

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Lupus Eritematosus Sistemik

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) adalah penyakit autoimun reumatik yang sifatnya kronik dan dapat menyerang organ tubuh lain seperti kulit, sendi, ginjal dll. Secara umum, penyakit LES terjadi akibat gangguan sistem imun, dimana tubuh tidak mampu membedakan antara “*self*” dan “*nonself*” sehingga dapat menimbulkan reaksi peradangan, karena adanya produksi autoantibodi atau produksi imun secara berlebih (Kemenkes RI, 2022). Istilah "Lupus" berakar dari bahasa Latin yang memiliki makna literal "anjing hutan". Sebutan ini digunakan untuk menggambarkan karakteristik klinis yang spesifik pada penyakit ini. Komponen "Eritematosus" dalam nama penyakit merujuk pada warna merah, yang menggambarkan manifestasi kulit yang khas. Ruam merah yang terbentuk pada kulit pasien memiliki tampilan yang secara visual menyerupai bekas gigitan atau luka akibat serangan anjing hutan. Lokasi khas ruam ini umumnya tersebar di area sekitar hidung dan pipi, menciptakan pola yang unik dan menarik perhatian para ahli medis pada masa awal pengenalan penyakit. Keunikan gambaran klinis inilah yang kemudian mendorong penggunaan istilah "Lupus" untuk merujuk pada LES, sebuah kondisi autoimun kompleks yang memiliki karakteristik kulit yang khas tersebut (Mailani, 2023).

LES ditandai dengan adanya autoantibodi yang merupakan faktor patogenik. Autoantibodi akan membentuk kompleks imun yang dapat mengalami desposisi pada jaringan dan menyebabkan respon inflamasi pada jaringan. Autoantibodi yang terbentuk pada LES sangat bervariasi menyebabkan manifestasi klinis yang dialami pasien juga bervariasi tergantung jenis autoantibodi yang terbentuk (Kalim dkk, 2019). Namun, LES juga menampilkan spektrum gejala yang sangat individual, dengan manifestasi klinis yang unik pada setiap pasien. Meskipun demikian, terdapat satu tanda fisik yang sangat karakteristik dan mudah dikenali, yaitu ruam merah spesifik yang dikenal dengan istilah *butterfly rash* atau *malar rash*. Dinamakan *butterfly rash* karena pola ruamnya yang khas, menyerupai sayap kupukupu yang membentang di area pipi dan hidung. Ruam merah ini memiliki

distribusi spesifik yang melintasi tulang pipi dan jembatan hidung, menciptakan gambaran visual yang unik dalam dermatologi. Faktor lingkungan, khususnya paparan sinar ultraviolet (UV) matahari, dapat menjadi pemicu munculnya *butterfly rash* pada pasien LES. Ketika terpapar sinar matahari secara langsung, kulit pasien cenderung bereaksi dengan munculnya ruam merah yang khas tersebut, mengindikasikan respons imun yang abnormal terhadap stimulus eksternal (Ermawan, 2019).



Sumber: (beranisehat, 2023)

Gambar 2.1 *Butterfly rash*

a. Klasifikasi

Berdasarkan klasifikasinya LES dibedakan menjadi 5, antara lain:

1) Lupus Diskoid

Lupus diskoid disebut juga dengan *cutaneus lupus* jenis ini menyerang pada kulit dan tidak menyerang organ lain. Gejala yang timbul disertai dengan ruam pada bagian leher, wajah serta kulit kepala. Gejalanya muncul ketika pasien terpapar sinar matahari akan tampak luka diskoid yang disertai dengan rasa gatal dan memiliki tekstur yang bersisik dan tampak tebal.

2) Lupus Sistemik

Lupus sistemik berasal dari lupus diskoid tahap lanjut yang menyebar dan merusak organ internal tubuh. Pada tahap ini organ yang diserang seperti ginjal, darah dan jantung.

3) Drug Induced Lupus (DIL)

Drug Induced Lupus (DIL) merupakan gangguan autoimun yang disebabkan oleh pengaruh obat. Pasien DIL akan membaik ketika berhenti mengkonsumsi obat pemicu. Obat yang dapat menimbulkan reaksi seperti obat hipertensi, hydralazine dan artimia jantung procainarride.

4) Lupus Neonatal

Lupus neonatal merupakan jenis lupus yang terjadi pada bayi dan anak-anak. Hal ini disebabkan lupus menyerang janin yang ada didalam kandungan karena ibunya positif lupus akan mempengaruhi kondisi bayi.

5) Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

LES termasuk lupus sistemik yang menyerang hingga ke multi organ. Seperti pada jantung, paru-paru, ginjal, syaraf, dan otak. Gejala yang ditandai berupa inflamasi luas pada pembuluh darah serta jaringan ikut yang berfungsi secara episodik (Ermawan, 2019).

b. Etiologi

LES terjadi ketika sistem imun menyerang jaringan tubuh yang sehat. Dalam banyak kasus LES belum diketahui pemicunya, namun seseorang dengan predisposisi turunan LES dapat berkembang ketika mereka terpapar oleh lingkungan yang dapat memicu LES. Faktor yang dapat memicu perkembangan LES, antara lain:

1) Paparan sinar matahari

Paparan sinar matahari memiliki potensi signifikan dalam menginduksi respons biologis pada individu yang sensitif, khususnya penderita kondisi autoimun seperti LES. Pada individu yang rentan, radiasi ultraviolet (UV) dapat bertindak sebagai pemicu yang kompleks, mampu memicu respon imun internal yang pada gilirannya dapat menghasilkan manifestasi klinis berupa lesi kulit. Sinar matahari tidak sekadar memengaruhi permukaan kulit, melainkan dapat memicu kaskade reaksi imunologis yang mendalam, mengaktifkan proses autoimun yang dapat menghasilkan kerusakan jaringan dan munculnya lesi spesifik pada kulit penderita

2) Infeksi

Pada beberapa orang dengan LES dapat kambuh ketika mengalami infeksi. Infeksi memicu respon imun dan pelepasan sel yang rusak dan dapat meningkatkan imun.

3) Obat-obatan Lupus

LES dapat disebabkan oleh beberapa jenis obat diantaranya obat tekanan darah, obat anti kejang, dan antibiotik (Ermawan, 2019).

4) Patofisiologi

Patogenesis LES sangat multifaktorial baik itu predisposisi genetik, peran lingkungan dan peran hormo dalam menyebabkan terjadinya disregulasi sistem imun (Kalim dkk, 2019). Pasien LES memiliki kompleksitas kelainan yang melibatkan sistem kekebalan tubuh. Banyak penelitian menyatakan kelaianan pada fungsi sel T, fungsi sel B, kematian sel terprogram (apoptosis), pembersihan kompleks imun, fungsi komplemen dan kekurangan, serta pengolahan nukleosin. Hospes yang rentan secara genitas menjadi pemicu eksogen atau gangguan metabolisme endogen hingga menyebabkan hilangnya teransi terhadap antigen diri. Patologi pada LES berhubungan dengan endapan kompleks imun diberbagai organ yang menyebabkan pelengkap dan mediator peradangan lainnya. DNA asli, DNA terdenaturasi, histone, smith, protein ribonuklear U1 (RNP). SSA, SSB, RNP Ribosom merupakan jenis antibodi yang diproduksi secara berlebih hingga menyebabkan autoantibodi (Ermawan, 2019).

5) Manifestasi Klinik

LES memiliki gejala yang sangat beragam dan memiliki tingkat keparahan yang berbeda-beda dari yang ringan hingga tingkat yang lebih berat. Kebanyakan penderitan LES memiliki penyakit ringan yang ditandai dengan episode awal (*flare*). Menifestasi klinis LES melibatkan hampir seluruh organ, meliputi:

1) Manifestasi konstitusional

Manifestasi klinisnya seperti demam, kelelahan, limfadenopati malaise, penurunan nafsu makan, penurunan berat badan.

2) Manifestasi muskuloskeletal

Nyeri sendi, artritis, kelemahan otot, nyeri otot, miositis, osteoporosis serta tenosinovitis.

3) Ginjal

Manifestasi klinis pada ginjal biasanya terjadinya hematuria, proteinuria, silinderuria, sindrom nefrotik.

4) Kulit

Timbul ruam kupu-kupu (*butterfly/malar rash*), fotosensitivitas, lesi, membran mukosa, alopecia, fenomena raynaud, purpura, urtikaria, vaskulitis.

5) Gastrointestinal

Manifestasi klinis pada gastrointestinal berupa keluhan mual, muntah serta nyeri abdomen.

6) Paru

Manifestasi klinis berupa kelainan pleura (pleuritis, efusi pleur), lesi parenkim paru (pneumonitis, alveolitis, bronkiktasis, penyakit interstisial paru), vaskular (hipertensi pulmonal, emboli pulminal).

7) Jantung

Manifestasi klinis biasanya berupa perikarditis, endokarditis dan miokarditis.

8) Retikuloendotelial

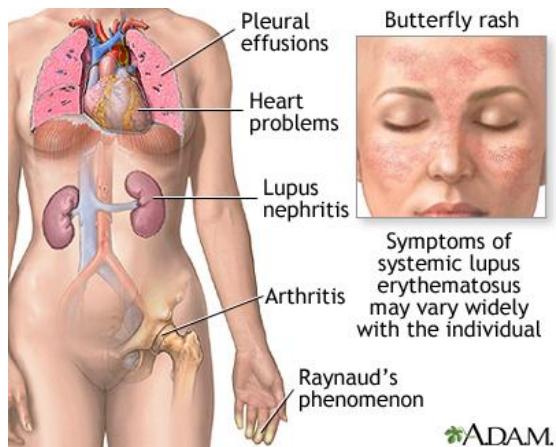
Limfadenopati, splenomegali, hepatomegali.

9) Hematologik

Manifestasi klinisnya anemia, leukopenia, limfopenisa dan trombositopenia.

10) Neuropsikiatri

Manifestasi klinisnya seperti kejang, psikosis, neuropati karnial dan perifer, sindrom otak organik, mielitis transversa, gangguan kognitif, neuropati kranial dan perifer, sefalgia yang tidak jelas penyebabnya (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2019).



Sumber: (medlineplus, 2023)

Gambar 2.2 tanda gejala LES

2. Kalsium dalam darah

Kalsium merupakan kation divalen yang penting dalam tubuh. Terdapat sekitar 99% kalsium tersimpan dan terionisasi dengan struktur tulang. Mayoritas dari kalsium bebas, baik dalam bentuk tak-terionisasi atau terionisasi (Ca^{2+}), dapat

ditemukan pada kompartemen intraseluler maupun ekstraseluler (Widiana, 2021). Konsentrasi kalsium yang ada dalam aliran darah berfungsi sebagai indikator penting homeostasis kalsium, terutama diatur oleh hormon paratiroid. Keseimbangan kalsium dalam aliran darah dipertahankan melalui proses mineralisasi dan demineralisasi yang saling terkait (Isselbacher, 2012).

Kadar kalsium serum juga dipengaruhi oleh perubahan status asam-basa. Sekitar 40% dari kalsium total serum menempel pada protein plasma, 10% kalsium serum total berada dalam bentuk kompleks dan 49% dari kalsium berada dalam bentuk terionisasi (Widiana, 2021).

a. Fungsi Kalsium

Selain membantu untuk pertumbuhan tulang dan gigi, kalsium juga berperan dalam pertumbuhan dan sebagai faktor pembentukan serta pengatur reaksi biokimia dalam tubuh, antara lain sebagai berikut:

- 1) Kalsium memiliki peran penting dalam menjaga stabilitas membran plasma dengan cara berikatan dengan lapisan fosfolipid, yang membantu mengatur permeabilitas membran plasma terhadap ion natrium. Ketika kadar kalsium serum menurun, membran plasma menjadi lebih permeabel terhadap natrium, sehingga meningkatkan kerentanan jaringan terhadap gangguan.
- 2) Kalsium sangat penting untuk proses pembekuan darah karena berfungsi secara sinergis dengan nutrisi lainnya. Penyerapan kalsium dalam darah dioptimalkan oleh vitamin D, sementara vitamin K berperan dalam pengikatan kalsium pada tulang
- 3) Kalsium berperan dalam proses pembentukan hormon, enzim yang mengatur proses pencernaan dan metabolisme.
- 4) Kalsium berfungsi dalam transmisi antara sel-sel saraf otak, membantu proses pembekuan darah, berperan dalam penyembuhan luka dan mengatur kontraksi otot.
- 5) Kalsium dapat membantu melenturkan otot pembuluh darah sehingga memudahkan lepasnya plak atau endapan yang menempel pada dinding pembuluh darah
- 6) Kalsium dapat mengurangi risiko kanker usus besar dengan cara menekan efek iritasi pada usus yang disebabkan oleh asam empedu

- 7) Kalsium sebagai nutrisi penting pada wanita menopause dengan kalsium rendah, absopsinya tidak baik sehingga keseimbangan kalsium negatif (Wijayanti, 2017).

b. Kebutuhan kalsium dalam tubuh

Tingkat asupan kalsium harian memiliki perbedaan bergantung pada usia.

Aturan yang ditetapkan oleh BPOM RI disajikan dibawah ini:

No	Tahapan	Usia	Jumlah (mg/hari)
1.	Bayi	0-6 bulan	200
2.	Bayi	7-11 bulan	250
3.	Anak	1-3 tahun	650
4.	Dewasa		1100
5.	Ibu hamil		1300
6.	Ibu menyusui		1300

Tabel 2.1 Kebutuhan Kalsium pada Manusia

Kalsium tambahan didapatkan dari suplemen, makanan dan minuman seperti susu, yogurt, keju, sayuran hijau (bayam, brokoli, lobak hijau dll), salmon dan sarden dengan tulangnya menjadi sumber kalsium yang baik (Wijayanti, 2017)

c. Metabolisme kalsium

Kalsium tersimpan dalam tubuh sekitar (99%) dan berionisasi dengan struktur tulang. Kalsium dalam bentuk ionisasi atau terionisasi dapat dijumpai pada kompartemen intraseluler maupun ekstraseluler. Konsentrasi kalsium dalam tubuh secara ketat diatur oleh hormon PTH dan Kalsitriol(1,25 dihidroksikolekalsiferol). Kadar kalsium juga dapat dipengaruhi oleh perubahan asam-basa seperti alkalosis dan asidosis (Widiana, 2021).

Proses absorpsi kalsium terjadi di bagian atas usus halus, kemudian ditingkatkan oleh 1,25-dehidroksikolekal dan metabolit aktif lain. Peningkatan sintesa protein pengikat kalsium didalam eritrosit terjadi ketika metabolit aktif didalam sirkulasi umum dan bukan didalam lumen usus. Setiap hari, tubuh mendapatkan sekitar 25 mmol (1 gram)kalsim dari makanan, sekitar 2,5-2,7 mmol (0,1-0,3 gram) dibuang melalui urine sisa yang tidak terserap akan keluar melalui feses. Kalsium dalam feses berasal dari kalsium yang tidak diserap oleh tubuh dan kalsium dari darah (plasma) yang kemudian dikeluarkan kembali ke usus. Tubuh

menyerap kalsium melalui ginjal, jika kadarnya terlalu tinggi tubuh akan membuangnya melalui urine apabila kadarnya normal atau rendah pengeluaran melalui urin akan berhenti karena kalsium akan diserap kembali (Rajasa, 2021).

d. Gangguan metabolisme kalsium

1) Hiperkalsemia

Hiperkalsemia merupakan kondisi dimana kadar kalsium total serum diatas 10,5 mg/dl. Hiperkalsemia terjadi ketika pergerakan kalsium kedalam sirkulasi melebihi kemampuan hormon regulator kalsium atau ginjal untuk membuang jumlah kalsium berlebih. Hiperkalsemia merupakan komplikasi yang umum terjadi akibat penyakit keganasan, terdapat 20-30 % individu dengan penyakit keganasan tahap lanjut.

Manifestasi yang timbul akibat terjadinya hiperkalsemia berupa:

- a) gangguan kesadaran, stupor, kelemahan dan kekakuan otot yang terjadi akibat penurunan eksitabilitas neural
- b) perubahan tingkah laku dapat bervariasi, mulai dari derajat ringan (gangguan kepribadian) hingga derajat yang berat (psikosis akut).
- c) Jantung merespon peningkatan kadar kalsium dengan meningkatkan kontraktilitas dan aritemia ventrikel.
- d) Hiperkalsiuria yang juga menjadi predisposisi batu ginjal (Widiana, 2021).

2) Hipokalsemia

Hipokalsemia merupakan kondisi dimana kadar kalsium total serum kurang dari 8,5 mg/dl dan kadar kalsium terionisasi kurang dari 4,6 mg/dl. Hipokalsemia terjadi akibat kondisi gagal ginjal, defisiensi vitamin D, dan hiperfosfatemia (Widiana, 2021). Selain itu, penurunan kadar kalsium juga dapat disebabkan oleh hipotiroid, penyalahgunaan laktasif, infeksi yang luas, luka bakar, pankreatitis, alkoholik, diare serta kehamilan (Anggraeni, 2012).

Manifestasi hipokalsemia dapat berupa akut ataupun kronik. Pada kondisi ringan umumnya tidak menimbulkan gejala, sedangkan pada kondisi kalsium serum mengalami penurunan yang besar manifestasi berupa neuromuskular dan gangguan kardiovaskuler. Kalsium terionisasi berperan dalam stabilisasi eksitabilitas neuromuskular sehingga sel syaraf menjadi kurang sensitif terhadap stimulasi. Efek kardiovaskuler dari hipokalsemia akut meliputi

hipotensi, insufisiensi jantung, aritemia jantung, serta kegagalan merespon obat-obatan seperti digitalis, neropinefrin, dopamin yang prosesnya melalui mekanisme yang bergantung pada kalsium (Widiana, 2021).

e. Kalsium pada pasien LES

Kalsium terionisasi (Ca^{2+}) berperan dalam kompartemen intra dan ekstraseluler. Pensinyalan kalsium berpartisipasi dalam banyak jalur yang melibatkan toleransi imun dan peradangan. Sinyal Ca^{2+} terlibat dalam perkembangan sel B, yang merupakan aspek kunci dari toleransi imun. Pensinyalan kalsium dapat mengatur aktivitas sumbu sintase siklik GMP-AMP/stimulator gen interferon, sehingga berpartisipasi dalam modulasi imunitas bawaan melalui interferon tipe 1. Karena efeknya pada imunitas bawaan dan adaptif, pensinyalan kalsium abnormal dikaitkan dengan beberapa penyakit autoimun termasuk LES. Respon kalsium dalam limfosit LES meningkat setelah partisipasi reseptor antigen. Pada sel T dari pasien LES, pengikatan reseptor sel T mengakibatkan peningkatan produksi inositol 1,4,5-triphosphate (IP_3) dan peningkatan pelepasan kalsium dan retikulum endoplasma. Kemungkinan respon kalsium yang dimediasi reseptor sel B juga meningkat. Hemostasis kalsium dipertahankan dan diatur oleh $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, yang merupakan bentuk aktif dari vitamin D. Defisiensi vitamin D umum terjadi pada pasien dengan LES, dan suplementasi vitamin D bermanfaat dalam memodulasi aktivitas penyakit. Mempertimbangkan peran penting pensinyalan kalsium dalam penyakit autoimun dan signifikan klinis suplementasi vitamin D pada LES (Sha et al., 2020).

Pada pengobatnya pasien LES mengkonsumsi obat-obatan yang mengandung kortikosteroid tujuannya untuk mendapatkan efek anti-inflamasi dan imunosupresi. Terapi kortikosteroid dapat memengaruhi produksi kortikosteroid endogen dan mensupresi sumbu *hypothalamus-pituitary-adrenal* (HPA). Penggunaan kortikosteroid dosis tinggi dapat meningkatkan risiko kerusakan organ. Efek yang ditimbulkan pada kandungan ini apabila dikonsumsi jangka pendek antara lain bengkak pada wajah (*moon face*), timbul jerawat, nyeri ulu hati, nafsu makan meningkat, berat badan meningkat, dan perubahan suasana hati. Namun, apabila digunakan dalam jangka waktu panjang efek yang ditimbulkan berupa mudah mengalami memar, kulit dan rambut menipis, tulang keropos, peningkatan

tekanan darah, peningkatan gula darah, kelemahan pada otot, infeksi hingga katarak. Kortikosteroid dapat digunakan selama kehamilan. Kortikosteroid memberikan efek terhadap *bone mineral density* (BDM) dapat terjadi lebih awal. Sehingga dosis harian prednisolon <5 mg dan dosis harian >20 mg disarankan agar mendapat suplemen kalsium dan vitamin D (Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2019).



Sumber: (ResearchGate, 2017)

Gambar 2.3 Efek Samping Kortikosteroid

B. Kerangka Konsep

