

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Lupus Eritematosus Sistemik**

##### **2.1.1 Definisi LES**

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) adalah penyakit autoimun yang kompleks ditandai oleh adanya autoantibodi terhadap inti sel dan melibatkan banyak sistem organ dalam tubuh. Peristiwa imunologi yang tepat yang memicu timbulnya manifestasi klinis LES belum diketahui secara pasti. Berbagai sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi seperti TGF- $\beta$ , IL-10, BAFF, IL-6, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-17, dan IL-23 memainkan peran patogenik yang penting.<sup>9</sup>

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Prevalensi LES di berbagai negara bervariasi antara 2,9/100.000-400/100.000 dalam 30 tahun terakhir.<sup>2</sup> LES merupakan salah satu penyakit reumatik utama di dunia. LES lebih sering ditemukan pada ras tertentu contohnya 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. Frekuensi pasien wanita dibandingkan dengan pria berkisar 5,5-9 : 1.<sup>9</sup>

##### **2.1.3 Etiopatogenesis LES**

Etiopatologi LES diduga melibatkan interaksi yang kompleks dan multifaktorial antara variasi genetik dan faktor lingkungan. Faktor genetik diduga berperan penting dalam predisposisi penyakit ini. Pada kasus LES yang terjadi

secara sporadis tanpa identifikasi faktor genetik, berbagai faktor lingkungan diduga terlibat.<sup>9</sup>

Interaksi antara jenis kelamin, status hormonal, dan aksis *hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA)* mempengaruhi kepekaan dan ekspresi klinis LES. Adanya gangguan dalam mekanisme pengaturan imun seperti gangguan proses apoptosis dan kompleks imun merupakan kontributor yang penting dalam perkembangan penyakit ini. Hilangnya toleransi imun, meningkatnya beban antigenik (*antigenic load*), sel *T-helper* yang berlebihan, gangguan supresi sel B dan peralihan respons imun dari *T-helper 1* (Th1) ke Th2 menyebabkan hiperaktivitas sel B dalam memproduksi autoantibodi patogenik. Respons imun yang terpapar faktor eksternal/lingkungan seperti radiasi ultraviolet (UV) atau infeksi virus dalam periode yang cukup lama bisa juga menyebabkan disregulasi sistem imun.<sup>9</sup>

Terdapat banyak bukti bahwa patogenesis LES bersifat multifaktorial seperti faktor genetik, faktor lingkungan, dan faktor hormonal terhadap respons imun. Faktor genetik memegang peranan pada banyak penderita lupus dengan risiko yang meningkat pada saudara kandung, kembar monozigot (25%), dan kembar dizigotik (3%). 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 (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.<sup>9</sup>

Elemen genetik yang paling banyak diteliti kontribusi terhadap LES pada manusia adalah gen dari *Major Histocompatibility Complex* (MHC). Penelitian populasi menunjukkan bahwa kepekaan terhadap LES melibatkan polimorfisme dari gen HLA (*human leukocyte antigen*) kelas II. Hubungan HLA-DR2 dan HLA-DR3 dengan LES pada umumnya ditemukan pada etnik yang berbeda, dengan risiko relatif terjadinya penyakit berkisar antara 2 sampai 5. Gen HLA kelas II juga berhubungan dengan adanya antibodi tertentu seperti anti-Sm (*small nuclear ribonuclearmprotein*), anti-Ro, anti-La, anti-nRNP (*nuclear ribonuclear protein*) dan anti-DNA. Gen HLA kelas III, khususnya yang mengkode komplemen-komplemen C2 dan C4, memberikan risiko LES pada kelompok etnik tertentu. Penderita dengan *homozygous C4A null alleles* tanpa memandang latar belakang etnik, mempunyai risiko tinggi berkembang menjadi LES. Selain itu LES berhubungan dengan pewarisan defisiensi C1q, C1r/s dan C2. Penurunan aktivitas komplemen meningkatkan kepekaan terhadap penyakit oleh karena berkurangnya kemampuan netralisasi dan pembersihan, baik terhadap antigen diri sendiri (*self antigen*) maupun antigen asing. Jika beban antigen melebihi kapasitas pembersihan dari sistem imun, maka autoimunitas mungkin terjadi.<sup>9</sup>

Faktor kedua adalah faktor hormonal. LES adalah penyakit yang lebih banyak menyerang perempuan. Serangan pertama kali LES jarang terjadi pada usia prepubertas dan setelah menopause.<sup>9</sup> Beberapa penelitian menunjukkan terdapat hubungan timbal balik antara kadar hormon estrogen dengan sistem imun. Estrogen mengaktivasi sel B poliklonal sehingga mengakibatkan produksi autoantibodi berlebihan pada pasien LES.<sup>10,11</sup> 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.<sup>12,13</sup>

Meskipun faktor genetik dan hormonal mungkin merupakan predisposisi untuk LES, tetapi inisiasi penyakit ini diduga merupakan hasil dari beberapa faktor eksogen dan lingkungan, seperti radiasi sinar UV, tembakau, obat-obatan, dan virus. Agen infeksi seperti virus Epstein-Barr (EBV) mungkin menginduksi respon spesifik melalui kemiripan molekular (*molecular mimicry*) dan gangguan terhadap regulasi imun. Diet juga mempengaruhi produksi mediator inflamasi. Toksin/obat-obatan memodifikasi respons selular dan imunogenitas dari *self antigen*, dan agen fisik/kimia seperti sinar ultraviolet (UV) dapat menyebabkan inflamasi, memicu apoptosis sel dan menyebabkan kerusakan jaringan.<sup>9</sup>

Radiasi UV bisa mencetuskan dan mengeksaserbasi ruam fotosensitivitas pada LES, juga ditemukan bukti bahwa sinar UV dapat mengubah struktur DNA yang menyebabkan terbentuknya autoantibodi. Sinar UV juga bisa menginduksi apoptosis *keratinosit* pada manusia yang menghasilkan *blebs* nuklear dan autoantigen sitoplasmik pada permukaan sel. Pengaruh faktor lingkungan terhadap predisposisi individual sangat bervariasi. Hal ini mungkin bisa menjelaskan heterogenitas dan adanya periode bergantian antara remisi dan kekambuhan dari penyakit ini.<sup>9</sup>

## 2.1.4 Manifestasi LES

### 2.1.4.1 Manifestasi Konstitusional

Kelelahan, nafsu makan menurun, demam dan menurunnya berat badan merupakan gejala awal atau bahkan komplikasi dari penyakitnya. Prevalensi kelelahan meningkat pada penderita LES. Pada penelitian yang dilakukan *Zoanna Nanach et.al* dilaporkan terdapat 86% keluhan kelelahan, dan terdapat hubungan antara kelelahan dengan gangguan tidur/kualitas tidur yang buruk.<sup>7</sup> Keluhan demam pada pasien dengan LES menurut *Dubois* berkisar antara 41-83% kasus-kasus LES yang dikumpulkan selama periode tahun 1950-an sampai tahun 1980-an terlihat kecenderungan demam makin menurun tiap dekade dikarenakan kemampuan dokter memahami penyakit ini dan penggunaan obat anti-inflamasi non steroid (OAINS). Kenyataan yang tidak mudah untuk membedakan demam karena infeksi atau karena LES, sebuah laporan dari 617 kasus *fever of unknown origin* (FUO) LES yang menjadi penyebabnya berkisar 5%.<sup>14</sup>

Terjadinya demam pada LES dikarenakan dilepaskan pirogen endogen yang diproduksi oleh leukosit PMN dan monosit yang melepaskan berbagai sitokin inflamasi seperti : TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6 dan interferon serta produksi asam arakidonat, khususnya IL-1 akan memacu dilepaskannya asam arakidonat, akhirnya prostaglandin E2 yang mempunyai efek pirogen langsung pada pusat termoregulasi di hipotalamus. Penelitian oleh *Stahl* dkk dari 106 pasien yang masuk rumah sakit, 63 pasien (60%) mengalami episode demam karena LES, 24 pasien (23%) karena infeksi dan 18 pasien (17%) karena sebab lain. Keluhan kelelahan dan malaise sering timbul bila keadaan penyakitnya yang masih aktif, penderita merasa cepat

lelah dan tidak enak badan dan dihubungkan karena proses inflamasinya, stres psikososial dan efek dari penyakitnya.<sup>14</sup>

#### **2.1.4.2 Manifestasi Kulit**

Fotosensitivitas, diskoid LE, *Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus* (SCLE), *lupus profundus/paniculitis*, dan *alopecia* merupakan kelainan kulit yang dapat dijumpai pada LES. Selain itu dapat juga berupa lesi vaskuler berupa eritema periungual, *livedo reticularis*, telangiektasis, fenomena Raynaud's, vaskulitis, atau bercak eritema yang menonjol berwarna putih perak dan dapat pula ditemukan bercak eritema pada palatum mole dan durum, bercak atrofi, eritema atau depigmentasi pada bibir.<sup>15</sup>

#### **2.1.4.3 Manifestasi Muskuloskeletal**

Lebih dari 90% penderita LES mengalami keluhan muskuloskeletal. Nyeri sendi (artralgia), nyeri otot (mialgia), atau suatu peradangan pada sendi (arthritis) merupakan keluhan yang sering muncul. Arthritis LES umumnya poliarthritis mirip dengan arthritis reumatoid yang menyerang sendi-sendi kecil pada tangan, pergelangan tangan, dan lutut.<sup>14</sup> Pada 50% kasus dapat ditemukan kaku pagi, tendinitis juga sering terjadi dengan akibat subluksasi sendi tanpa ada erosi sendi. Gejala lain yang dapat ditemukan berupa osteonekrosis pada 5-10% kasus, miositis pada penderita LES < 5% kasus, dan osteoporosis biasanya berhubungan dengan penggunaan terapi steroid dan klorokuin.<sup>15</sup>

#### 2.1.4.4 Manifestasi Ginjal

Komplikasi pada ginjal merupakan salah satu komplikasi yang serius pada penderita LES sebab akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas penderita LES. Pada saat ini harapan hidup selama 15 tahun penderita LES dengan nefritis berkisar 80%, sedangkan ditahun 60-an harapan hidupnya selama 5 tahun hanya 50%. Komplikasi nefritis lupus sering terjadi secara diam-diam dan gejala dini sering tidak terdeteksi. Pada pemeriksaan laboratorium dapat ditemukan adanya proteinuria atau silinder eritrosit atau adanya granula pada pemeriksaan sedimen urin. Bahkan pada keadaan yang lebih ringan dijumpai hematuria/piuria tanpa gejala, sedangkan pada keadaan yang lanjut dapat terjadi kenaikan serum ureum-kreatinin dan hipertensi.<sup>14</sup>

#### 2.1.4.5 Manifestasi Paru

Paru dapat terlibat dalam aktivitas penyakit LES, diantaranya adalah *pleuritis*, *pneumonitis*, emboli paru, hipertensi pulmonum, perdarahan paru, dan *shrinking lung syndrome*. *Pleuritis* merupakan manifestasi LES yang tersering pada paru dari beberapa studi dikatakan berkisar antara 41-56%. Keluhannya berupa nyeri dada baik unilateral atau bilateral biasanya pada sudut kostoprenikus baik anterior atau posterior, sering diikuti dengan batuk, sesak napas, dan demam serta umumnya akan berkembang menjadi suatu efusi pleura.<sup>14</sup> *Pneumonitis* dapat terjadi akut atau berlanjut menjadi kronik. Keluhannya berupa sesak napas, batuk kering, dan dapat dijumpai ronki di basal. Hemoptisis merupakan keadaan yang sering apabila merupakan bagian dari perdarahan paru akibat LES ini dan memerlukan penanganan berupa pemberian terapi steroid, plasmaferesis, atau pemberian obat

sitostatika.<sup>15</sup>

#### **2.1.4.6 Manifestasi Kardiovaskular**

Manifestasi kardiovaskular pada LES dapat berupa penyakit perikardial, misalnya 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.<sup>16</sup>

Perikarditis harus dicurigai apabila dijumpai adanya keluhan nyeri substernal, *friction rub*, gambaran *silhouette sign* pada X-foto toraks ataupun EKG dan echocardiografi. Endokarditis *Libman-Sacks*, seringkali tidak terdiagnosis dalam klinik, tapi data autopsi ditemukan 50% LES disertai endokarditis ini.<sup>15</sup>

Wanita dengan LES memiliki risiko penyakit jantung koroner lebih tinggi dibandingkan wanita normal. Pada wanita yang berumur 35-44 tahun, risiko ini meningkat sampai 50%.<sup>16</sup>

#### **2.1.4.7 Manifestasi Gastrointestinal**

Komplikasi gastrointestinal bisa berupa kelainan pada esofagus, vaskulitis mesenterika, radang pada usus, pankreatitis, hepatitis dan peritonitis. Kelainan disfagia termasuk komplikasi lupus yang jarang biasanya dihubungkan dengan gangguan irama esofagus pada pasien yang manifes dengan kelainan fenomena Raynaud's dihubungkan dengan antibodi *hnRNP-1 protein A1*. Kelainan yang sering didapat berupa nyeri abdomen, karena vaskulitis dari pembuluh darah usus, begitu pula enteritis, yang melibatkan pembuluh darah mesenterika yang berupa vaskulitis atau trombosis.<sup>14</sup>



#### **2.1.4.8 Manifestasi Hepar**

Manifestasi pada hati relatif lebih sering terjadi dibandingkan pada gastrointestinal, manifestasi pada hati berupa: hepatitis kronik aktif, hepatitis granulomatosa, hepatitis kronik persisten dan steatosis. Ditemukan adanya peningkatan enzim SGOT/SGPT dan alkali-fosfatase. Keterlibatan hati ini dihubungkan dengan antibodi anti-fosfolipid yang menyebabkan trombosis arteri atau vena hepatica yang akhirnya menyebabkan infark, untuk membedakan kelainan hati karena lupus atau kelainan autoimun yang lain tidaklah mudah ataupun keduanya sangat sulit, biopsi hati dan adanya antibodi anti P ribosom mungkin akan terlihat pada hepatitis karena autoimun dibandingkan dengan hepatitis karena lupus.<sup>14</sup>

#### **2.1.4.9 Manifestasi Hematologik**

Sitopenia termasuk di dalamnya anemia, trombositopenia, limfopenia, leukopenia sering terjadi pada penderita LES. Anemia pada pasien LES bervariasi antara anemia penyakit kronik, anemia hemolitik, kehilangan darah, insufisiensi ginjal, infeksi dan mielodisplasia dan anemia aplastik. Leukopenia, jumlah leukosit <4500/ $\mu$ L dilaporkan terjadi kurang lebih 50% kasus, limfositopenia (limfosit<1500/ $\mu$ L) terjadi kurang lebih 20% kasus. Trombositopenia (trombosit<100.000/ $\mu$ L) karena sistem imun merusak trombosit yang beredar di darah di samping itu dapat juga karena supresi produksi trombosit di sumsum tulang.<sup>14</sup>

#### **2.1.4.10 Manifestasi Neuropsikiatrik**

Manifestasi neuropsikiatrik akibat LES sulit ditegakkan karena gambaran klinis yang begitu luas. Kelainan ini dikelompokkan menjadi manifestasi neurologik dan psikiatrik. Diagnosis lebih banyak didasarkan pada temuan klinis dengan menyingkirkan kemungkinan lain seperti sepsis, uremia dan hipertensi berat.<sup>15</sup>

Manifestasi neuropsikiatri LES sangat bervariasi, dapat berupa migrain, neuropati perifer, sampai kejang dan psikosis. Neuropati perifer, terutama tipe sensorik ditemukan pada 10% kasus. Kelainan psikiatrik sering ditemukan, mulai dari ansietas, gangguan tidur, depresi sampai psikosis. Kelainan psikiatrik juga dapat dipicu oleh terapi steroid.<sup>16</sup> Manifestasi neuropsikiatrik dapat muncul kapan saja dan biasanya memiliki prognosis yang buruk.<sup>17</sup>

Kualitas tidur yang buruk telah dilaporkan bahwa umum terjadi pada penderita LES dengan manifestasi neuropsikiatrik dan penggunaan obat-obat dapat mempengaruhi siklus tidur pada penderita LES. Nyeri episodik pada malam hari, oleh beberapa sebab, berhubungan atau tidak berhubungan dengan gejala neurovegetatif, misalnya nafas pendek, berkeringat, berdebar-debar dapat berhubungan dengan fragmentasi tidur dan rasa kantuk yang berlebihan pada siang hari. Gejala neuropsikiatrik dan kelelahan, dapat berkontribusi pada perubahan kualitas tidur.<sup>17</sup>

Analisis cairan serebrospinal sering tidak memberikan gambaran yang spesifik, kecuali untuk menyingkirkan infeksi. Elektroenseleografi juga tidak memberikan gambaran yang spesifik. CT-scan otak sering diperlukan untuk

membedakan adanya infark atau perdarahan.<sup>16</sup>

### 2.1.5 Pemeriksaan Penunjang

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

Tes imunologi awal yang diperlukan untuk menegakkan diagnosis LES adalah tes ANA generik. Tes ANA dikerjakan/diperiksa hanya pada pasien dengan gejala dan tanda yang mengarah pada LES. Pada penderita LES ditemukan tes ANA yang positif (95-100%), namun hasil tes ANA dapat positif pada beberapa penyakit lain yang mempunyai gambaran klinis yang menyerupai LES, misalnya infeksi kronis (tuberkulosis), penyakit autoimun (*mixed connectiove tissue disease*, artritis reumatoid, tiroiditis autoimun), ataupun keganasan.<sup>2</sup>

Jika hasil tes ANA negatif, pengulangan segera tes ANA tidak diperlukan, tetapi perjalanan penyakit reumatik sistemik LES seringkali dinamis dan berubah, mungkin diperlukan pengulangan tes ANA jika didapatkan gambaran klinis yang

mencurigakan. Bila tes ANA dengan menggunakan sel Hep-2 sebagai substrat hasilnya negatif, dengan gambaran klinis tidak sesuai LES umumnya diagnosis LES dapat disingkirkan.<sup>2</sup>

Beberapa tes lain yang perlu dikerjakan setelah tes ANA positif adalah tes antibodi terhadap antigen nuklear spesifik, termasuk anti-dsDNA, anti-Sm, anti-nRNP, anti-Ro, anti-La, anti-Scl70 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-dsDNA yang tinggi hampir pasti menunjukkan diagnosis LES dibandingkan dengan titer yang rendah. Jika titernya sangat rendah mungkin dapat terjadi pada pasien yang bukan LES.<sup>2</sup>

#### **2.1.6 Diagnosis LES**

Batasan operasional diagnosis LES yang digunakan pada 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. Tetapi, mengingat dinamisnya keluhan dan tanda LES dan pada kondisi tertentu seperti lupus nefritis, lupus neuropsikiatrik, maka dapat saja kriteria tersebut belum terpenuhi. LES pada tahap awal, seringkali bermanifestasi sebagai penyakit lain misalnya artritis reumatoid, glomerulonefritis, anemia, dermatitis dan sebagainya.<sup>2</sup>

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

diagnosis LES dapat ditegakkan.<sup>2</sup>

**Tabel 2.** Kriteria diagnosis ACR

Kriteria	Batasan
Ruam malar	Eritema yang menetap, rata atau menonjol, pada daerah malar dan cenderung melibatkan lipatan nasolabial
Ruam diskoid	Plak eritema menonjol dengan keratosis dan sumbatan folikuler. Pada LES lanjut dapat ditemukan parut atrofi.
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 efusi.
Serositis	
Pleuritis	a. Riwayat nyeri pleuritik atau <i>pleuritic friction rub</i> yang didengar oleh dokter pemeriksa atau terdapat bukti efusi pleura. <i>Atau</i>
Perikarditis	b. Terbukti dengan rekaman EKG atau <i>pericardial friction rub</i> atau terdapat bukti efusi perikardial.
Gangguan renal	a. Proteinuria menetap >0,5 gram per hari atau >3+ bila tidak dilakukan pemeriksaan kuantitatif. <i>Atau</i>
	b. Silinder seluler : dapat berupa silinder eritrosit, hemoglobin, granular, tubular atau campuran.
Gangguan neurologi	a. Kejang yang bukan disebabkan oleh obat-obatan

Kriteria	Batasan
	<p>atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidakseimbangan elektrolit). <i>Atau</i></p> <p>b. Psikosis yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidakseimbangan elektrolit)</p>
Gangguan hematologi	<p>a. Anemia hemolitik dengan retikulosis. <i>Atau</i></p> <p>b. Leukopenia <math>&lt;4.000/\text{mm}^3</math> pada dua kali pemeriksaan atau lebih. <i>Atau</i></p> <p>c. Limfopenia <math>&lt;1.500/\text{mm}^3</math> pada dua kali pemeriksaan atau lebih. <i>Atau</i></p> <p>d. Trombositopenia <math>&lt;100.000/\text{mm}^3</math> tanpa disebabkan oleh obat-obatan</p>
Gangguan imunologi	<p>a. Anti-DNA : antibodi terhadap native DNA dengan titer yang abnormal. <i>Atau</i></p> <p>b. Anti-Sm : terdapatnya antibodi terhadap antigen nuklear Sm. <i>Atau</i></p> <p>c. Temuan positif terhadap antibodi anti-fosfolipid yang didasarkan atas :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kadar serum antibodi anti-kardiolipin abnormal baik IgG atau IgM,</li> <li>2. Tes lupus anti-koagulan positif menggunakan metode standar, atau</li> <li>3. Hasil tes serologi positif palsu terhadap sifilis sekurang-kurangnya selama 6 bulan dan dikonfirmasi dengan tes imobilisasi <i>Treponema pallidum</i> atau tes fluoresensi absorpsi antibodi treponema.</li> </ol>

Kriteria	Batasan
Antibodi anti-nuklear 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 sindrom lupus yang diinduksi obat

Bila dijumpai 4 atau lebih kriteria di atas, diagnosis LES memiliki sensitivitas dan spesifitas 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.<sup>2</sup>

## 2.2 Tingkat Aktivitas Penyakit

### 2.2.1 Derajat Berat Ringannya Penyakit LES

Seringkali terjadi kebingungan dalam proses pengelolaan LES, terutama menyangkut obat yang akan diberikan, jumlah dosis, durasi pemberian dan pemantauan efek samping obat yang diberikan pada pasien. Salah satu upaya yang dilakukan untuk memperkecil berbagai kemungkinan kesalahan adalah dengan ditetapkannya gambaran tingkat aktivitas penyakit LES. Penyakit LES dapat dikategorikan ringan, sedang, atau berat sampai mengancam nyawa.<sup>2</sup>

Kriteria untuk dikatakan LES ringan adalah :<sup>18</sup>

- 1) Secara klinis tenang

- 2) Tidak terdapat tanda atau gejala yang mengancam nyawa
- 3) Fungsi organ normal atau stabil, yaitu: ginjal, paru, jantung, gastrointestinal, susunan saraf pusat, sendi, hematologi dan kulit

Contoh LES dengan manifestasi artritis dan kulit.

Penyakit LES dengan tingkat keparahan sedang manakala ditemukan :

- 1) Nefritis ringan sampai sedang (Lupus nefritis kelas I dan II)
- 2) Trombositopenia (trombosit  $20-50 \times 10^3 / \text{mm}^3$ )
- 3) Serositis mayor

Penyakit LES berat atau mengancam nyawa apabila ditemukan keadaan sebagaimana tercantum di bawah ini, yaitu:<sup>18</sup>

- 1) Jantung: endokarditis Libman-Sacks, vaskulitis arteri koronaria, miokarditis, tamponade jantung, hipertensi maligna.
- 2) Paru-paru: hipertensi pulmonal, perdarahan paru, pneumonitis, emboli paru, infark paru, fibrosis interstisial, *shrinking lung*.
- 3) Gastrointestinal: pankreatitis, vaskulitis mesenterika.
- 4) Ginjal : nefritis proliferasif dan atau membranous
- 5) Kulit: vaskulitis berat, ruam difus disertai ulkus atau melepuh (*blister*).
- 6) Neurologi: kejang, *acute confusional state*, koma, stroke, mielopati transversa, mononeuritis, polineuritis, neuritis optik, psikosis, sindrom demielinisasi.
- 7) Hematologi: anemia hemolitik, neutropenia ( $\text{leukosit} < 1.000 / \text{mm}^3$ ), trombositopenia  $< 20.000 / \text{mm}^3$ , purpura trombotik trombositopenia, trombosis vena atau arteri.



### 2.2.2 Penilaian Aktivitas Penyakit LES

Perjalanan penyakit LES yang ditandai dengan eksaserbasi dan remisi, memerlukan pemantauan yang ketat akan aktivitas penyakitnya. Evaluasi aktivitas penyakit ini berguna sebagai panduan dalam pemberian terapi. Terdapat beberapa indeks atau alat ukur untuk menilai aktivitas penyakit LES antara lain menggunakan ECLAM (*European Consensus Lupus Activity Measurement*); LAI (*Lupus Activity Index*); BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) dan SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*).<sup>19</sup>

Indeks ECLAM menilai aktivitas 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 aktivitas penyakit dan memiliki korelasi yang baik dengan indeks penilaian lainnya.<sup>19</sup>

Indeks BILAG menilai 8 sistem organ dan tidak menggunakan jumlah nilai seperti pada indeks penilaian aktivitas penyakit LES lainnya. BILAG A menggambarkan satu atau lebih karakteristik LES berat, BILAG B berarti memiliki aktivitas penyakit sedang, BILAG C menunjukkan aktivitas penyakit ringan, kemudian BILAG D hanya menggambarkan aktivitas penyakit sebelumnya dan bukan karena aktivitas lupus yang aktif, dan BILAG E menunjukkan tidak ada sistem organ yang terlibat.<sup>19</sup>

Indeks LAI adalah indeks yang terdiri dari empat nilai untuk mengevaluasi penyakit secara umum, berat ringannya aktivitas penyakit, hasil laboratorium, dan dapat mengevaluasi terapi imunosupresi. Indeks ini memiliki skor dari skala 0-3.<sup>19</sup>

Dianjurkan untuk menggunakan MEX-SLEDAI atau SLEDAI. MEX-SLEDAI lebih mudah diterapkan pada pusat kesehatan primer yang jauh dari tersedianya fasilitas laboratorium canggih.<sup>20</sup>

### 2.2.3 MEX-SLEDAI

Indeks SLEDAI memiliki beberapa modifikasi yaitu SLEDAI-2K dan MEX SLEDAI (*Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*). MEX-SLEDAI memiliki validitas yang lebih tinggi dibandingkan BILAG dan SLAM. Selain itu, MEX-SLEDAI tidak memerlukan biaya yang mahal dan lebih mudah digunakan.<sup>19</sup>

Aktivitas penyakit LES digambarkan sebagai 10 variabel klinik utama yaitu; gangguan neurologi, gangguan ginjal, vaskulitis, hemolisis, miositis, artritis, gangguan muskulokutan, serositis, demam dan kelelahan, leukopenia dan limfopenia. Pasien yang memiliki skor <2 memiliki aktivitas penyakit LES ringan, skor 2-5 memiliki aktivitas penyakit LES sedang, dan pasien dengan skor >5 memiliki aktivitas penyakit LES berat.<sup>21</sup>

**Tabel 3.** Penilaian aktivitas penyakit berdasarkan MEX-SLEDAI

<b>Gangguan Neurologi (8)</b>
<i>Psikosis</i> : Gangguan kemampuan melaksanakan aktivitas fungsi normal dikarenakan gangguan persepsi realitas. Termasuk; halusinasi, inkoheren, kehilangan berasosiasi, isi pikiran yang dangkal, berpikir tidak logis, <i>bizarre</i> , disorganisasi atau bertingkah laku kataton.
<i>Kejang</i> : Awitan baru, eksklusi sindrom metabolik, infeksi, atau pemakaian obat
Sindrom otak organik: Keadaan berubahnya fungsi mental yang ditandai dengan gangguan orientasi, memori atau fungsi intelektual lainnya dengan awitan 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 aktivitas psikomotor. Eksklusi penyebab metabolik, infeksi atau pemakaian obat.

*Mononeuritis*: Defisit sensorik atau motorik yang baru disatu atau lebih saraf kranial atau perifer.

*Myelitis*: Paraplegia dan/atau gangguan mengontrol BAK/BAB dengan awitan yang baru. Eksklusi penyebab lainnya.

---

#### **Gangguan Ginjal (6)**

---

*Cast, Heme granular* atau sel darah merah

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

Proteinuria: Awitan baru, >0,5g/L pada spesimen acak

Peningkatan kreatinin: >5 mg/dl

---

#### **Vaskulitis (4)**

---

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

---

#### **Hemolisis (3)**

---

Hb<12 g/dl dan koreksi retikulosit >3%

Trombositopenia : <100.000/ mm<sup>3</sup> . 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: Awitan baru atau malar eritema yang menonjol.

*Mucous ulcer*: Oral atau ulserasi nasofaring dengan awitan 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<sup>0</sup>C sesudah eksklusi infeksi

### ***Fatigue***

*Fatigue* yang tidak dapat dijelaskan

---

### **Leukopenia (1)**

---

Sel darah putih <4000/mm<sup>3</sup>, bukan akibat obat.

### **Limfopenia**

---

---

Limfosit  $<1200/\text{mm}^3$ , bukan akibat obat.

---

## **2.3 Tidur**

### **2.3.1 Definisi Tidur**

Tidur adalah suatu perilaku manusia yang paling signifikan, menempati sekitar sepertiga dari kehidupan manusia. Fungsi tidur secara pasti belum dapat diketahui, namun telah diketahui dengan jelas bahwa tidur penting untuk bertahan hidup, karena deprivasi tidur yang berkepanjangan menyebabkan gangguan kognitif dan fisik yang berat.<sup>22</sup>

Tidur diartikan sebagai kondisi tidak sadar dimana seseorang yang berada dalam kondisi tersebut dapat dibangunkan dengan rangsang sensorik maupun rangsang lain. Tidur harus dibedakan dengan koma, yaitu suatu kondisi tidak sadar dimana seseorang yang berada dalam kondisi tersebut tidak dapat dibangunkan.<sup>23</sup>

Tidur adalah kondisi fisiologis yang aktif, ditandai oleh fluktuasi dinamis pada sistem saraf pusat, indikator-indikator metabolik, ventilatorik, maupun hemodinamik.<sup>24</sup>

### **2.3.2 Fisiologi Tidur**

Tidur dapat terbagi menjadi dua status fisiologis : *Non-Rapid Eye Movement (NREM) sleep* dan *Rapid Eye Movement (REM) sleep*. Tidur NREM terdiri dari stadium 1 sampai 4, mayoritas fungsi fisiologi menurun dibandingkan dengan saat bangun. Tidur REM adalah jenis tidur yang berbeda, ditandai oleh aktivitas otak yang tinggi dan aktivitas fisiologis yang setara dengan saat bangun.

Sekitar 90 menit setelah awitan tidur, episode NREM berkembang menjadi episode REM yang pertama.<sup>25</sup>

Tidur NREM adalah kondisi yang relatif tenang. Denyut nadi per menit menurun hingga 5 – 10 denyut dibawah denyut nadi pada saat bangun dan sangat teratur. Begitu pula dengan respirasi dan tekanan darah, dengan variasi yang kecil dari menit ke menit.<sup>25</sup>

Bagian NREM yang terdalam (stadium 3 dan 4, disebut *slow-wave sleep*) dikaitkan dengan karakteristik bangkitan yang tidak biasa. Seseorang bangkit 30 menit sampai 1 jam setelah awitan tidur (biasanya pada *slow-wave sleep*), orang tersebut mengalami disorientasi, dan pikirannya kacau. Bangkitan singkat dari *slow-wave sleep* juga dikaitkan dengan amnesia pada peristiwa yang terjadi selama bangkitan.<sup>25</sup>

Tidur REM disebut juga *paradoxical sleep*. Denyut nadi, tekanan darah, dan respirasi meningkat selama tidur REM, jauh lebih tinggi dibandingkan dengan tidur NREM dan sering lebih tinggi daripada selama dalam kondisi terbangun. Perubahan fisiologis lain yang terjadi selama tidur REM adalah paralisis otot-otot postural.<sup>25</sup>

Tidur REM memiliki karakteristik yang mungkin paling berbeda yaitu adanya mimpi. Orang yang terbangun cukup sering selama tidur REM (60 sampai 90 persen dari waktu tidurnya) melaporkan bahwa mereka mengalami mimpi. Mimpi selama tidur REM biasanya bersifat abstrak dan tidak nyata. Mimpi juga terjadi selama tidur NREM, tetapi biasanya bersifat jelas dan penuh arti.<sup>25</sup>

Tidur memiliki siklus alami yang teratur. Periode tidur REM terjadi sekitar setiap sekitar 90 sampai 100 menit sepanjang malam. Periode tidur REM yang pertama cenderung yang paling singkat, berlangsung selama kurang dari 10 menit. Periode REM berikutnya dapat berlangsung 15 sampai 40 menit tiap satu periode. Sebagian besar periode REM terjadi pada sepertiga malam terakhir, sedangkan sebagian besar tidur stadium 4 terjadi pada sepertiga malam pertama.<sup>25</sup>

### **2.3.3 Regulasi Tidur**

Peneliti memperkirakan bahwa regulasi tidur diatur oleh beberapa sistem dan pusat yang saling berhubungan yang terletak di batang otak dan saling mengaktivasi dan menghambat satu sama lain. Selain itu, diperkirakan juga ada substansi-substansi endogen, misalnya serotonin dan melatonin, yang berperan dalam mekanisme regulasi tidur.<sup>25</sup>

Menurut penelitian, tidur diregulasi oleh 2 proses: proses homeostatik dan proses sirkadian. Proses homeostatik bergantung pada kondisi tidur dan terjaga; kebutuhan tidur akan meningkat seiring dengan berkelanjutannya kondisi terjaga. Teori untuk proses sirkadian menyebutkan adanya kendali oleh *pacemaker* sirkadian endogen, yang mempengaruhi nilai ambang untuk *onset* dan *offset* dari satu episode tidur. Interaksi dari kedua proses tersebut menentukan siklus tidur-bangun dan dapat digunakan untuk menggambarkan fluktuasi dalam keterjagaan.<sup>25</sup>

### **2.3.4 Fungsi Tidur**

Fungsi tidur telah diteliti dengan berbagai macam cara. Sebagian besar peneliti menyimpulkan bahwa tidur memiliki fungsi homeostatik dan penyembuhan dan tampaknya memiliki peranan yang penting dalam termoregulasi

normal dan penyimpanan energi. Meningkatnya tidur NREM setelah olahraga dan kelaparan menunjukkan bahwa tahapan ini mungkin juga berkaitan dengan pemenuhan kebutuhan metabolik.<sup>25</sup>

Berbagai macam penjelasan mengenai fungsi primer tidur telah dijelaskan. Teori yang lebih menonjol antara lain :<sup>26</sup>

1) Teori konservasi energi

Pada tahun 1975, Berger mengemukakan bahwa tujuan dari tidur adalah untuk menurunkan metabolic rate dibawah level pada kondisi istirahat. Teori ini banyak diragukan dengan adanya kenyataan tidur hanya menyimpan 5-10% cadangan metabolik tubuh.<sup>26</sup>

2) Teori penguatan memori

Teori ini percaya bahwa tidur merupakan mekanisme adaptasi terhadap peningkatan tuntutan aktivitas otak sehingga diperlukan waktu yang lebih lama untuk memproses informasi sensorik yang kompleks, terutama penglihatan. Dengan tidur, sirkuit-sirkuit saraf semestinya digunakan saat dalam kondisi bangun, untuk sementara waktu, dapat dialih fungsikan untuk memproses dan menyimpan informasi dalam kondisi tidur.<sup>26</sup>

### **2.3.5 Deprivasi Tidur**

Deprivasi tidur adalah istilah untuk menggambarkan kondisi yang disebabkan oleh kuantitas atau kualitas tidur yang tidak adekuat, termasuk kurang tidur yang disadari maupun tidak disadari serta gangguan irama sirkadian. Gejala-gejala deprivasi tidur, antara lain: sering menguap, kecenderungan untuk tertidur pada saat dalam kondisi pasif dalam waktu yang sebentar (saat menonton televisi),



merasa pusing ketika bangun pada pagi hari, pusing dan mengantuk sepanjang hari (*sleep inertia*), dan kurang konsentrasi serta perubahan mood atau lebih iritabel. Sebab-sebab deprivasi tidur antara lain:<sup>27</sup>

- 1) Pilihan pribadi. Beberapa orang tidak menyadari bahwa tubuh memerlukan tidur yang cukup; mereka lebih memilih untuk tetap terjaga pada malam hari untuk bersosialisasi, menonton televisi, atau membaca buku.
- 2) Usia. Durasi dan kualitas tidur beragam di antara orang-orang dari semua kelompok usia.
- 3) Aktivitas Fisik. Seseorang yang melakukan olahraga di siang hari akan mudah tertidur di malam harinya. Meningkatnya latihan fisik akan meningkatkan waktu tidur REM dan NREM. Seseorang yang kelelahan biasanya memperoleh tidur yang mengistirahatkan, khususnya jika kelelahan akibat kerja atau latihan yang menyenangkan. Akan tetapi, kelelahan yang berlebihan akibat kerja yang melelahkan atau penuh stres membuat sulit tidur. Seseorang yang kelelahan memiliki waktu tidur REM yang pendek).
- 4) Kondisi sakit. Kondisi seperti pilek dan tonsilitis dapat menyebabkan *snoring*, *gagging*, dan sering terbangun.
- 5) Pekerjaan. Orang-orang yang melakukan giliran kerja di luar siklus tidur-bangun normal, memiliki lebih dari satu pekerjaan, atau memiliki profesi yang menyita waktu dapat mengalami deprivasi tidur. Misalnya saja seorang perawat harus pasien hingga malam hari. Orang-orang yang menempuh perjalanan jauh juga sering mengalami gangguan pola tidur.

- 6) Gangguan tidur. Masalah-masalah seperti *sleep apnea, snoring, periodic limb movement, insomnia, narcolepsy, dan restless legs syndrome* dapat mengganggu tidur seseorang sampai beberapa kali sepanjang malam.
- 7) Obat-obatan. Beberapa jenis obat yang digunakan untuk terapi pada penyakit-penyakit seperti epilepsi atau *Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)* dapat menyebabkan insomnia.
- 8) Lingkungan tidur. Tidur juga dapat terganggu karena alasan lingkungan, contohnya kamar tidur yang terlalu panas atau terlalu dingin, tetangga yang berisik.
- 9) Higiene tidur yang buruk. Beberapa orang memiliki kebiasaan yang mengganggu, misalnya minum kopi atau merokok pada saat menjelang jam tidur yang dapat menstimulasi sistem saraf dan membuat sulit tidur. Masalah yang lain adalah berbaring di tempat tidur lalu khawatir akan sesuatu hal, bukan merelaksasikan diri.
- 10) Bayi dan balita. Para orang tua hampir selalu mengalami deprivasi tidur karena anak mereka terbangun di malam hari.

Deprivasi tidur yang berkepanjangan kadang-kadang menimbulkan ketidakteraturan ego, halusinasi, dan delusi. Mengganggu tidur REM seseorang dengan membangunkannya pada awal siklus REM dapat meningkatkan besarnya periode REM dan jumlah tidur REM (meningkatkan *rebound*) ketika orang tersebut diijinkan untuk tidur kembali tanpa terganggu. Pasien-pasien dengan REM yang terganggu dapat menunjukkan gejala iritabilitas dan letargi.<sup>27</sup>

### 2.3.6 Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

*Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) adalah kuesioner subyektif yang menilai gangguan tidur dan kualitas tidur seseorang selama rentang waktu 1 (satu) bulan. Kuesioner ini dikembangkan dengan beberapa tujuan:<sup>28</sup>

- 1) Menyediakan ukuran kualitas tidur yang terstandarisasi, valid, dan dapat dipercaya.
- 2) Membedakan kualitas tidur yang baik dan yang buruk.
- 3) Menyediakan indeks yang mudah digunakan oleh subyek pemeriksaan dan mudah diinterpretasikan oleh dokter dan peneliti.
- 4) Menyediakan ukuran yang sederhana dan bermanfaat secara klinis dari berbagai gangguan tidur yang dapat mempengaruhi kualitas tidur.

Butir-butir pertanyaan dalam *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) berasal dari 3 (tiga) sumber: intuisi dan pengalaman klinis dengan pasien-pasien gangguan tidur, tinjauan dari kuesioner kualitas tidur sebelumnya yang terdapat dalam literatur, dan pengalaman klinis dengan instrumen tersebut selama 18 bulan uji lapangan. PSQI ini menilai kualitas tidur dalam kurun waktu 1 (satu) bulan dengan tujuan menjembatani antara gangguan yang bersifat sementara dan menetap. Artinya, bila pada akhir bulan didapatkan nilai kualitas tidur yang sama dengan awal bulan, dapat dikatakan bahwa subyek mengalami gangguan tidur yang bersifat menetap.<sup>28</sup>

PSQI terdiri dari 19 pertanyaan yang harus diisi sendiri dan 5 (lima) pertanyaan yang diisi oleh partner tidur atau teman sekamar. Lima pertanyaan yang terakhir hanya digunakan sebagai informasi klinis dan tidak ikut ditabulasikan

dalam skoring PSQI. Sembilan belas pertanyaan yang pertama menilai berbagai faktor yang berhubungan dengan kualitas tidur, meliputi perkiraan durasi dan latensi tidur serta frekuensi dan tingkat keparahan problem-problem spesifik yang berhubungan dengan tidur. Sembilan belas pertanyaan ini dikelompokkan dalam 7 (tujuh) komponen skor, setiap komponen memiliki skala 0 – 3.<sup>28</sup>

Ketujuh komponen ini kemudian dijumlahkan untuk menghasilkan 1 (satu) skor global, yang memiliki rentang 0 – 21; skor yang lebih tinggi mengindikasikan kualitas tidur yang lebih buruk. Ketujuh komponen PSQI merupakan versi yang terstandarisasi dari bidang-bidang yang dinilai secara rutin dalam wawancara klinis pasien-pasien dengan keluhan tidur/bangun. Komponen-komponen itu adalah kualitas tidur subyektif, latensi tidur, durasi tidur, efisiensi tidur sehari-hari, gangguan tidur, penggunaan obat tidur, dan disfungsi aktivitas siang hari. Hasil uji lapangan selama 18 bulan dengan PSQI telah menunjukkan bahwa.<sup>28</sup>

- 1) Subyek pemeriksaan merasa bahwa PSQI mudah digunakan dan dimengerti.
- 2) Ketujuh komponen skor PSQI memiliki koefisien reliabilitas keseluruhan (Cronbach's  $\alpha$ ) 0,83, menunjukkan tingkat konsistensi internal yang tinggi. Setiap butir pertanyaannya juga saling berhubungan secara kuat satu sama lain, dinyatakan dengan koefisien reliabilitas (Cronbach's  $\alpha$ ) 0,83.
- 3) Skor global, skor tiap komponen, dan skor tiap pertanyaan bersifat stabil sepanjang waktu.
- 4) Validitas dari kuesioner ini didukung oleh kemampuannya dalam membedakan pasien-pasien gangguan tidur dengan kelompok kontrol, dan, dalam tingkatan yang lebih sempit, oleh temuan polisomnografik pada saat yang bersamaan.

## 2.4 Faktor-faktor yang mempengaruhi kualitas tidur pada LES

Gangguan tidur sering ditemukan pada penyakit-penyakit reumatik termasuk LES. Pada penyakit reumatik gangguan tidur pada malam hari adalah hal yang umum terjadi dengan keluhan yang berbeda antara lain kesulitan untuk memulai tidur, kualitas tidur yang kurang, tidur yang tidak menyegarkan, kesulitan untuk mempertahankan tidur, bangun terlalu pagi, mengantuk pada siang hari, kelelahan berkepanjangan yang secara signifikan mempengaruhi kualitas hidup pasien LES. Insomnia, *obstructive sleep apnea syndrome* (OSAS) atau *restless leg syndrome* adalah jenis gangguan tidur yang sering muncul pada pasien LES.<sup>29</sup>

Sejumlah penelitian memfokuskan pada faktor-faktor terkait penyakit LES antara lain aktivitas penyakit, kerusakan organ kumulatif, penggunaan kortikosteroid, dan faktor psikologis. Hasil pada penelitian lain memastikan bahwa aktivitas penyakit dan faktor psikologis terutama depresi memegang peranan utama dalam penurunan kualitas tidur pada pasien LES.<sup>7,30</sup>

Penelitian lain melaporkan keluhan pada kualitas tidur lebih sering ditemukan pada pasien dengan aktivitas penyakit yang lebih aktif, terutama pasien LES dengan keterlibatan sistem saraf pusat. Pada penyakit autoimun seperti LES, peningkatan jumlah sitokin pro-inflamasi dapat menyebabkan rasa kantuk di siang hari dan tidur yang terganggu di malam hari.<sup>4</sup>

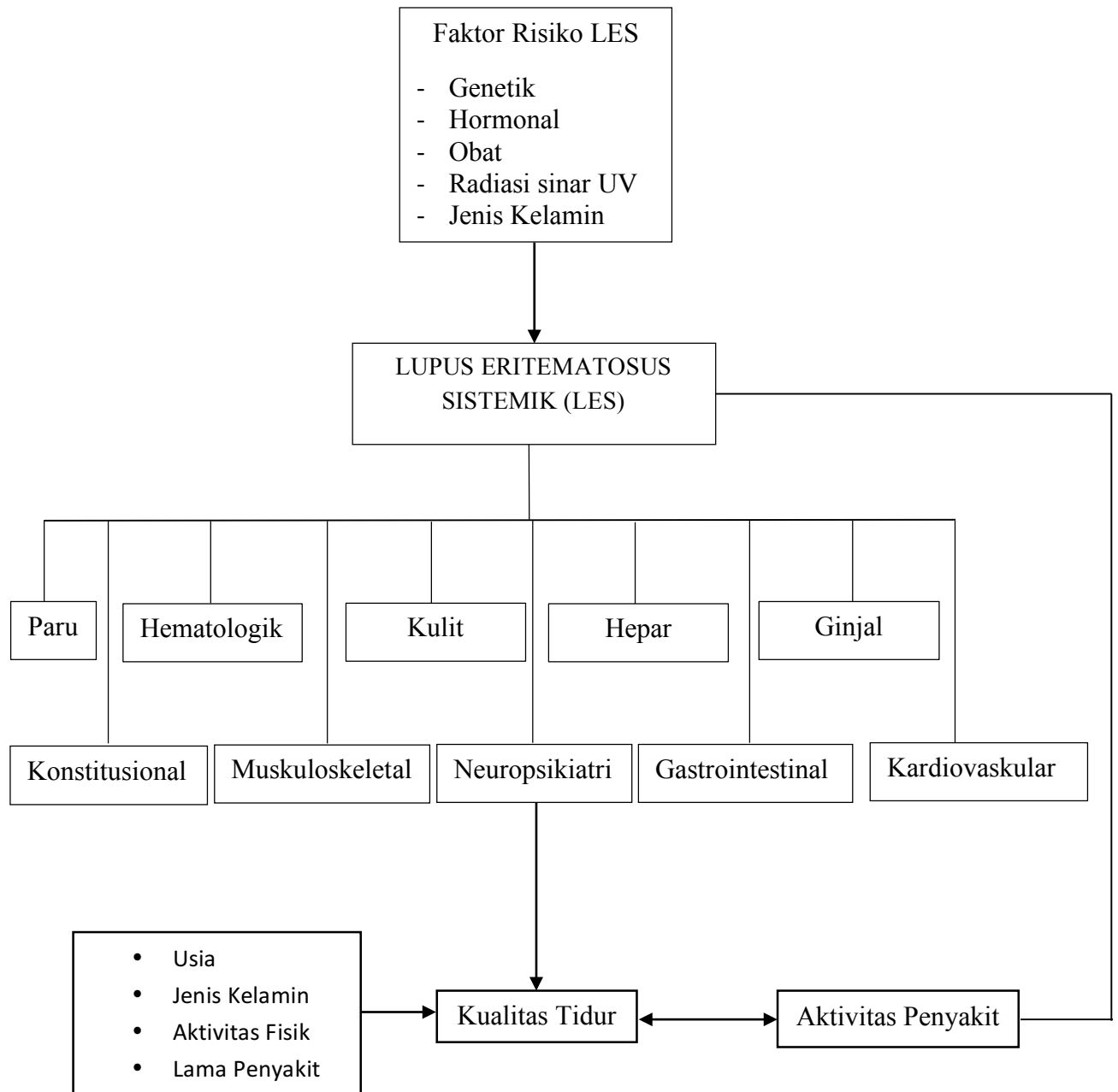
Siklus bangun-tidur diregulasi oleh 2 mekanisme yang terpisah tapi saling berhubungan yaitu irama sirkadian dan homeostasis. Irama sirkadian yang meregulasi siklus bangun-tidur sehari-hari di tubuh dan otak. *Suprachiasmatic nucleus* (SCN) yang berada di hipotalamus merupakan sekumpulan sel yang fungsi

utamanya mengatur irama sirkadian. Sel-sel ini memproduksi irama-irama aktivitas fluktuatif yang menjadi irama bangun-tidur, irama pelepasan hormon, fungsi hati, dll. Irama sirkadian ini sangat dipengaruhi oleh cahaya dan temperatur pada batas tertentu. Cahaya terang pada malam hari akan memperlambat irama ini.<sup>31</sup>

Proses homeostasis adalah suatu proses yang meningkat secara proporsional dengan jumlah durasi dari tidur terakhir. Jika durasi tidur berkurang dari biasanya akan terjadi hal yang dinamakan hutang tidur yang mengakibatkan peningkatan proses homeostasis dengan cara mempercepat awitan tidur dan memperpanjang durasi tidur.<sup>31</sup>

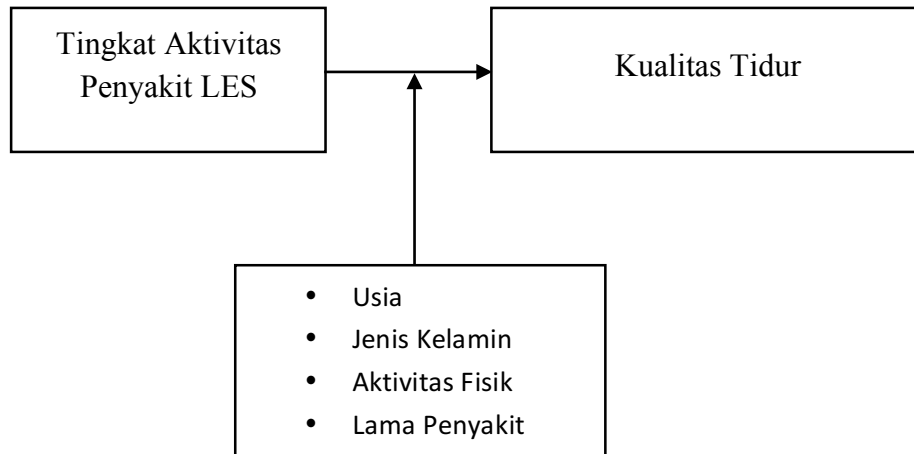
Gangguan tidur pada pasien yang mengalami depresi, umum pada penyakit LES, secara subjektif dan objektif menunjukkan gangguan pada irama sirkadian dan proses homeostasis. Teori lain menghubungkan defisiensi pada neurotransmitter otak yaitu *serotonin*, adrenalin, atau asetilkolin yang mempunyai fungsi mempercepat awitan tidur.<sup>32</sup>

## 2.5 Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

## 2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

## 2.7 Hipotesis

- 1) Terdapat gambaran tingkat aktivitas penyakit ringan dan sedang pada pasien LES.
- 2) Terdapat gambaran kualitas tidur baik dan buruk pada pasien LES.
- 3) Terdapat hubungan positif antara tingkat aktivitas penyakit dengan kualitas tidur pada pasien LES.