2.1.7.2.1 Kortikosteroid

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, poliartrosis, 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).¹

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.¹

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.¹

Apabila dalam waktu 4 minggu setelah pemberian glukokortikoid dosis tinggi tidak menunjukkan perbaikan yang nyata, dipertimbangkan untuk memberikan immunosupresan lain atau terapi agresif lainnya.¹

2.1.7.2.2 Siklofosfamid

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/m².¹

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.¹

Toksisitas siklofosfamid meliputi mual dan muntah, alopesia, sistitis hemoragika, keganasan kulit, penekanan fungsi ovarium dan azoospermia.¹

2.1.7.2.3 Azatioprin

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.¹

Toksistas azatioprin meliputi penekanan sistem hemopoetik, peningkatan enzim hati dan mencetuskan keganasan.¹

2.1.7.2.4 Siklosporin

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.¹

2.1.7.2.5 Mofetil-mikofenolat (MMF)

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.¹⁸

2.1.7.2.6 Rituximab

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.¹¹

2.1.7.2.7 Imunoglobulin G IV

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.¹⁹

2.1.8 Prognosis Penyakit LES

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 LES 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.¹

2.2 Tingkat Aktifitas Penyakit dan Kerusakan Organ Pada Pasien LES

2.2.1 MEX SLEDAI

Perjalanan penyakit LES yang ditandai dengan eksaserbasi dan remisi, memerlukan pemantauan yang ketat akan aktifitas penyakitnya. Evaluasi penyakit

ini berguna sebagai panduan dalam pemberian terapi. Terdapat beberapa indeks untuk menilai aktifitas penyakit LES antara lain menggunakan ECLAM (*European Consensus Lupus Activity Measurement*); LAI (*Lupus Activity Index*); SLAM (*Systemic Lupus Activity Measure*); BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*); dan SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*). Ketiga indeks penilaian terakhir terbukti valid dan memiliki korelasi yang sangat kuat terhadap aktifitas penyakit.²⁰

Indeks ECLAM menilai aktifitas penyakit dari bulan sebelumnya dan terdiri dari 15 parameter klinik dan laboratorium. ECLAM ini telah dievaluasi di beberapa penelitian dan terbukti valid dan sensitif untuk mendeteksi perubahan aktifitas penyakit dan memiliki korelasi yang baik dengan indeks penilaian lainnya.²⁰

Indeks LAI terdiri dari empat nilai untuk mengevaluasi penyakit secara umum, berat-ringannya aktifitas penyakit, hasil laboratorium, serta dapat mengevaluasi pengobatan immunosupresif. Skor nya yaitu dari skala 0-3.²⁰

Indeks BILAG juga dapat menilai aktifitas penyakit LES. Indeks ini menilai 8 sistem organ dan tidak menggunakan jumlah nilai seperti pada indeks penilaian aktifitas penyakit LES lainnya. BILAG A menggambarkan satu atau lebih karakteristik LES berat, BILAG B berarti memiliki aktifitas penyakit sedang, kemudian BILAG C memiliki aktifitas penyakit ringan, BILAG D hanya menggambarkan aktifitas penyakit sebelumnya dan bukan karena aktifitas lupus yang aktif, dan BILAG E menunjukkan tidak ada sistem yang terlibat.²⁰

Terdapat beberapa modifikasi dari SLEDAI yaitu SLEDAI-2K dan MEX-SLEDAI (*Mexican SLE Disease Activity Index*). Pada penelitian ini, peneliti menggunakan MEX-SLEDAI untuk mengetahui aktifitas penyakit LES karena menurut penelitian pada tahun 2011 menunjukkan bahwa MEX-SLEDAI memiliki validitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan BILAG dan SLAM. Selain itu, MEX-SLEDAI tidak memerlukan biaya yang mahal dan mudah digunakan.²⁰

Aktifitas penyakit LES digambarkan sebagai 10 variabel klinik utama yaitu berupa gangguan neurologi, gangguan ginjal, vaskulitis, hemolisis, miositis, artritis, gangguan muskulokutan, serositis, demam dan kelelahan, leukopenia dan limfopenia. Pasien yang memiliki skor < 2 memiliki aktifitas penyakit LES ringan sementara skor 2-5 memiliki aktifitas penyakit LES sedang, dan pasien yang memiliki skor > 5 memiliki aktifitas penyakit LES berat.⁵

Tabel 3. Penilaian aktifitas berdasarkan MEX-SLEDAI

Gangguan Neurologi (8)

Psikosa: gangguan kemampuan melaksanakan aktifitas fungsi normal dikarenakan gangguan persepsi realitas. Termasuk: halusinasi, inkoheren, kehilangan berasosiasi, isi pikiran yang dangkal, berfikir yang tidak logis, *bizarre*, disorganisasi atau bertingkah laku kataton.
Kejang: Onset baru, eksklusi metabolik, infeksi, atau pemakaian obat.

Sindrom otak organik: Keadaan berubahnya fungsi mental yang ditandai dengan gangguan orientasi, memori atau fungsi intelektual lainnya dengan onset yang cepat, gambaran klinis yang berfluktuasi. Seperti : a) kesadaran yang berkabut dengan berkurangnya kapasitas untuk memusatkan pikiran dan ketidakmampuan memberikan perhatian terhadap lingkungan, disertai dengan

sedikitnya 2 dari b) gangguan persepsi; berbicara melantur; insomnia atau perasaan mengantuk sepanjang hari; meningkat atau menurunnya aktifitas psikomotor. Eksklusi penyebab metabolik, infeksi atau penggunaan obat. Mononeuritis: Defisit sensorik atau motorik yang baru disatu atau lebih saraf kranial atau perifer. Myelitis: Paraplegia dan/atau gangguan mengontrol BAK/BAB dengan onset yang baru. Eksklusi penyebab lainnya

Gangguan Ginjal (6)

Cast, Heme granular atau sel darah merah.

Haematuria: >5 /lpb. Eksklusi penyebab lainnya (batu/infeksi)

Proteinuria: Onset baru, >0.5g/l pada random spesimen.

Peningkatan kreatinin: > 5 mg/dl.

Vaskulitis (4)

Ulserasi, gangren, nodul pada jari yang lunak, infark periungual, *Splinter Haemorrhages*.

Hemolisis (3)

Hb<12.0 g/dl dan koreksi retikulosit > 3%.

Trombositopeni

Trombositopeni : < 100.000. Bukan disebabkan oleh obat

Miositis (3)

Nyeri dan lemahnya otot-otot proksimal, yang dihubungkan dengan peningkatan CPK

Artritis (2)

Pembengkakan atau efusi lebih dari 2 sendi.

Gangguan Muskulokutaneus (2)

Ruam malar: Onset baru atau malar eritema yang menonjol.

Mucous ulcer: Oral atau nasofaringeal ulserasi dengan onset baru atau berulang

Abnormal Alopecia: Kehilangan sebagian atau seluruh rambut atau mudahnya rambut rontok

Serositis (2)

Pleuritis: Terdapatnya nyeri pleura atau *pleural rub* atau efusi

Perikarditis: Terdapatnya nyeri perikardial atau terdengarnya *rub*.

Peritonitis: Terdapatnya nyeri abdominal difus dengan *rebound tenderness* (Eksklusi penyakit intra-abdominal).

Demam (1)

Demam > 38° C sesudah eksklusi infeksi.

Fatigue

Fatigue yang tidak dapat dijelaskan.

Lekopenia (1)

Sel darah putih < 4000/mm³, bukan akibat obat.

Limfopenia

Limfosit < 1200/mm³, bukan akibat obat.

2.2.2 SLICC/ACR *Damage Index*

Untuk mengetahui kerusakan organ pada pasien LES menggunakan SLICC/ACR *Damage Index*. Instrumen ini mencakup penilaian ke-12 sistem organ dan terdiri dari 39 poin. Skor terendah yaitu 0, yang menunjukkan tidak terdapat kerusakan, sementara apabila skor ≥ 1 berarti terdapat kerusakan organ. SLICC/ACR dapat menilai kerusakan organ pada pasien LES, tanpa memperhatikan penyebabnya. Kerusakan organ dapat terjadi karena aktifitas penyakit sebelumnya yang mengarah ke kegagalan organ atau karena obat-obatan.

Untuk menghindari kebingungan antara kerusakan organ dan aktivitas penyakit LES sendiri, satu gejala paling tidak menetap selama 6 bulan.²¹

Ke-41 poin tersebut adalah:

Tabel 4. SLICC/ACR *Damage Index*

Okular (0-2)
Katarak
Atrofi n. opticus
Neuropsikiatrik (0-6)
Gangguan kognitif
Bangkitan > 6 bulan
Trauma pembuluh darah otak (skor 2 jika > 1)
Cranial/periferal neuropati
Myelitis transversa
Ginjal (0-3)
LFG < 50%
Proteinuria $\geq 3,5$ gm/24jam <i>atau</i>
Gagal ginjal stadium terminal
Paru (0-5)
Hipertensi pulmonar
Fibrosis pulmonar (pemeriksaan fisik dan radiografi)
<i>Shrinking lung</i> (pemeriksaan radiografi)
<i>Pleural fibrosis</i> (pemeriksaan radiografi)
Infark pulmonar (pemeriksaan radiografi)
Kardiovaskular (0-6)
Angina atau bypass a.coronaria
Pernah mengalami infark miokard (skor 2 jika > 1)

Kardiomiopati (disfungsi ventrikular)

Gangguan katup (diastolik, murmur, atau murmur sistolik >3/6)

Perikarditis (6 bulan) atau perikardiektomi

Pembuluh darah perifer (0-5)

Rasa gatal atau nyeri kram (menetap selama 6 bulan)

Kehilangan jaringan

Kehilangan anggota tubuh (skor 2 jika >1)

Trombosis vena dengan pembengkakan, ulkus, atau statis vena

Gastrointestinal (0-6)

Infark atau reseksi dibawah duodenum, lien, liver, vesika urinaria (skor 2 jika >1)

Insufisiensi mesenterika

Peritonitis kronik

Striktur esofagus atau pernah menjalani operasi saluran pencernaan atas

Muskuloskeletal (0-7)

Atrofi atau kelamahan otot

Deformitas atau artritis erosive

Osteoporosis dengan fraktur atau kolaps vertebra

Nekrosis avaskular (skor 2 jika >1)

Osteomielitis

Kulit (0-3)

Jaringan parut, kerontokan rambut yang kronik

Jaringan parut yang luas

Ulkus di kulit (tidak termasuk trombosis) >6 bulan

***Premature gonadal failure* (0-1)**

Diabetes (0-1)

Keganasan (tidak termasuk displasia) (skor 2 jika >1)