

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) adalah penyakit autoimun yang sangat kompleks yang ditandai dengan adanya autoantibodi terhadap sel dan melibatkan banyak sistem organ dalam tubuh. Peran respon imun yang memicu timbulnya manifestasi klinis pada LES belum diketahui secara pasti. Beberapa autoantibodi terhadap komponen sel terutama asam nukleat dan protein nukleus dapat mengenai banyak organ tubuh dengan tampilan klinis yang sangat beragam.^{1,2}

Etiopatogenesis LES diduga melibatkan interaksi yang kompleks antara variasi genetik dan faktor lingkungan. Faktor genetik diduga berperan penting dalam predisposisi penyakit ini. Interaksi antara seks, status hormonal dan aksis hipotalamus hipofise adrenal memengaruhi terjadinya LES. Gangguan apoptosis sel-sel dan kompleks imun merupakan kontributor yang penting dalam perkembangan penyakit ini. Hilangnya toleransi imun meningkatnya beban antigenik, peran sel T yang berlebihan, gangguan supresi sel B dan gangguan peralihan respon imun dari *T helper 1* (Th1) ke Th2 yang menyebabkan hiperaktivitas sel B memproduksi autoantibodi patogenik. Respon imun yang terpapar faktor eksternal atau lingkungan seperti radiasi ultraviolet dan infeksi virus dalam periode yang cukup lama dapat menyebabkan disregulasi sistem imun.¹

The Lupus Foundation of America memperkirakan sekitar 1,5 juta kasus terjadi di Amerika dan setidaknya terjadi 5 juta kasus di dunia. Setiap tahun diperkirakan terjadi sekitar 16 ribu kasus baru LES. Penelitian yang dilakukan oleh Izmirly (2021) didapatkan bahwa kejadian LES adalah 72,8 per 10000 orang per

tahun. Studi oleh Barber (2021) memkirakan jumlah kasus LES di Amerika Utara berkisar antara 48-366,6 per 10000 orang, di Eropa bervariasi antara 29- 210 per 10000 orang, di Inggris yaitu 97 per 10000 orang dan di Yunani yaitu 123 per 10000 orang. Prevalensi LES di Asia menurut Tanaka (2022) berkisar antara 3,7-127 per 10000 orang. Prevalensi LES di Cina sebanyak 10-70 per 10000 orang, di Hong Kong sebanyak 58,8 per 10000 orang, di Korea sebanyak 18,8-21,7 per 10000 orang dan di Jepang yaitu 3,7-37,7 per 10000 orang. Menurut Leong (2021), prevalensi LES di Taiwan pada orang berusia 10-79 tahun meningkat dari tahun ke tahun dengan prevalensi keseluruhan berkisar antara 4,77-8,11 per 10000 penduduk.^{2,3,4,5}

Studi Hamijoyo (2019) menyatakan bahwa prevalensi LES di Indonesia adalah 0,5% dari total populasi dengan peningkatan jumlah kejadian setiap tahunnya dan lebih sering pada wanita usia 15-44 tahun. Penelitian dari tahun 2008 hingga 2017, menunjukkan 95,6% dari 813 pasien LES adalah perempuan, dan terdapat angka kematian 8,1%. Data poliklinik di beberapa rumah sakit di Indonesia menunjukkan adanya peningkatan kunjungan pasien LES yaitu 17,9-27,2% (2015), 18,7-31,5% (2016) dan 30,3-58% (2017). Rasio pasien perempuan dan laki-laki adalah 15-22:1. Awitan gejala dan tanda LES umumnya muncul pada usia 9-58 tahun dengan rentang usia tertinggi 21-30 tahun.^{6,7,8}

Pengelolaan pasien LES memerlukan pendekatan holistik yang meliputi edukasi program rehabilitasi dan medikamentosa. Target pengelolaan LES adalah mencapai remisi dan mencegah kekambuhan. Jika remisi tidak dapat dicapai maka target pengelolaan adalah mencapai *Lupus Low Disease Activity State* (LLDAS) pada seluruh sistem organ, menghambat komorbiditas, menghindari atau

mengurangi risiko toksisitas obat dan menjaga kualitas hidup agar menjadi tetap optimal.⁷

Penatalaksanaan medikamentosa LES adalah berdasarkan derajat aktivitas penyakit yang dinilai dengan *Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (MEX SLEDAI) adalah sistem skor yang merangkum manifestasi klinis LES non renal sedangkan derajat aktivitas LES renal dipisah dalam klasifikasi nefritis lupus. Penyakit LES derajat ringan yaitu MEX-SLEDAI 2-5, LES derajat sedang yaitu MEX-SLEDAI 6-9, dan derajat berat yaitu MEX- SLEDAI 10-13. Jenis obat yang digunakan pada LES terdiri dari kortikosteroid, antimalaria, dan obat-obatan, dosis dan pilihan obatnya berdasarkan derajat aktivitas LES.⁷

Derajat aktivitas penyakit merupakan salah satu faktor penting yang berhubungan dengan mortalitas pada LES. Penelitian Nacach et al. (2007) menunjukkan bahwa pasien LES dengan skor SLEDAI yang tinggi memiliki risiko kematian yang meningkat secara progresif. Pasien dengan skor SLEDAI 1-5 memiliki peningkatan risiko kematian 1,2 kali lipat, skor 6-10 meningkat 2,3 kali lipat, skor 11-19 meningkat 4,7 kali lipat, dan skor ≥ 20 memiliki risiko kematian 14,1 kali lipat. Hal ini menunjukkan hubungan antara aktivitas penyakit dengan mortalitas.^{30, 31}

Penyakit LES menjadi salah satu penyebab utama kematian pada wanita muda. Dalam penelitian di Amerika Serikat didapatkan bahwa penyebab kematian wanita dengan LES adalah 2,6 kali lipat lebih tinggi daripada populasi umum yang diakibatkan oleh penyakit kardiovaskular, infeksi dan penyakit ginjal.⁹

Penyebab kematian pasien LES pada umumnya melibatkan manifestasi penyakit yang berat dan sulit diobati seperti infeksi, *cardiovaskular disease* (CVD) dan keganasan. Infeksi merupakan penyebab kematian terbanyak baik di negara berpendapatan tinggi (15,1%) maupun di negara berpendapatan rendah atau menengah (37,5%) dan perkiraan kelangsungan hidup 10 tahun pada pasien LES dewasa adalah 89% dan 85%. Studi Zen tahun 2023 melaporkan bahwa CVD sebagai penyebab kematian terbanyak di antara pasien LES di negara-negara barat yakni 27–52% dari total kematian, sedangkan infeksi berperan pada 15–43% total kematian dan keganasan berperan pada 13–33% dari total kematian. Etnisitas, faktor sosial ekonomi, pendidikan dan hambatan dalam akses ke perawatan kesehatan dengan diagnosis yang terlambat merupakan faktor risiko yang memengaruhi mortalitas dan hasil penyakit pada pasien LES.¹⁰

Penelitian Hamijoyo et al. (2019) di Indonesia mendapatkan bahwa infeksi merupakan penyebab kematian paling umum (36,4%) dan 41,7% diantaranya sedang menjalani pengobatan immunosupresif. Lorenzo-Vizcaya dan Isenberg (2021) juga mengidentifikasi bahwa penyebab kematian paling umum adalah infeksi (31,7%). Infeksi umum terjadi pada pasien LES, terutama dari bakteri berkapsulasi. Organisme yang biasanya ditemui adalah agen penyebab paling umum dapat berupa infeksi bakteri, mikobakteri, protozoa, jamur, dan virus yang bersifat oportunistik. Pneumonia yang disebabkan oleh *Streptococcus pneumoniae* sering terjadi pada lupus dan terkait dengan mortalitas yang lebih tinggi.^{8,41}

Manifestasi klinis LES yang berhubungan dengan mortalitas sangat beragam. Gangguan neuropsikiatri ditemukan pada 15-50% pasien LES berupa korea, disfungsi kognitif, kejang, neuropati perifer, nyeri kepala, psikosis.

Hamijoyo et al. (2019) melaporkan 7,6% kematian disebabkan oleh NPSLE. Zhang et al. (2022) dalam studi multisenter pada 169 pasien menemukan gangguan neuropsikiatrik sebagai prediktor penting mortalitas.^{8,50,51}

Keterlibatan ginjal berupa nefritis lupus juga merupakan manifestasi dengan implikasi prognostik signifikan. Nefritis lupus ditemukan pada 50% pasien LES dapat berupa proteinuria, hematuria, sindroma nefrotik hingga gagal ginjal. Doria et al. (2006) melaporkan gagal ginjal tahap akhir sebagai salah satu penyebab kematian langsung pada pasien LES. Studi Morales et al. (2021) menunjukkan proteinuria >0,5g/hari meningkatkan risiko ESRD 3,8 kali dan mortalitas 2,2 kali.^{9,23,65}

Manifestasi hematologi seperti anemia, leukopenia, dan trombositopenia juga berhubungan dengan mortalitas. Anemia penyakit kronik ditemukan pada 37% pasien, anemia hemolitik autoimun pada 5-14% pasien, leukopenia pada 60% pasien, limfopenia 75% pasien. Velo-García et al. (2016) menemukan bahwa anemia berat (Hb <8 g/dL) meningkatkan risiko mortalitas 3,2 kali lipat. Jung et al. (2016) menunjukkan severe thrombocytopenia (<50,000/ μ L) meningkatkan mortalitas 3,1 kali.^{9,73,108}

Komorbiditas pada pasien LES juga berperan penting terhadap mortalitas. Penelitian Gergianaki et al. (2021) menemukan prevalensi komorbiditas yang tinggi pada pasien LES termasuk gangguan tiroid (45,6%), gangguan metabolik (hipertensi 24,6%, dislipidemia 33,3%, obesitas 35,3%), osteoporosis (22,3%), dan penyakit kardiovaskular (20,8%). Penelitian Alian et al. (2019) menggunakan Charlson Comorbidity Index menunjukkan skor CCI rata-rata 1,9 dengan mortalitas

7,9%. Johnson et al. menunjukkan setiap unit peningkatan CCI meningkatkan

hazard mortalitas 1,57 kali.^{27, 39, 71}

Kematian akibat berbagai sebab meningkat sebanyak 2,6 kali lipat pada pasien dengan LES dibandingkan dengan populasi umum. Risiko kematian tinggi pada pasien yang lebih muda yakni sebesar 5,5 kali lipat pada pasien yang berusia

44 tahun atau kurang. Hasil penelitian ini menilai pentingnya diagnosis dan pengobatan dini pada LES, serta pentingnya implementasi strategi pencegahan seperti pemeriksaan komorbiditas dan pengobatan yang cepat terhadap penyakit kardiovaskular, kanker dan infeksi dengan harapan dapat mengurangi tingkat kematian. Perbedaan dalam tingkat mortalitas dan penyebab kematian dalam kelompok yang berbeda dapat dipengaruhi oleh karakteristik populasi, termasuk etnis, keterlibatan ginjal, komorbiditas, faktor sosioekonomi termasuk jenis layanan kesehatan, akses ke perawatan, dan ketersediaan obat.¹⁰

Penelitian Doria et al. (2006) mendapatkan tingkat kelangsungan hidup secara signifikan lebih rendah ($P < 0,03$) pada pria dibandingkan dengan wanita. Jenis kelamin pria terkait dengan mortalitas yang lebih tinggi. Dorner et al. (2019) menyatakan bahwa keturunan, ras, dan etnis memiliki dampak besar pada manifestasi dan tingkat keparahan LES dengan insiden dan prevalensi lebih tinggi pada pasien kulit hitam, Asia, dan Hispanik.^{1, 23}

Penelitian yang telah dilakukan diberbagai negara telah menemukan faktor yang memengaruhi tingkat keparahan dan mortalitas penyakit LES dengan variabel yang berbeda-beda, namun masih berupa penelitian yang terbatas pada negara yang melakukan penelitian tersebut, sehingga masih dibutuhkan sumbangan penelitian dari negara lainnya dengan keragaman populasi yang berbeda. Mengetahui faktor

yang dominan yang dapat memengaruhi mortalitas dapat memprediksi kemungkinan hasil klinis yang merugikan bisa membantu dokter dalam penilaian klinis, membantu memutuskan apakah pasien harus segera dirujuk dan mendukung pengambilan keputusan manajemen klinis.

Penelitian tentang faktor yang berhubungan dengan mortalitas pada pasien LES ini memiliki urgensi yang besar karena dengan mengetahui faktor yang berpengaruh dan faktor yang paling dominan yang berperan pada mortalitas pasien LES maka dapat membantu klinisi untuk mengurangi angka kematian dengan melakukan intervensi yang lebih tepat sasaran dengan cara mengidentifikasi individu atau kelompok yang paling berisiko mengalami kematian akibat penyakit ini sehingga, pada kelompok tersebut dapat dilakukan tindakan pencegahan atau pengobatan yang lebih efektif sehingga sumber daya medis dan keuangan dapat dialokasikan lebih efektif untuk mencegah perburukan dan pengobatan yang lebih efektif, ini sangat penting di negara-negara dengan sumber daya terbatas.

Mengetahui faktor yang mempengaruhi mortalitas memungkinkan pengembangan strategi pengobatan yang lebih efektif, termasuk personalisasi terapi berdasarkan profil risiko pasien, yang dapat meningkatkan hasil pengobatan dan menurunkan tingkat kematian. Hasil penelitian ini sangat penting bagi pengambil kebijakan dalam merancang program kesehatan masyarakat yang bertujuan untuk mengurangi angka kematian, seperti meningkatkan kesadaran untuk skrining lebih dini, dan akses yang lebih baik ke perawatan kesehatan.

Penelitian tentang faktor-faktor yang berhubungan dengan mortalitas juga memberikan wawasan penting untuk perencanaan kesehatan jangka panjang termasuk penanganan penyakit kronis yang memiliki dampak besar pada mortalitas

dan morbiditas. Data ini bisa digunakan untuk merancang strategi untuk menangani penyakit LES yang dapat menyebabkan peningkatan mortalitas dan morbiditas di masa depan. Hasil penelitian dapat digunakan untuk mengedukasi masyarakat terutama penderita LES tentang pentingnya mengenali dan menghindari faktor-faktor yang dapat meningkatkan risiko kematian.

Penelitian tentang faktor yang berhubungan dengan kematian pada pasien LES di Indonesia masih terbatas, studi mendalam yang fokus pada populasi tertentu di Indonesia masih jarang ditemukan. Rumah Sakit Dr. M Djamil merupakan salah satu pusat pelayanan kesehatan yang melakukan perawatan pasien LES, belum pernah meneliti faktor yang berhubungan dengan mortalitas pada populasinya. Pentingnya penelitian tentang faktor yang berhubungan dengan mortalitas ini tidak hanya terletak pada upaya menyelamatkan nyawa, tetapi juga dalam meningkatkan kualitas hidup, mengurangi beban sistem kesehatan, dan meningkatkan kesadaran masyarakat dalam menghadapi tantangan penyakit LES yang dideritanya.

Berdasarkan latar belakang diatas maka dilakukanlah penelitian yang berjudul “Faktor yang berhubungan dengan mortalitas pada pasien lupus eritematosus sistemik di Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang”, penelitian ini dilakukan dengan mengumpulkan data yang berasal dari rekam medis pasien LES di RS Dr. M. Djamil, sebuah fasilitas kesehatan yang terletak di Sumatera Barat, Indonesia. Penelitian ini meneliti faktor yang berhubungan terhadap mortalitas pasien LES dari variabel demografis, klinis, komorbid, pemeriksaan fisik dan laboratorium. Penelitian ini juga bertujuan mengetahui faktor yang paling dominan yang mempengaruhi mortalitas pada pasien LES yang dirawat maka, upaya preventif dan kuratif dapat dilakukan untuk mencegah *outcome* buruk yang tidak

diharapkan pada pasien LES khususnya di RSUP Dr. M. Djamil dan di Indonesia secara umumnya.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah faktor yang berhubungan dengan mortalitas dan faktor paling dominan diantara berbagai faktor yang berhubungan dengan mortalitas pada pasien lupus eritematosus sistemik yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mendapatkan faktor yang berhubungan dengan mortalitas dan faktor paling dominan diantara berbagai faktor yang berhubungan dengan mortalitas pada pasien lupus eritematosus sistemik yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui proporsi mortalitas pasien lupus eritematosus sistemik (LES) yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang selama periode Januari 2020 hingga Desember 2023
- b. Mengetahui karakteristik pasien lupus eritematosus sistemik di RSUP DR. M. Djamil Padang periode Januari 2020 s.d Desember 2023
- c. Mengetahui hubungan umur, jenis kelamin, tingkat kesadaran, proteinuria, derajat aktivitas penyakit LES, artritis, anemia, leukopenia, trombositopenia, keberadaan ANA-IF, profil ANA, serositis, gangguan neurologi, komorbid, nefritis lupus, penyakit kardiovaskuler, penyakit keganasan, infeksi, perdarahan gastrointestinal sebagai faktor yang memengaruhi mortalitas pasien lupus eritematosus sistemik yang di rawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.



- d. Mendapatkan faktor paling dominan yang berhubungan dengan mortalitas pada pasien lupus eritematosus sistemik yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.4 Manfaat Penelitian

- 1.4.1 Mendapatkan informasi tentang faktor yang berhubungan dengan mortalitas dan faktor paling dominan diantara berbagai faktor yang berhubungan dengan mortalitas pada pasien lupus eritematosus sistemik yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang sehingga dapat menjadi sumber informasi untuk penelitian selanjutnya.
- 1.4.2 Menjadi pengetahuan bagi klinisi tentang faktor yang berhubungan dengan mortalitas dan faktor paling dominan diantara berbagai faktor yang berhubungan dengan mortalitas pada pasien lupus eritematosus sistemik yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang dalam praktek klinis sehingga membantu dalam mengambil keputusan dan mencegah pasien jatuh ke kondisi kritis serta mengurangi mortalitas akibat lupus Eritematosus Sistemik.
- 1.4.3 Penelitian ini diharapkan dapat memperkaya kepustakaan terkait faktor yang berhubungan dengan mortalitas dan faktor paling dominan diantara berbagai faktor yang berhubungan dengan mortalitas pada pasien lupus eritematosus sistemik di Indonesia.