

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Lupus eritematosus sistemik (SLE) ditandai dengan peradangan dan kerusakan pada berbagai organ dan sistem karena produksi sel autoreaktif dan antibodi. Patogenesis SLE ditandai dengan periode flare dan remisi. Mekanisme terjadinya patogen adalah hasilnya interaksi genetik, imunologi, endokrin dan faktor lingkungan. Kelangsungan hidup pasien dengan SLE meningkat dalam 50 tahun terakhir karena diagnostik baru dan strategi pengobatan Penyakit SLE dapat menyerang pria dan wanita dengan ratio wanita dan pria 8:1, semua umur, dan semua etnis. Lebih dari 90% menyerang wanita pada usia pada usia 15-40 tahun (usia reproduktif) (Kumar, 2009).

Prevalensi SLE di berbagai negara sangat bervariasi antara 2,9-400 per 100.000 populasi. Setiap tahun ditemukan lebih dari 100.000 penderita SLE baru di seluruh dunia (*Infondation, 2017*). SLE lebih sering dijumpai pada orang berkulit hitam dan ras tertentu seperti bangsa negro, Cina, dan Filipina (Isbagio,2019). *World Health Organization* (WHO) mencatat jumlah penderita lupus di dunia hingga saat ini mencapai lebih lima juta orang, dan setiap tahunnya ditemukan lebih dari 100 ribu kasus baru. Data prevalensi di setiap negara berbeda-beda. Suatu studi di Asia Pasifik memperlihatkan data insidensi sebesar 0,9–3,1 per 100.000 populasi/tahun. Prevalensi kasar sebesar 4,3–45,3 per 100.000 populasi (*Infondation, 2017*)

Salah satu pengaruh terjadinya SLE adalah *Osteoporosis*. Osteoporosis merupakan penyakit dimana massa tulang berkurang sehingga terjadi mikroarsitektur jaringan yang menyebabkan terjadinya kerapuhan tulang dengan resiko mudah patah (Kumar, 2009). Pasien dengan SLE berada pada peningkatan risiko osteoporosis untuk banyak alasan. Pertama, obat glukokortikoid sering diresepkan untuk mengobati SLE dapat memicu pengurangan massa tulang yang signifikan. Kedua, osteoporosis dapat menjadi sekunder dari peradangan kronis. Ketiga, rasa sakit dan kelelahan yang disebabkan oleh penyakit dapat

mengakibatkan tidak aktif, lebih lanjut meningkatkan risiko osteoporosis. Hal ini merupakan faktor yang menonjol, terutama mengingat meningkatkan harapan hidup pasien SLE. (Isbagio, 2010).

Pada SLE terjadi gangguan penyerapan kalsium di ginjal dan gangguan gastrointestinal yang dapat mengganggu absorpsi kalsium di usus. Kemudian pemakaian steroid sebagai terapi dari SLE yang dapat menurunkan estrogen yang berakibat pada penurunan *growth factor* yang menyebabkan penurunan pembentukan tulang dan mengurangi kerja *osteoblast* Pada masa kanak-kanak dan remaja masih terjadi pertumbuhan, maka *anabolisme* lebih besar dari *katabolisme*, sampai terjadi satu puncak kepadatan massa tulang yang disebut *peak bone mass* pada usia 30-35 tahun. Selanjutnya akan terjadi keadaan katabolisme lebih dari anabolisme, sehingga terjadi pengurangan massa tulang sebagai suatu proses yang kompleks dimana berbagai macam faktor yang ikut berperan termasuk status Kesehatan, penyakit SLE, serta obat-obatan yang dimakan (Faiza, 2016).

Pada penelitian ini menggunakan responden wanita. Hal ini disebabkan *osteoporosis* 2-4 kali lebih sering pada wanita dibandingkan pria (Rasjad, 2003). Di Indonesia, hasil analisa data resiko *osteoporosis* pada tahun 2005 dengan jumlah sampel 65.727 orang yang dilakukan oleh Puslitbang Gizi Depkes RI dan sebuah perusahaan nutrisi, menunjukkan angka prevalensi osteopenia sebesar 41,7% dan prevalensi *osteoporosis* sebesar 10,3%. Ini berarti 2 dari 5 penduduk Indonesia memiliki resiko untuk terkena *osteoporosis*, dimana 41,2% dari keseluruhan sampel yang berusia kurang dari 55 tahun terdeteksi menderita *osteopenia*. Dengan kemajuan segala bidang termasuk kesehatan, angka harapan hidup meningkat. Di Indonesia pada tahun 1971 umur harapan hidup pria 45 tahun dan wanita 47 tahun sedangkan pada tahun 2000 umur harapan hidup pria naik menjadi 65 tahun dan wanita 68 tahun, maka kemungkinan penderita *osteoporosis* meningkat ( Depkes RI, 1997).

Pemeriksaan *osteoporosis* bisa menggunakan densitometry. Alat densitometry dengan metode *Quantitative Ultrasound* (QUS) ini cukup menjanjikan, tidak ada radiasi, pengukuran cepat, dan relative murah. Pemeriksaan QUS menghantar gelombang suara ke tumit, tulang kering, dan

tempurung lutut. Alat ini mudah dicari dan harganya tidak mahal sehingga lebih banyak orang dapat memanfaatkan. *Bone Mass Density* (BMD) yang rendah menandai adanya penurunan kepadatan pada tulang dan meningkatkan risiko terjadinya fraktur. (Isselbacher, 2000).

Komunitas yang bernama *Cinta Kupu* dijadikan lokasi penelitian dikarenakan komunitas ini sudah berdiri selama 10 tahun dengan latar belakang terbentuknya komunitas ini sebagai wadah dimana para penderita *Sistemik Lupus Eritematosus* (SLE) bisa berkumpul, berbagi pengalaman dengan sesama *ODAPUS* (orang dengan lupus) dan yang paling penting agar seluruh penderita bisa belajar memahami apa itu *Sistemik Lupus Eritematosus* (SLE). Komunitas ini juga sering bekerja sama serta memberi edukasi kepada masyarakat umum yang ingin memahami dan belajar tentang *Sistemik Lupus Eritematosus* (SLE). Komunitas *Cinta Kupu* selalu mengadakan kegiatan-kegiatan sosial yang berhubungan dengan penderita dengan gangguan autoimun, berupa pemeriksaan tulang gratis dengan dokter-dokter Orthopaedi. Umumnya penderita *Sistemik Lupus Eritematosus* (SLE) banyak mengalami kerapuhan tulang, karena itu dokter menganjurkan pemeriksaan tulang yang bertahap sehingga kondisi tulang penderita *Sistemik Lupus Eritematosus* (SLE) tetap terkontrol.

Berdasarkan uraian diatas yang menunjukkan tingginya pravelensi terjadinya SLE pada wanita yang mempengaruhi terjadinya osteoporosis, maka peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh SLE terhadap osteoporosis dengan pemeriksaan *Bone Mass Density* (BMD) dengan metode QUS sebagai *gold standard* di Rs Bina Kasih Medan.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian pada latar belakang, maka peneliti ingin mengetahui apakah ada pengaruh *Sistemik Lupus Eritematosus* (SLE) terhadap *osteoporosis* dengan pemeriksaan *Bone Mass Density* (BMD) di komunitas *Cinta Kupu* Medan.

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh *Sistemik Lupus Eritematosus* (SLE) terhadap *Osteoporosis* dengan pemeriksaan *Bone Mass Density* (BMD) di komunitas *cinta kupu* medan.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Untuk mengetahui karakteristik demografi dari SLE dan Non-SLE
2. Untuk mengetahui distribusi frekuensi kepadatan tulang pada penderita SLE dan Non-SLE
3. Untuk mengetahui pengaruh *Bone Mass Density* (BMD) antara penderita *Sistemik Lupus Eritematosus* (SLE) terhadap osteoporosis.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Bagi peneliti**

1. Menambah wawasan dan pengetahuan tentang penyakit *Sistemik Lupus Eritematosus* (SLE).
2. Menambah wawasan dan pengetahuan terhadap kepadatan tulang dengan menggunakan metode QUS.
3. Menambah wawasan dan pengetahuan tentang SLE terhadap osteoporosis

#### **1.4.2 Bagi masyarakat dan penderita**

Dapat meningkatkan pengetahuan masyarakat dan penderita mengenai tanda-tanda dan gejala dari *Sistemik Lupus Eritematosus* (SLE)

#### **1.4.3 Bagi Pendidikan**

1. Sebagai pertimbangan untuk terapi Osteoporosis pada penderita *Sistemik Lupus Eritematosus* (SLE)
2. Sebagai pertimbangan untuk pemakaian obat-obatan steroid yang berdampak terhadap pembentukan tulang (absorpsi kalsium)
3. Sebagai landasan untuk penelitian selanjutnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Sistemik Lupus Eritematosus (SLE)**

##### **2.1.1 Definisi SLE**

*Sistemik Lupus Eritematosus* (SLE) merupakan suatu penyakit autoimun yang kronik dan menyerang berbagai sistem dalam tubuh. Tanda dan gejala dari penyakit ini bisa bermacam-macam, bersifat sementara, dan sulit untuk didiagnosa. Sehingga angka yang pasti tentang jumlah orang yang terserang oleh penyakit ini sulit diperoleh (Carter, 2015).

##### **2.1.2 Epidemiologi SLE**

Penyakit ini dapat menyerang pria dan wanita dengan ratio wanita dan pria 8:1, semua umur, dan semua etnis. Lebih dari 90% menyerang wanita pada usia pada usia 15-40 tahun (usia reproduktif). Prevalensi SLE di berbagai negara sangat bervariasi antara 2,9-400 per 100.000 populasi. Setiap tahun ditemukan lebih dari 100.000 penderita SLE baru di seluruh dunia (*Infondation, 2017*). SLE lebih sering dijumpai pada orang berkulit hitam dan ras tertentu seperti bangsa negro, Cina, dan Filipina (Ibagio,2019).

##### **2.1.3 Etiologi SLE**

Kelainan mendasar pada SLE adalah kegagalan mempertahankan toleransi-diri. Sistem imun tubuh kehilangan kemampuan untuk membedakan antigen dari sel dan jaringan tubuh sendiri. Penyimpangan reaksi imunologi ini akan menghasilkan antibodi secara terus- menerus. Antibodi ini juga berperan dalam pembentukan kompleks imun sehingga mencetuskan penyakit inflamasi imun sistemik dengan kerusakan multi organ (Chin-Man, 2014).

#### 2.1.4 Patogenesis SLE

Faktor genetik yang diteliti menunjukkan bahwa banyak gen yang berperan terutama gen yang mengkode unsur-unsur sistem imun. Diduga berhubungan dengan gen respon imun spesifik pada *Kompleks Histokompatibilitas Mayor* (MHC) kelas II, yaitu HLA (*Human Leucocyte Antigen*)-DR2 dan HLA-DR3 serta dengan komponen komplemen yang berperan dalam fase awal reaksi ikat komplemen (yaitu C1q, C1r/s, C4, dan C2) telah terbukti. Gen-gen lain yang mulai ikut berperan adalah gen yang mengkode reseptor sel T, Immunoglobulin, dan Sitokin (Gama, 2020).

Berikut ini bukti yang mendukung kecenderungan genetik terjadinya SLE mempunyai beberapa bentuk (Chin-Man, 2014):

1. Terdapat indeks yang tinggi (25%) pada kembar monozigotik dengan kembar dizigotik (1-3%)
2. Anggota keluarga mempunyai resiko yang meningkat untuk menderita SLE dan hingga 20% pada kerabat tingkat pertama yang secara klinis tidak terkena dapat menunjukkan adanya autoantibodi.
3. Beberapa pasien SLE (6%) mengalami defisiensi komponen komplemen yang diturunkan. Kekurangan komplemen mungkin akan mengganggu pembersihan kompleks imun dari sirkulasi dan memudahkan deposisi jaringan yang menimbulkan jejas jaringan.

#### 2.1.5 Manifestasi Klinis

Gambaran klinis SLE sangat membingungkan dan beragam, tergantung pada organ yang terlibat dimana dapat melibatkan banyak organ dalam tubuh manusia dengan perjalanan klinis yang sangat kompleks dan bervariasi, sehingga seringkali pada keadaan awal tidak dikenali sebagai SLE. Hal ini dapat terjadi karena manifestasi klinis penyakit SLE seringkali tidak terjadi secara bersamaan. Gejala yang paling sering ialah artritis simetris atau artralgia (nyeri sendi), yang muncul pada 90% dari waktu perjalanan penyakit dan seringkali sebagai manifestasi awal. Kemudian diikuti keterlibatan dari kulit dan mukosa, sendi,

darah, jantung, paru, ginjal, susunan saraf pusat (SSP), dan sistem imun (Perhimpunan Reumatologi, 2011).

### 2.1.6 Diagnosa SLE

Diagnosis SLE dapat ditegakkan berdasarkan gambaran klinik dan laboratorium. *American College of Rheumatology* (ACR) pada tahun 1997 mengajukan 11 kriteria untuk klasifikasi SLE terlihat dalam Tabel 2.1.

Tabel 2. 1 Kriteria diagnosa SLE

<b>Kriteria</b>	<b>Batasan</b>
<b>Ruam malar</b>	Eritema yang menetap, rata atau menonjol, pada daerah malar.
<b>Ruam discoïd</b>	Plak eritema menonjol dengan keratitik dan sumbatan folikular. Pada SLE lanjut ditemukan parut atrofik
<b>Fotosensitifitas</b>	Ruam kulit yang diakibatkan reaksi abnormal terhadap sinar matahari, baik dari anamnesis pasien maupun dilihat oleh dokter pemeriksa.
<b>Ulkus mulut</b>	Ulkus mulut atau orofaring, umumnya tidak nyeri dan dapat dilihat oleh dokter pemeriksa.
<b>Arthritis</b>	Arthritis non-erosif yang melibatkan dua atau lebih sendi perifer, ditandai oleh nyeri tekan, bengkak.
<b>Serositis</b>	
<b>Pleuritis</b>	a. riwayat nyeri pleuritik atau pleurite friction rub yang didengar oleh dokter pemeriksa atau terdapat bukti efusi pleura.
<b>Pericarditis</b>	b. terbukti dengan rekaman EKG terdapat bukti efusi Perikarditis perikardium.
<b>Gangguan renal</b>	a. Proteinuria menetap > 0,5 gr/hari atau > 3+ bila dilakukan pemeriksaan kuantitatif. b. Silinder seluler: dapat berupa silinder eritrosit, Hb, granular, tubular atau campuran.
<b>Gangguan neurologi</b>	a. Kejang yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau neurologi gangguan metabolik (misalnya: uremia, ketoasidosis atau ketidak-seimbangan elektrolit). b. Psikosis yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik.

---

<b>Gangguan Hematologi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Anemia hemolitik dengan retikulosis. Hematologi.</li> <li>b. leukopenia &lt; 4.000/mm<sup>3</sup> pada dua kali pemeriksaan atau lebih</li> <li>c. Limfopenia &lt;1.500/mm<sup>3</sup> pada dua kali pemeriksaan atau lebih</li> <li>d. Trombositopenia &lt; 100.000/mm<sup>3</sup> tanpa disebabkan oleh obat-obatan.</li> </ul>
<b>Gangguan Immunologi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Anti-DNA: antibodi terhadap native DNA dengan titer imunologi abnormal.</li> <li>b. Anti-Sm: terdapat antibody terhadap antigen nuclear Sm</li> </ul>
<b>Antibody Antinuclear positif (ANA)</b>	Titer abnormal dari antibody anti-nuclear berdasarkan pemeriksaan imunofluoresensi.

---

Bila dijumpai 4 atau lebih dari 11 kriteria diatas, diagnosa SLE memiliki sensitifitas 85% dan spesifisitas 95%. Sedangkan bila hanya 3 kriteria dan salah satunya ANA positif, maka sangat mungkin SLE dan diagnosa tergantung pengamatan klinis. Bila hasil tes ANA negatif kemungkinan bukan SLE. Apabila ANA positif dan manifestasi klinis lain tidak ada, maka belum tentu SLE dan observasi jangka panjang diperlukan (Tsokos, 2017).

## 2.1.7 Pemeriksaan Penunjang

### 2.1.7.1 Pemeriksaan Darah Rutin dan Urin

Hasil dari pemeriksaan darah pada penderita SLE menunjukkan adanya anemia hemolitik, trombositopenia, limfopenia, dan leukopenia. Sementara pemeriksaan urin pada penderita SLE menunjukkan adanya proteinuria, hematuria, peningkatan kreatinin, dan ditemukan *cast*, *heme granular* atau sel darah merah pada urin (Carter, 2015).

### 2.1.7.2 Pemeriksaan Serologi

Pemeriksaan serologi pada SLE adalah (Mitchell, 2017):

1. Antinuclear Antibodi (ANA)



ANA merupakan suatu kelompok antibodi yang diarahkan untuk melawan beberapa antigen nukleus. Hampir setiap penderita SLE didapatkan ANA positif (95-100%) sehingga uji ini sensitivitasnya sangat tinggi. Namun uji ini dirasa kurang sensitif dikarenakan pasien dengan penyakit autoimun yang lain (*Sklerosis Sistemik* 70-90%, *Sindrom Sjogren* 50-80%, *Miopati Radang* 40-60%, *Skleroderma* 40%) dan 5-10% orang normal juga memberikan hasil ANA yang positif.

## 2. Antibodi terhadap DNA (Anti-dsDNA) dan Anti-Sm

Anti-dsDNA (Anti DNA *double stranded*/untai ganda) merupakan tes yang spesifik untuk SLE, jarang didapat pada penyakit lain dan spesifitasnya hampir 100%. Titer anti- dsDNA yang tinggi hampir dipastikan menunjukkan diagnosis SLE. Kadar anti-dsDNA yang rendah ditemukan pada *Sindrom Sjogren*, *Arthritis Reumatoid*.

### 2.1.8 Penatalaksanaan SLE

Penatalaksanaan SLE bukan hanya terbatas pada pemakaian obat saja, namun perlu pendekatan yang lebih holistik sehingga meningkatkan kualitas hidup penderita SLE, tujuan khusus pengobatan SLE adalah mendapatkan masa remisi yang panjang, menurunkan aktivitas penyakit sesering mungkin, mengurangi rasa nyeri dan memelihara fungsi organ aktivitas sehari-hari dapat berjalan optimal. Untuk itu dibutuhkan gabungan strategi pengobatan atau disebut pilar pengobatan. Pilar pengobatan ini dilakukan secara bersamaan dan berkesinambungan agar tujuan pengobatan tercapai. Pilar pengobatan itu yaitu (*American College of Rheumatology, 2021*):

#### 1. Edukasi dan Konseling

Pada dasarnya penderita SLE memerlukan informasi yang benar dan dukungan dari sekitarnya dengan maksud agar dapat hidup mandiri. Perlu dijelaskan perjalanan penyakit dan kompleksitasnya. Penderita memerlukan masalah aktivitas fisik, mengurangi atau mencegah pengetahuan aka kekambuhan antara lain melindungi kulit dari paparan sinar matahari dengan

memakai tabir surya, payung atau topi, harus memperhatikan jika terjadi infeksi, pengaturan diet agar tidak kelebihan berat badan,

hankan kestabilan sendi. Pada prinsipnya tujuan, indikasiosteoporosis atau terjadi dislipidemia. Berikut ini adalah edukasi pada penderita SLE, yaitu (*American College of Rheumatology.2021*):

- a. Penjelasan tentang apa itu SLE dan penyebabnya.
  - b. Tipe dari penyakit SLE dan perangai dari masing-masing tipe tersebut.
  - c. Masalah yang terkait dengan fisik: kegunaan latihan terutama yang terkait dengan pemakain steroid, seperti osteoporosis, diet, istirahat, mengatasi infeksi secepatnya maupun pemakaian kontrasepsi.
  - d. Pengenalan masalah aspek psikologis: bagaimana pemahaman diri penderita SLE, mengatasi rasa lelah, stress emosional, trauma psikis, masalah keluarga atau pekerjaan, mengatasi nyeri.
  - e. Pemakaian obat mencakup jenis, dosis, lama pemberian, dan sebagainya. Perlu tindakan suplementasi mineral dan vitamin.
  - f. Dimana penderita dapat memperoleh informasi tentang SLE, adakah kelompok pendukung, yayasan yang bergerak dalam permasalahatan SLE dan sebagainya.
2. Program Rehabilitasi

Pada pasien SLE akan turun massa otot hingga 30% apabila dibiarkan dalam keadaan immobilitas selama lebih dari dua minggu. Kemudian penurunan kekuatan otot sekitar 1-5% perhari dalam keadaan immobilitas. Berbagai latihan diperlukan untuk memperta, dan teknis pelaksanaan program rehabilitasi, yaitu:

- a. Istirahat
  - b. Terapi fisik
  - c. Terapi dengan modalitas
  - d. Ortotik
  - e. Dan lain-lain.
3. Terapi Medikamentosa

Terapi medikamentosa pada SLE adalah :

a. Analgesik dan Anti Inflamasi Non-Steroid (AINS)

Manifestasi klinik awal pada penderita SLE hampir 90% merupakan arthritis dan arthralgia (nyeri sendi), sehingga pada keluhan ringan dapat diberikan analgesik sederhana atau obat anti inflamasi non-steroid. Yang harus diperhatikan pada penggunaan obat- obat ini adalah efek sampingnya agar tidak memperberat keadaan umum penderita ( Carter, 2017).

b. Kortikosteroid

Dosis kortikosteroid yang digunakan juga bervariasi, untuk meminimalkan masalah interpretasi dari pembagian ini maka dilakukan dosis pembagian pemberian kortikosteroid terlihat dalam Tabel 2.2.

**Tabel 2. 2 Pembagian dosis steroid**

<b>Dosis</b>	<b>Pemakaian</b>
<b>Dosis rendah</b>	:<7,5 mg/hari prednisone
<b>Dosis sedang</b>	:>7,5 dan < 30 mg/hari prednisone
<b>Dosis tinggi</b>	:> 30 dan < 100 mg/hari prednisone
<b>Dosis sangat tinggi</b>	:> 100 mg/hari prednisone
<b>Terapi <i>pulse</i></b>	:> 250 mg/hari prednisone

Pembagian dosis kortikosteroid membantu kita dalam melaksanakan kasus rematik. Dosis rendah sampai sedang digunakan pada SLE yang relatif tenang. Dosis sedang sampai tinggi berguna untuk SLE yang aktif. Dosis sangat tinggi dan terapi *pulse* diberikan untuk krisis akut yang berat dan mengancam nyawa seperti *vaskulitis luas*, *nephritis lupus*, *lupus cerebral*.

Efek samping kortikosteroid tergantung kepada dosis dan waktu, dengan meminimalkan jumlah kortikosteroid akan meminimalkan juga resiko efek samping. Efek samping yang sering ditemukan pada pemakai kortikosteroid dapat dilihat Tabel 2.3 dibawah ini.

**Tabel 2. 3 Efek samping pemakaian kortikosteroid**

<b>Sistem</b>	<b>Efek samping</b>
<b>Skeletal</b>	Osteoporosis, osteonekrosis, miopati
<b>Gastrointestinal</b>	Ulkus peptikum, pancreatitis
<b>Imunologi</b>	Retensi cairan, hipertensi meningkatkan aterosklerosis, aritmia
<b>Kardiovaskular</b>	Glaucoma, katarak
<b>Ocular</b>	Atrofi kulit, striae, penyembuhan luka terganggu, jerawat, <i>buffalo hump</i>
<b>Kutaneus</b>	Penampilan cushingoid, diabetes mellitus, perubahan metabolisme lipid,
<b>Endokrin</b>	perubahan nafsu makan dan meningkatkan berat badan, supresi HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal), supresi hormone gonad
<b>Tingkah laku</b>	Insomnia, psikosis, efek kognitif

c. Siklofosfamid

Indikasi Siklofosfamid pada:

- 1) Penderita SLE yang membutuhkan steroid dosis tinggi (*steroid sparing agent*)
- 2) Penderita SLE yang dikontraindikasikan terhadap steroid dosis tinggi.
- 3) Penderita SLE kambuh yang telah diterapi dengan steroid jangka lama dan berulang.
- 4) Glomerulonefritis difus awal.
- 5) SLE dengan trombositopenia yang resisten terhadap steroid.
- 6) Penurunan laju filtrasi glomerulus atau peningkatan kreatinin serum tanpa adanya faktor-faktor ekstrarenal lainnya.
- 7) SLE dengan manifestasi susunan saraf pusat.

Bolus siklofosfamid intravena 0,5 gr/m<sup>2</sup> dalam 150 ml NaCl 0,9% selama 60 menit diikuti dengan pemberian cairan 2-3 liter/24 jam setelah pemberian obat, banyak digunakan secara luas pada terapi SLE.

Siklofosfamid diberikan selama 6 bulan dengan interval 1 bulan, kemudian tiap 3 bulan selama 2 tahun. Selama pemberian siklofosfamid, dosis steroid diturunkan secara bertahap dengan memperhatikan aktifitas SLE-nya. Pada penderita dengan penurunan fungsi ginjal sampai 50%, dosis siklofosfamid diturunkan sampai 500- 750 mg/m<sup>2</sup>.<sup>5</sup> Setelah pemberian siklofosfamid, jumlah leukosit darah harus dipantau. Bila jumlah leukosit mencapai 1500/ml, maka dosis siklofosfamid berikutnya diturunkan 25%. Toksisitas siklofosfamid meliputi mual dan muntah, alopesia, sistitis hemoragik, immunosupresi, keganasan kulit, penekanan fungsi ovarium, dan azoospermia.

d. Azatioprin

Azatioprin merupakan obat sitotoksik lain yang toksisitas dan efektifitasnya lebih rendah dari siklofosfamid serta analog purin yang digunakan sebagai alternatif terhadap siklofosfamid dengan dosis 1-3 mg/kgBB/hari dan diberikan secara oral. Obat ini diberikan selama 6-12 bulan pada penderita SLE, setelah penyakitnya dapat dikontrol dan dosis steroid sudah seminimal mungkin, maka dosis azatioprin juga dapat diturunkan perlahan dan dihentikan setelah penyakitnya betul-betul terkontrol dengan baik.

Toksisitas azatioprin meliputi penekanan sistem hemopoetik, peningkatan enzim hati, hepatotoksik, dan mencetuskan keganasan.

e. Siklosporin A

Imunosupresan lain yang dapat digunakan untuk pengobatan SLE adalah Siklosporin dosis rendah 3-6 mg/kgBB/hari. Obat ini dapat digunakan pada SLE baik tanpa manifestasi renal maupun dengan nefropati membranosa. Selama pemberian harus diperhatikan tekanan darah penderita dan kadar kreatinin darah. Bila kadar kreatinin meningkat 20% dari kadar kreatinin darah sebelum pemberian siklosporin maka dosisnya harus diturunkan.

f. Mofetil-mikofenolat (MMF)

MMF dapat menurunkan aktifitas dan mortalitas penderita SLE. Pada *nefritis lupus*, MMF memiliki efek yang sebanding dengan siklofosamid dalam hal tingkat remisi, kekambuhan, dan resiko infeksi. MMF dapat mempertahankan tingkat remisi *nefritis lupus* sebanding dengan siklofosamid jangka panjang. MMF tidak berhubungan dengan penekanan sumsum tulang atau *amenorrhea*. Dosis MMF adalah 500-1500 mg, 2 kali sehari.

g. Rituximab

Rituximab merupakan monoclonal antibody anti-CD20 yang dapat digunakan dalam pengobatan penyakit autoimun sistemik, termasuk SLE. Dosis rituximab adalah 1 gram, 2 kali pemberian dengan jarak 2 minggu, dan dapat diulang setiap 6 bulan.

h. Immunoglobulin G IV

Pemberian immunoglobulin intravena juga berguna untuk mengatasi trombositopenia pada SLE dengan dosis 300-400 mg/kgBB/hari, diberikan selama 5 hari berturut-turut, diikuti dosis pemeliharaan setiap bulan untuk mencegah kekambuhan. Kontraindikasi mutlak pemberian immunoglobulin pada penderita defisiensi IgA yang kadang-kadang ditemukan pada penderita SLE.

## **2.1.9 Pengobatan SLE Berdasarkan Aktivitas Penyakitnya**

### **2.1.9.1 Pengobatan SLE Ringan**

Pengobatan pada SLE ringan dijalankan secara bersamaan dan berkesinambungan serta ditekankan pada beberapa hal:

1. Penghilang nyeri seperti paracetamol 3 x 500 mg, bila diperlukan.
2. Obat antiinflamasi non-steroid (OAINS), sesuai panduan diagnosis, pengelolaan nyeri, dan inflamasi.
3. Glukokortikoid topical untuk mengatasi ruam (gunakan preparat dengan potensi ringan).

4. Klorokuin basa 3,5-40 mg/kgBB/hari (1 tablet klorokuin 250 mg mengandung 150 mg klorokuin basa) catatan pemeriksaan mata awal dan dilanjutkan periksa setiap 3 bulan, sementara hidroksiklorokuin dosis 5-6,5 mg/kgBB/hari (200-400 mg/hari) dan periksa mata setiap 6-12 bulan.
5. Kortikosteroid dosis rendah seperti prednisone < 10 mg/hari.
6. Gunakan tabir surya topical dengan *sun protection factor* sekurang- kurangnya 15 (SPF 15).

#### **2.1.9.2 Pengobatan SLE Sedang**

Penatalaksanaan SLE sedang sama seperti SLE ringan kecuali pada pengobatan. Pada SLE sedang diperlukan beberapa rejimen obat-obatan tertentu serta mengikuti protocol pengobatan yang ada.

#### **2.1.9.3 Pengobatan SLE Berat atau Mengancam Nyawa**

Penatalaksanaan SLE sedang sama seperti SLE ringan kecuali pada pengobatan. Pada SLE berat atau mengancam nyawa diperlukan obat-obatan seperti:

1. Glukokortikoid Dosis Tinggi.
2. Obat Imunosupresan atau Sitotoksik.

#### **2.1.10 Prognosis SLE**

Prognosis penyakit ini sangat tergantung pada organ yang terlibat. Apabila mengenai organ vital, maka mortalitasnya sangat tinggi. Mortalitas pada penderita SLE telah menurun dalam 20 tahun terakhir. Sebelum tahun 1955, tingkat kelangsungan hidup penderita SLE pada 5 tahun kurang dari 50%. Saat ini, tingkat kelangsungan hidup penderita SLE pada 10 tahun terakhir rata-rata melebihi 90% dan tingkat kelangsungan hidup pada 15 tahun terakhir sekitar 80%. Penurunan angka kematian yang berhubungan dengan SLE dapat dikaitkan dengan diagnosis yang terdeteksi secara dini, perbaikan dalam pengobatan penyakit SLE, dan kemajuan dalam perawatan medis umum.

## 2.2 Osteoporosis

### 2.2.1 Definisi Osteoporosis

Osteoporosis terdiri-dari dua kata yaitu *osteo* dan *porosis*. Secara harfiah *osteo* berarti tulang dan *porosis* berarti berlubang atau dalam istilah populer sering disebut tulang keropos. WHO mendefinisikan osteoporosis sebagai suatu penyakit berkurangnya massa tulang sehingga terjadi perubahan mikroarsitektur jaringan yang menyebabkan terjadinya kerapuhan tulang dengan resiko mudah patah. Keadaan tersebut tidak memberikan keluhan klinis kecuali apabila terjadi faktor.<sup>9</sup> Pada tahun 2001, *National Institute of Health* (NIH) mengajukan definisi baru osteoporosis sebagai penyakit tulang sistemik yang ditandai oleh *compromised bone strength* sehingga tulang mudah patah (Isbagio, 2019).

### 2.2.2 Epidemiologi Osteoporosis

*Osteoporosis* 2-4 kali lebih sering pada wanita dibandingkan pria. Di Indonesia, hasil analisa data resiko *osteoporosis* pada tahun 2005 dengan jumlah sampel 65.727 orang yang dilakukan oleh Puslitbang Gizi Depkes RI dan sebuah perusahaan nutrisi, menunjukkan angka prevalensi osteopenia sebesar 41,7% dan prevalensi *osteoporosis* sebesar 10,3%. Ini berarti 2 dari 5 penduduk Indonesia memiliki resiko untuk terkena *osteoporosis*, dimana 41,2% dari keseluruhan sampel yang berusia kurang dari 55 tahun terdeteksi menderita *osteopenia*. Dengan kemajuan segala bidang termasuk kesehatan, angka harapan hidup meningkat. Di Indonesia pada tahun 1971 umur harapan hidup pria 45 tahun dan wanita 47 tahun sedangkan pada tahun 2000 umur harapan hidup pria naik menjadi 65 tahun dan wanita 68 tahun, maka kemungkinan penderita *osteoporosis* meningkat.

### 2.2.3 Etiologi Osteoporosis

Ada empat kelompok penyebab *osteoporosis*, yaitu (Solomon,2020):

1. Kepadatan masa tulang saat maturasi atau *Peak Bone Mass* (PBM):
  - a. Genetik / riwayat keluarga.
  - b. Gizi dan kegiatan fisik



- c. Gaya hidup (alkohol, merokok, kopi)
  - d. Riwayat penyakit.
  - e. Latrogenic (kortikosteroid, anticonvulsant)
2. Kehilangan massa tulang pasca menopause:
- a. Peningkatan tulang trabekular 3-10 tahun pasca menopause
  - b. Peningkatan resorpsi tulang secara sekunder akibat menurunnya estrogen.
  - c. Secara umum akan kehilangan 1-2% per tahun dengan maksimum 10%
3. Kehilangan tulang akibat penambahan usia:
- a. Dimulai pada usia 35-40 tahun pada kedua jenis kelamin secara terus-menerus selama 30-40 tahun.
  - b. Terjadi ketidakseimbangan antara pembentukan tulang baru dan pengrusakan tulang.
  - c. Baik tulang kortikal maupun trabekular, secara normal 0,5% pertahun dengan maksimum 20%
4. Faktor Resiko:
- a. Genetik:
    - 1) Wanita > pria
    - 2) Etnis Kaukasia / Asia.
    - 3) Riwayat keluarga *Osteoporosis*
  - b. Gaya hidup:
    - 1) Gizi kalsium rendah.
    - 2) Peminum alkohol dan kopi
    - 3) Perokok.
    - 4) Kurang kegiatan olahraga.
  - c. Riwayat kesehatan:
    - 1) *Menopause* dini dan gangguan hormone.
    - 2) Penyakit keluarga.
    - 3) Penderita SLE
    - 4) Gangguan absorpsi.
  - d. Latrogenik
    - 1) Kortikosteroid, anticonvulsant, diuretika.

## 2) Radioterapi

**2.2.4 Manifestasi Klinis**

*Osteoporosis* dikenal sebagai “*silent disease*”, bahkan sering pula disebut “*silent epidemic*” karena penyakit ini tidak memberi gejala klinis yang nyata, sehingga tidak dapat diketahui kecuali bila terjadi fraktur hanya akibat trauma ringan. Keadaan seperti ini umumnya terjadi pada penderita lanjut usia terutama pada wanita pasca menopause (Faiza, 2016).

**2.2.5 Klasifikasi Osteoporosis****2.2.5.1 Osteoporosis Primer**

1. Tipe 1 : *Osteoporosis* pasca menopause.
2. Tipe 2 : *Osteoporosis* senilis.

**Tabel 2. 4 Perbedaan Osteoporosis primer tipe 1 dan 2**

<b>Osteoporosis Primer</b>	<b>Tipe 1</b>	<b>Tipe 2</b>
<b>Usia</b>	51-75 tahun	>70 tahun
<b>Pria : Wanita</b>	1 : 6	1 : 2
<b>Tipe kehilangan massa tua</b>	Trabekular	Trabekular dan kortikal
<b>Jenis fraktur</b>	Vertebra, Radius distal, Inter trochanter femur.	Vertebra, Collum femur, Proxima humeri, Proxima tibia
<b>Penyebab utama</b>	Menopause	Usia lanjut

**2.2.5.2 Osteoporosis Sekunder**

Osteoporosis sekunder merupakan akibat penyakit atau keadaan klinik tertentu dan dapat terjadi pada gangguan (Faiza, 2006).:

1. Endokrin :
  - a. Hiperparathyroidism
  - b. Hipogonadism
  - c. *Cushing's disease*
  - d. Steroid

2. Keganasan :
  - a. Multiple myeloma
  - b. Leukemia
3. Diit :
  - a. Anorexia nervosa
  - b. Rendah kalsium
  - c. Alkohol

### 2.2.6 Diagnosa Osteoporosis

Diagnosis osteoporosis dapat dilakukan dengan cara anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pengukuran densitas tulang merupakan kriteria utama dalam menegakkan diagnosis dan monitoring *osteoporosis* dengan densitometri. Pada saat ini *Dual Energy X-Ray Absorptiometry* (DEXA) merupakan pemeriksaan baku emas (*gold standard*).

Mengingat langka dan mahalnya DEXA, ada beberapa metode pemeriksaan yang dapat digunakan untuk menilai densitas massa tulang, yaitu (Faiza, 2016):

#### 1. *Single- Photon Absorptiometry* (SPA)

Pada SPA digunakan radioisotop I yang mempunyai energi photon rendah guna menghasilkan berkas radiasi kolimasi tinggi. Intensitas berkas radiasi yang diabsorpsi ditangkap oleh *scintillation counter*. Dengan menggunakan *scanning rektilinear* densitas tulang itu diukur. Intensitas berkas radiasi dibandingkan dengan intensitas berkas radiasi pada phantom yang telah diketahui densitasnya sehingga densitas mineral tulang dapat ditentukan.

Karena SPA menggunakan berkas radiasi energi tunggal dari photon energi rendah dimana berkas kolimasi yang dipancarkan akan menembus komponen jaringan lunak dan tulang maka biasanya metode ini digunakan hanya pada bagian tulang yang mempunyai jaringan lunak yang tidak tebal, seperti distal radius dan calcaneus. Kelemahan lainnya yaitu berupa sumber radioisotop yang harus diganti tiap 6 bulan dan dapat terjadi *repositioning error*.



**Gambar 2.1** *Single- Photon Absorptiometry*

## 2. *Quantitative Ultrasound (QUS)*

Pada umumnya digunakan untuk tes pendahuluan. Jika hasilnya mengindikasikan kepadatan tulang rendah maka dianjurkan untuk tes menggunakan DEXA. Ultrasound menggunakan gelombang suara untuk mengukur kepadatan mineral tulang, biasanya pada telapak kaki. Sebagian mesin melewatkan gelombang suara melalui udara dan sebagian lagi melalui air. Ultrasound dalam penggunaannya sangat cepat, mudah, dan tidak menggunakan radiasi seperti sinar-X.



**Gambar 2.2** *Quantitative Ultrasound*

## 3. *Dual Energy X-Ray Absorptionmetry (DEXA)*

DEXA merupakan metode baku emas (gold standard) dalam diagnosa osteoporosis karena mempunyai tingkat akurasi dan presisi yang tinggi. Prinsip kerjanya sangat mirip dengan DPA, tetapi sumber energinya berbeda yaitu sinar-X yang dihasilkan dari tabung sinar-X. Alat tersebut dapat menghasilkan 2 tingkat energi dalam 2 sistem yaitu yang dapat berganti dengan cepat satu sama lain atau dengan menggunakan filter pada energy X-ray yang konstan.



**Gambar 2.3 Dual Energy X-Ray Absorptionmetry**

Hasil pengukuran kepadatan tulang dapat disajikan dalam beberapa bentuk, yaitu:

a. T-score

T-score hasil pengukuran kepadatan tulang dibandingkan dengan nilai rata-rata kepadatan tulang sehat pada umur 30 tahun. Nilai kepadatan mineral tulang selanjutnya dilaporkan sebagai standar deviasi dari mean kelompok yang direferensikan (Faiza, 2016).:

- 1) Nilai negatif (-) mengindikasikan bahwa tulang mempunyai kepadatan mineral yang lebih kecil dibandingkan dengan rata-rata kepadatan tulang sehat pada usia 30 tahun.
- 2) Nilai positif (+) mengindikasikan bahwa tulang mempunyai kepadatan mineral lebih tinggi dibandingkan dengan rata-rata kepadatan tulang sehat pada usia 30 tahun.

**Tabel 2. 5 Menunjukkan kepadatan tulang berdasarkan T-score menurut World Health Organization (WHO)**

<b>Kategori</b>	<b>Nilai T- score</b>
<b>Normal</b>	$-1 \leq SD < 2,5$
<b>Osteopenia</b>	$-2,5 \leq SD < -1$
<b>Osteoporosis</b>	$< -2,5$
<b>Osteoporosis parah</b>	$< -2,5$ dan adanya satu atau lebih fraktur

b. Z-score

Nilai kepadatan tulang yang diperoleh dibandingkan dengan hasil yang lain dari kelompok orang yang mempunyai umur, jenis kelamin, dan ras yang sama. Nilai Z-score hasil pengukuran kepadatan tulang diberikan dalam standart deviasi (SD) dari nilai rata-rata kelompoknya. Nilai kepadatan mineral tulang selanjutnya dilaporkan sebagai standar deviasi dari mean kelompok yang direferensikan:

- a. Nilai negatif (-) mengindikasikan bahwa tulang mempunyai kepadatan mineral yang lebih kecil dibandingkan dengan rata-rata kepadatan tulang yang lain dalam kelompoknya.
- b. Nilai positif (+) mengindikasikan bahwa tulang mempunyai kepadatan mineral yang lebih tinggi dibandingkan dengan rata-rata kepadatan tulang yang lain dalam kelompoknya.

## 2.2.7 Penatalaksanaan Osteoporosis

### 2.2.7.1 Non-Medikamentosa

Penatalaksanaan *Osteoporosis* secara non-medikamentosa adalah:

1. Aktivitas maksimum
2. Terapi rehabilitasi
3. Mengurangi faktor resiko

### 2.2.7.2 Medikamentosa

Penatalaksanaan Osteoporosis secara medikamentosa adalah:

1. Kalsium 500 mg, 2-3 kali sekali.
2. Vitamin D 0,25 µg, 1-2 kali sehari.
3. Kalsitonin (200 IU/hari Nasal spray)
4. Bisfosfonat risedronat (35 mg/minggu atau 5mg/hari), allendronat (70 mg/minggu atau 10 mg/hari), Ibandronat (150 mg/bulan)
5. *Hormon Replacement Therapy* (HRT), estrogen terkonyugasi 0,625-1,25 mg/hari dikombinasikan dengan *medroksiprogesteron asesat* (MPA) 2,5-5 mg/hari.

6. *Selective Estrogen Receptor Modulator* (SERM), Raloksifen 60 mg/hari

**Tabel 2. 6 Tindakan berdasarkan T-score Resiko fraktur Tindakan T-score**

<b>T-score</b>	<b>Resiko fraktur</b>	<b>Tindakan</b>
<b>&gt;1</b>	Sangat rendah	1. Tidak ada terapi 2. Ulang densitometri bila ada indikasi
<b>0 s/d 1</b>	Rendah	1. Tidak ada terapi 2. Ulang densitometri tulang setelah 5 tahun
<b>-1 s/d 0</b>	Rendah	1. Tidak ada terapi 2. Ulang densitometri tulang setelah 2 tahun
<b>-1 s/d 2,5</b>	Sedang	1. Tindakan pencegahan Osteoporosis 2. Ulang densitometri tulang setelah 1 tahun
<b>&lt;-2,5 Tanpa fraktur</b>	Tinggi	1. Tindakan pengobatan Osteoporosis 2. Tindakan pencegahan dilanjutkan 3. Ulang densitometri tulang dalam 1-2 tahun
<b>&lt;-2,5 Dengan fraktur</b>	Sangat tinggi	1. Tindakan pengobatan Osteoporosis 2. Tindakan pencegahan dilanjutkan 3. Tindakan badan atas indikasi 4. Ulang densitometri tulang dalam 6 bulan – 1 tahun

## **2.2.8 Pencegahan Osteoporosis Bagi Penderita SLE**

### **2.2.8.1 Pencegahan Primer**

Dimulai sejak dini untuk menghindari faktor timbulnya osteoporosis yang tidak memerlukan biaya tinggi, yaitu dengan cara (Faiza, 2016):

1. Kontrol agar penyakit SLE tetap stabil.
2. Konsumsi makanan yang bergizi dan cukup mengandung kalsium.
3. Berolahraga dan cukup paparan sinar UV.
4. Mengatur gaya hidup dengan menghindari alkohol dan rokok.
5. Periksa BMD setiap tiga bulan untuk mengetahui penurunan massa tulang.

### 2.2.8.2 Pencegahan Sekunder

Dilakukan seperti pencegahan primer, tetapi jika terjadi penurunan massa tulang maka dapat dilakukan tindakan berdasarkan nilai T-scorenya.

## 2.3 Pengaruh Patogenesis Osteoporosis Dengan SLE

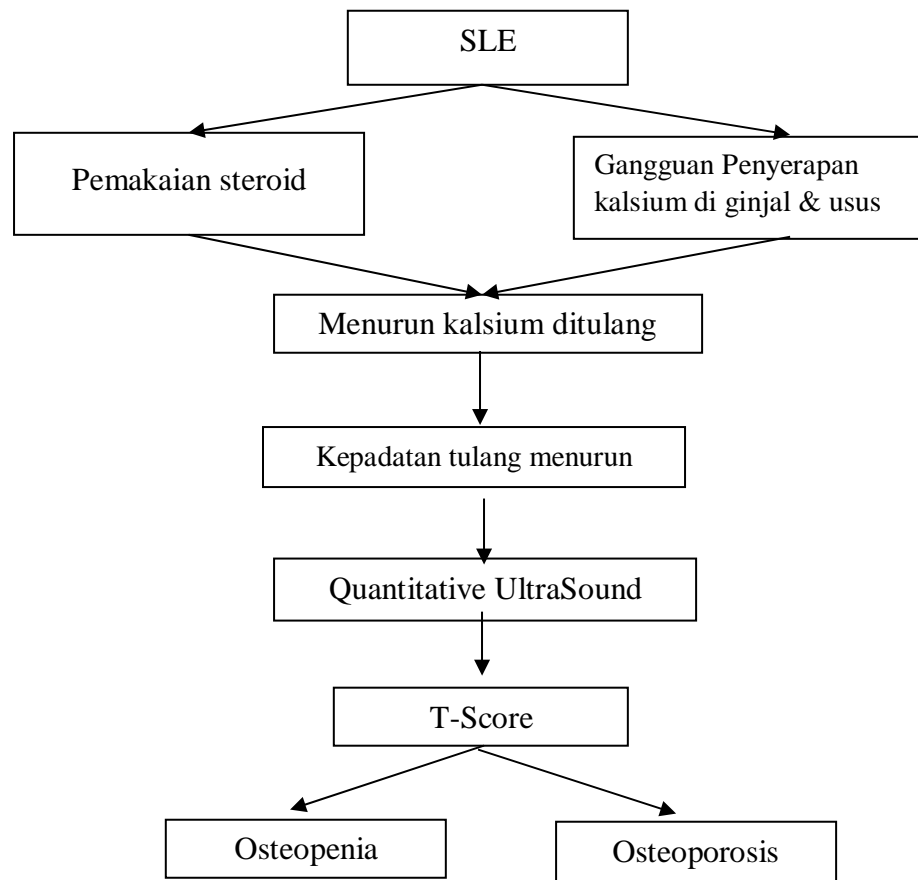
Tulang merupakan jaringan ikat yang dinamis dalam arti metabolisme pembentukan dan penyerapan yang dinamakan *bone remodeling* yang merupakan fungsi dua sel tulang yaitu *osteoblas* dan *osteoklas*. Dalam masa pertumbuhan *bone remodeling* atau *bone turn over* bergeser ke arah pembentukan sampai kepada puncak atau *Peak Bone Mass* (PBM) pada usia 30-35 tahun. Kemudian akan bergeser ke arah penyerapan lebih banyak sebagai akibat proses degenerasi, sehingga terjadi *osteopenia* dan mungkin bahkan sampai terjadi *osteoporosis* yang rentan terhadap timbulnya fraktur (Faiza, 2016).

Kerja *osteoblas* dan *osteoklas* dipengaruhi oleh multifaktor. Faktor pada lansia mungkin karena penurunan asupan kalsium dalam dietnya, penyerapan usus terhadap kalsium menurun, defisiensi vitamin D, perubahan hormonal serta kegiatan fisik yang menurun. Ada perbedaan proses *osteoporosis* pada wanita dan pria yaitu *trabekula* pada wanita tampak *spongiosa* berlubang dan jumlahnya berkurang sedangkan pada pria hanya terjadi penipisan (Faiza, 2016).

Kerja *osteoblas* yang dari *mesenchym* akan bermigrasi membentuk matriks kolagen, kemudian akan terjadi kalsifikasi hingga akhirnya *osteoblas* dikelilingi oleh matriks dan menjadi osteosit (terjadi mineralisasi dan terbentuk tulang baru). Proses ini berperan penting dalam pengaturan kecepatan *bone turn over*. *Osteoklas* merupakan sel yang banyak inti berasal dari makrofag sumsum tulang atau dari monosit dalam sirkulasi yang disebut *pre osteoklas*. *Osteoklas* berfungsi dalam proses penyerapan resorpsi tulang. Apabila resorpsi dan pembentukan tulang seimbang dan berkesinambungan disebut *coupling*, maka tidak akan terjadi keadaan *osteopenia* bahkan *osteoporosis* (Faiza, 2016).



## 2.4 Konsep Teori



Gambar 2. 1 Konsep Teori

## 2.5 Konsep Penelitian

