

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Penyakit tidak menular menjadi permasalahan yang serius di dunia saat ini. Beberapa negara di dunia melaporkan penyakit tidak menular mengalami peningkatan yang signifikan. Penyakit tidak menular merupakan salah satu faktor utama penyebab kematian. Secara global diperkirakan 56 juta orang meninggal karena penyakit tidak menular, sebagian besar disebabkan oleh penyakit kanker, penyakit kardiovaskuler, penyakit saluran pernafasan kronis dan diabetes. Salah satu penyakit tidak menular yang mengalami peningkatan adalah penyakit Lupus Eritematosus Sistemik (LES).⁽¹⁾⁽²⁾

World Health Organization (WHO) mencatat jumlah penderita penyakit LES di seluruh dunia mencapai 5 juta orang. Setiap tahun ditemukan lebih dari 100 ribu penderita baru. Studi sistemik di Asia Pasifik memperlihatkan data insidensi LES sebesar 0,9-3,1 per 100.000 populasi/tahun. Prevalensi LES ditemukan sebesar 4,3 – 45,3 per 100.000 populasi.⁽²⁾ Kepala Badan Penelitian dan Pengembangan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menyebutkan prevalensi penderita LES di Indonesia belum diketahui secara akurat, tetapi diperkirakan jumlahnya mencapai 1,5 juta orang.⁽²⁾

Data terbaru dari Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) Indonesia pada tahun 2016 mencatat jumlah kasus LES dan kasus kematian akibat LES pada pasien rawat inap di rumah sakit mengalami peningkatan 2-3 kali lipat dibandingkan dua tahun sebelumnya. Pada tahun 2016, laporan dari 858 rumah sakit didapatkan bahwa jumlah penderita LES sebanyak 2.166 pasien rawat inap dengan 550 pasien meninggal dunia.⁽²⁾ Data mengenai LES di Sumatra Barat belum diketahui secara pasti. Data di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. M. Djamil menyebutkan kasus LES mengalami peningkatan yang signifikan pada tahun 2015-2017. Peningkatan kasus LES terjadi pada pasien rawat jalan dan rawat inap. Data pasien rawat inap pada tahun 2015 tercatat hanya 2 pasien, meningkat pada tahun 2016 sebanyak 38 pasien dan pada tahun 2017 sebanyak 89 pasien. Sedangkan

data pasien rawat jalan pada tahun 2015 yaitu 192 pasien, meningkat pada tahun 2016 sebanyak 518 pasien dan tahun 2017 sebanyak 545 pasien.⁽³⁾

Lupus eritematosus sistemik merupakan penyakit autoimun kronis, ditandai dengan inflamasi yang tersebar luas dan mempengaruhi setiap organ atau sistem dalam tubuh. Penyakit ini berhubungan dengan deposisi autoantibodi dan kompleks imun akibat aktivasi berulang dan kronis dari sistem imun, sehingga mengakibatkan inflamasi dan kerusakan jaringan.⁽⁴⁾⁽⁵⁾

Lupus eritematosus sistemik dikenal sebagai penyakit seribu wajah, karena memiliki gejala yang tidak spesifik dan menyerupai gejala penyakit lain. Kriteria diagnosis LES menggunakan klasifikasi *American College of Rheumatology* (ACR). Pasien didiagnosis menderita LES yaitu jika terdapat sedikitnya 4 dari 11 kriteria, antara lain: ruam malar, ruam diskoid fotosensitifitas, ulkus mulut, arthritis, serolitis, gangguan renal, gangguan neurologi, gangguan hematologi, gangguan imunologi dan antibodi antinuklear positif. Salah satu kriteria diagnosis itu adalah ditemukan kelainan pada pemeriksaan hematologi, yaitu: anemia hemolitik, leukopenia, limfopenia dan trombositopenia.⁽⁶⁾⁽⁷⁾

Kelainan hemaologi sangat sering ditemukan pada pasien LES. Anemia merupakan kelainan hematologi yang sering terjadi pada perjalanan penyakit LES. Anemia hemolitik merupakan penyebab anemia pada 2-19% pasien LES. Riset kesehatan dasar (Rikesdas) pada tahun 2013 melaporkan insiden anemia di Indonesia sebesar 21,7%. Insiden anemia hemolitik berkisar 1-3 kasus per 100.000 orang pertahun dengan prevalensi 17/100.000 orang pertahun.⁽⁸⁾⁽⁹⁾ Anemia hemolitik diklasifikasikan menjadi tipe hangat yang diperantarai oleh molekul IgG dan tipe dingin yang diperantarai oleh molekul IgM. Anemia hemolitik tipe hangat merupakan jenis yang paling sering terjadi pada pasien LES, sekitar 70% kasus anemia hemolitik adalah tipe hangat.⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

Kelainan sel darah putih pada pasien LES merupakan terbanyak kedua setelah anemia. Jenis sel darah putih yang sering mengalami kelainan adalah sel netrofil dan sel limfosit. Neutropenia terjadi pada pasien dengan jumlah sel netrofil absolute <1000/mL dan limfopenia terjadi pada pasien dengan jumlah sel limfosit <1500/mL. Secara klinis neutropenia dan limfopenia memiliki kerentanan

tinggi terhadap infeksi berulang. Infeksi merupakan salah satu penyebab kematian utama pada pasien LES.⁽¹²⁾⁽¹³⁾

Trombositopenia cukup sering ditemukan pada pasien LES. Studi multisenter di Eropa melaporkan trombositopenia terjadi pada 13% pasien LES, sementara angka di Asia menunjukkan frekuensi yang lebih tinggi yaitu sekitar 30%. Trombositopenia didefinisikan sebagai kadar trombosit $<150.000/\text{mm}^3$. Trombositopenia pada pasien LES berkaitan dengan genetik. Penelitian pada 38 keluarga yang memiliki sekurang-kurangnya 2 orang anggota keluarga dengan LES melaporkan bahwa trombositopenia berhubungan dengan bentuk LES familial yang berat dengan gangguan pada gen 1q22-23 dan 11p13, gangguan pada gen tersebut berkontribusi terhadap gambaran fenotip berat dan mortalitas yang tinggi.⁽¹⁴⁾

Penelitian retrospektif yang dilakukan di Rumah Sakit Universitas King Khalid Riyadh dari tahun 1982 sampai 2008 mencatat dari 624 pasien LES (90,7% perempuan dengan usia rata-rata $34,3 \pm 11,9$ tahun) terdapat 516 (82,7%) pasien dengan kelainan hematologi. Dari penelitian tersebut ditemukan bahwa anemia merupakan kelainan yang paling banyak ditemukan, yaitu sebanyak 63,0%, limfopenia 40,3%, leukopenia 30,0%, trombositopenia 10,9% dan anemia hemolitik autoimun 4,6% pasien.⁽¹⁵⁾ Penelitian yang dilakukan pada pasien anak di RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan rentang usia 8-13 tahun ditemukan anemia dengan splenomegali 28,6%, anemia dengan trombositopenia 42,8%.⁽⁶⁾

Berdasarkan latar belakang tersebut dan belum adanya penelitian mengenai prevalensi kelainan hematologi pada pasien LES di RSUP Dr. M. Djamil membuat penulis tertarik untuk melakukan penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

Berapa prevalensi kelainan hematologi pada pasien LES RSUP Dr. M Djamil?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui prevalensi kelainan hematologi pada pasien LES di RSUP Dr. M Djamil.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui prevalensi anemia hemolitik pada pasien LES di RSUP Dr. M. Djamil.
2. Mengetahui prevalensi lekopenia pada pasien LES di RSUP Dr. M. Djamil.
3. Mengetahui prevalensi limfopenia pada pasien LES di RSUP Dr. M. Djamil.
4. Mengetahui prevalensi trombositopenia pada pasien LES di RSUP Dr. M. Djamil.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Untuk Ilmu Pengetahuan

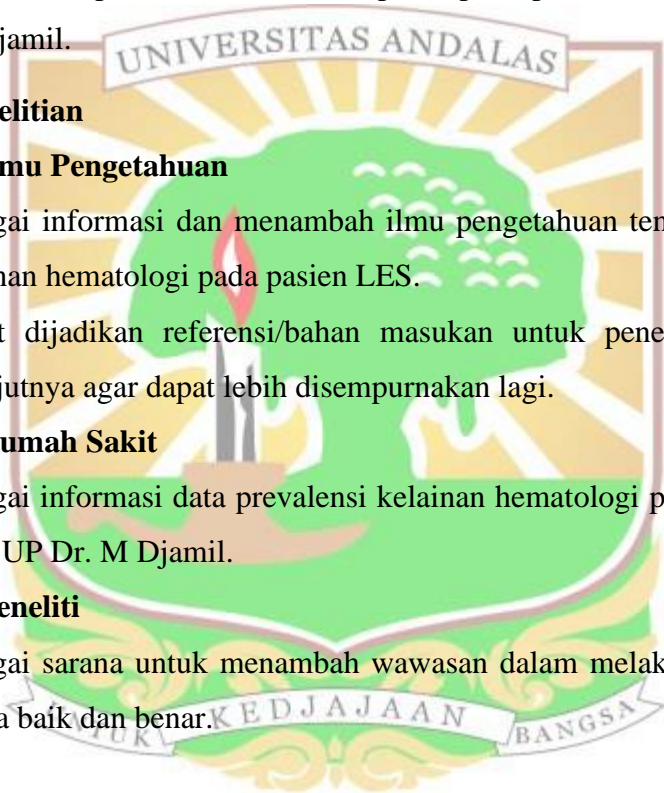
1. Sebagai informasi dan menambah ilmu pengetahuan tentang prevalensi kelainan hematologi pada pasien LES.
2. Dapat dijadikan referensi/bahan masukan untuk penelitian-penelitian selanjutnya agar dapat lebih disempurnakan lagi.

1.4.2 Untuk Rumah Sakit

Sebagai informasi data prevalensi kelainan hematologi pada pasien LES di RSUP Dr. M Djamil.

1.4.3 Untuk Peneliti

Sebagai sarana untuk menambah wawasan dalam melakukan penelitian secara baik dan benar.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lupus Eritematosus Sistemik

2.1.1 Definisi

Lupus Eritematosus Sistemik termasuk kedalam kategori penyakit autoimun. Lupus berasal dari bahasa latin yang artinya serigala atau anjing hutan, istilah ini pertama kali digunakan untuk menggambarkan kondisi peradangan kulit yang menyerupai gigitan serigala. Eritematosus berarti kemerah-merahan dan Sistemik yang berarti mengenai berbagai organ.⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾

Lupus Eritematosus Sistemik adalah penyakit autoimun kronis, ditandai dengan inflamasi yang tersebar luas dan dapat mempengaruhi setiap organ atau sistem dalam tubuh seperti kulit, persendian, paru-paru, darah, pembuluh darah, jantung, ginjal, hati, otak dan saraf.⁽¹⁸⁾ Penyakit ini berhubungan dengan deposisi autoantibodi dan kompleks imun akibat aktivasi berulang dan kronis dari sistem imun sehingga mengakibatkan terjadinya inflamasi dan kerusakan jaringan. Penderita lupus disebut Odipus atau Odapus (Orang dengan Lupus).⁽⁵⁾

2.1.2 Epidemiologi

World Health Organization (WHO) mencatat jumlah penderita penyakit LES di seluruh dunia mencapai 5 juta orang. Setiap tahun ditemukan lebih dari 100 ribu penderita baru. Insiden tahunan LES di Amerika Serikat sebesar 5,1 per 100.000 penduduk.⁽⁷⁾ Studi sistemik di Asia Pasifik memperlihatkan data insidensi LES sebesar 0,9 – 3,1 per 100.000 populasi/tahun.⁽²⁾ Insiden lupus meningkat menjadi tiga kali lipat dalam 40 tahun terakhir karena perkembangan diagnosis pada penyakit ringan dan penatalaksanaan yang jauh lebih baik dari sebelumnya.⁽¹⁹⁾

Prevalensi LES ditemukan sebesar 4,3 – 45,3 per 100.000 populasi. Penyakit LES dapat ditemukan pada semua usia, prevalensi terbanyak ditemukan pada kelompok usia 16-55 tahun yaitu sekitar 65%, usia <16 tahun ditemukan 20% dan usia >55 tahun 15%. Terdapat predominansi wanita dimana frekuensi pada wanita dibandingkan dengan pria berkisar antara 6-10 : 1.⁽²⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾ Prevalensi

penderita LES di Indonesia belum diketahui secara akurat diperkirakan jumlahnya mencapai 1,5 juta orang. Tahun 2016 Perhimpunan LES Indonesia (PESLI) mendapatkan rata-rata angka kejadian kasus baru LES dari data 8 rumah sakit di Indonesia adalah sebesar 10,5 %. Angka kejadian kasus baru terbanyak ditemukan di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo 22,9%, Rumah Sakit Saiful Anwar Malang 14,5% dan Rumah Sakit Muhammad Husin Palembang 11,7%.⁽²⁾

Data Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) Indonesia tahun 2016 mencatat jumlah kasus dan angka kematian penderita lupus mengalami peningkatan dua kali lipat sejak tahun dua tahun terakhir. Tahun 2016, laporan dari 858 rumah sakit didapatkan bahwa jumlah penderita LES sebanyak 2.166 pasien rawat inap, dengan 550 pasien diantaranya meninggal dunia.⁽²⁾

2.1.3 Etiologi

Etiologi utama dari lupus eritematosus sistemik masih belum diketahui secara pasti, namun terdapat beberapa faktor predisposisi yang berperan dalam patogenesis terjadinya penyakit ini. Faktor-faktor predisposisi tersebut sampai saat ini belum diketahui secara pasti yang menjadi faktor paling dominan dalam timbulnya penyakit ini. Faktor predisposisi yang berperan dalam timbulnya penyakit LES yaitu: faktor genetik, faktor lingkungan (sinar ultraviolet, infeksi virus, obat-obatan), faktor hormonal dan faktor imunologis.⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾

2.1.3.1 Faktor Genetik

Faktor genetik diduga berperan penting dalam predisposisi penyakit ini, berbagai gen dapat berperan dalam respon imun abnormal sehingga menghasilkan autoantibodi yang berlebihan. Faktor genetik pada LES telah ditunjukkan oleh studi yang dilakukan pada anak kembar. Anak dengan kembar dizigot beresiko menderita LES 2-5%,⁽²⁴⁾ sementara pada anak kembar monozigot resiko terjadinya LES adalah 58%. Resiko terjadinya LES pada orang yang memiliki saudara dengan penyakit ini 30 kali lebih tinggi dibandingkan pada populasi umum.⁽¹⁹⁾

Studi mengenai *genome* telah mengidentifikasi beberapa kelompok gen yang memiliki keterkaitan dengan LES. *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas II khususnya HLA-DR2 (*Human Leukosit Antigen-DR2*) dikaitkan dengan timbulnya LES. Mutasi dari gen MCH menyebabkan tidak dikenalnya suatu *self*

antigen oleh sistem imun tubuh sehingga memicu autoimunitas. Selain itu kekurangan pada struktur komplemen merupakan salah satu faktor resiko tertinggi yang dapat menyebabkan terjadinya LES. Defisiensi C1q homozigot memiliki resiko menderita LES sebesar 90%. Di Kaukasia, orang dengan defisiensi varian S dari struktur komplemen reseptor 1 dilaporkan beresiko lebih tinggi menderita LES.⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾

2.1.3.2 Faktor Lingkungan

Faktor genetik tidak cukup untuk menjelaskan permulaan LES dan ada kemungkinan interaksi dari faktor-faktor lingkungan sehingga penyakit ini berkembang secara genetik pada individu yang rentan. Pengaruh dari lingkungan tersebut antara lain sinar ultraviolet (UV), infeksi virus dan obat demetilasi.⁽²¹⁾

1. Sinar Ultraviolet (UV)

Sinar matahari (sinar UV) umumnya merupakan pemicu manifestasi pada kulit, terutama pada UVB dapat mencetuskan dan mengekskresasi ruam fotosensitivitas. Paparan sinar UV ke kulit dapat merubah struktur DNA dan menginduksi apoptosis dari keratinosit yang menghasilkan gelembung/*blebs* pada permukaan sel yang mati. Gelembung ini mengandung antigen nuklear dan sitoplasmik, sehingga menimbulkan reaksi autoimunitas saat terpajan dengan sel imun.⁽²⁰⁾⁽²⁶⁾

2. Infeksi Virus

Infeksi Epstein-Barr Virus (EBV) diduga sebagai faktor resiko untuk perkembangan LES terutama pada remaja, diduga EBV menginduksi respon imun spesifik melalui *molecular mimicry*. Selain itu EBV dapat menetap di dalam sel B dan mengaktifasi sel tersebut.⁽²⁶⁾

3. Obat-obatan

Banyak obat-obatan yang dapat mengindus LES, terutama obat yang mengalami demetilasi. Contoh obat yang mampu mengindus LES antara lain: chlorpromazine, hydralazine, isoniazid, methyldopa, minocycline, procainamide, quinidine. Selain itu beberapa obat yang sering dilaporkan dapat mengindus LES yaitu: clobazam, clozapine, etanercept, infliximab, interleukin-2, lisinopril, tocainide, zafirlukast.⁽²¹⁾

2.1.3.3 Faktor Hormon

Terdapat predominansi wanita pada penyakit LES, dimana pasien wanita berjumlah 9 kali lebih banyak daripada pria (6-10 : 1), namun predileksi wanita menjadi kurang nyata diluar rentang usia produktif.⁽²⁾⁽²⁰⁾⁽²⁷⁾

Model murine menjelaskan penambahan estrogen atau prolaktin bisa mengarah ke fenotipe autoimun dengan peningkatan sel B dewasa autoreaktif yang memiliki afinitas tinggi. Penggunaan kontrasepsi oral dalam Studi Kesehatan Perawat dikaitkan dengan sedikit peningkatan risiko mengembangkan LES (risiko relatif 1.9 dibandingkan dengan tidak pernah pengguna). Hal ini menimbulkan pertanyaan penting yang berkaitan dengan penggunaan estrogen untuk kontrasepsi oral atau terapi sulih hormon pada wanita pascamenopause. Meskipun jelas bahwa hormon dapat mempengaruhi perkembangan autoimun di model murine, penggunaan kontrasepsi oral tidak meningkatkan penyebaran penyakit pada wanita dengan penyakit yang stabil.⁽²⁷⁾

2.1.3.4 Faktor Imunologis

Pasien LES dapat terdeteksi beragam kelainan imunologi yang mengenai sel T dan sel B. Orang dengan imunitas yang normal, makrofag berupa APC (*Antigen Presenting Cell*) akan memperkenalkan antigen kepada sel T. Sedangkan pada orang yang menderita lupus, beberapa reseptor yang berada di permukaan sel T mengalami perubahan pada struktur maupun fungsinya sehingga penyampaian informasi normal tidak dapat dikenali. Hal tersebut menyebabkan reseptor yang telah berubah di permukaan sel T akan salah dalam mengenali perintah.⁽²⁸⁾

Hiperaktivitas intrinsik sel B diperkirakan merupakan hal yang mendasar pada patogenesis LES. Antibodi-antibodi perusak jaringan tersebut dirangsang oleh antigen-antigen dari tubuh dan terjadi akibat dari respon sel B yang bergantung pada sel T helper spesifik-antigen dengan banyak karakteristik respons terhadap antigen asing.⁽²⁹⁾

2.1.4 Patogenesis

Lupus Eritematosus Sistemik merupakan penyakit autoimun. Patogenesis LES melibatkan banyak sel dan molekul yang berpartisipasi dalam apoptosis, respon imun bawaan dan adaptif. Kerusakan pada sel dan organ disebabkan oleh

adanya kompleks imun serta adanya autoantibodi yang berikatan langsung ke sel.⁽³⁰⁾ Autoantibodi dan kompleks imun terbentuk karena adanya autoantigen yang beredar secara sistemik dan memicu sistem imun. Sumber autoantigen pada LES berasal dari debris hasil apoptosis dari sel keratinosit yang diinduksi oleh sinar UV.⁽²⁶⁾ Sel keratinosit yang mengalami apoptosis akan membentuk gelembung gelembung (*blebs*) yang mengandung antigen pada permukaannya, seperti antigen nukleosom (DNA), protein histon, dll. Normalnya sel debris ini akan difagosit oleh makrofag dengan bantuan komplemen C1q, tetapi pada LES terjadi defisiensi pada komplemen ini sehingga proses klirens tersebut terganggu.⁽³¹⁾

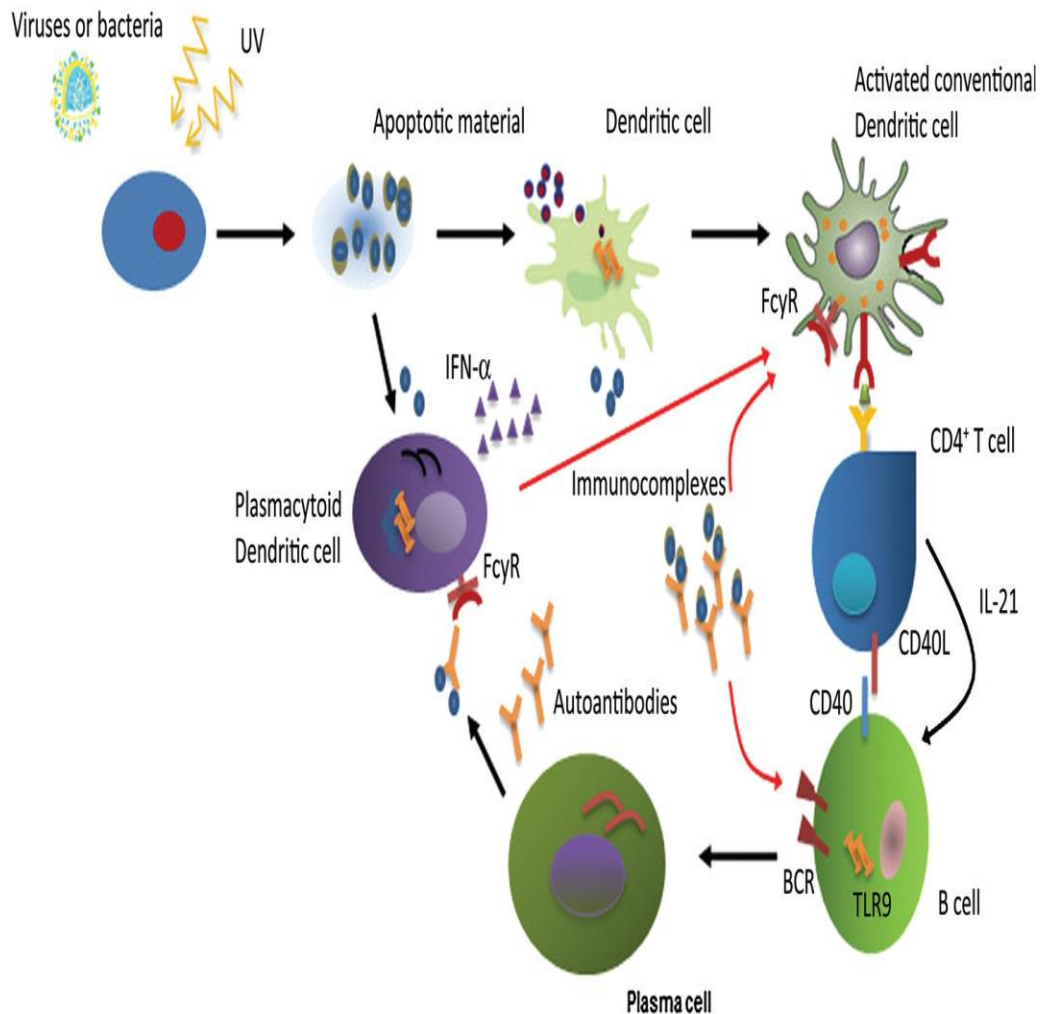
Mutasi gen pada MHC yang terjadi pada pasien LES menyebabkan antigen di atas tidak dikenal sebagai antigen *self* sehingga autoantigen tersebut akan difagosit oleh *Antigen Presenting Cells* (APC), mengawali respon imunitas selular dan humoral yang mengaktifkan sel T naïf. Dengan adanya IL-12, sel T naïf akan berdiferensiasi menjadi *T-helper 1* (Th₁) dan *T-helper 2* (Th₂). Sel Th₁ akan menghasilkan sitokin pro-inflamasi seperti IL-2, TNF α , IFN γ , yang akan mencetuskan respon inflamasi, sedangkan sel Th₂ menghasilkan sitokin non-inflamasi seperti IL-3, IL-4, IL5, IL-10, IL-13, yang akan mengaktifkan sel T sitotoksik dan meningkatkan proliferasi sel B menjadi sel plasma. Sel plasma akan menghasilkan autoantibodi.⁽²⁶⁾⁽³²⁾ Antibodi-antibodi yang dihasilkan pada LES dapat dilihat pada tabel 2.2.

Autoantibodi akan berikatan dengan autoantigen membentuk kompleks imun yang bersirkulasi di dalam pembuluh darah. Jika kompleks imun tersebut mengendap di jaringan akan menimbulkan inflamasi yang ditandai oleh agregasi trombosit, aktivasi komplemen yang disusul oleh infiltrasi *polymophonuclear* (PMN). Faktor yang dilepas oleh PMN bersifat sitotoksik sehingga menimbulkan kerusakan jaringan. Inflamasi kronis akan menyebabkan terjadinya jejas ireversibel pada jaringan seperti fibrosis/sklerosis pada glomerulus, arteri, otak, paru, dan jaringan lain.⁽⁵⁾⁽²⁶⁾⁽³²⁾

Tabel 2.1 : Autoantibodi pada Lupus Eritematosus Sistemik⁽³⁰⁾

Antibodi	Prevalensi	Antigen	Kepentingan klinis
Antibodi antinuclear	98%	<i>Multiple nuclear</i>	Tidak khas, baik untuk tes skrining
Anti-dsDNA	70%	<i>Double stranded DNA</i>	Spesifik LES, berkaitan dengan lupus nefritis
Antihiston	70%	Protein histon pada DNA	Lupus karena obat-obatan
Anti-Sm	25%	Kompleks protein pada U1 RNA	Sangat spesifik LES
Anti-RNP	40%	Kompleks protein pada U1 RNA γ	Tidak spesifik LES; peningkatan titer berkaitan dengan sindrom yang dapat menjadi gejala dari beberapa penyakit reumatik lain seperti <i>raynoud's phenomen</i>
Anti-Ro (SS-A)	30%	Kompleks protein pada hY RNA (60 kDa dan 52 kDa)	Tidak spesifik LES; berkaitan dengan sindrom <i>sicca</i> , lupus kutaneus subakut, dan lupus neonates
Anti-La (SS-B)	10%	Kompleks protein pada hY RNA (47 kDa)	Berkaitan dengan anti-Ro
Antiribosomal P	20%	Protein ribosom	Depresi atau psikosis pada kelainan neuropsikiatrik lupus
Antifosfolipid	50%	Fosfolipid	Trombosis dan abortus berulang
Antieritrosit	60%	Membran eritrosit	Hemolisis eritrosit
Antiplatelet	30%	Permukaan platelet	Trombositopenia

Patogenesis LES digambarkan secara singkat pada gambar 2.1



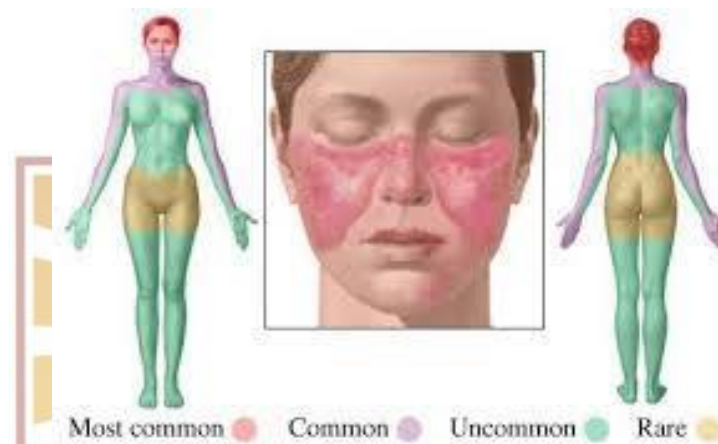
Gambar 2.1: Patogenesis Lupus eritematosus Sistemik.⁽²⁶⁾

2.1.5 Manifestasi Klinis

Keluhan awal penyakit LES umumnya berupa gejala konstusional yaitu demam (tanpa bukti infeksi), rasa tidak enak badan yang menyeluruh, disertai kelelahan dan penurunan berat badan. Hanya sepertiga yang mengalami ruam kupu-kupu yang khas pada wajah.⁽⁷⁾

Manifestasi pada kulit merupakan yang paling umum pada kelainan LES. Kelainan lesi di kulit pada LES berkisar 80-90%. Gilliam *et all* membagi lesi kulit ini menjadi dua yaitu lupus spesifik dan lupus non spesifik. Lupus spesifik dibagi lagi menjadi lesi akut, subakut, dan kronis.⁽³³⁾ Lesi kulit akut pada LES yang menjadi tanda khas pada penyakit ini adalah ruam malar / *butterfly rash*, yaitu ditandai oleh ruam eritematosa diatas pipi dan batang hidung yang simetris kanan dan kiri. Ruam ini ditemukan selama beberapa hari bahkan minggu dan terasa

sakit pada umumnya (*pruritus*). *Subacute cutaneous lupus erythematosus* (SCLE) muncul dengan gambaran lesi kulit yang anular dan psoriasiform. Lesi ini sangat berhubungan dengan antibodi anti-Ro (SS-A) dan anti-La (SS-B), sedangkan lesi lupus-spesifik tipe kronik memberikan gambaran berupa lesi diskoid yang sering ditemukan pada wajah, leher, dan kulit kepala, bisa juga ditemukan di telinga dan tubuh bagian atas. Selain itu juga ditemukan adanya alopesia, tanda vaskulitis kulit atau fenomena raynaud's, ulserasi mukosa mulut, dan livedo reticularis.⁽⁴⁾⁽²⁶⁾



Gambar 2.2. Ruam eritematosa pada pasien LES⁽³⁴⁾

Keterlibatan sistem muskuloskeletal sangat umum pada pasien dengan LES. Keluhan utama yang membawa pasien berobat dikarenakan nyeri sendi, baik sendi kecil maupun sendi besar. Sebagian besar pasien LES mengalami poliartritis yang ditandai dengan pembengkakan sendi serta adanya *joint-tenderness*. Jari tangan, pergelangan tangan dan lutut adalah persendian yang paling sering mengalami keluhan. Deformitas pada sendi hanya ditemukan pada 10% kasus. Selain itu, miositis juga dapat terjadi pada LES dengan gejala kelemahan pada otot, peningkatan kreatin kinase, inflamasi dan nekrosis yang terlihat pada biopsi otot.⁽³⁰⁾⁽³⁴⁾

Keterlibatan ginjal terjadi pada 40-70% dari semua pasien LES dan merupakan penyebab utama *morbiditas* dan penerimaan rumah sakit. Pembentukan / deposisi kompleks imun pada ginjal menghasilkan inflamasi intraglomerular dengan rekrutmen leukosit, aktivasi dan proliferasi sel ginjal. Proteinuria dari berbagai tingkatan merupakan munculan dominan Lupus Nefritis (LN) dan biasanya disertai hematuria glomerulus. Hematuria menunjukkan

inflamasi glomerulus atau penyakit tubulointestinal. Urinalisis merupakan metode yang paling penting dan efektif untuk mendeteksi dan memantau aktivitas penyakit ginjal. Glomerulonefritis umumnya berkembang dalam beberapa tahun pertama LES dan asimtomatik.⁽²⁶⁾

Manifestasi LES pada paru sangat bervariasi dari pleuritis lupus, pneumonitis, perdarahan paru, emboli paru hingga hipertensi pulmonal. Pleuritis merupakan manifestasi tersering muncul pada 45-60% pasien LES dengan atau tanpa efusi pleura. Pleuritis akibat manifestasi LES memiliki keluhan berupa nyeri dada baik unilateral atau bilateral dan umumnya ditemukan konstafrenikus baik anterior atau posterior pada pinggir paru. Sering diikuti dengan batuk, sesak nafas dan demam serta umumnya akan berkembang menjadi suatu efusi pleura.⁽³⁴⁾ Efusi biasanya berisi eksudat dengan protein >3gr/100 ml, bilateral, dan distribusi sama antara hemitoraks kiri dan kanan.⁽²⁶⁾

Pneumonitis lupus umumnya memiliki gejala lebih berat, yaitu pasien mengeluh demam tinggi, sesak, batuk, nyeri dada, dan hemoptisis. Pada pemeriksaan paru ditemukan krepitasi pada basal paru dan keadaan yang berat bisa terjadi sianosis sentral. Selain itu perdarahan paru merupakan keadaan yang serius dengan mortalitas yang tinggi antara 50-90% kasus. Keluhan pada perdarahan paru adalah sesak secara mendadak, batuk, demam, ronki paru menyeluruh, dan hemoglobin yang turun dengan cepat, sedangkan batuk darah dijumpai sekitar 50% dari kasus. Perdarahan pada paru sebenarnya terjadi karena vaskulitis yang masif pada kapiler paru dan mikro angitis arteriola atau arteri kecil pada paru.⁽³⁵⁾

Manifestasi kardiologis yang paling sering ditemukan yaitu perikarditis dengan atau tanpa efusi terjadi sekitar 25% pada pasien lupus. Keluhan yang timbul biasanya berupa nyeri prekordial yang tajam dan bertambah dalam posisi tegak.⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾ Miokarditis juga sering terjadi pada LES dengan gagal jantung simtomatologi. Kelainan katup berupa endokarditis nonbakterialis pada katup mitral (Endokarditis Libman-Sacks) sering tidak terdiagnosis dalam klinik, namun data autopsi mencatat 50% LES disertai dengan endokarditis Libman-Sack. Vegetasi katup yang disertai demam harus dicurigai kemungkinan endokarditis bakterialis. Perempuan dengan LES memiliki resiko penyakit jantung

koroner 5-6% lebih tinggi dibandingkan perempuan normal. Perempuan yang berumur 35-44 tahun resiko ini meningkat hingga 50%.⁽³⁵⁾

Neuropsikiatrik pada lupus tidaklah mudah untuk didiagnosis. Komite *Adhoc American College of Rheumatology* (ACR) membuat standarisasi untuk neuropsikiatrik lupus (*neuropsychiatric syndrome systemic lupus erythematosus systemic*). Kelainan neurologik pada LES dibagi menjadi 2 bagian, pertama kelainan pada susunan saraf pusat dan kedua kelainan pada susunan saraf perifer. Kelainan neurologik pada saraf pusat berupa nyeri kepala yang tidak mau hilang, tidak responsif dengan analgesia narkotik dan kejang-kejang fokal atau general, umumnya berhubungan dengan penyakit lupus dalam keadaan aktif. Penelitian menunjukkan bahwa nyeri kepala sering terjadi (20-40%), tetapi biasanya tidak berhubungan dengan lupus. Namun, dalam kasus yang jarang, nyeri kepala dapat menjadi patologi yang berat dan perlu diselidiki dengan pencitraan dan punksi lumbal oleh karna ditemukan gejala atau tanda *red flag* (intensitas nyeri yang tidak mereda meskipun telah diberi analgetik, demam, kebingungan, meningeal atau tanda neurologis fokal).⁽³⁵⁾ Sedangkan pada sistem saraf perifer yakni keluhan terutama berkaitan dengan saraf kranial baik motorik atau sensorik pada mata dan nervus trigeminal misalnya pasien dengan keluhan gangguan penglihatan, buta, odema papil, nistagmus, hilang pendengaran, vertigo atau kelemahan otot wajah serta paralisis mirip dengan sindrom gullian-barre atau miastenia gravis.⁽³⁵⁾

Gangguan psikiatrik pada LES berupa perubahan perilaku, psikosis, insomnia, delirium dan depresi. Untuk mendiagnosis gangguan neuropsikiatrik yang paling utama adalah dengan cara mengeksklusi kelainan metabolik seperti sepsis, uremia, hipertensi berat. Bukti aktivitas penyakit yang meningkat dengan keterlibatan pada organ lain akan sangat membantu menegakkan diagnosis. Pada pemeriksaan cairan serebrospinalis tidak ada yang spesifik. Pemeriksaan dengan *Positron Emision Tomography* (PET), *Single Photon Emision Computed Tomography* (SPECT) dapat menentukan abnormalitas pasien dengan gangguan neuropsikiatrik pada LES.⁽³⁵⁾

Manifestasi LES dapat ditemukan pada gastrointestinal. Komplikasi gastrointestinal bisa berupa kelainan pada esofagus, vaskulitis mesenterika, radang

pada usus, pankreatitis, hepatitis, dan peritonitis. Kelainan disfagia termasuk komplikasi lupus yang jarang, umumnya dihubungkan dengan gangguan irama esofagus pada pasien dengan kelainan fenomena Reynold. Hal ini dikaitkan dengan antibodi hn RNP-1 protein A1. Gejala yang sering ditemukan yaitu nyeri abdomen karena vaskulitis dari pembuluh darah usus, lupus enteritis yang melibatkan pembuluh darah mesenterika berupa vaskulitis atau trombus. Diagnosis ditegakkan pada pemeriksaan arteriografi akan ditemukan kelainan berupa vaskulitis, sehingga selain keluhan nyeri abdomen juga dapat berupa perdarahan di rektum baik pada usus besar maupun usus halus dan bila ini terjadi diperlukan investigasi yang lebih seksama untuk mencegah terjadinya perforasi.⁽³⁵⁾

Manifestasi pada hati relatif lebih sering terjadi dibandingkan pada gastrointestinal. Manifestasi pada hati berupa hepatitis kronis aktif, hepatitis granulomatosa, hepatitis kronis persisten, dan steatosis. Umumnya terlihat dengan peningkatan enzim hati seperti SGOT, SGPT, dan alkali-fosfatase. Keterlibatan hati ini dihubungkan dengan anti fosfolipid antibodi yang menyebabkan trombus arteri atau vena hepatis yang akhirnya menyebabkan infark, untuk membedakan kelainan hati karena lupus atau kelainan autoimun yang lain tidaklah mudah ataupun sangatlah sulit. Biopsi hati dan adanya antibodi anti P ribosomal mungkin akan terlihat pada hepatitis karena autoimun dibandingkan dengan hepatitis karena lupus.⁽³⁵⁾

Kelainan pada sistem endokrin banyak ditemukan pada pasien LES. Disfungsi tiroid ditemukan lebih banyak pada pasien LES dibandingkan pada populasi umum yang diduga memiliki dasar genetik, 3-24% pasien dengan lupus memiliki penyakit tiroid autoimun. Kontroversi apakah LES merupakan faktor risiko independen untuk penyakit tiroid hanya pada usia muda atau paruh baya juga memiliki risiko yang sama untuk penyakit tiroid autoimun. Selain itu pasien LES dengan peroksidase antitiroid (anti TPO) antibodi lebih mungkin untuk memiliki disfungsi tiroid daripada kelompok kontrol, data mencatat 14% pasien dengan LES memiliki anti-TPO dan anti-tiroglobulin (anti-Tg), pasien LES dengan penyakit tiroid ditemukan sebesar 68% dibandingkan dengan populasi umum ditemukan hanya 5-6%. Diabetes mellitus tipe 1 dan tipe 2 dapat dijumpai namun tidak banyak kasus ditemukan. Kekurangan vitamin D sangat banyak

dijumpai dikarenakan penderita LES menghindari paparan sinar matahari sehingga angka patah tulang lebih tinggi pada pasien lupus (5x lebih tinggi dibanding populasi umum).⁽³⁵⁾

Kelainan darah pada lupus melibatkan tiga komponen sel darah yaitu anemia, leukositopenia, dan trombositopenia. Anemia normositik normokrom karena penyakit kronis (*Anemia of Chronic Disease/ACD*) ditemukan pada 70% pasien. Sementara anemia hemolitik (disertai retikulositosis dan hiperbilirubinemia) yang dapat dideteksi dengan Coomb's test merupakan tampilan klinis yang lebih jarang ditemukan pada lupus. Leukopenia dan trombositopenia pada pasien lupus terjadi akibat adanya destruksi kedua sel darah tersebut oleh autoantibodi.⁽²⁶⁾⁽³³⁾

2.1.5 Diagnosis

Diagnosis LES ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium. Mengingat dinamisnya keluhan dan tanda LES, sehingga diagnosis dini tidaklah mudah ditegakkan. Tahap awal LES sering bermanifestasi sebagai penyakit lain seperti artritis reumatoid, glomerulonefritis, anemia, dermatitis, pleuritis dan perikarditis, sehingga ketepatan diagnosis dan pengenalan dini LES menjadi penting. Pedoman diagnosis LES mengacu pada kriteria dari *American College of Rheumatology (ACR)*. Seseorang didiagnosis LES jika ditemukan 4 atau lebih dari 11 kriteria. Sedangkan jika hanya ditemukan 3 kriteria dan salah satunya tes ANA positif, maka sangat mungkin LES dan diagnosis bergantung pada pengamatan klinis. Jika hasil tes ANA negatif, maka kemungkinan bukan LES. Apabila hanya tes ANA positif dan manifestasi klinis lain tidak ada maka belum tentu LES, sehingga diperlukan observasi lebih lanjut.⁽⁷⁾

Tabel 2.2: Kriteria diagnostik untuk Lupus Eritematosus Sistemik⁽⁷⁾

Kriteria	Definisi
Ruam malar	Eritema yang menetap, rata atau menonjol, pada daerah malar dan cenderung tidak melibatkan lipatan nasolabial
Ruam Diskoid	Plak eritema menonjol dengan keratolitik dan sumbatan folikular. Pada LES lanjut dapat ditemukan parut atrofik
Fotosensitifitas	Ruam kulit yang diakibatkan reaksi abnormal terhadap sinar matahari
Ulkus Mulut	Ulkus mulut atau orofaring, umumnya tidak nyeri

Arthritis	Arthritis non-erosif yang melibatkan dua atau lebih sendi perifer, ditandai oleh nyeri tekan, bengkak atau efusia
Serositis	<ul style="list-style-type: none"> a. Pleuritis – riwayat nyeri pleuritik atau <i>pleuritic friction rub</i> atau bukti efusi pleura positif b. Perikarditis – terbukti dengan rekaman EKG atau <i>pericardial friction rub</i> atau terdapat bukti efusi perikardium
Gangguan Renal	<ul style="list-style-type: none"> a. Proteinuria menetap >0.5 gr/hr atau $>3+$ <i>atau</i> b. Silinder seluler : dapat berupa silinder eritrosit, hemoglobin, granular, tubular, atau campuran
Gangguan Neurologi	<ul style="list-style-type: none"> a. Kejang yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik <i>atau</i> b. Psikosis yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik
Gangguan Hematologik	<ul style="list-style-type: none"> a. Anemia hemolitik dengan retikulosis <i>atau</i> b. Lekopenia $<4000/mm^3$ pada dua kali pemeriksaan atau lebih <i>atau</i> c. Limfopenia $<1500/mm^3$ pada duakali pemeriksaan atau lebih <i>atau</i> d. Trombositopenia $<100000/mm^3$ tanpa disebabkan oleh obat-obatan
Gangguan Imunologik	<ul style="list-style-type: none"> 2.2. Anti-DNA, <i>atau</i> 2.3. Anti-Sm, <i>atau</i> 2.4. Temuan positif terhadap antibody antiposfolipid
Antibodi Antinuklear (ANA) Positif	Titer abnormal dari antibodi antinuclear berdasarkan imunofluoresensi atau pemeriksaan sejenis pada setiap kurun waktu perjalanan penyakit

Tes imunologi awal yang diperlukan untuk menegakkan diagnosis LES adalah tes ANA generik (ANA IF dengan Hep 2 sel). Tes ANA diperiksa hanya pada pasien dengan tanda dan gejala mengarah pada LES. Pasien LES dengan tes ANA positif ditemukan sebesar 95-100%, akan tetapi hasil tes ANA dapat positif pada beberapa penyakit lain yang mempunyai gambaran klinis menyerupai LES seperti, infeksi kronis (tuberculosis), penyakit autoimun (*Mix Connective Tissue Disease*, artritis reumatoid, tiroiditis autoimun).⁽⁷⁾

Tes lain yang perlu dikerjakan setelah tes ANA positif adalah tes antibodi terhadap antigen nuklear spesifik, termasuk anti-dsDNA, Sm, nRNP, Ro(SSA), La (SSB), Scl-70 dan anti-Jo. Pemeriksaan ini dikenal sebagai profil ANA/ENA. Antibodi anti-dsDNA merupakan tes spesifik untuk LES, jarang ditemukan positif pada penyakit lain dan spesifitasnya hampir 100%. Titer anti dsDNA yang tinggi hampir pasti menunjukkan diagnosis LES dibandingkan dengan titer yang rendah.⁽⁷⁾

Penatalaksanaan pasien LES sering sekali terjadi kesalahan, terutama menyangkut obat yang akan diberikan, berapa dosis, lama pemberian dan pemantauan efek samping obat yang diberikan pada pasien. Salah satu upaya yang dilakukan untuk memperkecil berbagai kemungkinan kesalahan adalah dengan menentukan gambaran tingkat keparahan LES. Penyakit LES dapat dikategorikan sebagai LES ringan, sedang, berat sampai mengancam nyawa.⁽⁷⁾

1. Kriteria LES dikatakan ringan

Secara klinis tenang, tidak terdapat tanda atau gejala yang mengancam nyawa, fungsi organ normal atau stabil, yaitu: ginjal, paru, jantung, gantroitestinal. Contoh: LES dengan manifestasi artritis dan kulit.⁽⁷⁾

2. Kriteria LES dikatakan sedang

Nefritis ringan sampai sedang (lupus nefritis kelas I dan II), trombositopenia dan serositis mayor.⁽⁷⁾

3. Kriteria LES dikatakan berat sampai mengancam nyawa

Jantung: endokarditis Libman-Sacks, vaskulitis arteri koronaria, miokarditis, tamponade jantung, hipertensi berat. Paru-paru: hipertensi pulmonal, perdarahan paru, pnemonitis, emboli paru, infark paru, fibrosis intestisial, *shrinking lung*. Gastrointestinal: pancreatitis dan vaskulitis mesentrika. Ginjal: nefritis prolifera

atau membranous. Kulit: vaskulitis berat, ruam difus disertai ulkus. Neurologi: kejang, *acute confusional state*, koma, stroke, mielopati transversa, mononeuritis, polyneuritis, neuritis optic, psikosis, sindroma demielinasi. Hematologi: anemia hemolitik, neutropenia (leukosit $<1.000/\text{mm}^3$), trombositopenia, purpura trombositopenik, trombotik trombositopenia, thrombosis vena atau arteri.⁽⁷⁾

2.2 Kelainan Hematologi pada Lupus Eritematosus Sistemik

Kelainan hematologi sering dijumpai pada penyakit LES dan sering muncul pada gejala klinis. Menurut *American College of Rheumatology* kelainan hematologi pada LES yaitu, anemia hemolitik dengan retikulososis, leukopenia, limfopenia dan trombositopenia.⁽⁷⁾

2.2.1 Anemia Hemolitik

Anemia didefinisikan sebagai kondisi dimana terjadi penurunan konsentrasi eritrosit atau hemoglobin dibawah nilai normal (laki-laki : 14-18 g/dl, perempuan 12-16 g/dl).⁽³⁶⁾ Anemia Hemolitik adalah anemia yang disebabkan oleh peningkatan laju penghancuran eritrosit, salah satu penyebab peningkatan laju penghancuran eritrosit yaitu autoimun. Penghancuran eritrosit dimediasi oleh antibodi baik melalui mekanisme *complement-dependent* atau *complement-independent*, mekanisme tersebut merupakan penyebab ketiga anemia pada LES. Tanda dari peningkatan penghancuran eritrosit yaitu peningkatan serum bilirubin *indirect*, peningkatan urobilinogen urin dan tidak ada serum haptoglobin akibat destruksi oleh sel-sel dari sistem retikuloendotelial. Retikulositosis merupakan tanda khas dari anemia hemolitik, yaitu ditemukan sel-sel eritrosit muda / imatur di sirkulasi darah.⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾

Anemia hemolitik merupakan penyebab anemia pada 5-19% pasien LES. Anemia hemolitik biasanya berkembang secara bertahap pada sebahagian besar pasien, namun terkadang dapat juga berkembang secara cepat sehingga terjadi krisis hemolitik yang progresif. Anemia hemolitik berat (didefinisikan sebagai hemoglobin <8 g/dl, tes Coomb positif, retikulositosis dan penurunan hemoglobin 3 g/dl sejak pemeriksaan terakhir) mempunyai hubungan yang bermakna dengan keterlibatan organ sistemik lainnya, yaitu ginjal dan susunan saraf pusat.⁽¹⁴⁾

Anemia hemolitik diklasifikasikan menjadi dua kategori utama berdasarkan suhu optimal reaktivitas antibodi anti-eritrosit dengan antigen pada permukaan sel

darah merah: anemia hemolitik tipe hangat dan anemia hemolitik tipe dingin. Anemia hemolitik tipe hangat, diperantarai oleh antibodi IgG dimana reaksi dapat berlangsung secara optimal pada suhu 37°C dan mengakibatkan hemolisis pada suhu 37°C. Anemia hemolitik tipe dingin diperantarai oleh IgM, antibodi penguat komplemen yang secara optimal mengikat antigen eritrosit pada suhu 4°C dan mengakibatkan hemolisis pada suhu 37°C. Anemia hemolitik tipe hangat merupakan jenis yang paling banyak terjadi pada pasien LES. Sel darah merah yang dilapisi oleh IgG hangat pindah ke sirkulasi, terutama oleh sekuestrasi pada limpa. Sel darah merah yang dilapisi antibodi kemudian mengalami perubahan membran sehingga membentuk sferosit. Penelitian yang memeriksa struktur limpa pada pasien LES dengan anemia hemolitik menemukan bahwa eritrosit dengan IgG dan komplemen yang kemudian difagositosis secara lengkap oleh makrofag limpa dan sebahagian kecil oleh sel-sel endothelial sinus. Sedangkan di hati, fagositosis eritrosit tersensitisasi oleh sel kupfer hanya terjadi sesekali.⁽¹⁴⁾⁽³⁸⁾

Dua pertiga pasien LES menunjukkan gejala awal anemia hemolitik dan 41-90% diantaranya telah melakukan pengobatan *immunosuppressive* pada saat diagnosis. Anemia hemolitik mengalami penurunan Hb yang bersifat akut. Tingkat keparahan anemia sangat tinggi pada anemia hemolitik dibandingkan dengan tipe lain pada LES. Dalam studi prospektif, rata-rata nilai Hb dengan anemia hemolitik adalah 8.99 ± 1.5 g/dl, dibandingkan dengan anemia defisiensi besi yaitu 10.9 ± 0.9 g/dl, anemia kronik 9.94 ± 1.3 dan 9.64 ± 1.8 g/dl pada kelompok dengan penyebab lain.⁽³⁸⁾

Diagnosis anemia hemolitik pada LES dilakukan dengan tiga tahap. Tahap pertama adalah membuktikan bahwa itu benar anemia hemolitik bukan anemia tipe lain. Biasanya anemia hemolitik adalah normositik atau makrositik sebagai hasil dari proses retikulositosis yang signifikan atau defisiensi folat bersamaan. Pada hapusan darah pasien anemia hemolitik dijumpai anisositosis dan sferosit. Penurunan dari serum haptoglobin dan peningkatan jumlah retikulosit merupakan indikasi terjadinya hemolisis. Peningkatan bilirubin *indirect*, urin urobilinogen dan laktat dehidrogenase (LDH) walaupun tidak spesifik dapat menguatkan anemia hemolitik. LDH mencerminkan keparahan dari hemolisis dan berfungsi sebagai tanda dari respon terapi.⁽³⁸⁾

Tahap kedua adalah menentukan perbedaan antara hemolisis karna imun atau hemolisis bukan karna imun. Pemeriksaan terbaik adalah menggunakan *direct antiglobulin test* (DAT) dan *commb test*. Hasil tes positif menegaskan keberadaan ikatan antibodi (terutama immunoglobulin G (IgG), tetapi juga IgA atau IgM) dan komplemen (C3d atau C3c) pada permukaan sel-sel darah merah melalui pengendapan sel darah merah, setelah penambahan *antihuman IgG antibody*. DAT positif dalam konteks anemia hemolitik yang terbentuk (tahap pertama) biasanya menegaskan diagnosis dari anemia hemolitik.⁽³⁸⁾

Tahap ketiga adalah mengidentifikasi jenis antibodi penyebab hemolisis. Anemia hemolitik tipe hangat diperantarai oleh IgG dan anemia hemolitik tipe dingin diperantarai oleh IgM. Anemia hemolitik tipe hangat merupakan jenis yang paling banyak terjadi pada pasien LES. Suatu penelitian melaporkan bahwa 7% pasien anemia hemolitik yang mendapat transfusi darah memiliki antibodi anti eritrosit IgG (tipe hangat) dan IgM (tipe dingin). DAT positif dengan IgG ditemukan sekitar 20-66% pasien, dengan IgG ditambah komplemen (C3d) ditemukan pada 24-64% pasien dan kompletmen saja ditemukan pada 7-14% pasien.⁽¹⁴⁾⁽³⁸⁾

Retikulosit merupakan tanda khas dari anemia hemolitik. Retikulosit adalah sel darah merah yang masih muda dan tidak berinti. Retikulosit berasal dari proses pematangan normoblas di sumsum tulang yang masuk ke sirkulasi darah tepi dan bertahan kurang lebih 24 jam sebelum akhirnya mengalami pematangan menjadi eritrosit.⁽³⁹⁾ Jumlah retikulosit normal dalam darah adalah 0,5-1,5%. Angka normal yang lebih spesifik adalah 0,3-2,5% pada pria dan 0,8-4,1% pada perempuan.⁽³⁷⁾

Retikulosit diketahui berada di dalam darah selama 24 jam sebelum mengeluarkan sisa RNA dan menjadi sel darah merah. Apabila retikulosit dilepaskan secara dini dari sumsum tulang, retikulosit imatur dapat berada di sirkulasi selama 2-3 hari. Hal ini terutama terjadi pada anemia berat yang menyebabkan peningkatan eritropoiesis.⁽⁴⁰⁾ Peningkatan eritropoiesis pada anemia hemolitik terjadi akibat memendeknya umur eritrosit oleh karna penghancuran eritrosit yang masih imatur oleh imun. Tanda-tanda peningkatan eritropoiesis pada anemia hemolitik kronik muncul 5-10 hari setelah episode hemolitik akut.⁽³⁷⁾

2.2.2 Leukopenia

Leukopenia adalah suatu keadaan jumlah sel darah putih $<4000/\text{mm}^3$. Prevalensi leukopenia sebanyak 30-60% pasien dengan LES, 17% pasien memiliki jumlah sel darah putih $<1000/\text{mm}^3$. Penelitian yang dilakukan oleh Michael pada 111 pasien dengan LES yang dirawat dirumah sakit, ditemukan sekitar 66 pasien (60%) dengan jumlah sel darah putih $<4000/\text{mm}^3$.⁽⁴¹⁾

Neutropenia adalah jumlah netrofil absolut $<1000/\text{mm}^3$, defisiensi neutrofil pada leukopenia lebih sering terjadi dibandingkan sel darah putih jenis granulosit lainnya. Hal ini dipengaruhi oleh infeksi yang parah dan efek samping dari obat, seperti statin, antibiotik dan *angiotensin-converting enzyme* (ACE) inhibitor dan kortikosteroid. Tingkat keparahan neutropenia pada LES merupakan akibat responsif dari kortikosteroid.⁽⁴¹⁾

Infeksi saat ini menjadi salah satu penyebab utama kematian pada pasien LES terlepas dari peningkatan tingkat kelangsungan hidup secara keseluruhan. Sangat penting untuk memahami faktor resiko yang terkait dengan neutropenia pada pasien LES. Penelitian pada 33 pasien LES dengan neutropenia sedang dan berat mencatat bahwa obat penyerta termasuk immunosupresan, riwayat trombositopenia dan manifestasi sistem saraf pusat merupakan faktor resiko berkembangnya neutropenia pada LES.⁽⁴²⁾

Patogenesis neutropenia pada LES masih belum semuanya dimengerti, tetapi respon imun humoral dan seluler diketahui terlibat dalam patogenesis neutropenia. Mekanisme potensial yang mempengaruhi neutropenia yaitu peningkatan kerusakan perifer granulosit oleh sirkulasi antibodi antineutrofil, peningkatan marginasi atau perubahan marginal dan *splenic pool*, penurunan granulositopoiesis di sum-sum tulang. Secara klinik neutropenia pada pasien LES memiliki kerentanan tinggi terhadap infeksi berulang. Infeksi sangat berbahaya pada pasien *immunocompromise*, dengan demikian neutropenia pada pasien LES memerlukan tingkat kewaspadaan yang tinggi.⁽⁴²⁾

Terdapat beberapa peneliti yang mengemukakan patogenesis dari neutropenia. Yamasaki et al menemukan penurunan jumlah dari *colony-forming unit* (CFU) pada sum-sum tulang ditemukan pada 16 perempuan dengan LES, jumlah ini berkaitan dengan jumlah granulosit / monosit perifer. Yamasaki juga

menemukan limfosit T darah perifer dari tiga pasien dengan LES yang cenderung menekan pertumbuhan dari CFU dari sum-sum tulang yang bersifat alogenik. Penekanan pertumbuhan CFU oleh limfosit T dan jumlah granulosit / monosit perifer berperan dalam patogenesis kegagalan granulopoietik pada LES.⁽⁴¹⁾

Rustagi et al dalam sebuah studi dari 18 pasien dengan LES, menyatakan aktivasi komplemen antineutrofil autoantibodi IgG ditemukan pada LES dan keadaan tersebut berkaitan dengan neutropenia. IgG yang mengikat neutrofil 2-3 kali lebih tinggi pada pasien LES. Hal tersebut menunjukkan bahwa neutrofil dipengaruhi oleh fiksasi komplemen, sehingga neutrofil yang dihasilkan tidak sempurna. Penelitian yang dilakukan oleh Matsuyama et al terkait keterlibatan *tumor necrosis factor (TNF) – related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)* dalam patogenesis neutropenia pada LES. Hasil penelitian itu mencatat 15 dari 28 pasien memiliki tingkat serum TRAIL lebih tinggi pada pasien dengan LES dan neutropenia dibandingkan dengan pasien LES tanpa neutropenia dan pasien sehat.⁽⁴¹⁾

Kurien et al mempelajari keterkaitan antibodi anti-Ro (*Sjogren's syndrome-related antigen A (SSA)*) pada 72 pasien, menemukan pasien LES dengan autoantibodi anti-Ro memiliki jumlah neutrofil lebih rendah dibandingkan dengan pasien LES tanpa anti-Ro. Data tersebut menunjukkan bahwa anti-Ro adalah *cross-reactive* dengan protein 64 kD pada permukaan sel neutrofil dan dapat memfasilitasi neutropenia pada pasien LES. Jika antigen ini atau antigen lain yang terikat pada permukaan neutrofil juga ada pada prekursor sumsum tulang, maka akan terjadi penurunan dramatis dalam tingkat granulosit perifer. Harmon mengatakan bahwa kehadiran antibodi IgG pada neutrofil perifer mungkin belum cukup untuk menyebabkan neutropenia jika sum-sum tulang mampu mengkompensasi dengan produksi yang normal. Namun jika antibodi IgG juga menargetkan prekursor sumsum tulang, maka neutropenia berat dapat terjadi akibat kerusakan perifer dan penurunan dari produksi sumsum tulang.⁽⁴¹⁾⁽¹⁴⁾

2.2.3 Limfopenia

Limfopenia merupakan salah satu kelainan hematologi yang sering ditemukan pada pasien LES, dikatakan limfopenia jika jumlah limfosit < 1500/mm³. Limfopenia dapat terjadi tanpa leukopenia. Penyebab dari limfopenia

diperkirakan karena antibodi limfositotoksik dan apoptosis limfosit, selain itu pengobatan dengan kortikosteroid, obat sitotoksik, infeksi dan perawatan di rumah sakit berkontribusi terhadap penurunan limfosit.⁽¹⁴⁾ Limfopenia absolut berkorelasi dengan aktivitas penyakit dimana pasien dengan jumlah limfosit kurang dari $1500/\text{mm}^3$ pada saat diagnosis menunjukkan frekuensi demam, poliartritis dan keterlibatan sistem saraf pusat yang lebih tinggi, sementara prevalensi trombositopenia dan anemia hemolitik lebih rendah. Rivero et al melaporkan prevalensi limfopenia absolut pada 158 pasien LES sebesar 75% dan frekuensi kumulatif sebesar 93%.⁽³⁸⁾⁽⁴¹⁾

Patogenesis limfopenia masih belum jelas, terdapat 3 hal yang dipercaya memiliki peran terhadap patogenesis limfopenia, antara lain: antibodi antilimfosit, berkurangnya ekspresi permukaan dari komplemen dan produksi endogen interferon alfa ($\text{INF-}\alpha$). Antibodi anti-limfosit dapat menyebabkan terjadinya penurunan jumlah limfosit serta fungsinya. Antibodi anti-limfosit adalah kelompok heterogen autoantibodi. Secara historis, antibodi ini telah diidentifikasi secara in vitro memiliki kemampuan untuk melisis limfosit, hal ini disebabkan karena antibodi ini dapat berikatan ke permukaan limfosit atau komponen membran plasma. Autoantibodi lain yang memiliki kemampuan seperti ini yaitu anti-Ro. Antibodi limfotoksik biasanya terdapat pada pasien LES dan berpengaruh terhadap keparahan limfopenia. Antibodi ini memiliki kemampuan untuk memediasi komplemen dan memediasi toksisitas limfosit pada suhu 15°C .⁽³⁸⁾⁽⁴¹⁾

Ekspresi permukaan yang berkurang dari komplemen pengatur protein CD55 dan CD59 telah ditemukan pada pasien leukopenia dengan LES, kekurangan protein ini dapat membuat sel-sel tersebut rentan terhadap lisis limfosit yang dimediasi oleh komplemen. Produksi endogen interferon alfa ($\text{INF-}\alpha$) telah terbukti terlibat dalam proses patogenesis limfopenia dan netropenia pada pasien LES. Peningkatan kadar serum $\text{INF-}\alpha$ pasien LES berkorelasi terbalik dengan jumlah leukosit.⁽³⁸⁾

2.2.4 Trombositopenia

Trombositopenia adalah suatu keadaan dimana trombosit / platelet kurang dari $150,000/\text{mm}^3$ didalam darah, trombositopenia merupakan manifestasi klinis yang biasa muncul pada LES, berkisar 7 hingga 30% dalam serangkaian besar pasien dengan LES. Pada 58% pasien, trombositopenia merupakan onset awal dari LES. Keadaan trombositopenia pada LES berhubungan dengan semakin tingginya aktivitas penyakit, morbiditas, kerusakan pada banyak organ dan mortalitas. Akumulasi kerusakan akhir organ menurut *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) lebih banyak ditemukan pada pasien dengan trombositopenia.⁽¹⁴⁾⁽³⁸⁾

Penyebab trombositopenia pada LES dapat dibagi menjadi tiga, yaitu kegagalan produksi yang disebabkan oleh pengobatan atau penyakit sendiri, distribusi abnormal seperti *pooling* di limpa, destruksi besar-besaran seperti pada sindrom antifosfolipid, anemia hemolitik. Trombositopenia dapat dijadikan indikator untuk memperkirakan prognosis pasien LES. Sebuah studi *cohort* pada 408 pasien dengan pemantauan median selama 11 tahun menyatakan bahwa keberadaan trombositopenia berhubungan dengan peningkatan resiko mortalitas pada pasien LES sebesar 2,36 kali lipat.⁽¹⁴⁾

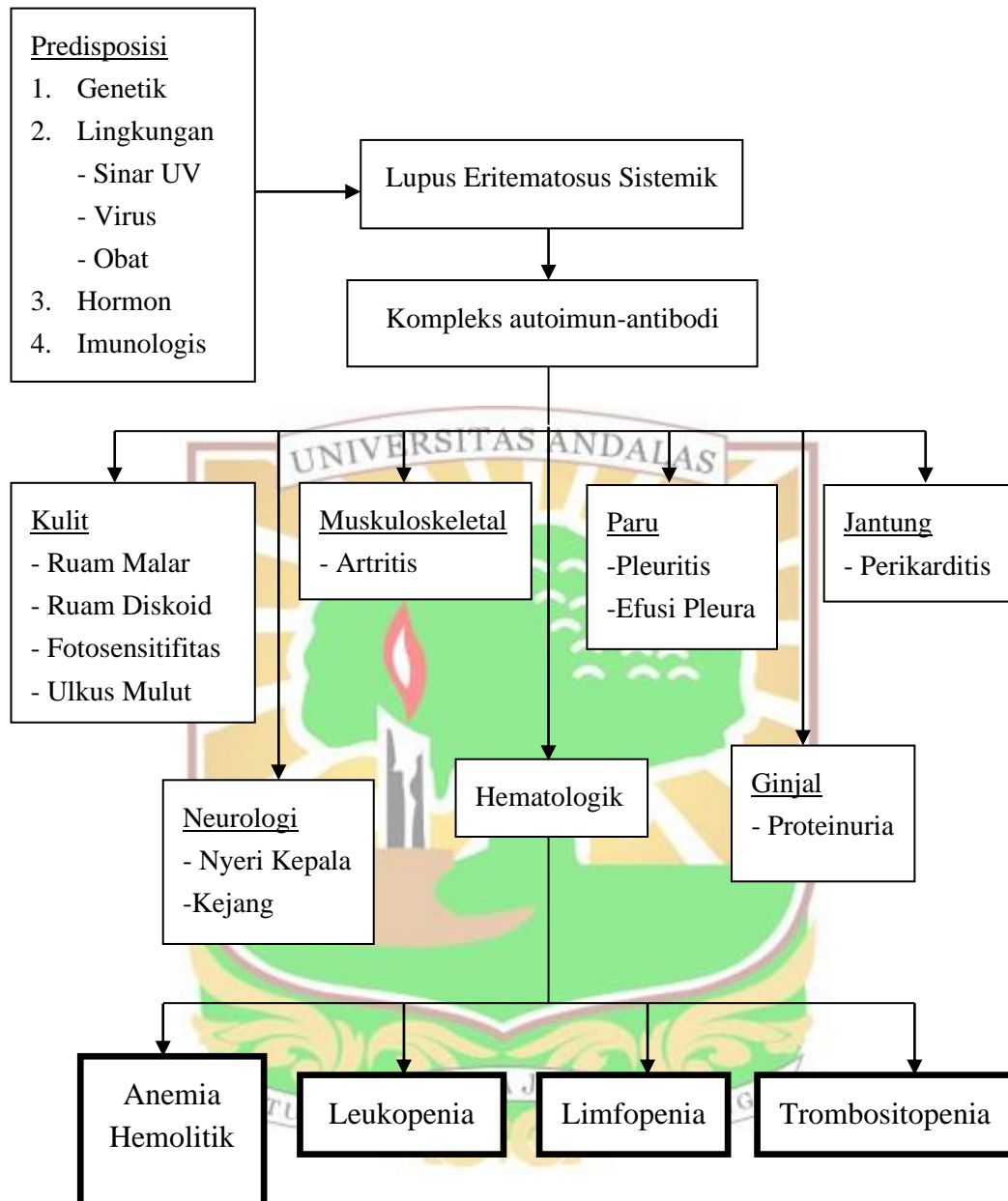
Patogenesis trombositopenia yang unik pada LES telah menjadi subjek dari beberapa seri penelitian yang baru-baru ini diterbitkan. Mekanisme yang paling umum diyakini adalah *clearance* platelet perifer yang diperantarai oleh antibodi antiplatelet seperti pada *idiopathic thrombocytopenic purpura* (ITP). *antiphospholipid antibodies* (APLAs) dengan atau tanpa penuh *antiphospholipid syndrom* (APS), *thrombotic thrombocytopenic purpura* (TTP) dan *disseminated intravascular coagulation* (DIC) merupakan mekanisme lain dari *clearance* perifer. Sebahagian besar hemopagositosis berhubungan dengan konsumsi intramedular dari platelet, dimana *amegakariosit trombositopenia* (ATM) atau trombositopenia hipomegakariosit menceminkan antibodi atau sel T yang memediasi supresi dari proliferasi megakariosit dan produksi platelet.⁽³⁸⁾

Kekhususan antigen dari antibodi antiplatelet pada LES sebahagian besar terpisah pada glikoprotein IIb/IIIa (GpIIb/IIIa) membran glikoprotein ($\alpha_{IIb}\beta_3$ integrin) mirip pada ITP, GpIa/IIa dan GPIbIC. Proliferasi dan diferensiasi

megakariosit dikendalikan oleh trombopoietin (TPO), yaitu sebuah protein yang disintesis di hati. TPO mengikat pada reseptor c-Mpl pada megakariosit dan prekursor-prekursornya dimana transmisi sinyal disalurkan melalui Jak-STAT, Ras-raf-MAPK, jalur PI3K ini dapat mengurangi proliferasi dan maturasi dari TPO. Selain itu, hal tersebut meningkatkan jumlah, ukuran dan ploidi dari megakariosit tetapi tidak berefek pada jumlah platelet. Antibodi terhadap c-Mpl telah dilaporkan pada pasien LES dengan adanya interaksi TPO-c-Mpl antagonis, yang mengarah ke tingginya level dari TPO dibandingkan dengan pasien kontrol.⁽³⁸⁾



2.3 Kerangka Teori



Gambar 2.3 Kerangka Teori

BAB 3 METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan menggunakan desain potong lintang (*cross sectional*).

3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian akan dilaksanakan di Instalasi Laboratorium Sentral, Poliklinik Penyakit Dalam dan Instalasi Rekam Medik RSUP Dr. M. Djamil pada bulan Januari hingga September 2019.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien yang datang ke Poliklinik Penyakit Dalam RSUP Dr. M. Djamil dan didiagnosis LES oleh Reumatolog berdasarkan kriteria *American College of Rheumatology* dan melakukan pemeriksaan darah lengkap selama periode 1 Januari - 31 Desember 2017.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel yang dipakai pada penelitian ini adalah *total sampling*.⁽⁴⁴⁾

3.3.2.1 Besar Sampel

Besar sampel dalam penelitian ini adalah semua populasi yang telah memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi, yaitu :

1. Kriteria Inklusi

- a. Pasien yang didiagnosis LES berdasarkan kriteria *American College of Rheumatology* dan melakukan pemeriksaan darah lengkap.⁽⁷⁾
- b. Pasien dengan usia produktif (16-55 tahun).⁽²⁾

2. Kriteria Eksklusi

- a. Sedang mengonsumsi kortikosteroid untuk pengobatan penyakit lain saat didiagnosis LES.⁽²⁶⁾

3.4 Definisi Operasional

3.1 Anemia Hemolitik

- a. Defenisi : Anemia yang disebabkan oleh peningkatan laju penghancuran eritrosit, ditandai nilai Hb <14 g/dl untuk laki-laki dan Hb < 12 g/dl untuk perempuan yang disertai dengan retikulositosis dan pada pemeriksaan gambaran darah tepi ditemukan kesan anemia hemolitik.⁽⁴⁵⁾
- b. Cara ukur : Observasi rekam medik.
- c. Alat ukur : Rekam medik.
- d. Skala ukur : Nominal.
- e. Hasil ukur : 1. Ada anemia hemolitik jika Hb < 14 g/dl untuk laki-laki dan Hb < 12 g/dl untuk perempuan, disertai dengan retikulositosis dan pada pemeriksaan gambaran darah tepi ditemukan kesan anemia hemolitik.
2. Tidak ada anemia hemolitik jika Hb > 14 g/dl untuk laki-laki dan Hb > 12 g/dl untuk perempuan, tidak disertai dengan retikulositosis dan pada pemeriksaan gambaran darah tepi tidak ditemukan kesan anemia hemolitik.

3.2 Leukopenia

- a. Defenisi : Suatu keadaan jumlah leukosit di dalam darah <4.000/mm³.⁽⁴⁶⁾
- b. Cara ukur : Observasi rekam medik.
- c. Alat ukur : Rekam medik.
- d. Skala ukur : Nominal.
- e. Hasil ukur : 1. Ada leukopenia jika jumlah leukosit <4.000/mm³
2. Tidak ada leukopenia jika jumlah leukosit >4.000/mm³.

3.3 Limfopenia

- a. Defenisi : Suatu keadaan jumlah limfosit di dalam darah $<1.500/\text{mm}^3$.⁽⁴⁶⁾
- b. Cara ukur : Observasi rekam medik.
- c. Alat ukur : Rekam medik.
- d. Skala ukur : Nominal.
- e. Hasil ukur : 1. Ada limfopenia jika jumlah limfosit $<1.500/\text{mm}^3$
2. Tidak ada limfopenia jika jumlah limfosit $>1.500/\text{mm}^3$.

3.4 Trombositopenia

- a. Defenisi : Suatu keadaan jumlah trombosit di dalam darah $<150.000/\text{mm}^3$.⁽⁴⁶⁾
- b. Cara ukur : Observasi rekam medik.
- c. Alat ukur : Rekam medik.
- d. Skala ukur : Nominal.
- e. Hasil ukur : 1. Ada trombositopenia jika jumlah trombosit $<150.000/\text{mm}^3$.
2. Tidak ada trombositopenia jika jumlah trombosit $>150.000/\text{mm}^3$.

3.5 Cara Pengolahan dan Analisis Data

3.5.1 Pengolahan Data

Langkah-langkah pengolahan data yang dilakukan adalah :

1. *Editing*, yaitu memeriksa kelengkapan dan kejelasan data
2. *Coding*, yaitu proses pemberian kode pada setiap data variable yang telah terkumpul yang berguna dalam mempermudah pengolahan data.
3. *Entry*, yaitu memasukkan data ke dalam program *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) secara *single entry*.
4. *Cleaning*, yaitu data yang telah dimasukkan diperiksa kembali guna memastikan bahwa data tersebut bersih dari kesalahan dalam proses sebelumnya.

3.2 Analisis Data

Setelah dilakukan pengolahan data, maka langkah selanjutnya adalah analisis data dengan sistem komputerisasi agar data mempunyai arti. Analisis univariat digunakan untuk mengetahui prevalensi masing-masing variabel yang diteliti. Kemudian hasil analisis akan disajikan dalam bentuk tabel.



BAB 4 HASIL PENELITIAN

Sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi ditemukan sebanyak 44 pasien dengan total 72 pasien LES yang terdata pada penelitian ini.

4.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Tabel 4.1 Karakteristik sampel penelitian

Karakteristik	n	%
Umur		
• 16-25 tahun	17	38.6
• 26-35 tahun	10	22.7
• 36-45 tahun	9	20.5
• 46-55 tahun	8	18.2
Jenis Kelamin		
• Laki-laki	5	11.4
• Perempuan	39	88.6

Rentang usia yang paling banyak ditemukan pada pasien LES yaitu usia 16-25 tahun sebanyak 17 pasien (38.6%). Sedangkan jenis kelamin yang paling banyak ditemukan pada pasien LES yaitu perempuan, sebanyak 39 orang (88.6%).

4.2 Prevalensi Anemia Hemolitik pada Pasien LES di RSUP. Dr. M. Djamil

Prevalensi anemia hemolitik pada pasien LES di RSUP Dr. M. Djamil periode Januari 2017 - Desember 2017 dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 4.2 Prevalensi anemia hemolitik pada pasien LES.

Anemia Hemolitik	n	%
Ada anemia hemolitik	6	13.6
Tidak ada anemia hemolitik	38	86.4
Total	44	100

Prevalensi anemia hemolitik pada pasien LES ditemukan sebanyak 6 orang (13.6%), sedangkan pasien LES yang tidak memiliki kelainan anemia hemolitik ditemukan sebanyak 38 orang (86.4%).

4.3 Prevalensi Leukopenia pada Pasien LES di RSUP Dr. M. Djamil

Prevalensi leukopenia pada pasien LES di RSUP Dr. M. Djamil periode Januari 2017 - Desember 2017 dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 4.3 Prevalensi leukopenia pada pasien LES.

Leukopenia	n	%
Ada leukopenia	12	27.3
Tidak ada leukopenia	32	72.7
Total	44	100

Prevalensi leukopenia pada pasien LES ditemukan sebanyak 12 orang (27.3%), sedangkan pasien LES yang tidak memiliki kelainan leukopenia ditemukan sebanyak 32 (72.7%). Netropenia ditemukan sebanyak 4 orang (33.3%) dari 12 orang yang mengalami leukopenia.

4.4 Prevalensi Limfopenia pada Pasien LES di RSUP. Dr. M. Djamil

Prevalensi limfopenia pada pasien LES di RSUP Dr. M. Djamil periode Januari 2017 - Desember 2017 dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 4.4 Prevalensi limfopenia pada pasien LES.

Limfopenia	n	%
Ada limfopenia	8	18.2
Tidak ada limfopenia	36	81.8
Total	44	100

Prevalensi limfopenia pada pasien LES ditemukan sebanyak 8 orang (18.2%), sedangkan pasien LES yang tidak memiliki kelainan limfopenia ditemukan sebanyak 36 orang (81.8%).

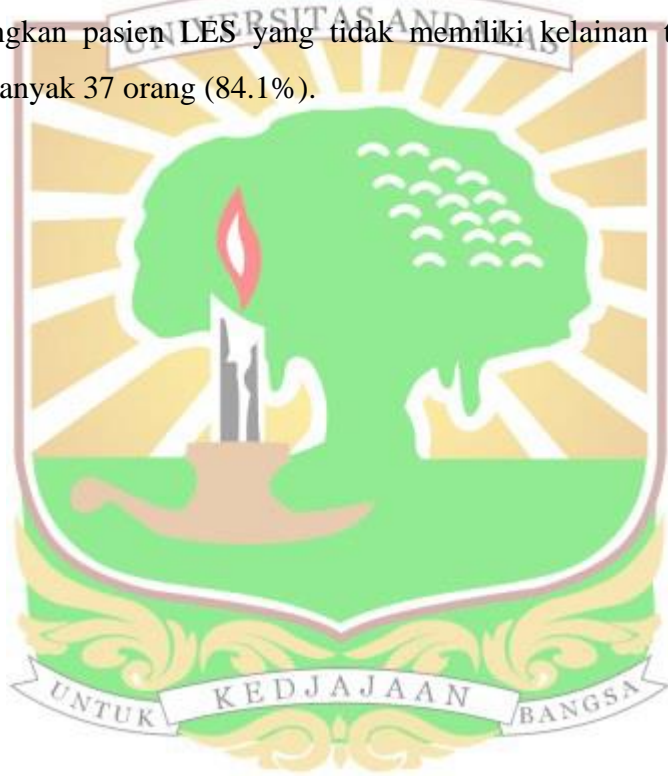
4.1 Prevalensi Trombositopenia pada Pasien LES di RSUP Dr. M. Djamil

Prevalensi trombositopenia pada pasien LES di RSUP Dr. M. Djamil periode Januari 2017 - Desember 2017 dapat dilihat pada tabel dibawah ini.

Tabel 4.5 Prevalensi trombositopenia pada pasien LES.

Trombositopenia	n	%
Ada trombositopenia	7	15.9
Tidak ada trombositopenia	37	84.1
Total	44	100

Prevalensi trombositopenia pada pasien LES ditemukan sebanyak 7 orang (15.9%) sedangkan pasien LES yang tidak memiliki kelainan trombositopenia ditemukan sebanyak 37 orang (84.1%).



BAB 5

PEMBAHASAN

Penelitian mengenai prevalensi kelainan hematologi pada pasien LES di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode 1 Januari - 31 Desember 2017 ditemukan sebanyak 44 pasien mengalami kelainan hematologi. Penelitian ini didapatkan anemia hemolitik sebanyak 6 orang (13.6%), leukopenia sebanyak 12 orang (27.3%), limfopenia sebanyak 8 orang (18.2%) dan trombositopenia sebanyak 7 orang (15.9%).

5.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Rentang usia pasien LES pada penelitian ini adalah 16-25 tahun sebanyak 17 orang (38.6%). Jenis kelamin perempuan ditemukan lebih sering mengalami LES dibandingkan laki-laki, dengan persentase perempuan sebesar 88.6% dan laki-laki sebesar 11.4%. Penelitian Yanin menyebutkan bahwa LES lebih sering terjadi pada perempuan pada saat usia produktif yaitu rentang 16-55 tahun.⁽⁴⁷⁾ Hal ini sejalan dengan teori yang menyebutkan onset penyakit pada pasien LES berada diantara usia 16-55 tahun dengan persentase sebesar 65%,⁽¹⁹⁾ frekuensi perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki berkisar antara 6-10 : 1. Hal ini disebabkan oleh faktor hormon estrogen dan prolaktin.⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾

5.2 Prevalensi Anemia Hemolitik pada Pasien LES

Penelitian ini mencatat sebanyak 6 pasien (13,6%) dari 44 sampel yang diteliti mengalami anemia hemolitik. Penelitian Thelma et al menyebutkan persentase kelainan anemia hemolitik pasien LES berkisar 5%-19%.⁽⁴⁸⁾ Persentase kelainan anemia hemolitik merupakan yang paling sedikit dibandingkan kelainan hematologi lain pada penelitian LES ini dengan sampel usia produktif. Penelitian yang dilakukan Thelma et al menyebutkan prevalensi anemia hemolitik yang sedikit berkaitan dengan antibodi *anticardiolipin* IgG dan IgM. Antibodi ini dipercaya sebagai penyebab hemolisis dan memiliki peran dalam patogenesis anemia hemolitik pada pasien LES.⁽¹⁵⁾ Penelitian yang dilakukan oleh Schur et al mengatakan bahwa kehadiran anemia hemolitik memiliki dampak terhadap manifestasi dari tingkat keparahan penyakit, seperti penyakit ginjal, kejang dan serositis.⁽⁵⁰⁾

Anemia hemolitik yang terjadi pada pasien LES disebabkan karena adanya penghancuran eritrosit yang diperantarai oleh antibodi baik melalui mekanisme *complement-dependent* atau *complement-independent*. Retikulositosis merupakan tanda khas dari anemia hemolitik, yaitu ditemukan sel-sel eritrosit muda / imatur di sirkulasi darah.⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾

5.3 Prevalensi Leukopenia pada Pasien LES

Leukopenia adalah suatu keadaan jumlah sel darah putih $<4000/\text{mm}^3$. Penelitian ini mencatat sebanyak 12 pasien (27.3%) mengalami leukopenia. Penelitian Carli et al dan Fozya et al menyebutkan prevalensi leukopenia sekitar 20-82%.⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾ Penelitian Micheal et al pada 111 pasien dengan LES yang dirawat dirumah sakit, ditemukan sekitar 66 pasien (60%) dengan jumlah sel darah putih $<4000/\text{mm}^3$.⁽⁴¹⁾ Prevalensi leukopenia yang tinggi berhubungan dengan aktivitas penyakit dan karakteristik penyakit klinis seperti keterlibatan neurologis.⁽⁵²⁾ Penelitian Carli et al menemukan selama dalam perjalanan penyakit, leukopenia terjadi pada 41% pasien.⁽⁵¹⁾

Penelitian ini juga mencatat dari 12 pasien leukopenia didapatkan 4 orang mengalami neutropenia. Rustagi et al dalam sebuah studi dari 18 pasien dengan LES, menyatakan aktivasi komplemen antineutrofil autoantibodi IgG ditemukan pada LES dan keadaan tersebut berkaitan dengan neutropenia. IgG yang mengikat neutrofil 2-3 kali lebih tinggi pada pasien LES.⁽⁴¹⁾ Defisiensi neutrofil pada leukopenia lebih sering terjadi dibandingkan sel darah putih jenis granulosit lainnya. Hal ini dipengaruhi oleh infeksi yang parah dan efek samping dari obat, seperti statin, antibiotik dan *angiotensin-converting enzyme* (ACE) inhibitor dan kortikosteroid. Tingkat keparahan neutropenia pada LES merupakan akibat responsif dari kortikosteroid.⁽⁴¹⁾

Penelitian Matsuyama et al terkait keterlibatan *tumor necrosis factor* (TNF) – *related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL) dalam neutropenia pada LES. Hasil penelitian itu mencatat 15 dari 28 pasien memiliki tingkat serum TRAIL lebih tinggi pada pasien dengan LES dan neutropenia dibandingkan dengan pasien LES tanpa neutropenia dan pasien sehat.⁽⁴¹⁾ Kurien et al mempelajari keterkaitan antibodi anti-Ro (*Sjogren's syndrome-related antigen A* (SSA)) pada 72 pasien, menemukan pasien LES dengan autoantibodi anti-Ro memiliki jumlah neutrofil

lebih rendah dibandingkan dengan pasien LES tanpa anti-Ro. Data tersebut menunjukkan bahwa anti-Ro adalah *cross-reactive* dengan protein 64 kD pada permukaan sel neutrofil dan dapat memfasilitasi neutropenia pada pasien LES.⁽⁴¹⁾⁽¹⁴⁾

5.4 Prevalensi Limfopenia pada Pasien LES

Limfopenia adalah suatu keadaan jumlah limfosit $<1500/\text{mm}^3$. Pada penelitian ini ditemukan 8 pasien (18.2%) mengalami limfopenia. Penelitian Carli et al menyebutkan prevalensi limfopenia sekitar 15-82%.⁽⁵¹⁾ Limfopenia merupakan salah satu kelainan hematologi yang sering ditemukan pada pasien LES.⁽⁵³⁾ Penelitian Chun et al menyebutkan bahwa *Antilymphocyte Antibodies* (ALA) memiliki hubungan yang sangat erat dengan kejadian limfopenia. ALA tercatat hadir pada setengah lebih pasien LES dengan limfopenia. Pasien dengan ALA 90% mengalami limfopenia.⁽⁵⁴⁾

Penelitian Momtaz et al menyebutkan keterlibatan ginjal ditemukan secara signifikan memiliki keterkaitan dengan limfopenia. Keterlibatan ginjal ini menjadi salah satu prediktor paling penting pada morbiditas dan mortalitas.⁽⁵⁵⁾ Hal ini didukung dengan penelitian Thelma et al bahwa limfopenia memiliki keterkaitan dengan glomerulonefritis, trombositopenia, anti-RNP, anti-SM, APS, lupus anticoagulant dan leukopenia.⁽⁴⁸⁾ Penelitian yang dilakukan Yu et al menemukan bahwa limfopenia memiliki hubungan yang signifikan dengan terapi metil prednisolon yang digunakan pada saat LES berkembang ditubuh pasien.⁽⁵⁴⁾

5.1 Prevalensi Trombositopenia pada Pasien LES

Kelainan hematologi berikutnya yaitu trombositopenia. Trombositopenia adalah suatu keadaan jumlah trombosit $<150.000/\text{mm}^3$. Pada penelitian ini, sebanyak 7 pasien (15,9%) mengalami trombositopenia. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan prevalensi trombositopenia berkisar 10%-40%.⁽¹⁴⁾⁽³⁸⁾ Penelitian yang dilakukan oleh Jung et al menyebutkan trombositopenia berkaitan dengan prognosis dan survival rate. Menurut ini berkaitan dengan ditemukan hasil bahwa anemia hemolitik lebih sering ditemukan pada trombosit dengan jumlah kurang dari 50.000/ml. Pada jumlah platelet antara rentang 20.000-50.000/ml, ternyata lebih tinggi ditemukan antibodi dsDNA dan jumlah komplemen yang lebih rendah.⁽⁵⁶⁾

BAB 6

PENUTUP

6.1 Kesimpulan

Penelitian yang dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode 1 Januari - 31 Desember 2017 dapat disimpulkan bahwa:

1. Prevalensi anemia hemolitik pada pasien LES di RSUP Dr. M. Djamil ditemukan sebesar 13.6%.
2. Prevalensi leukopenia pada pasien LES di RSUP Dr. M. Djamil ditemukan sebesar 27.3%.
3. Prevalensi limfopenia pada pasien LES di RSUP Dr. M. Djamil ditemukan sebesar 18.2%.
4. Prevalensi trombositopenia pada pasien LES di RSUP Dr. M. Djamil ditemukan sebesar 15.9%.

6.2 Saran

Saran penulis berdasarkan hasil penelitian ini yaitu:

1. Memberikan informasi mengenai prevalensi kelainan hematologi pasien LES pada praktisi kesehatan sehingga perlu memperhatikan terkait pemeriksaan laboratorium pada pasien LES.
2. Perlu dilakukan penelitian yang lebih lanjut terkait kelainan hematologi pada pasien LES atau menambah variabel lain yang mungkin memiliki pengaruh terhadap sampel penelitian.

