

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Definisi LES

Lupus eritematosus sistemik adalah penyakit peradangan kronis yang menyerang berbagai organ dan jaringan tubuh. Penyebabnya masih belum diketahui dengan pasti, kemungkinan karena adanya autoimunitas dan autoantibodi dalam tubuh. Istilah "lupus" pertama kali digunakan untuk menggambarkan lesi kulit yang terkikis (*wolf's bite*). Penyakit ini disebut lupus karena ruam merah di pipi dan sekitar hidung yang menyerupai bekas di wajah serigala. Moriz Kaposi ialah orang pertama yang mengenalkan lupus sebagai penyakit sistemik dengan manifestasi klinis yang berbeda. LES dicirikan dengan hilangnya toleransi diri akibat fungsi imun yang tidak normal dan produksi autoantibodi yang berlebih, disertai dengan pembentukan kompleks imun yang mempengaruhi jaringan sehat (Tanzilia, 2021).

Lupus eritematosus sistemik dikenal dengan sebutan “penyakit seribu wajah” karena gejalanya serupa dengan penyakit lain sehingga sulit dideteksi. LES juga memiliki gambaran klinis yang sangat beragam dan manifestasi penyakit yang berbeda-beda, sehingga sering kali menyebabkan kesalahan diagnosis. LES menyerang jaringan dan organ tubuh mana pun, dengan gejala dari ringan hingga berat. Meskipun faktor risiko LES belum diketahui secara jelas, namun faktor genetik, imunologi, hormonal dan lingkungan berperan penting dalam perkembangannya. Tingkat keparahan berkisar dari ringan, sedang hingga berat. Gejala LES bisa muncul tiba-tiba dan berkembang secara perlahan. Orang yang menderita LES mungkin mengalami gejala yang berlangsung lama atau bersifat sementara sebelum kembali lagi. Kesulitan dalam deteksi LES inilah yang menyebabkan diagnosis dan penanganan yang terlambat (Kemenkes, 2018).

2. Epidemiologi LES

Di Indonesia hingga kini informasi pasti mengenai angka kejadian LES belum diketahui dengan jelas. Prevalensi global LES tampaknya umum terjadi di Tiongkok, Asia Tenggara dan di kalangan orang kulit hitam di Karibia. LES

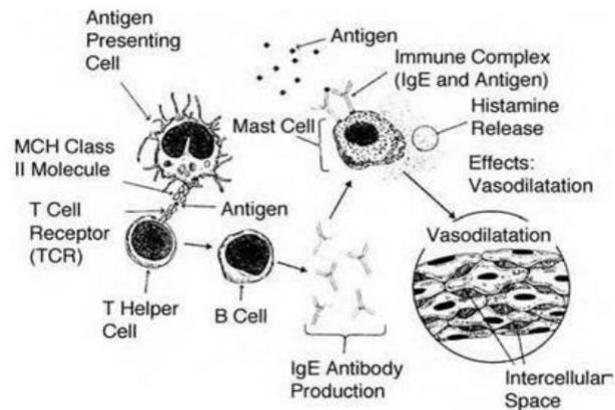
jarang muncul sebelum masa pubertas, biasanya muncul pada usia 20-40 tahun. Beberapa penelitian menunjukkan distribusi berdasarkan gender cukup jelas, wanita usia subur terkena LES kira-kira sepuluh kali lebih sering dibandingkan pria pada usia yang sama. Pada usia yang lebih muda, wanita 3-4 kali lebih beresiko terserang LES dibandingkan pria. Pada usia lanjut, rasio perempuan terhadap laki-laki adalah 8:1. Hal ini sesuai dengan teori yang dipelajari bahwa LES lebih mudah menyerang wanita (Muthusamy, 2017).

3. Etiologi LES

LES termasuk dalam salah satu penyakit tidak menular dan dikenal sebagai penyakit seribu wajah karena banyaknya gambaran klinis penyakit yang belum diketahui penyebabnya. LES juga sangat dinamis sehingga membuat diagnosis sulit dilakukan pada tahap awal penyakit. Penyebab utama terjadinya LES adalah sebagai berikut:

a. Penimbunan kompleks imun

Pembentukan kompleks imun merupakan proses alami dalam rangka mempertahankan tubuh terhadap antigen. Dalam keadaan normal, kompleks imun akan segera dimusnahkan dengan cara fagositosis dan selanjutnya hilang dari sirkulasi. Kompleks imun yang berukuran besar dapat dengan mudah dan cepat dimusnahkan oleh makrofag dalam hati, sedangkan kompleks imun yang kecil akan sulit untuk dimusnahkan. Pada penderita LES terjadi gangguan dalam proses fagositosis tersebut yang mengakibatkan kompleks imun tertimbun dalam jaringan dan sirkulasi yang ada dalam tubuh. Penimbunan tersebut sebagai akibat dari lepasnya histamin oleh sel mast yang membuat permeabilitas vaskuler meningkat sehingga kompleks imun yang berukuran kecil akan mengendap dalam jaringan dan sirkulasi yang ada dalam tubuh. Penimbunan kompleks imun ini akan mengaktifkan sistem komplemen yang akhirnya menyebabkan reaksi inflamasi (Wahyuniati *et al.*, 2018)

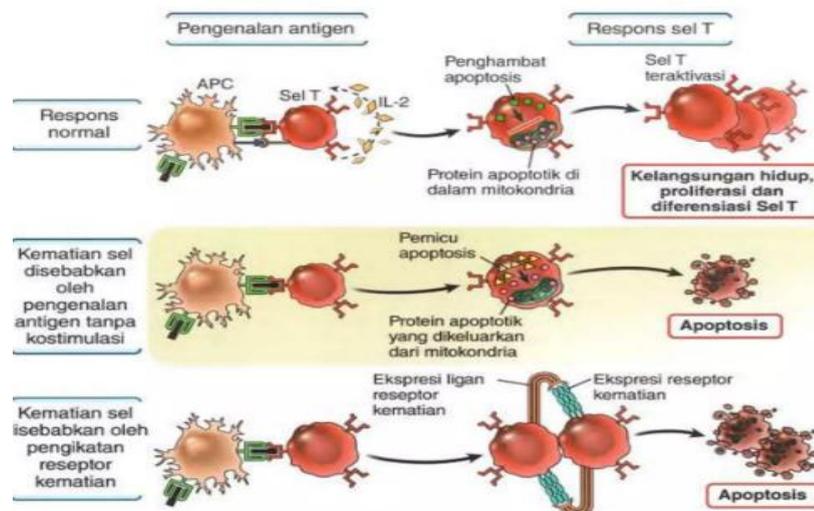


Sumber : (Citra Permani, 2014)

Gambar 2.1. Penimbunan kompleks imun

b. Proses autoantibodi

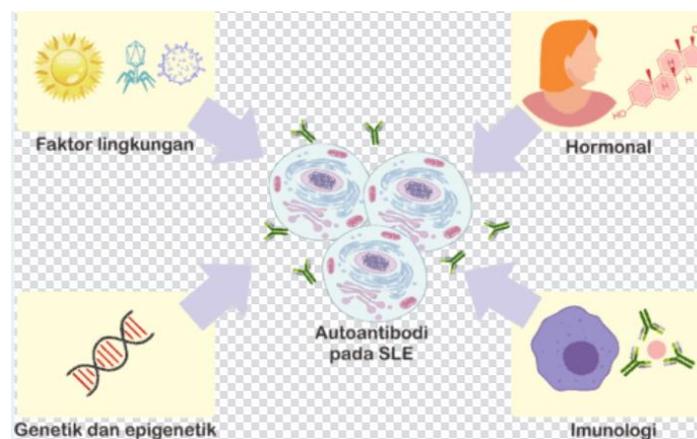
Pada penderita LES, terjadi penurunan produksi berbagai sitokin yang berfungsi untuk meregulasi sel *T-helper* dan sel T sitotoksik, akibatnya produksi autoantibodi dan kompleks imun tidak terkendali dan tetap berlanjut. Autoantibodi dan kompleks ini kemudian berikatan dengan jaringan target, sehingga menyebabkan aktivasi sistem komplemen. Kondisi tersebut mengakibatkan sel B, sel T, sel dendritik dan makrofag mendatangi jaringan target dan menyebabkan terjadinya proses inflamasi. Penderita LES juga mengalami gangguan fungsi sel T. Salah satu penyebab gangguan aktivasi sel T adalah akibat perubahan reseptor sel T. Sel T dari penderita LES mengekspresikan ligan CD40 aktif yang lebih lama dari pada sel T pada orang sehat, akibatnya ligan ini menstimulasi aktivasi dan diferensiasi sel B lebih lama. Populasi sel T helper folikular yang meningkat menyebabkan peningkatan sel B yang memproduksi autoantibodi, sedangkan sel T regulator mengalami penurunan dan sel *T helper-17* mengalami peningkatan, akibatnya produksi IL-17 meningkat, dan produksi IL-2 menurun (Khasanah, 2018).



Sumber : (Abdul Hakim, 2016)

Gambar 2.2. Proses terjadinya autoantibodi

Para ahli juga banyak yang berpendapat bahwa penyakit lupus diakibatkan oleh berbagai faktor, seperti yang disampaikan oleh Dr. Asjikin Iman Hidayat Dachlan, Sekretaris Dirjen P2PTM 2019. Faktor tersebut diantaranya:



Sumber : (Cecep Suryani Sobur, 2019)

Gambar 2.3. Faktor penyebab LES

a. Imunologik

Faktor imunologi berkontribusi terhadap hilangnya toleransi diri pada penderita LES. Ketidakseimbangan proses fagositosis imun, pembentukan autoantibodi dan kompleks imun menyebabkan peradangan dan kerusakan jaringan (Tanzilia, 2021).

b. Hormonal

Peningkatan hormon estrogen dan progesteron, terutama pada wanita usia subur (15-40 tahun) menjadi pemicu penyakit lupus. Hormon estrogen ini meningkat pada wanita menjelang menstruasi dan ovulasi. Hormon estrogen ini berperan dalam merangsang sistem kekebalan tubuh dan terlibat dalam pembentukan sel T dan sel B. Progesteron mempengaruhi pembentukan antibodi. Peningkatan hormon prolaktin berkaitan dengan *flares* (Tanzilia, 2021).

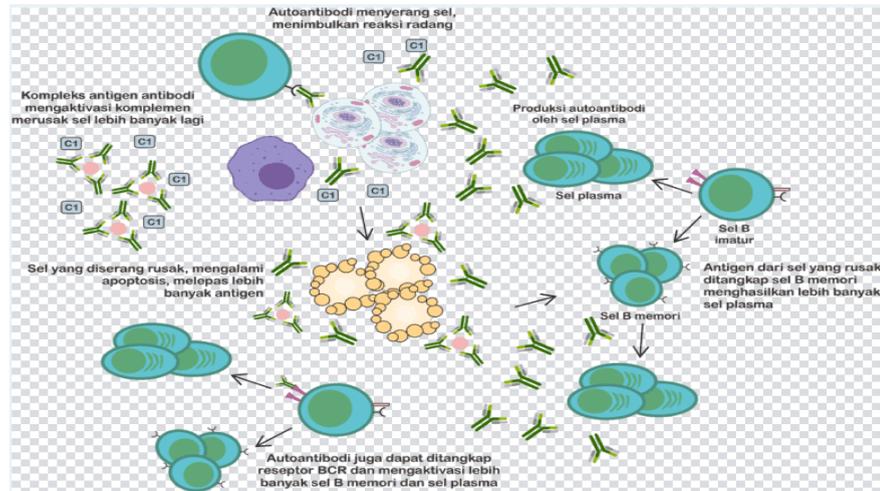
c. Genetik

Risiko terkena LES sebagian bersifat keturunan, namun merupakan penyakit genetik yang tidak memiliki pola pewarisan mendel yang jelas. Kompleks histokompatibilitas utama (MHC) yang mengandung antigen limfosit manusia (HLA) adalah hubungan genetik pertama yang dideskripsikan. Produk protein gen HLA merupakan komponen penting yang digunakan dalam komunikasi antar sel sistem kekebalan tubuh (Zaborek, 2021).

d. Lingkungan

Faktor lingkungan yang dapat mengakibatkan LES antara lain obat-obatan, paparan radiasi ultraviolet, paparan racun atau bahan kimia tertentu dan depresi (Kemenkes RI, 2019). Beberapa obat dapat mempengaruhi sistem kekebalan tubuh melalui mekanisme mimikri molekuler yaitu molekul obat yang memiliki struktur sama dengan molekul tubuh sehingga menurunkan toleransi imun. Adanya infeksi dapat memicu respon imun untuk melepaskan isi sel yang hancur dan meningkatkan respon imun sehingga menimbulkan penyakit autoimun. Paparan sinar uv juga dapat menyebabkan kerusakan dan kematian sel kulit berhubungan dengan fotosensitifitas pasien. Sinar UV merangsang keratinosit, menyebabkan rangsangan limfosit B dan produksi antibodi. Pada penyakit autoimun seperti LES, keratinosit mengalami pertumbuhan yang berlebih dan peradangan dikulit. Selama proses ini, sel-sel imun termasuk limfosit B dapat merespons berlebihan terhadap keratinosit yang terganggu, sehingga menyebabkan produksi antibodi yang berlebih (Tanzilia, 2021).

4. Patogenesis LES

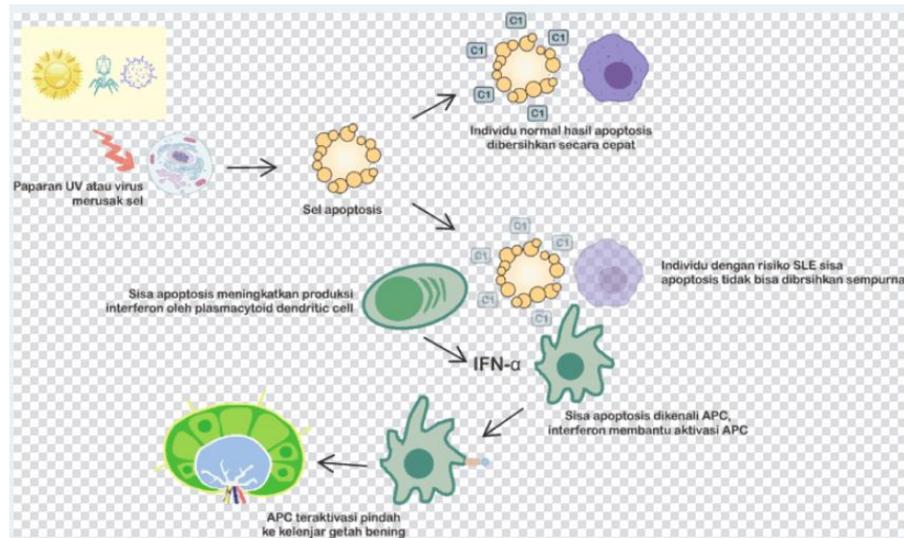


Sumber : (Cecep Suryani Sobur, 2019)

Gambar 2.4. Patogenesis LES

LES bersifat multifaktorial karena faktor penyebabnya bervariasi termasuk faktor genetik, hormonal, imunologi dan lingkungan. Menurut Perhimpunan Reumatologi Indonesia, kata lupus diambil dari bahasa latin *wolf's bite* (gigitan serigala). Istilah tersebut berasal dari bintik merah pada pasien LES yang terlihat seperti bekas gigitan serigala. Bintik-bintik merah tersebut bernama *Butterfly Rash* atau bintik-bintik merah yang menutupi hidung dan melebar ke kedua pipi dan terlihat seperti kupu-kupu. LES sangat dinamis serta sering kali menyerupai penyakit lain, hal ini membuat diagnosis menjadi sulit. Patogenesis LES terdiri dari 3 tahap, yaitu:

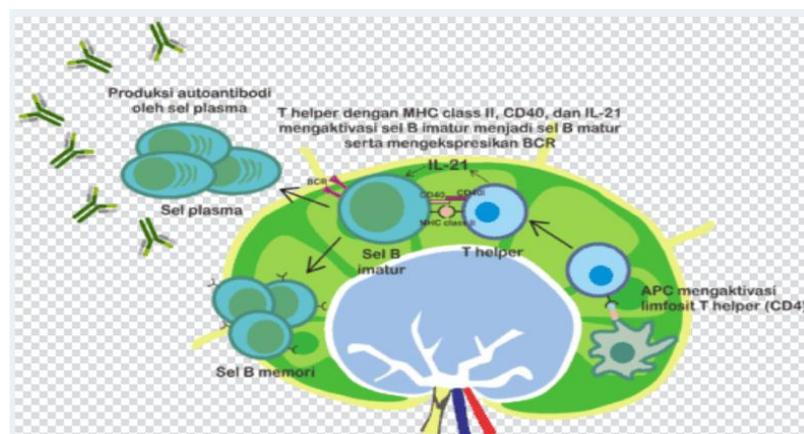
- a. Tahap inisiasi: pada individu dengan gen yang berisiko menjadi LES, proses pembersihan apoptosis tidak berjalan dengan sempurna, makrofag tidak mampu membersihkan hasil apoptosis, akibatnya antigen sel tubuh bertahan lebih lama. Antigen itu akan dikenali oleh *antigen presenting cell* (APC) seperti sel dendritik. Sel dendritik kemudian mengaktifasi antigen tersebut untuk dibawa ke kelenjar getah bening. Meningkatnya sisa produk apoptosis ini juga akan memicu makrofag mengeluarkan sitokin berupa IFN- α . IFN- α mempercepat proses maturasi sel dendritik sehingga pengenalan antigen dari apoptosis berlangsung lebih cepat (Muthusamy, 2017).



Sumber : (Cecep Suryani Sobur, 2019)

Gambar 2.5. Aktivasi APC oleh sisa apoptosis pada individu dengan risiko genetik LES

- b. Tahap profagase: ditandai dengan aktivitas autoantibodi penyebab kerusakan jaringan dan organ. Ketika sel APC masuk ke kelenjar getah bening, sel APC akan bereaksi dengan sel *T helper* (CD4). Proses ini akan membuat sel *T helper* menjadi matur dan aktif. Sel *T helper* ini kemudian akan mengaktifkan sel B. Sel B ini kemudian akan aktif berproliferasi menjadi sel B memori yang akan mengingat antigen seumur hidup atau menjadi sel plasma. Sel plasma ini yang kemudian akan memproduksi autoantibodi yang pada gilirannya akan bereaksi dengan antigen tubuh dan menimbulkan kerusakan (Muthusamy, 2017).



Sumber : (Cecep Suryani Sobur, 2019)

Gambar 2.6. Aktivasi sel T helper oleh APC

- c. Tahap puncak (*flares*): ditandai dengan adanya memori imunologis yang terjadi sebagai respon kekebalan tubuh terhadap antigen yang pernah muncul. Apoptosis terjadi bukan hanya saat pembentukan sel, tetapi juga pada beberapa penyakit termasuk LES. Jadi munculnya rangsangan yang beragam mengakibatkan penyakit LES mencapai puncaknya dan dapat kambuh kembali (Muthusamy, 2017).

5. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis LES yang umum meliputi kulit, sendi, darah, jantung, paru-paru, ginjal, sistem saraf pusat dan sistem kekebalan tubuh. Gejala awal LES seringkali mirip dengan penyakit lain, sehingga membuat diagnosis sulit (Kemenkes, 2017). Gejala LES yang paling umum pada semua pasien apapun jenis kelaminnya, meliputi:

- a. kelelahan
- b. nyeri sendi
- c. anemia
- d. nyeri dada saat menarik nafas panjang
- e. ruam kemerahan pada pipi hingga hidung dengan pola seperti kupu-kupu
- f. rentan terkena cahaya matahari



Sumber : (Sartika Nuralifah, 2021)
Gambar 2.7. Nyeri sendi pada LES

Sumber : (*Heartology CH*, 2023)
Gambar 2.8. Nyeri dada pada LES



Sumber : (dr. Faisal parlindungan, Sp.PD-KR, 2022)

Gambar 2.9. Ruam malar pada LES

Manifestasi sistemik yang mungkin dialami pasien meliputi kelelahan dan mialgia yang umumnya menetap. Gejala sistemik lain yang mungkin terjadi pada kondisi serius ialah penurunan berat badan dan anemia. Manifestasi hematologi LES yang paling umum adalah anemia dengan kondisi normokromik normositik, yaitu pada anemia akibat penyakit kronis, serta dapat juga ditemukan leukopenia dan trombositopenia (Heldayani, 2024).

6. Diagnosis LES

Diagnosis LES didasarkan pada kombinasi manifestasi klinis, pemeriksaan laboratorium, serologi dan histologi pada organ yang terkena LES. Menurut Perhimpunan Reumatologi Indonesia, diagnosis LES ditegakkan berdasarkan hasil temuan klinis, pemeriksaan penunjang serta pemeriksaan menyeluruh oleh dokter spesialis berpengalaman. Kriteria klasifikasi LES dari *SLICC* 2012 dapat digunakan. Setelah diagnosis LES dipastikan tepat, pasien membutuhkan penilaian aktivitas penyakit dan keterlibatan organ untuk menetapkan rencana pengobatan.

Tabel 2.1. Kriteria *SLICC* untuk klasifikasi LES

Manifestasi Klinis	Manifestasi Immunologi
Kulit	ANA > nilai rujukan negatif
LES kutaneus akut, subakut	anti-dsDNA
LES kutaneus kronik	Anti-Sm
Oral Ulcers	Antiphospholipid
Alopecia	serum komplemen rendah
Synovitis	direct coombs test positif
Renal	
Prot/Cr $\geq 0,5$	
RBC cast	
biopsi	
Neurologi	
kejang, psikosis, mononeuritis, myelitis, neuropati perifer maupun kranial, <i>acute confusional state</i>	
Anemia Hemolisis	
Leukopenia (<4000) atau	
Lymphopenia (<1000)	
Trombositopenia (<100.000)	

Menurut Perhimpunan Reumatologi Indonesia, diagnosis banding LES diperlukan karena pada penyakit yang disebutkan di bawah ini membingungkan diagnosis akibat kesamaan gejala klinis atau pemeriksaan laboratorium yang serupa, yaitu sindrom sjogren primer, purpura trombositopenia, arthritis rheumatoid dini, penyakit tiroid autoimun, vaskulitis dan infeksi (misalnya tuberkulosis, HIV).

7. Pemeriksaan Penunjang LES

Menurut Perhimpunan Reumatologi Indonesia tiap orang yang dicurigai LES berdasarkan pada anamnesis dan pemeriksaan fisik memerlukan pemeriksaan pendukung guna memastikan diagnosis, menentukan keikutsertaan organ dan menentukan tingkat aktivitas penyakit. Pemeriksaan tersebut meliputi pemeriksaan laboratorium dasar, skrining autoantibodi, komplemen, penyakit penyerta dan pemeriksaan lain yang disesuaikan dengan indikasi. Hasil pemeriksaan digunakan untuk rencana pengobatan dan tindak lanjut kepada setiap pasien. Pemeriksaan laboratorium dasar, meliputi:

a. Darah lengkap (DL) dan laju endap darah (LED)

Tujuan pemeriksaan DL adalah untuk mengevaluasi kelainan hematologi pada LES. Kelainan hematologi pada LES meliputi anemia, leukopenia dan trombositopenia. Anemia dapat disebabkan oleh sejumlah faktor, termasuk

hemolisis (penyakit yang diperantarai kekebalan tubuh), kekurangan zat besi, penyakit kronis dan pendarahan. Anemia hemolitik disebabkan oleh adanya autoantibodi terhadap antigen eritrosit. Leukopenia, limfopenia dan trombositopenia dapat disebabkan oleh pembentukan antibodi terhadap antigen permukaan sel. Pemeriksaan darah ulang disesuaikan dengan kondisi pasien.

b. Pemeriksaan Urine lengkap

Tujuan dari pemeriksaan urin lengkap adalah untuk mendeteksi kelainan seperti proteinuria, hematuria, piuria dan kelainan sedimen yang mungkin mengindikasikan gangguan fungsi ginjal. Jika proteinuria positif, dilakukan pemeriksaan lebih lanjut, yaitu perhitungan kuantitatif protein urin 24 jam dan rasio protein/kreatinin urin.

c. Kimia darah

Pemeriksaan kimia darah awal pada pasien LES meliputi fungsi ginjal (kreatinin), SGOT, SGPT, albumin dan gula darah.

8. Pemeriksaan Penapisan Penyakit Komorbid

Menurut Perhimpunan Reumatologi Indonesia frekuensi osteoporosis pada penderita LES mencapai 4-24%. Pasien LES juga mempunyai risiko osteoporosis dari penggunaan terapi glukokortikoid dan pengobatan lain yang memengaruhi massa tulang, serta penurunan kadar vitamin D karena menghindari paparan sinar matahari. Insiden HIV, HBV dan HCV tidak meningkat pada pasien LES, namun penggunaan immunosupresan seperti glukokortikoid dapat meningkatkan risiko reaktivasi penyakit tersebut. Oleh karena itu, pasien dengan faktor risiko tersebut harus diskriming terhadap HIV, HBV dan HCV sebelum memulai pengobatan. Orang dengan LES juga memiliki insiden tuberkulosis yang lebih tinggi, menurut *US Center for Disease Control and Prevention* (CDC), pasien dianjurkan melakukan skrining tuberkulosis paru melalui anamnesis, pemeriksaan dahak BTA atau tes cepat molekuler sebelum memulai pemberian kortikosteroid dan immunosupresan.

9. Pemeriksaan Penunjang Lain

Tes penunjang lain yang rutin dilakukan antara lain rontgen dada dan EKG. Sementara itu, pemeriksaan lain yang dilakukan sesuai dengan keterlibatan organ tertentu terdiri dari:

- a. Kulit atau membran mukosa oral: biopsi (histologi dan imunofluoresensi)
- b. Sendi: ultrasonografi muskuloskeletal, MRI
- c. Otot kreatinin kinase: elektromiografi (EMG), MRI dan biopsi otot
- d. Ginjal: ultrasonografi dan biopsi ginjal
- e. Jantung: ekokardiografi, kateterisasi jantung, MRI jantung
- f. Paru: foto toraks, *high-resolution computed tomography* (HRCT) bila ada kecurigaan keterlibatan paru
- g. Mata funduskopi: pemeriksaan tertentu pada pasien dengan obat antimalaria
- h. Sistem saraf pusat dan perifer elektroensefalografi (EEG): MRI, CT scan, dan analisis cairan serebrospinal.

10. Pemeriksaan Serologi LES

Berdasarkan Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia mengenai diagnosis dan pengobatan LES, pemeriksaan serologi LES hanya dilakukan bila dicurigai LES dan diperlukan pemeriksaan imunologi awal. Tes ANA digunakan untuk memastikan diagnosis LES. Meskipun tes ANA sangat sensitif, tes ini tidak spesifik untuk LES. Tes ANA hanya dilakukan pada pasien yang memiliki tanda dan gejala yang mengarah pada LES. Pada penderita LES, 95-100% tes ANA positif, namun hasil tes ANA positif juga dapat terjadi pada beberapa penyakit lain yang gejala klinisnya mirip dengan LES, seperti infeksi kronis (tuberkulosis), rheumatoid arthritis dan kanker ganas. Namun apabila hasil tes ANA negatif, tidak perlu dilakukan tes ANA kembali. Perjalanan penyakit rematik sistemik, termasuk LES, seringkali bersifat dinamis sehingga memerlukan pengulangan tes ANA di masa mendatang apalagi jika terjadi gambaran klinis yang mencurigakan.

11. Tingkat Keparahan LES

Tingkat keparahan penyakit LES adalah tingkat keparahan penyakit sesuai dengan penilaian dokter yang tercatat pada rekam medis atau berdasarkan tingkat keparahan penyakit LES menurut Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Kekhawatiran sering terjadi terutama dalam hal penatalaksanaan LES. Obat apa yang tepat, frekuensi pemberian, lama pemberian dan pemantauan Efek samping obat. Salah satu inisiatif yang sudah dilakukan untuk meminimalkan kemungkinan kesalahan tersebut adalah ditentukan adanya tingkat keparahan LES. Menurut Perhimpunan Reumatologi Indonesia penyakit LES diklasifikasikan menjadi ringan, sedang dan berat hingga mengancam jiwa.

Kriteria LES ringan:

- a. Tidak ada tanda atau gejala yang mengancam jiwa
- b. Jumlah trombosit $>50.000/\text{mm}^3$
- c. Fungsi organ normal atau stabil yaitu: ginjal, paru-paru, jantung, saluran pencernaan, sistem saraf pusat, persendian, hematologi dan kulit. Contoh LES ringan termasuk radang sendi dan kulit.

Kriteria LES sedang:

- a. Lupus nefritis kelas I dan II
- b. Trombositopenia (jumlah trombosit $20.000-50.000/\text{mm}^3$)
- c. Serositis mayor

Kriteria LES berat atau mengancam jiwa:

- a. Jantung: endokarditis Libman-Sacks, vaskulitis arteri koronaria, miokarditis dan hipertensi maligna.
- b. Paru-paru: hipertensi pulmonal, perdarahan paru, pneumonitis, emboli paru
- c. Gastrointestinal: pankreatitis dan vaskulitis mesenterika.
- d. Ginjal: nefritis proliferasif dan membranous.
- e. Kulit: vaskulitis berat, ruam difusi disertai ulkus atau melepuh (*blister*).
- f. Neurologi: kejang, koma, stroke, mononeuritis, polineuritis, *neuritis optic* dan psikosis
- g. Hematologi: anemia hemolitik, neutropenia (leukosit $<1.000/\text{mm}^3$), trombositopenia $<20.000/\text{mm}^3$, purpura trombotik trombositopenia, trombosis vena atau arteri.

Jika terdapat lebih dari 1 kali pemeriksaan, maka kadar hemoglobin dan jumlah trombosit yang digunakan adalah pemeriksaan yang memiliki jumlah trombosit paling rendah.

12. Anemia Sebagai Manifestasi Hematologi LES

a. Definisi Anemia

Anemia adalah kondisi dimana jumlah eritrosit (yang membawa oksigen) tidak mencukupi untuk memenuhi kebutuhan fisiologis tubuh. Anemia menyebabkan berkurangnya transportasi oksigen. Penurunan hemoglobin dan penurunan jumlah sel darah merah secara signifikan menyebabkan pengiriman oksigen ke jaringan tidak mencukupi, yang mengakibatkan hipoksia. Tubuh mengkompensasi hal ini dengan meningkatkan stroke atau detak jantung, mendistribusikan kembali darah dari jaringan dengan kebutuhan oksigen rendah ke jaringan dengan kebutuhan oksigen tinggi (Nadia, 2022).

b. Derajat Anemia

Parameter umum untuk menunjukkan kehilangan massa sel darah merah ialah kadar Hb, namun kadar Hb normal setiap orang berbeda-beda secara fisiologis. Oleh karena itu, perlu ditentukan adanya derajat anemia. Derajat anemia ini sangat bergantung dengan berbagai faktor seperti umur dan jenis kelamin. Derajat anemia dapat ditentukan oleh kadar Hb yang diklasifikasikan sebagai berikut (Cindy, 2016)

Tabel 2.2 Derajat anemia berdasarkan kadar hemoglobin

Derajat Anemia	Kadar Hemoglobin
Ringan	8 g/dl - 9,9 g/dl
Sedang	6 g/dl - 7,9 g/dl
Berat	< 6 g/dl

Kriteria lain yang dapat digunakan untuk menentukan apakah seseorang menderita anemia atau tidak adalah kriteria anemia dari WHO. Menurut WHO dikatakan anemia jika kadar Hb <12 g/dl pada perempuan dan <13 g/dl pada laki-laki.

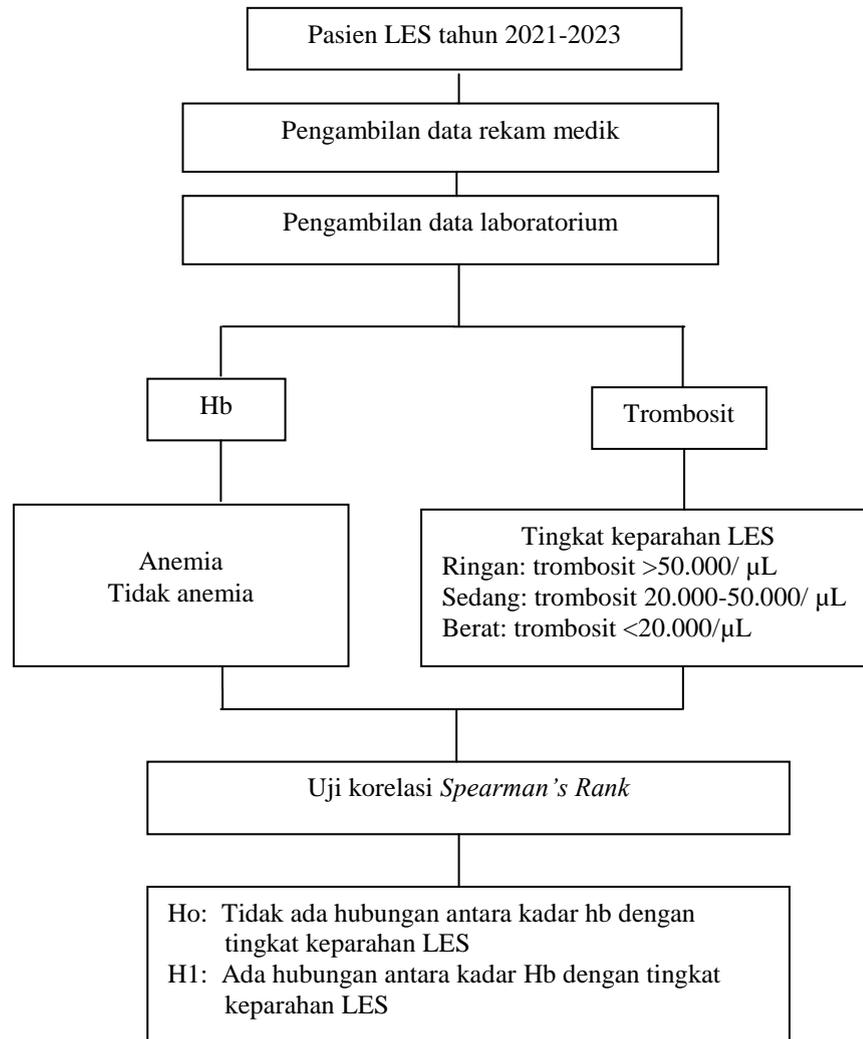
13. Hemoglobin pada LES

Hemoglobin terdiri dari kata "haem" dan kata "globin", dimana heme adalah Fe dan protoporphyrin adalah mitokondria, globin adalah rantai asam amino. Hemoglobin adalah protein globular yang mengandung zat besi. Terdiri dari 4 rantai polipeptida (rantai asam amino) yang terdiri dari 2 rantai alfa dan 2 rantai beta. Setiap rantai terdiri dari 141-146 asam amino, setiap rantai mengandung kelompok prostetik yang disebut heme, yang bertanggung jawab atas warna merah darah. Molekul heme mengandung cincin porfirin di tengah, atom besi divalen terkoordinasi. Molekul heme ini dapat bergabung secara reversibel dengan satu molekul oksigen atau karbon dioksida (Anamisa, 2015)

Salah satu manifestasi hematologi LES yang paling umum adalah anemia, yang ditandai penurunan kadar hemoglobin. Meskipun anemia pada awalnya diduga disebabkan oleh autoantibodi, yaitu antibodi yang sudah ada sebelumnya menyerang sel dan jaringan tubuh yang sehat serta antibodi sel darah merah yang dihasilkan oleh limfosit B yang merusak eritrosit. 50% penderita LES mengalami tiga jenis anemia, yaitu: anemia akibat peradangan/penyakit kronis, anemia hemolitik imun (anemia akibat penghancuran sel darah merah berlebihan yang terdapat pada 10% anemia pada lupus), anemia defisiensi besi karena perdarahan kronis. Semua jenis anemia berhubungan dengan rendahnya kadar hemoglobin. Jenis anemia yang paling umum pada penderita LES adalah anemia penyakit kronis (*Anemia of Chronic Disease/ACD*). Pada ACD ketika peradangan terjadi di dalam tubuh, sistem imun tubuh mengalami perubahan fungsi, akibatnya tubuh tidak dapat menyimpan zat besi secara normal dan menggunakannya untuk memproduksi eritrosit baru, hormon ginjal yang memicu produksi eritrosit di sumsum tulang juga menurun, sumsum tulang tidak dapat merespons hormon ginjal secara normal yang berakibat pada berkurangnya umur eritrosit kurang dari 120 hari (Putu, 2015).

Anemia defisiensi besi sering terjadi pada pasien LES yang mengalami menoragia dan perdarahan gastrointestinal akibat penggunaan obat anti-inflamasi nonsteroid (NSAID), aspirin dan antikoagulan oral. NSAID menghambat produksi prostaglandin yang melindungi saluran pencernaan dan menghambat produksi trombosit yang diperlukan untuk pembekuan darah (Ardalan, 2013).

B. KERANGKA KONSEP



C. HIPOTESIS PENELITIAN

Ho: Tidak ada hubungan antara kadar hb dengan tingkat keparahan LES

H1: Ada hubungan antara kadar hb dengan tingkat keparahan LES