

# Penatalaksanaan LES pada Berbagai Target Organ

Nanang Sukmana

*Subbagian Alergi-Imunologi Klinik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

## PENDAHULUAN

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah penyakit autoimun yang melibatkan berbagai organ dengan manifestasi klinis yang bervariasi dari yang ringan sampai berat<sup>1,2,3</sup>. Pada keadaan awal, sering sulit dikenal sebagai LES, karena manifestasinya sering tidak terjadi bersamaan. Sampai saat ini penyebab LES belum diketahui; ada dugaan faktor genetik, infeksi dan lingkungan ikut berperan pada patofisiologi LES.<sup>4,5,6,7</sup>

Prevalensi bervariasi di tiap negara. Di Indonesia sampai saat ini belum pernah dilaporkan. Pada dekade terakhir terlihat adanya kenaikan kasus yang berobat di RSCM Jakarta. Salah satu faktor adalah kewaspadaan dokter yang meningkat. Untuk ini perlu upaya penyebarluasan gambaran klinis kasus LES yang perlu diketahui sehingga diagnosis lebih dini dan pengobatan lebih adekuat. Baron dkk<sup>8</sup> melaporkan keterlibatan ginjal lebih sering ditemukan pada LES dengan *onset* usia kurang dari 18 tahun. Sedangkan pada penelitian Font dkk<sup>9</sup> lesi diskoid dan serositis lebih sering ditemukan sebagai manifestasi awal pasien LES laki-laki, sedangkan artritis lebih jarang. Samanta dkk<sup>10</sup> pada penelitian populasi Asia dan kulit putih di Inggris melaporkan kelainan ginjal lebih sering ditemukan di populasi Asia. Wanita lebih sering terkena dibanding laki-laki dan umumnya pada kelompok usia produktif.

## PATOGENESIS LES

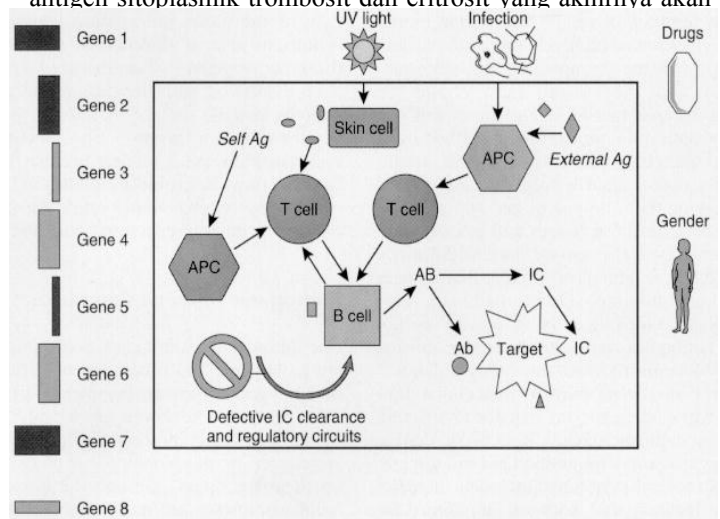
Kelainan sistem imun pada LES ditandai dengan berbagai faktor dan lingkungan yang mampu mengubah sistem imun tersebut yang mungkin sudah didasari kelainan genetik, seperti terlihat pada **gambar 1**.

Antigen dari luar yang akan diproses oleh makrofag (APC) akan menyebabkan berbagai keadaan seperti: apoptosis, aktivasi atau kematian sel tubuh, sedangkan beberapa antigen di tubuh tidak dikenal (selanjutnya disebut *Self Antigen*) contoh nucleosomes, U1RP dan Ro/SS-A. Antigen tersebut akan diproses seperti umumnya antigen lain oleh APC dan sel B. Peptida ini akan menstimulasi sel T dan akan diikat oleh B

pada reseptornya untuk selanjutnya menghasilkan suatu antibodi yang merugikan tubuh. Antibodi yang dibentuk oleh peptida ini dan antibodi yang dibentuk oleh antigen eksternal akan merusak organ target (glomerulus, sel endotel dan trombosit). Di sisi lain antibodi juga dapat berikatan dengan antigennya untuk membentuk kompleks imun (IC) yang dapat merusak berbagai organ tubuh bila terjadi endapan.

Aktivasi sel T dan sel B tersebut sebetulnya akan dikontrol oleh gen-gen yang berbeda, yang mungkin dapat direspon tubuh dengan cara pembersihan antigen atau kompleks imun di dalam sirkulasi.

Perubahan abnormal di dalam sistem imun tersebut dapat mempresentasikan protein RNA, DNA dan phospholipid ke dalam sistem imun tubuh. Beberapa autoantibodi dapat meliputi trombosit dan eritrosit karena antibodi tersebut dapat berikatan dengan glycoprotein II dan III di dinding trombosit dan eritrosit. Di sisi lain antibodi juga dapat bereaksi dengan antigen sitoplasmik trombosit dan eritrosit yang akhirnya akan



**Gambar 1. Patogenesis LES**

Peningkatan kompleks imun di sirkulasi sering ditemukan

pada penderita LES dan keadaan ini sering menimbulkan kerusakan jaringan bila terjadi pengendapan. Komplek imun tersebut dapat juga berkaitan dengan komplemen yang akhirnya berkaitan dengan reseptor C3b di sel darah merah yang akan menimbulkan hemolisis. Bila komplek imun melalui hepar maka akan dieliminasi dengan cara mengikat C3bR dan bila melalui limpa akan diikat oleh FcR. IgG. Ketidakmampuan kedua organ tersebut akan menimbulkan manifestasi klinik berupa hemolisis.

Deposit komplek imun sirkulasi (CIC) tidak sederhana karena melibatkan aktivasi berbagai komplemen, PMN dan berbagai mediator inflamasi lainnya yang timbul karena kerusakan/difungsi sel endotel pembuluh darah.

Berbagai keadaan sitokin yang terjadi pada LES ialah : penurunan jumlah IL-1 dan peningkatan IL-6, IL-4 dan IL-6. Ketidakseimbangan sitokin ini dapat meningkatkan aktivasi sel B untuk membentuk antibodi.

Berbagai keadaan sel T dan Sel B yang terjadi pada LES:

#### 1. Sel T

- Limfopenia
- Penurunan sel T supresor
- Peningkatan sel T helper
- Penurunan memori dan CD4
- Penurunan aktivasi sel T supresor
- Peningkatan aktivasi sel T helper

#### 2. Sel B

- Aktivasi dan poliklonal sel B
- Peningkatan terhadap respon sitokin

### PENATALAKSANAAN LES

Salah satu aspek penting pada penatalaksanaan LES ialah adanya beberapa perbedaan pendapat Hal ini muncul karena laporan beberapa sentra yang mengemukakan keberhasilan pengobatan dan sampai sekarang belum ada satu panduan umum penatalaksanaan/pengobatan LES yang dapat diterima semua pihak.<sup>6,7,11</sup> Keadaan ini sebetulnya dapat diatasi dengan dengan menentukan jenis LES dan derajat penyakitnya. Dengan makin berkembangnya beberapa pemeriksaan penunjang maka deteksi dini LES dapat dengan mudah dilakukan.<sup>8,11,12</sup>

Beberapa pertanyaan sebelum melakukan penatalaksanaan LES yaitu :<sup>6,10,11</sup>

1. Apakah pasien masuk kriteria ARA atau tidak.
2. Bila tidak, apakah pasien memenuhi kriteria biopsi. Dengan panduan biopsi apakah pasien termasuk LES atau diskoid lupus.
3. Apakah keluhan yang muncul merupakan bagian dari penyakit konektif lainnya.
4. Setelah mengetahui LES, pastikan organ sasaran yang terkena dan derajat sakitnya.
5. Adakah penyakit lain yang dapat terjadi bersamaan dengan LES. Bila ada tentukan apakah primer atau sekunder.
6. Upaya pengobatan ditujukan untuk meningkatkan kualitas hidup dengan mempertimbangkan untung-rugi dari suatu regimen pengobatan.

Dari hal-hal tersebut di atas kita dapat mulai penatalaksanaan LES dengan baik; beberapa keberhasilan pengobat-

an dapat dijadikan panduan penatalaksanaan sesuai dengan derajat dan target organ sasaran yang terkena. Mengingat pengobatan akan berlangsung lama bahkan dapat seumur hidup maka pemberian obat harus rasional, efek samping se-minimal mungkin, mempunyai efektifitas tinggi, obat mudah didapat dan murah<sup>11,13,14</sup>. Pada makalah ini akan dibahas penatalaksanaan Lupus eritematosus sistemik, yang terbagi dua kelompok yaitu :

1. Penatalaksanaan umum.
2. Pengobatan farmakologis.

### PENATALAKSANAAN UMUM

#### 1. Kelelahan

Hampir setengah penderita LES mengeluh kelelahan. Sebelumnya kita harus mengklarifikasi apakah kelelahan ini bagian dari derajat sakitnya atau karena penyakit lain yaitu: anemia, demam, infeksi, gangguan hormonal atau komplikasi pengobatan dan *emotional stress*. Gejala ini merupakan manifestasi yang berhubungan dengan disfungsi sitokin dalam proses inflamasi sehingga peningkatan keluhan dapat sebagai parameter aktivitas inflamasi. Upaya mengurangi kelelahan di samping pemberian obat ialah : cukup istirahat, batasi aktivitas dan mampu mengubah gaya hidup.<sup>3,15,16</sup>

#### 2. Merokok

Walaupun prevalensi LES lebih banyak pada wanita, cukup banyak wanita perokok. Kebiasaan merokok akan mengurangi oksigenisasi, memperberat fenomena Raynaud yang disebabkan penyempitan pembuluh darah akibat bahan yang terkandung pada sigaret/rokok.<sup>6,15,16</sup>

#### 3. Cuaca

Walaupun di Indonesia tidak ditemukan cuaca yang sangat berbeda dan hanya ada dua musim akan tetapi pada sebagian penderita LES khususnya dengan keluhan artritis sebaiknya menghindari perubahan cuaca karena akan mempengaruhi proses inflamasi<sup>15,16</sup>.

#### 4. Stres dan trauma fisik

Beberapa penelitian mengemukakan bahwa perubahan emosi dan trauma fisik dapat mempengaruhi sistem imun melalui : penurunan respon mitogen limfosit, menurunkan fungsi sitotoksik limfosit dan menaikkan aktivitas sel NK (*Natural Killer*).<sup>6,15,16</sup>

Keadan stres tidak selalu mempengaruhi aktivasi penyakit, sedangkan trauma fisik dilaporkan tidak berhubungan dengan aktivasi LES-nya. Umumnya beberapa peneliti sepakat bahwa stres dan trauma fisik sebaiknya dikurangi atau dihindari karena keadaan yang prima akan memperbaiki penyakitnya<sup>7,15</sup>.

#### 5. Diet

Tidak ada diet khusus yang diperlukan pasien LES, makanan yang berimbang dapat memperbaiki kondisi tubuh. Beberapa penelitian melaporkan bahwa minyak ikan (*fish oil*) yang mengandung *eicosapentanoic acid* dan *docosahexanoic acid* dapat menghambat agregasi trombosit, leukotrien dan 5-lipoxigenase di sel monosit dan polimorfonuklear. Sedangkan pada penderita dengan hiperkolesterol perlu pembatasan makanan agar kadar lipid kembali normal.<sup>6,7,15</sup>

#### 6. Sinar matahari (sinar ultra violet)

Seperti diketahui bahwa sinar ultra violet mempunyai tiga gelombang, dua dari tiga gelombang tersebut (320 dan 400 nm) berperan dalam proses fototoksik. Gelombang ini terpapar terutama pada pukul 10 pagi s/d pukul 3 sore, sehingga semua pasien LES dianjurkan untuk menghindari paparan sinar matahari pada waktu-waktu tersebut.<sup>4,7,15</sup>

### 7. Kontrasepsi oral

Secara teoritis semua obat yang mengandung estrogen tinggi akan memperberat LES, akan tetapi bila kadarnya rendah tidak akan membahayakan penyakitnya. Pada penderita LES yang mengeluh sakit kepala atau tromboflebitis jangan menggunakan obat yang mengandung estrogen.<sup>4,6,7,15</sup>

## PENGobatan FARMAKOLOGIS

### 1. Steroid sistemik

Yang paling penting pada pengobatan LES adalah pertimbangan untuk memilih regimen pengobatan karena pengobatan akan berlangsung lama, dengan berbagai efek samping yang akan terjadi.<sup>6,12,15,16,17</sup>

LES dibagi dua kelompok besar (Dubois)<sup>16,17</sup> yaitu :

#### a. Kelompok ringan

Termasuk pada kelompok ini ialah :demam, artritis, perikarditis ringan, efusi pleura/perikard ringan, kelelahan dan sakit kepala.

#### b. Kelompok berat

Termasuk pada kelompok ini ialah : efusi pleura dan perikard masif, penyakit ginjal, anemia hemolitik, trombositopenia, lupus serebral, vaskulitis akut, miokarditis, lupus pneumonitis dan perdarahan paru.

Keuntungan pembagian ini ialah untuk menentukan dosis steroid atau obat lainnya.

### 2. Panduan umum derajat LES ringan<sup>15,16,17</sup>

- Aspirin dan obat antiinflamasi non steroid merupakan pilihan utama.
- Dosis disesuaikan dengan derajat penyakitnya.
- Penambahan obat anti malaria hanya dikhususkan bila ada *skin rash* dan lesi di mukosa membran.
- Bila pengobatan di atas gagal, dapat ditambah prednison 2,5 mg-5 mg/hari, dapat dinaikkan secara bertahap 20% tiap 1-2 minggu, sesuai kebutuhan.

### 3. Panduan umum derajat LES berat<sup>4,6,13,15,16,17</sup>

- Pemberian steroid sistemik merupakan pilihan pertama.
- Obat anti inflamasi non steroid dan anti malaria tidak diberikan.
- Pemberian prednison dan lama pemberian disesuaikan dengan kelainan organ sasaran yang terkena.

## Pengobatan pada kasus-kasus khusus

### 1. Anemia hemolitik autoimun.<sup>1,4,15,18</sup>

Prednison : 60-80 mg/hari (1-1,5 mg/kgbb/hari)

Bila dalam beberapa hari sampai 1 minggu belum ada perbaikan maka dosis dapat ditingkatkan sampai 100 mg-120 mg/hari. Umumnya respon penuh akan dicapai dalam 8-12 minggu.

### 2. Trombositopenia otoimun.<sup>6,15,18</sup>

Prednison : 60-80 mg/hari (1-1,5 mg/kgbb./hari).

Bila tidak ada respon dalam 4 minggu ditambahkan Imunoglobulin intravena (IVIG) 0,4 mg/kgbb./hari selama 5 hari berturut-turut.

### 3. Vaskulis sistemik akut.<sup>4,15,18</sup>

Prednison : 60-100 mg/hari, umumnya respon akan terlihat dalam beberapa hari; kecuali pada kasus dengan komplikasi gangren di tungkai, respon terlihat dalam beberapa minggu. Pada keadaan akut diberikan steroid parenteral.

### 4. Perikarditis<sup>1,15,18</sup>

- *Ringan* : obat anti inflamasi non steroid atau anti malaria.

Bila dengan obat ini tidak efektif dapat diberi prednison 20-40 mg/hari.

- *Berat* : prednison 1 mg /kgbb./hari.

### 5. Miokarditis<sup>15,18</sup>

Prednison 1 mg/kgbb/hari; bila tidak efektif dapat dikombinasi dengan siklofosamid.

### 6. Efusi pleura<sup>1,6,15,18</sup>

Prednison 15-40 mg/hari. Bila efusi masif, lakukan pungsi pleura/*drainage*.

### 7. Lupus pneumonitis<sup>1,6,15,16,17,18</sup>

Prednison 1-1,5 mg/kgbb./hari selama 4-6 minggu.

### 8. Lupus serebral<sup>1,6,12,15,18</sup>

- Metil prednisolon 2 mg/kgbb./hari untuk 3-5 hari, bila berhasil dilanjutkan pemberian oral 5-7 hari lalu diturunkan perlahan.

- Metil prednisolon *pulse* dosis selama 3 hari berturut-turut.

## LUPUS NEPHRITIS (LN)

### Penatalaksanaan umum<sup>15,16,17</sup>

1. Bila tidak ada kontraindikasi semua pasien dengan LES sebaiknya dibiopsi. Biopsi dapat diulang jika dalam perjalanan pengobatan gejalanya menetap atau memburuk.
2. Diet rendah garam jika ditemukan hipertensi, rendah lemak jika ada hiperlipidemia atau sindrom nefritis, begitu juga diet rendah protein disesuaikan dengan derajat penyakitnya. Kalsium dapat diberikan untuk mengurangi efek samping osteoporosis karena steroid.
3. Diuretika dapat diberikan sesuai dengan kebutuhan.
4. Pemeriksaan rutin periodik meliputi pemeriksaan :
  - Sedimen urin.
  - Urin 24 jam ( protein)
  - Kreatinin dan CCT
  - Albumin serum
  - C3
  - 10. anti DNAPemeriksaan diulang sesuai dengan perkembangan penyakit:

1. Pantau efek samping steroid dan komplikasi yang terjadi selama pengobatan (infeksi dll).
2. Hindari pemberian salisilat dan obat inflamasi non steroid karena akan memperberat kerja ginjal.
3. Penanganan hipertensi yang baik.
4. Hindari kehamilan bila LN masih aktif.
5. Aspirin hanya diberikan selektif bila ada anti fosfolipid.

Pengobatan LN secara umum (memenuhi kriteria

ARA)<sup>1,4,6,15,16,17,18</sup>

– Prednison : 1 mg/kgbb. /hari untuk 6-12 minggu. Setelah itu dapat diturunkan secara bertahap.

Pengelolaan LN sampai sekarang masih kontroversial. Tujuan utamanya adalah mencegah perburukan penyakit.

#### **Panduan pengobatan sesuai kelas WHO<sup>15,17</sup>**

Kelas I : Tidak ada pengobatan khusus.

Kelas II : Mesangial (IIA) tidak memerlukan pengobatan.

Pada pasien kelas II B; dengan protein lebih 1 g, titer DNA tinggi, dan C3 rendah dapat diberi prednison 20mg/hari selama 6 minggu sampai 3 bulan, setelah itu diturunkan bertahap.

Kelas III } : Umumnya pemberian steroid digabung dengan siklofosfamid

Kelas IV } : Prednison : 1 mg/kgbb/ hari selama 6-12 minggu

Kelas V : Umumnya tidak diberi siklofosfamid.

Protokol pemberian siklofosfamid<sup>15,17,18</sup>

Dosis 0,5-1 g/m<sup>2</sup> luas permukaan badan diberikan secara bolus (per infus) tiap bulan selama 6 bulan selanjutnya tiap 3 bulan sampai 1-2 tahun kemudian, atau total dosis mencapai 10 g.

Protokol pemberian *pulse* metil prednisolon<sup>15,17,18</sup>

Dosis 1 g IV (bolus) selama 3 hari berturut-turut. Diindikasikan pada :

1. Oliguria akut (*renal failure*).
2. Lupus serebral dengan koma.
3. Lupus krisis (*acute serious SLE*)

#### **PENUTUP**

Penatalaksanaan LES masih terus berkembang, berbagai sentra melakukan penelitian dalam upaya meningkatkan kualitas hidup pasien LES. Tersedianya sarana laboratorium dan diagnostik yang memadai memudahkan diagnosis dini. Tingkat ekonomi pasien perlu dipertimbangkan dengan bijak agar pembiayaan dapat ditekan sekecil mungkin dengan memilih pemeriksaan yang sangat diperlukan sesuai dengan skala prioritas.

#### **KEPUSTAKAAN**

1. Pisetsky DS, Glikeson G, Clair EW. Systemic Lupus Erythematosus. Diagnosis and treatment. Med Clin North Am. 1997 ; 81 : 113-27.
2. Mills JA. Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med 1994; 330:1871-6.
3. Boumpas DT, Austin HA, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Locksin MD. Systemic Lupus Erythematosus : Emerging Concept. Ann Intern Med. 1995; 122 : 940-50.
4. Steinberg AD, Gourley MF, Klinman DM, Tsokos GC, Zscott DE, Krieg AM. Systemic Lupus Erythematosus. NIH Conference. Ann Intern Med, 1991 ; 115 : 548-57.
5. Lewkonia RM. The clinical genetic of lupus. Lupus 1992 ; 1 : 55-62.
6. Pisetsky DS, Gilkeson G. Systemic Lupus Erythematosus. Med Clin North Am, 1997 ; 81 : 113-127.
7. Hochberg MC. The epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. Dalam: Wallace DJ, Hahn BH eds. Dubois' Lupus Erythematosus, fourth ed. Philadelphia : William & Wilkins, 1997 : 93-104.
8. Barron KS, Silverman ED, Gonzales J, Reveille JD. Clinical, serologic and immunogenetic studies in childhood onset Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum, 1993 ; 36 : 348-54.
9. Font J, Cervera R, Novorro et al. Systemic Lupus Erythematosus in men; Clinical and immunological characteristics. Ann Rheum Dis 1992; 51 : 1050-2.
10. Samanta A, Feehally J, Roy S, Nichol FE, Sheldon PJ, Walls J. High prevalence of systemic disease and mortality in Asian subjects with Systemic Lupus Erythematosus. Ann Rheum Dis, 1991 ; 50 : 490-2.
11. Wallace DJ. The Clinical presentation of SLE Dalam : Wallace DJ, Hahn BH, eds. Dubois' Lupus Erythematosus, fourth ed. Philadelphia. William & Wilkins, 1997 ; 627-634.
12. Wallace DJ, Metzger AL. Systemic Lupus Erythematosus and the nervous system. Dalam : Wallace DJ, Hahn BH, eds. Dubois' Systemic Lupus Erythematosus, fourth ed. Philadelphia : William & Wilkins, 1997 : 723-754.
13. Schur PH. Third International Conferences on Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis and Rheumatism, 1992 ; 35 : 1238-1240.
14. Kater L. Systemic Lupus Erythematosus. Diagnosis and treatment. Advance Postgraduate Course on Immunology. Jakarta, 7-9 November 1994.
15. Faille HB, Kater L. Lupus Erythematosus. Dalam : Dela Faille HB, Kater, eds. Multi system Autoimmune Disease. Elsevier Science BV, 1994:85-121.
16. Kashgarn M. Lupus nephritis: pathology, pathogenesis, clinical correlation and prognosis. Dalam: Wallace DJ, Hahn BH, eds. Dubois' Systemic Lupus Erythematosus, fourth ed. Philadelphia : William & Wilkins, 1997; 1037-51.
17. Wallace DJ, Hahn BH, Kleppel JH. Lupus nephritis. Dalam : Wallace DJ, Hahn BH, eds. Dubois' Systemic Lupus Erythematosus, fourth ed. Philadelphia : William & Wilkins, 1997 ; 1053-65.
18. Kumberly RP. Steroid use in Systemic Lupus Erythematosus. Dalam: Lahita RG (ed) Systemic Lupus Erythematosus, second ed. New York; Churchill Livingstone, 1992 : 967-23.

*Death is the farthest limit of our changing life*  
(Horace)