

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun kompleks yang melibatkan beberapa sistem tubuh dengan gambaran manifestasi klinis, perjalanan penyakit, dan prognosis yang beragam. Faktor genetik, hormonal, dan lingkungan diduga memengaruhi hilangnya toleransi imunologis yang mengarah pada pembentukan autoantibodi patogen yang menyebabkan kerusakan jaringan melalui berbagai mekanisme.^{1,2}

Perkiraan prevalensi LES di seluruh dunia dari hasil penelitian meta analisis yang dilakukan oleh Megan *et al* (2021) jumlahnya bervariasi. Prevalensi di Eropa berkisar antara 29 hingga 210 orang per 100.000 penduduk, di Amerika Serikat berkisar 55 hingga 366 orang per 100.000 penduduk, sedangkan di Asia sekitar 37 hingga 103 orang per 100.000 penduduk. Secara global prevalensi berkisar antara 13 hingga 7.713 orang per 100.000 penduduk.³

Prevalensi LES di Indonesia hingga saat ini belum diketahui secara pasti. Diperkirakan sekitar 1.250.000 orang dengan asumsi 0,5 % dari total populasi dan cenderung meningkat jumlah kejadian setiap tahunnya. Rasio pasien LES lebih tinggi pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki yang berkisar antara 15–22:1. Gejala dan tanda LES umumnya muncul pada usia 9–58 tahun dengan rentang terbanyak pada usia 21–30 tahun dan puncaknya pada usia 28 tahun.⁴

Tahap awal penyakit LES sering kali menyerupai penyakit lain, oleh sebab itu penyakit ini sering disebut dengan penyakit seribu wajah. Pembentukan dan deposisi kompleks imun yang semakin berkembang menyebabkan perjalanan penyakit LES memasuki tahap yang lebih lanjut dengan manifestasi klinis yang bersifat sistemik. Tahap akhir perjalanan penyakit LES umumnya mengakibatkan komplikasi jangka panjang yang menyebabkan kerusakan berbagai organ tubuh.³

Angka kematian pada pasien LES yaitu dua sampai tiga kali lipat lebih tinggi dibandingkan angka kematian pada populasi umum. Penelitian yang dilakukan oleh Falasinnu *et al* (2017) menemukan bahwa pasien LES meninggal lebih muda 22 tahun dibandingkan pasien tanpa LES dengan penyebab kematian tersering adalah infeksi dan penyakit kardiovaskular.^{5,6}

Penelitian menunjukkan adanya keterkaitan antara LES dengan depresi. Perempuan dengan LES berisiko 1,7 kali lipat untuk menderita depresi dibandingkan dengan perempuan pada populasi umum berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Bachen *et al* (2009), sebaliknya riwayat depresi juga dikaitkan dalam peningkatan risiko terkena penyakit LES. Penelitian yang dilakukan oleh Roberts *et al* (2018) didapatkan pasien dengan riwayat depresi berisiko 2,5 kali lipat lebih besar dibandingkan tidak ada riwayat depresi untuk kemungkinan terkena LES.^{7,8}

Depresi merupakan salah satu bentuk gangguan psikosomatik yang paling banyak dijumpai. Prevalensi pasien depresi mengalami peningkatan sebesar 18,4 % mulai dari tahun 2005 hingga 2015. Proporsi depresi secara global pada tahun 2015 diperkirakan 4,4 % populasi dunia atau sekitar 322 juta orang. Berdasarkan data

dari *World Health Organization* (WHO) kasus depresi tertinggi di wilayah Asia Tenggara mencapai 27 % atau sekitar 85,67 juta orang, sedangkan di Indonesia prevalensi pasien depresi pada rentang usia 15–24 tahun berkisar 6,2 % dan semakin meningkat seiring dengan penambahan usia dengan prevalensi tertinggi pada usia diatas 75 tahun yaitu sebesar 8,9 % berdasarkan data dari Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018. Prevalensi pasien depresi di Provinsi Sumatera Barat sekitar 8,2 % dan menduduki peringkat ke tujuh setelah Banten.⁹

Prevalensi depresi pada pasien LES berkisar 17–75 % berdasarkan penelitian meta analisis yang dilakukan oleh Palagini *et al* (2013) pada 17 penelitian dengan total 326 sampel yang berusia diatas 18 tahun. Penelitian meta analisis lainnya yang dilakukan oleh Zhang *et al* (2017) dari 59 penelitian dengan total 10.828 sampel didapatkan data prevalensi depresi pada pasien LES berkisar antara 2–91,7 %. Angka ini jauh lebih tinggi dibandingkan dengan angka kejadian depresi pada populasi umum (prevalensi depresi pada populasi dewasa di Amerika Serikat diperkirakan 17,8 %). Kisaran yang luas ini mungkin disebabkan oleh perbedaan skala pengukuran dalam mendiagnosis depresi. Prevalensi depresi secara global pada pasien LES adalah 35% menurut penelitian meta analisis yang dilakukan oleh Moustafa *et al* (2020) terhadap 69 penelitian dengan total populasi 23.386.^{10,11,12}

Depresi pada pasien LES dapat berdampak terhadap kepatuhan pengobatan, memperberat klinis LES, meningkatkan biaya kesehatan, menurunkan kualitas hidup, peningkatan kunjungan ke unit gawat darurat, peningkatan prevalensi penyakit kardiovaskular serta keinginan bunuh diri.^{13,14}

Penelitian meta analisis yang dilakukan oleh Robin *et al* (2000) didapatkan kesimpulan bahwa depresi merupakan salah satu faktor risiko ketidakpatuhan dalam menjalani pengobatan. Pasien dengan depresi berisiko tiga kali lipat tidak patuh pada pengobatan dibandingkan dengan pasien tanpa depresi yang akan menyebabkan buruknya hasil pengobatan pada pasien dengan depresi. Kurangnya kepatuhan terhadap pengobatan diperkirakan terjadi pada 46% pasien LES yang dikaitkan dengan adanya komorbid depresi. Pasien dengan depresi dapat menjadi tidak patuh pada pengobatan karena pasien merasa putus asa terhadap pengobatan, hilangnya harapan terhadap manfaat pengobatan, serta tidak adanya dukungan keluarga.^{14,15}

Depresi pada pasien LES juga dapat mengakibatkan menurunnya kualitas hidup pasien. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Eman *et al* (2021) didapatkan 46,9 % pasien LES dengan depresi lebih rendah kualitas hidupnya dibandingkan dengan pasien LES tanpa depresi. Derajat depresi yang semakin berat juga akan berdampak pada penurunan kualitas hidup yang semakin berat.¹⁶

Biaya perawatan tahunan penyakit LES lebih besar dibandingkan dengan penyakit kronis lainnya seperti pada fibromyalgia dan artritis reumatoid. Biaya pengobatan penyakit LES dikaitkan dengan beban negara yang cukup besar. Miao *et al* (2021) menemukan data di Amerika Serikat didapatkan rata-rata biaya perawatan per tahun pada pasien LES derajat ringan sekitar 13.415 dollar, derajat sedang berkisar 29.512 dollar, dan derajat berat sekitar 68.260 dollar. Pembiayaan satu tahun setelah diagnosis pada pasien LES dengan derajat berat 5,1 kali lipat lebih besar dibandingkan dengan LES derajat ringan.¹⁷

Biomarker pada penyakit depresi yang dikaitkan dengan aktivitas LES telah banyak diteliti. Beberapa diantaranya yaitu serotonin, kortisol, dan *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). Depresi dikaitkan dengan kejadian ketidakseimbangan neurotransmitter di otak yang salah satunya yaitu serotonin. Penurunan kadar serotonin, peningkatan kadar kortisol dan penurunan kadar BDNF menjadi beberapa penyebab terjadinya depresi dan dapat dikaitkan dengan peningkatan aktivitas penyakit LES.^{18,19}

Biomarker serotonin dan kortisol mempunyai kelemahan yaitu kadarnya dapat dipengaruhi penggunaan kortikosteroid. Berbeda dengan kadar BDNF, dari beberapa penelitian membuktikan kadar BDNF tidak dipengaruhi oleh penggunaan immunosupresan dan kortikosteroid sehingga hasil pemeriksaannya lebih dapat digunakan pada pasien yang menggunakan terapi immunosupresan dan kortikosteroid seperti pada pasien dengan penyakit LES.^{20,21,22}

Brain-derived neurotrophic factor adalah protein yang termasuk dalam neurotrophin yang berguna dalam mengatur transkripsi dan pemindahan mRNA di sepanjang dendrit serta memainkan peran penting dalam menginduksi pertumbuhan, diferensiasi, dan kelangsungan hidup neuron. Penelitian mengenai kadar BDNF banyak dihubungkan dengan berbagai kondisi kejiwaan, misalnya seperti skizofrenia, gangguan bipolar, autisme, dan depresi.²³

Gangguan depresi berhubungan dengan penurunan volume hipokampus. Hipokampus menerima sinyal dari poros *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal* (HPA) yang memodulasi respon stres dalam fungsi emosional dan memori. Bagian lain otak yang penting untuk proses pengelolaan emosi yaitu korteks prefrontal yang

juga telah diperiksa dalam kaitannya dengan depresi. Bagian otak ini akan mengalami penurunan volume dan berkorelasi dengan penurunan kadar *brain-derived neurotrophic factor* dan *Tyrosine kinase B* (TrkB) pada pasien depresi.²⁴

Paparan stres kronis menyebabkan terganggunya kadar BDNF yang berdampak terhadap penurunan pembentukan sinapsis dan plastisitas sinaptik serta atrofi neuron piramidal hipokampus dan korteks prefrontal yang berefek pada kejadian depresi. Guilloux *et al* (2012) menemukan bahwa ekspresi BDNF dan reseptor TrkB menurun pada sampel otak *postmortem* pasien depresi. Berbagai penelitian juga menunjukkan bahwa pasien dengan depresi memiliki kadar BDNF darah yang lebih rendah.^{25,26}

Brain-derived neurotrophic factor berhubungan dengan patogenesis dari beberapa penyakit neuropsikiatri, tetapi masih sedikit penelitian yang melibatkan dengan penyakit LES. Penelitian yang dilakukan oleh Leticia *et al* (2014) didapatkan penurunan kadar BDNF pada pasien LES yang aktif dibandingkan dengan pasien LES yang sedang remisi. Kadar BDNF serum pasien LES dengan keterlibatan sistemik didapatkan lebih rendah dibandingkan tanpa keterlibatan sistemik menurut penelitian yang dilakukan oleh Bailing *et al* (2019). Keterlibatan sistemik yang dinilai pada penelitian tersebut yaitu pada pasien dengan nefritis lupus dan pasien lupus dengan manifestasi neuropsikiatri.^{22,27}

Penelitian yang dilakukan oleh Zheng *et al* (2017) mendapatkan kadar BDNF serum pada pasien LES < 30,0 ng/ml berisiko 5,99 kali lipat untuk terkena depresi, tetapi ada beberapa penelitian sebelumnya yang menemukan hasil berlawanan dengan penelitian yang dilakukan Zheng, yaitu penelitian yang

dilakukan oleh Chang *et al* (2015) menemukan kadar BDNF serum tidak berhubungan dengan depresi tetapi hanya berhubungan dengan aktivitas penyakit LES dan penelitian lainnya yang dilakukan oleh Ikenouchi-Sugita *et al* (2010) justru mendapatkan kadar BDNF serum pada pasien LES dengan depresi lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol kemudian menurun selama LES remisi.^{23,28,29}

Derajat aktivitas penyakit LES dapat dikategorikan menjadi ringan, sedang, berat dan sangat berat. Derajat aktivitas ini diperlukan untuk menentukan manajemen pasien LES terutama mengenai pengobatan yang akan diberikan, dosis, lama pemberian dan pemantauan efek samping obat. Penilaian dengan menggunakan instrumen *Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (Mex-SLEDAI) lebih murah dan mudah diterapkan pada layanan kesehatan yang tidak memiliki fasilitas laboratorium canggih.³⁰

Instrumen Mex-SLEDAI dikembangkan oleh Guzman *et al* pada tahun 1992 untuk digunakan pada negara berkembang. Kelemahan instrument Mex-SLEDAI yaitu tidak melibatkan pemeriksaan marker sistem imun seperti *Complement-3*, *Complement-4*, dan ds-DNA dalam penilaiannya untuk menentukan derajat aktivitas penyakit.³⁰

Metode skrining depresi yang saat ini sering digunakan di seluruh dunia adalah instrument *Beck Depression Index* (BDI)-II. Instrument tersebut sederhana dan mudah digunakan serta sudah divalidasi di beberapa negara termasuk Indonesia. Kelemahan instrument BDI-II yaitu penilaiannya bersifat subjektif, sehingga dapat terjadi bias pada hasil penilaian apabila pasien tidak mengisi instrument tersebut dengan jujur atau menyembunyikan keluhannya. Biomarker BDNF serum

diharapkan dapat menjadi pemeriksaan tambahan untuk penilaian secara objektif dalam menskrining depresi pada pasien LES sekaligus untuk menilai aktivitas penyakit LES.^{30,31}

Penelitian mengenai kadar BDNF serum pada pasien LES dengan depresi hingga saat ini belum pernah dilakukan di Indonesia. Berdasarkan latar belakang diatas peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “Korelasi *Brain-derived Neurotrophic Factor* dengan skor Mex-SLEDAI dan perbandingan keduanya pada pasien lupus eritematosus sistemik dengan dan tanpa depresi”.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi *Brain-derived Neurotrophic Factor* dengan skor Mex-SLEDAI serta bagaimanakah perbandingan keduanya pada pasien lupus eritematosus sistemik dengan dan tanpa depresi ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi *Brain-derived Neurotrophic Factor* dengan skor Mex-SLEDAI dan perbandingan keduanya pada pasien lupus eritematosus sistemik dengan dan tanpa depresi.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui korelasi BDNF dengan skor Mex-SLEDAI pada pasien LES.
2. Mengetahui perbandingan kadar BDNF pada pasien LES dengan dan tanpa depresi.
3. Mengetahui perbandingan skor Mex-SLEDAI pada pasien LES dengan dan tanpa depresi.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang korelasi *Brain-derived Neurotrophic Factor* dengan skor Mex SLEDAI serta perbandingan keduanya pada pasien lupus eritematosus sistemik dengan dan tanpa depresi.
2. Jika pada penelitian ini didapatkan korelasi antara kadar BDNF dengan skor Mex-SLEDAI, maka diharapkan pemeriksaan BDNF dapat dijadikan pemeriksaan penunjang untuk menilai aktivitas penyakit LES.
3. Jika pada penelitian ini didapatkan perbedaan yang bermakna antara kadar BDNF pada pasien LES dengan dan tanpa depresi, maka diharapkan dapat mendorong klinisi untuk melakukan pemeriksaan BDNF pada pasien LES sebagai pemeriksaan penunjang dalam penegakan diagnosis depresi.

