

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 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 terdapatnya deposit autoantibodi dan kompleks imun, sehingga menyebabkan kerusakan jaringan.<sup>1</sup>

#### **2.2 Epidemiologi LES**

Insidens tahunan LES di Amerika Serikat sebesar 5,1 per 100.000 penduduk, sementara prevalensi LES di Amerika dilaporkan 52 kasus per 100.000 penduduk, dengan rasio gender wanita dan laki-laki antara 9-14:1.<sup>2,3</sup> Studi yang dilakukan di beberapa negara di Asia Pasifik menunjukkan prevalensi yang bervariasi. Didapatkan data dengan kisaran 4.3-45.3 kasus per 100.000 penduduk.<sup>4</sup> Belum terdapat data epidemiologi LES yang mencakup semua wilayah Indonesia. Data tahun 2002 di RSUP Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta, didapatkan 1,4% kasus LES dari total kunjungan pasien di poliklinik Reumatologi Penyakit Dalam, sementara di RS Hasan Sadikin Bandung terdapat 291 Pasien SLE atau 10,5% dari total pasien yang berobat ke poliklinik reumatologi selama tahun 2010.<sup>2</sup>

Prevalensi LES juga ditinjau dari ras, secara umum wanita berkulit hitam mempunyai risiko lebih tinggi dibanding ras lainnya, diikuti oleh wanita Asia lalu wanita berkulit putih.<sup>11</sup> Penderita LES ras asia mempunyai risiko komplikasi renal dan kardiovaskular yang lebih tinggi dibanding dengan ras kulit putih, dimana

kedua organ tersebut merupakan penyumbang kematian terbesar.<sup>12</sup> Terdapat perbedaan prevalensi antara penduduk dengan ras yang sama tetapi pada daerah yang berbeda. Perbedaan tersebut terlihat dari hasil studi yang menunjukkan kejadian LES yang rendah pada ras kulit hitam di Afrika dengan kejadian LES yang tinggi pada ras kulit hitam di Inggris menunjukkan ada pengaruh faktor lingkungan.<sup>11</sup>

Lebih dari 90% kasus LES terjadi pada wanita, terutama pada usia 15-40 tahun (masa reproduksi), dengan rasio wanita dibandingkan pria dapat berkisar 11:1.<sup>13</sup> Namun perlu diperhatikan bahwa pada lansia, rasio kejadian LES pada wanita dibandingkan pria dapat turun. Temuan ini sering dikaitkan dengan pengaruh hormon reproduksi pada patofisiologi LES.<sup>14</sup>

### **2.3 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 aksis 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 T helper (Th1) ke Th2 menyebabkan hiperaktivitas sel B dan memproduksi autoantibodi patogenik. Respon 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>1</sup>

Bantuan sel T yang berlebihan dan tidak terkontrol terhadap diferensiasi dan aktivasi sel B pembentuk autoantibodi adalah hasil akhir dari jalur ini. Aktivitas sel T dan sel B memerlukan stimulasi gen yang spesifik. Selain itu *self antigen* seperti kompleks protein-DNA dan protein-RNA dapat menginduksi produksi autoantibodi. Antigen dari luar dan *self antigen* ditangkap oleh antigen presenting cell (APC) atau terikat pada permukaan sel B sehingga menginduksi produksi antibody. APC dan sel B akan memproses antigen menjadi peptida untuk dipresentasikan ke permukaan sel melalui molekul HLA (Human Leukocyte Antigen). Peptida yang dipresentasikan oleh molekul HLA akan diikat oleh reseptor sel T (TCR). Sel T yang teraktivasi mengeluarkan sitokin seperti TNF- $\alpha$ , IL-10, dan interferon- $\gamma$  yang akan menstimulasi sel B memproduksi autoantibodi patogenik.<sup>1</sup>

Aktivasi sel B terjadi secara abnormal pada penderita LES. Pada darah perifer penderita LES yang aktif, terjadi peningkatan jumlah sel B pada semua tingkat aktivasi. Abnormalitas sel B ini dapat mendahului perkembangan LES. Jadi, sel B pada penderita LES lebih peka terhadap aktivasi poliklonal seperti antigen, sitokin, dan rangsang lainnya.<sup>1</sup>

Beberapa peneliti melaporkan adanya penurunan jumlah dan / atau fungsi kemampuan supresi sel T regulator terhadap sel Th pada penderita LES yang aktif dibanding penderita LES yang tidak aktif atau kontrol sehat. Abnormalitas fungsi sel T juga ditemukan pada penderita LES. Bantuan sel T yang berlebihan terhadap sel B mengakibatkan peningkatan produksi antibody.<sup>1</sup>

Apoptosis adalah program kematian sel yang mempunyai karakteristik

biokimia dan morfologi yang istimewa. Apoptosis dapat dicetuskan oleh faktor ekstrinsik atau intrinsik (kerusakan DNA). Rangsang ini menyebabkan aktivasi caspase dan perubahan dalam membran plasma yang diikuti oleh perubahan struktur dan komposisi kromatin, akhirnya sel akan hancur menjadi gelembung-gelembung apoptosis (*apoptotic blebs*).<sup>1</sup>

Selama proses apoptosis, protein, DNA, dan RNA akan dipecah oleh protease, caspase, dan endonuklease. Autoantigen nuklear (kromatin) yang merupakan target untuk LES, membentuk *cluster* dalam *blebs* pada permukaan sel apoptosis. Dalam keadaan normal, sel-sel apoptosis dan *blebs* akan segera dibersihkan oleh fagosit, sebelum sempat mengeluarkan *modified content*. Pada LES, proses apoptosis dan/atau pembersihan apoptosis terganggu. Apoptosis menginduksi *modified* nuklear autoantigen yang akan merangsang sistem imun dan dikenali sebagai antigen *non-self* yang mampu mencetuskan sinyal berbahaya. Myeloid dendritik sel memainkan peran penting dalam memelihara keseimbangan antara imunitas dan toleransi, serta dengan diaktivasi oleh *modified* autoantigen. Proses ini akhirnya menghasilkan respon imunogenik dan pembentukan autoantibodi terhadap *modified* (nuklear) autoantigen.<sup>1</sup>

Kejadian LES yang lebih tinggi pada kembar monozigotik (25%) dibandingkan dengan kembar dizigotik (3%), peningkatan frekuensi LES pada keluarga penderita LES dibandingkan dengan kontrol sehat dan peningkatan prevalensi LES pada kelompok etnik tertentu, menguatkan dugaan bahwa faktor genetik berperan dalam patogenesis LES. Elemen genetik yang paling banyak diteliti kontribusinya terhadap LES pada manusia adalah gen dari Kompleks Histokompatibilitas Mayor (MHC). Penelitian populasi menunjukkan bahwa

kepekaan terhadap LES melibatkan polimorfisme dari gen HLA (human leucocyte antigen) kelas II. Gen HLA kelas II juga berhubungan dengan adanya antibodi tertentu seperti anti-sm (small nuclear ribonuclearprotein), anti-Ro, anti-La, anti-nRNP (nuclear ribonuclear protein) dan anti-DNA. Selain itu LES berhubungan dengan pewarisan defisiensi C1q, C1rs, 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. Selain itu banyak gen non-MHC polimorfik yang dilaporkan berhubungan dengan LES, seperti TNF- $\alpha$ , reseptor sel T, IL-6.<sup>1</sup>

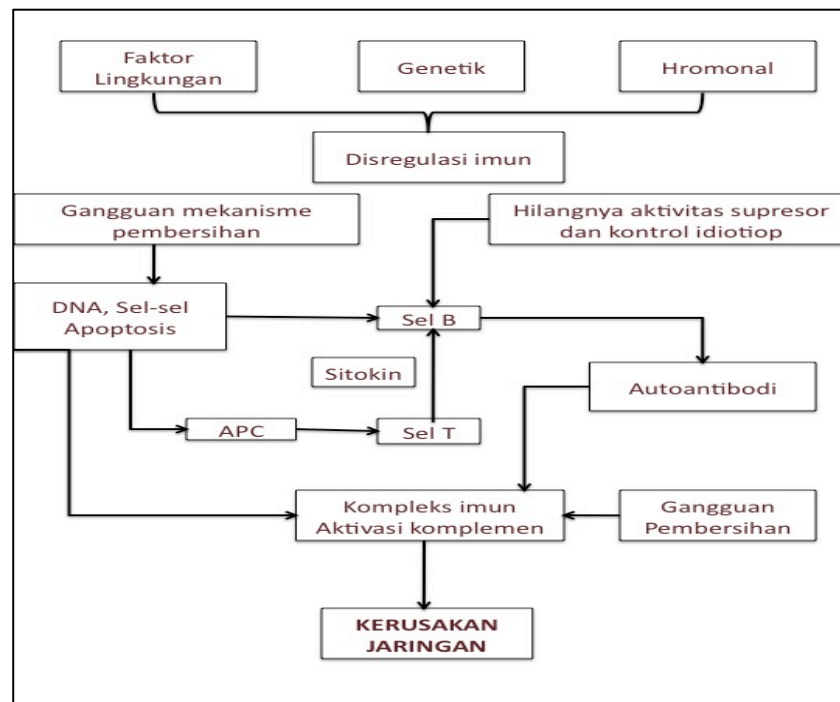
Faktor kedua adalah faktor hormonal. LES adalah penyakit yang lebih banyak menyerang perempuan. Serangan pertama kali LES jarang terjadi pada usia prepubertas dan setelah menopause. Penyakit lupus juga sering mengalami episode *flare* pada saat kehamilan, atau pemakaian kontrasepsi oral. Beberapa penelitian menunjukkan adanya peran hormon reproduksi dalam predisposisi penyakit. Metabolisme estrogen yang abnormal dan kadar androgen yang rendah diduga menjadi salah satu predisposisi SLE. Pada konsentrasi fisiologis dan suprafisiologis estrogen memfasilitasi respon imun humoral dengan meningkatkan proliferasi sel B dan produksi antibodi. Sebaliknya estrogen dalam dosis tinggi menghambat respon sel T, seperti proliferasi dan produksi IL-2. Estrogen juga meningkatkan kadar calcineurin mRNA dan menambah ekspresi CD40 ligand (CD40L) permukaan sel pada kultur sel T dari penderita LES. Selain itu estrogen diduga memperburuk LES dengan memperpanjang hidup sel-sel autoimun,

meningkatkan produksi sitokin sel T helper tipe 2 (Th2) dan menstimulasi produksi autoantibodi oleh sel B. Penghambatan respon Th1 dan penambahan ekspresi CD40L pada sel T lupus secara tidak langsung meningkatkan respon Th2 dan selanjutnya akan mengakibatkan hiperaktivitas sel B. Prolaktin (PRL) diduga berperan dalam patogenesis LES. PRL diketahui menstimulasi sel T, sel natural killer (NK), makrofag, neutrophil, sel homo-poetik CD34+ dan sel dendritic presentasi antigen. Beberapa studi melaporkan adanya peningkatan konsentrasi PRL serum pada penderita LES, dan hiperprolactinemia (konsentrasi PRL > 20 mg/ml) pada penderita LES didapatkan sekitar 15-31%. Hiperprolactinemia berhubungan dengan aktivitas penyakit pada penderita LES dengan kehamilan, sedangkan hubungan aktivitas penyakit penderita tanpa kehamilan hasilnya masih kontroversial.<sup>1</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>1</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>1</sup>



**Gambar 1.** Patogenesis LES<sup>1</sup>

## 2.4 Manifestasi Klinis

### 2.4.1 Manifestasi Konstitusional

Kelelahan, nafsu makan menurun, demam, dan menurunnya berat badan merupakan gejala awal atau bahkan merupakan komplikasi dari penyakit LES. Keluhan demam menurut dubois berkisar antara 41-83 % kasus-kasus LES yang dikumpulkan selama periode tahun 1950an sampai tahun 1980an terlihat kecenderungan demam makin menurun pada tiap dekade dikarenakan kemampuan dokter memahami penyakit ini dan kesempatan menggunakan Obat Anti Inflamasi

Non Steroid (OAINS). Kenyataan yang tidak mudah untuk membedakan demam karena infeksi atau karena LES, sebuah review dari 617 kasus *Fever of Unknown Origin* (FUO) LES yang menjadi penyebabnya berkisar 5%. Terjadinya demam karena LES dikarenakan dilepaskan pirogen endogen yang diproduksi oleh 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. 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>15</sup>

#### **2.4.2 Manifestasi Kulit**

Manifestasi pada kulit merupakan yang paling umum pada kelainan LES, kejadiannya berkisar antara 80-90% dari kasus. Kelainan pada kulit dapat dibagi menjadi kelainan yang bersifat spesifik dan non spesifik, sedangkan spesifik dibagi menjadi tiga bagian yang pertama kelainan yang bersifat akut, kelainan yang bersifat subakut, dan kelainan yang bersifat kronik.<sup>16</sup>

Pada kelainan kulit yang bersifat akut, lesi dapat berupa lokal ataupun general. Gejala khas pada kelainan kulit yang bersifat akut adalah ditemukannya “*butterfly rash*” atau ruam pada daerah malar secara simetrik, menyisakan lipatan nasolabial, yang dapat bertahan selama beberapa hari sampai beberapa minggu. Ruam malar pada LES dapat disalahartikan dengan penyakit kulit lain seperti ; *acne*, *rosacea*, *seborrheic dermatitis*, perioral dermatitis. Hasil biopsi kulit dapat



menunjang diagnosis kelainan kulit lupus jika diagnosis masih diragukan. Perlu diingat bahwa bentuk kelainan kulit lupus lainnya seperti lupus diskoid juga dapat ditemukan pada daerah malar.<sup>16</sup>

Pada lesi yang bersifat general, ruam makular atau makulopapular dapat tersebar pada semua daerah kulit penderita yang biasanya terpapar langsung oleh matahari. Permukaan telapak tangan, punggung tangan, dan permukaan ekstensor pada jari-jari tangan biasanya terlibat. Ruam pada jari-jari tangan biasanya menyisakan bagian sendi metacarpophalangeal.<sup>16</sup>

Pada lesi yang bersifat sub akut atau sering dikenal juga dengan istilah SCLE (*Sub Acute Cutaneous Lupus Erythematosus*) dicirikan dengan ditemukannya lesi yang bersifat fotosensitif, tidak terdapat jaringan parut yang dapat bermanifestasi dalam dua jenis bentuk, yaitu annular dan papulosquamosus. Dua bentuk lesi ini dapat terjadi secara bersamaan pada pasien. Umumnya bagian tubuh yang terkena adalah pada daerah bahu, bagian ekstensor atas (lengan bawah), leher, dada sebelah atas dan punggung belakang. Lesi biasanya bertahan beberapa minggu sampai beberapa bulan. SCLE, terutama jenis lesi annular erat dikaitkan dengan temuan antibodi anti SSA/Ro. Beberapa obat diketahui dapat menginduksi SCLE; ACE inhibitor, terbinafine, hydrochlorothiazide, dan *calcium channel blocker*.<sup>16</sup>

Pada lesi yang bersifat kronik atau yang sering disebut dengan CCLE (*Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus*) merupakan lesi fotosensitif yang sering dicirikan dengan terbentuknya jaringan ikat dan atropi kulit, seolah-olah kulit menebal. Lesi diskoid merupakan jenis yang paling sering ditemukan, dengan dua jenis bentuk yaitu lokal (terbatas pada kepala dan leher dan general

(pada atas dan dibawah leher). Lesi biasanya ditemukan pada pipi, hidung, telinga, bagian atas bibir, dan kulit kepala.<sup>16</sup>

Vaskulitis adalah peradangan pada pembuluh darah, vaskulitis pada SLE dihubungkan dengan gambaran klinik, histopatologik dan kriteria arteriografi. Kejadian vaskulitis pada penderita LES bisa secara kutaneus atau viseral. Kelainan kulit pada vaskulitis kutaneus di kulit dapat berupa lesi pungtuata (bintik-bintik), purpura, papula, urtikaria, ulkus, plak, dan panikulitis. Sedangkan vaskulitis viseral dapat berupa mono-neuritis multiplex, nekrosis jari-jari dan pembuluh darah besar seperti arteritis mesenterika dan arteritis arteri koronaria.<sup>15</sup>

Kelainan LES yang bersifat non spesifik yang lain antara lain alopesia (kebotakan) dan fenomena raynaud. Alopesia terjadi pada kurang lebih 45% pasien lupus dalam beberapa waktu pada perjalanan penyakitnya. Lesinya sering terdapat di daerah temporal kepala membuat suatu pola rambut rontok, serta kadangkala disertai kemerahan. Kejadian alopesia ini dapat menjadi salah satu gejala pertama dari penyakit lupus<sup>16</sup>

### **2.4.3 Manifestasi Muskuloskeletal**

Terlibatnya sendi baik atralgia atau artritis, kedua-keduanya sering timbul pada awal atau selama perjalanan penyakit dan merupakan gejala klinik yang tersering pada penderita dengan LES aktif. Artritis sendi pada penderita LES umumnya poli artritis mirip dengan artritis reumatoid yang mana daerah yang paling sering terkena pada sendi-sendi kecil pada tangan, pergelangan tangan dan lutut. Sendi yang terkena dapat mengalami pembengkakan atau sinovitis. Artritis pada LES walaupun sudah berlangsung cukup lama tidak mengalami erosi atau

destruksi sendi, meskipun dokter terlambat memberikan terapi. Seringkali pada penderita lupus yang berat yang mengenai sendi tangan dikenal sebagai (*jaccoud-like arthropati*) dengan gambaran kliniknya mirip dengan artritis reumatoid seperti adanya *swan neck-deformity*. Hal ini terjadi bukan karena kerusakan sendi tetapi karena peradangan pada kapsul sendi dan tendon serta ligamen sendi yang mengalami kekenduran jaringan ikat sendi (*laxity*), akibatnya kedudukan sendi menjadi tidak stabil. Walaupun artritis pada lupus biasanya tidak ditemukan erosi pada foto polos, kejadian kecil erosi dapat ditemukan pada beberapa pasien LES. Tendinitis dan tenosinovitis sering juga ditemukan pada pasien LES.<sup>15,17</sup>

Walaupun mialgia sering dirasakan pada pasien LES, kejadian miositis dapat bervariasi. Miositis biasanya mengenai proksimal anggota ekstremitas atas maupun bawah. Penting untuk membedakan miositis yang disebabkan oleh pengaruh obat-obatan glukokortikoid, anti malaria, dan statin karena penatalaksanaannya yang berbeda.<sup>16</sup>

#### **2.4.4 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>18</sup>

Diagnosis nefritis lupus umumnya didasarkan atas kriteria *World Health Organization* (WHO) yang mana penilaian berdasarkan gambaran histologi dan lokasi atau tempat kompleks imun, akan tetapi saat ini digunakan kriteria yang lebih baru oleh Perhimpunan Ginjal Internasional (*International Society of Nephrology* (ISN) dan *Renal Pathology Society* (RPS)).<sup>17</sup>

Klasifikasi tersebut adalah:

**Tabel 2.** Klasifikasi nefritis lupus tahun 2003<sup>17</sup>

Klas I
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesi minimal mesangial nefritis lupus</li> <li>• Glomeruli normal dengan mikroskop cahaya tetapi bila dilihat dengan imunoflourosensi adanya deposit kompleks imun di mesangial</li> </ul>
Klas II
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesi proliferaatif mesangial nefritis lupus</li> <li>• Murni hiperselularitas mesangial dengan berbagai derajat dan adanya ekspansi matrix mesangial dengan mikroskop cahaya didapat deposit</li> <li>• Kompleks imun pada mesangial, mungkin adanya sedikit terisolasi deposit kompleks imun di sub epitel atau sub endotel yang dapat terlihat dengan imunoflourosensi atau elektron mikroskop dan tak terlihat dengan mikroskop cahaya</li> </ul>
Klas III
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesi fokal nefritis lupus</li> <li>• Aktif atau inaktif fokal, segmental atau global endokapiler atau ekstrakapiler glomerulonefritis yang melibatkan kurang dari 50% dari seluruh glomeruli, khususnya didapat deposit kompleks imun di sub endotelial yang bersifat fokal dengan atau tidak perubahan mesangial</li> </ul>

---

Klas III (A)

---

- Lesi aktif bersifat proliferasif fokal nefritis lupus

---

Klas III (A/C)

---

- Lesi aktif dan kronik proliferasif fokal dan sklerosis nefritis lupus

---

Klas III (C)

---

- Lesi kronik tidak aktif dengan glomerulus yang mengalami sikatrik (jaringan parut), sklerosis fokal, nefritis lupus

---

Klas IV

---

- Lesi difus nefritis lupus
- Lesi difus aktif/tidak aktif, segmental, atau endokapiler global atau ekstrakapiler glomerulonefritis yang melibatkan >50% dari seluruh glomeruli dengan ciri khasnya endapan kompleks imun yang difus di sub endotelial dengan atau tanpa perubahan mesangial. Kelas ini dibagi menjadi difus segmental (IV-S) nefritis lupus bila melibatkan >50% lesi glomeruli yang bersifat lesi segmental dan lesi difus global (IV-G) nefritis lupus bila melibatkan >50% lesi glomeruli yang bersifat global

---

Klas IV-S (A)

---

- Lesi aktif difus-segmental proliferasif nefritis lupus

---

Klas IV-G (A)

---

- Lesi aktif difus-global proliferasif nefritis lupus

---

Klas IV-S (A/C)

---

- Aktif dan lesi kronik difus-segmental proliferasif dan sklerosing
- Nefritis lupus
- Aktif dan lesi kronik difus-global proliferasif dan sklerosing
- Nefritis lupus

---

Klas IV-S (C)

---

- Lesi kronik tidak aktif dengan glomerulus yang mengalami sikatrik (parut)
-

---

dengan difus segmental sklerosing nefritis lupus

---

Klas IV-G (C)

---

- Lesi kronik tidak aktif dengan glomerulus yang mengalami sikatrik (parut) dengan difus global sklerosing nefritis lupus
- 

Klas V

---

- Lesi membraneus nefritis lupus
  - Global atau segmental deposit kompleks imun pada lapisan sub epitelial dengan kerusakan yang sesuai dengan mikroskop cahaya dan dengan imunofluoresensi atau dengan mikroskop elektron dengan atau tanpa perubahan mesangial deposit imun kompleks secara global atau segmental pada lapisan sub epitelial atau kerusakannya dengan mikroskop cahaya, mikroskop elektron, dan imunofluoresensi tanpa perubahan mesangial klas V nefritis lupus mungkin terjadi dengan kombinasi dengan klas III atau klas IV, yang dimana kasusnya didiagnosis kasusnya didiagnosis secara bersamaan
- 

Klas VI

---

- Sklerosis yang lanjut nefritis lupus >90% glomeruli yang terlibat mengalami secara sklerosing secara global tanpa aktivitas residual
- 

#### 2.4.5 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. *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>

Infeksi paru merupakan sering terjadi pada pasien LES, terutama yang sedang dalam terapi kortikosteroid dan immunosupresan. Organisme penyebab infeksi dapat berupa virus, bakteri, parasit dan jamur. Pneumonia merupakan salah satu manifestasi berat dari keterlibatan organ paru, serta merupakan komplikasi yang mematikan terutama pada anak-anak dan dewasa muda.<sup>15</sup>

#### **2.4.6 Manifestasi Kardiovaskular**

Manifestasi LES pada jantung dapat mengenai perikardium, miokardium, sistem kelistrikan jantung, katup jantung dan pembuluh darahnya. Perikarditis merupakan manifestasi tersering, dengan atau tanpa efusi, dengan prevalensinya 16-61% kasus LES. Gejala klinik akut perikarditis dapat berupa nyeri dada pada perubahan posisi, nyeri bertambah bila tidur terlentang atau dengan inspirasi dalam dengan lokasi pada pre kordium atau substernal, seringkali disertai dengan demam, sesak napas dan takikardi. Tanda klinik lain: suara jantung melemah, gesekan perikardium (*pericardial rub*), hipotensi dan pulsus paradoksus. Pada pemeriksaan tambahan yang diperlukan adalah: EKG, rontgen thorak dan ekokardiografi. Pada EKG akan ditemukan depresi dan melebarnya segmen PR, segmen ST konkaf keatas dan kadang-kadang gelombang T inversi, elektrik alternan serta berkurangnya voltase gelombang QRS bila ditemukan efusi cairan yang cukup banyak. Pada foto rontgen akan terlihat bayangan jantung yang membesar (*enlarged cardiac silhouette*) bila terdapat efusi. Pada ekokardiografi akan terlihat dengan jelas cairan dan tanda-tanda adanya *cardiac tamponade*.<sup>16</sup>

Gambaran miokarditis didapatkan pada 10% kasus biasanya manifestasi yang ada berupa gagal jantung, kardiomegali, takikardia, dan temuan gagal jantung yang tidak dapat dijelaskan. Ekokardiografi dapat mengkonfirmasi disfungsi sistol diastol dan hipokinesia global. Jika dicurigai miokarditis, pemeriksaan endomiokardial biopsi dapat membantu menegakan diagnosis. Temuan histopatologi pada miokarditis LES dapat berupa infiltrasi sel mononuklear pada intersisial dan perivaskular.<sup>16</sup>

Beberapa abnormalitas katup jantung yang ditemukan pada pasien LES dapat berupa endokarditis *libman-sack*, penebalan katup, regurgitasi katup, dan stenosis katup. Suatu studi transesofageal endokardiografi menunjukkan prevalensi kelainan katup pada 61% pasien LES dibanding 9% kontrol, dengan vegetasi katup terjadi pada 43% pasien LES. Penebalan katup pada katup aorta dan mitral merupakan kejadian yang sering, dapat ditemukan pada 50% pasien LES, sedangkan regurgitasi dan stenosis katup dapat ditemukan pada 25% dan 4% pasien LES. Endokarditis *libman-sack* merupakan karakteristik abnormalitas katup pada pasien LES. Veruka *libman-sack* biasanya ditemukan pada bagian ventrikular dari daun katup posterior katup mitral. Temuan histologi veruka dapat berupa; (1) lesi aktif yang terdiri dari gumpalan fibrin, infiltrat limfosit, dan sel plasma, dan (2) lesi penyembuhan yang terdiri dari jaringan fibros dengan atau tanpa kalsifikasi. Veruka biasanya tidak ditemukan sel polimorfonuklear, dan suara murmur biasanya terdengar pada pasien LES.<sup>16</sup>

Penyakit jantung koroner dapat ditemukan pada pasien LES. Suatu studi nekropsis menunjukkan temuan proliferasi fibros pada tunika intima pada arteri intramural. Sedangkan pada arteri perikardial besar ditemukan emboli,



thrombosis, vaskulitis, dan arterosklerosis. Arterosklerosis merupakan komplikasi tersering pada pasien LES dengan ditemukannya 25-40% pada suatu studi otopsi pasien LES. Satu studi epidemiologi menunjukkan bahwa wanita muda dengan LES berisiko lebih tinggi mengalami miokard infark dibandingkan dengan kontrol. Suatu studi kohort juga menunjukkan bahwa jenis kelamin pria dan usia tua pada pasien LES menunjukkan suatu hubungan yang signifikan terhadap kejadian arterosklerosis. Kemungkinan penyakit jantung koroner dapat dicurigai pada pasien LES yang mengeluh nyeri dada, sesak nafas, dan temuan dari EKG *stress test*, serta pemeriksaan kateterisasi jantung.<sup>16</sup>

#### 2.4.7 Manifestasi Neuropsikiatrik

Manifestasi klinis neuro-psikiatrik lupus sangat beragam mulai dari disfungsi saraf pusat sampai saraf tepi dan dari gejala kognitif ringan sampai kepada manifestasi neurologik dan psikiatrik yang berat seperti psikosis. Diagnosis neuro-psikiatrik pada lupus tidaklah mudah. Komite adhoc The American Collage of Rheumatology (ACR) membuat standarisasi untuk neuro-psikiatrik lupus dengan beberapa butir.<sup>19</sup>

**Tabel 3.** Sindrom Neuropsikiatrik pada LES menurut ACR<sup>19</sup>

Sistem saraf pusat	Sistem saraf perifer
<i>Acute confusional state</i>	Polineuropati
Disfungsi kognitif	Pleksopati
Psikosis	Mononeuropati
Gangguan <i>mood</i>	Sindrom <i>guillain-barre</i>
Gangguan cemas	Gangguan otonom
Nyeri kepala (termasuk migraine dan hipertensi intrakranial ringan)	Miastenia gravis
Penyakit serebrovaskular	
Mielopati	

Gangguan gerak  
Sindroma demielinasi  
Kejang  
Meningitis aseptik  
Neuropati kranial

---

Prevalensi dari neuropsikiatrik lupus bervariasi pada berbagai studi. Akan tetapi prevalensi dari sistem saraf pusat lebih tinggi dibandingkan dengan sistem saraf perifer pada studi-studi tersebut.<sup>16</sup>

Sakit kepala dilaporkan pada 50% pasien LES, dengan tipe migrain dan *tension type headache* paling banyak ditemukan.<sup>16</sup>

Disfungsi kognitif, dicirikan dengan adanya defisit pada proses berfikir, memori, dan konsentrasi, yang banyak ditemukan di pasien LES. Beberapa studi mengestimasi prevalensi terjadinya disfungsi kognitif sebanyak 80%, dengan disfungsi kognitif berat jarang ditemukan. Beberapa studi juga mengatakan bahwa disfungsi kognitif sering dihubungkan dengan antibodi antifosfolipid, tetapi belum sepenuhnya ditetapkan.<sup>16</sup>

Gangguan psikiatrik seperti psikosis, depresi, dan kecemasan dapat ditemukan pada pasien LES, dan konsultasi dengan ahli psikiatri sangat direkomendasikan untuk mengevaluasi pasien dengan gejala-gejala tersebut. Psikosis yang disebabkan oleh steroid tergantung dari dosis dan biasanya terjadi pada 2 minggu pertama inisiasi terapi.<sup>16</sup>

Pasien LES mempunyai risiko tinggi terkena stroke, dengan tipe iskemik ditemukan lebih banyak dibandingkan dengan tipe hemoragik. Suatu studi menunjukkan hubungan ditemukannya antibodi antifosfolipid dengan kejadian

gangguan katup dan risiko stroke. MRI kepala merupakan suatu pemeriksaan kritikal untuk mendiagnosis stroke iskemik dan hemoragik.<sup>16</sup>

#### **2.4.8 Manifestasi Gastrointestinal**

Komplikasi gastrointestinal bisa berupa ulkus pada mulut, kelainan pada esofagus, vaskulitis mesenterika, pankreatitis, hepatitis dan peritonitis. Kelainan disfagia termasuk komplikasi lupus yang jarang biasanya dihubungkan dengan gangguan irama esofagus.<sup>20</sup> Kelainan yang sering didapat berupa nyeri abdomen karena vaskulitis dari pembuluh darah usus.<sup>17</sup>

Manifestasi pada hati relatif lebih sering terjadi, dengan manifestasinya sendiri berupa hepatitis kronik aktif, hepatitis granulomatosa, hepatitis kronik persisten dan steatosis. Biasanya diperlihatkan dengan meningkatnya enzim hati seperti SGOT, SGPT dan alkali-fosfatase. Keterlibatan hati ini dihubungkan dengan anti fosfolipid antibodi yang menyebabkan trombosis arteri atau vena hepatica yang akhirnya menyebabkan *infark*. Untuk membedakan kelainan hati karena lupus atau kelainan autoimun yang lain tidaklah mudah dan sangat sulit. Biopsi hati dan adanya antibodi anti P ribosom mungkin akan terlihat pada hepatitis karena autoimun dibandingkan dengan hepatitis karena lupus.<sup>17</sup>

#### **2.4.9 Manifestasi pada Sistem Hematologik**

Sitopenia termasuk di dalamnya anemia, trombositopenia, limfopenia, leukopenia sering terjadi pada penderita LES. Anemia pada pasien dengan LES bervariasi antara anemia penyakit kronik, anemia hemolitik, kehilangan darah, dan anemia aplastik. Yang sering terjadinya anemia pada LES disebabkan supresi eritropoesis karena inflamasi yang kronik. Sangat mungkin terdapat anemia karena proses autoimun atau bukan, anemia yang didapat berupa anemia penyakit

kronik, defisiensi besi dan diikuti anemia hemolitik autoimun. Tes coombs positif pada 10% pasien LES yang signifikan adanya hemolisis. Antibodi eritrosit pada penderita biasanya tipe “hangat” IgG antibodi.<sup>17</sup>

Leukopenia yang mana leukosit  $<4500/\mu\text{L}$  dilaporkan terjadi kurang lebih 50% kasus penderita lupus dengan aktivitas penyakitnya yang meningkat, sedangkan limfositopenia (limfosit  $<1500/\mu\text{L}$ ) terjadi kurang lebih 20% dari kasus. Trombositopenia (trombosit  $<100.000/\mu\text{L}$ ) karena sistem imun merusak trombosit yang beredar di darah. Disamping itu dapat juga karena supresi produksi trombosit di susmsum tulang.<sup>17</sup>

## **2.5 Pemeriksaan Penunjang**

- 1) Hemoglobin, leukosit, 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

Tes imunologik awal yang diperlukan untuk menegakan diagnosis LES 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%, 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.<sup>2</sup>

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.<sup>2</sup>

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), sel-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-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>

## **2.6 Dignosis LES**

### **2.6.1 Kriteria ACR Revisi 1997**

Batasan operasional diagnosis LES yang dipakai dalam rekomendasi ini diartikan sebagai terpenuhnya 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.<sup>2</sup>

Diagnosis LES dapat ditegakan berdasarkan gambaran klinik dan laboratorium *American College of Rheumatology* (ACR), pada tahun 1997, mengajukan 11 kriteria untuk klasifikasi LES, di mana apabila didapatkan 4 kriteria, diagnosis LES dapat ditegakkan.<sup>2</sup>

Kriteria tersebut adalah:

**Tabel 4.** Kriteria diagnosis ACR revisi 1997.<sup>2</sup>

Kriteria	Batasan
Ruam malar	Eritema yang menetap, rata atau menonjol, pada daerah malar dan cenderung tidak melibatkan lipa nasobial
Ruam diskoid	Plak eritema menonjol dengan keratotik dan sumbatan folikular. Pada LES lanjut dapat ditemukan parut atrofik
Fotosensitivitas	Ruam Kulit yang diakibatkan reaksi abnormal terhadap sinar matahari, baik dari anamnesi pasien atau yang dilihat oleh dokter pemeriksa
Ulkus di mulut	Ulkus pada daerah mulut atau nasofaring tanpa nyeri
Artritis	Artritis non erosif yang melibatkan dua atau lebih sendi perifer, ditandai nyeri tekan, bengkak atau efusia
Serositis	
Pleuritris	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

Gangguan renal	<p>efusi perikardium</p> <p>a. Proteinuria menetap .0.5 gram per hari atau &gt;3+ bila tidak dilakukan pemeriksaan kuantitatif. <i>Atau</i></p> <p>b. Silinder seluler : dapat berupa silinder eritrosit, hemoglobin, granular, tubular atau campuran</p>
Gangguan neurologi	<p>a. Kejang yang bukan disebabkan oleh obat-obatan 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 <i>native</i> 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 antifosfolipid yang didasarkan atas :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Kadar serum antibodi antikardiolipin abnormal baik IgG atau IgM,</li> <li>2) Tes lupus antikoagulan positif menggunakan metode standard, atau</li> </ol>

- 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 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 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>

### 2.6.2 Kriteria SLICC 2012

Pada 2012, kriteria *American College of Rheumatology* (ACR) telah dilakukan revisi sekaligus melengkapi kekurangan pada kriteria tersebut oleh *Systemic Lupus International Collaborating Clinic* (SLICC). Kriteria SLICC meningkatkan sensitivitas alat diagnostik untuk lupus.<sup>21</sup>



**Tabel 5.** Kriteria SLICC 2012<sup>21</sup>

<b>Kriteria klinis</b>		
Lupus akut	kutaneus	Termasuk rash malar/kupu (tidak dihitung bila malar berbentuk diskoid); lupus bula; LES varian nekrolisis epidermal toksisk; rash makulopapuler; rash lupus fotosensitif tanpa adanya dermatomiositis; atau lupus kutaneus subakut (psiriaform non indurasi dan/ atau lesi polisiklik anuler yang menghilang tanpa skar walau terkadang disertai depigmentasi atau telangiectasi pasca inflamasi)
Lupus kronik	kutaneus	Termasuk rash diskoid klasik; terlokalisasi (di atas leher), generalisata (di atas dan dibawah leher); lupus hipertrofik (veruka); lupus panikulitis (profundus); lupus mukosal; lupus eritematosus tumidus; lupus chillblains; lupus diskoid/likem planus yang tumpang tindih
Ulkus oral		Ulkus di palatum, bukal, lidah atau nasal tanpa penyebab lain seperti vaskulitis, Bechet's, infeksi herpes, inflammatory bowel disease, artritis reaktif dan makanan yang bersifat asam
Alopesia non skar		Penipisan difus dan kerapuhan rambut yang tampak jelas tanpa adanya penyebab lain seperti alopesia areata, obat-obatan, defisiensi besi, dan alopesia androgenik
Sinovitis		Mengenai dua sendi atau lebih, dengan karakteristik bengkak, efusi atau nyeri pada dua sendi atau lebih, dan kekakuan di pagi hari selama 30menit atau lebih
Serositis		<i>Pleurisy</i> tipikal pada lebih dari 1 hari atau adanya efusi pleura atau <i>pleural rub</i> ; nyeri perikardial yang tipikal (nyeri dengan rekumbensi yang membaik dengan duduk kedepan) untuk lebih dari 1 hari atau efusi perikardial atau <i>pericardial rub</i> atau perikarditis yang didiagnosis dari EKG tanpa adanya penyebab lain infeksi, uremia, dan perikarditis Dressler
Renal		Protein urin/ kreatinin (pada urin 24 jam) dengan protein 500mg/24 jam atau adanya eritrosit

Neurologis	Kejang, psikosis, mononeuritis multipleks tanpa adanya penyebab lain seperti vaskulitis primer; myelitis; neuropati kranial atau perifer tanpa ada penyebab lain seperti vaskulitis primer, infeksi dan diabetes melitus; keadaan konfusi akut tanpa adanya penyebab lain seperti, metabolik toksis, uremia, dan obat-obatan
Leukopenia	<4.000/mm <sup>3</sup> setidaknya satu kali (tanpa adanya penyebab lain seperti Felty's, obat-obatan, dan hipertensi portal); atau limfopenia (<1.000/mm <sup>3</sup> setidaknya satu kali) tanpa adanya penyebab lain seperti kortiko steroid, obat dan infeksi
Anemia	Hemoglobin, Angka Eritrosit, dan Hematokrit dibawah nilai normal tanpa ada penyebab lain mendasari selain autoimun
Trombositopenia	(<100.000/mm <sup>3</sup> ) setidaknya satu kali (tanpa adanya penyebab lain seperti obat-obatan, hipertensi portal, dan TTP)

---

#### **Kriteria imunologis**

---

ANA	Di atas nilai laboratorium
Anti-dsDNA	Di atas nilai laboratorium, kecuali ELISA : dua kali diatas nilai normal laboratorium
ANTI-Sm	Di atas nilai normal laboratorium
Antibodifosfolipid	Lupus antikoagulan, Anticoriolipin Antibodi, Anti-B2Glikoprotein1 (IgM, IgG di atas nilai normal laboratorium)
Komplemen rendah	C3 rendah, C4 rendah, CH50 rendah
Test Coombs direk	positif (tidak dipakai pada anemia hemolitik)

---

Seorang pasien ditegakkan diagnosis lupus apabila memenuhi kriteria sebagai berikut:

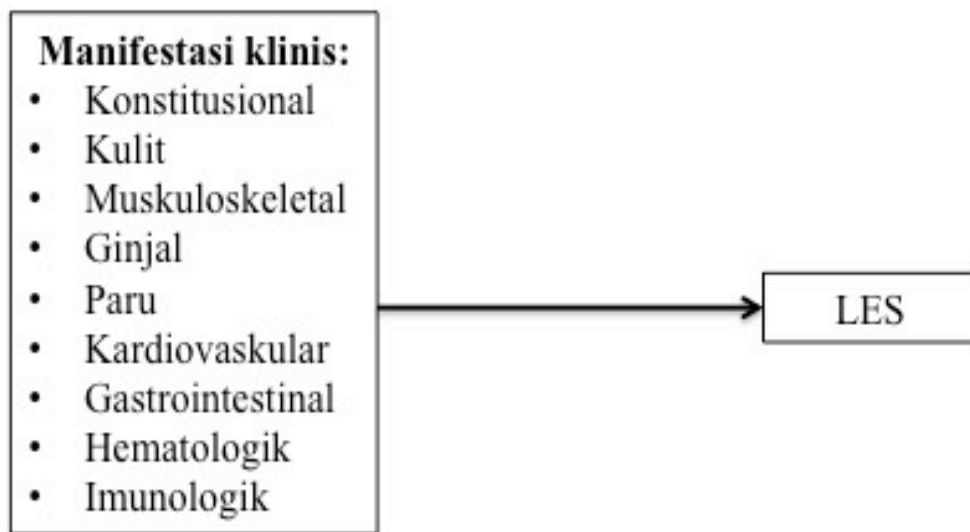
- 1) Pasien memenuhi empat dari 17 kriteria, termasuk setidaknya satu kriteria klinis dan satu kriteria imunologis; *atau*
- 2) Pasien menderita nefritis lupus yang terbukti secara biopsi sesuai dengan LES atau cukup dengan test ANA positif atau antibodi anti-dsDNA positif.<sup>21</sup>

## 2.7 Kerangka Teori



Gambar 2. Kerangka Teori

## 2.8 Kerangka Konsep



**Gambar 3.** Kerangka Konsep