

FAKTOR FAKTOR RISIKO GANGGUAN FUNGSI KOGNITIF PADA PENYANDANG LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK (LES)

Rakhmad Hidayat*, Diatri Nari Lastri*, Nanang Sukmana**, Herqutanto***

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune inflammatory chronic disease that could affect the nervous system with cognitive impairment as the most frequent manifestation. This cognitive impairment could influence morbidity and mortality of SLE patients. The aim of this study was to identify risk factors for the presence of cognitive impairment in SLE patients.

Method: This was a cross-sectional study with all SLE patients who came to clinic in RSCM as the target population. The patient's cognitive function was examined using Mini Mental Status Examination (MMSE), Trail Making Test part A and B, Grooved Pegboard, Rey Osterrieth Complex Figure (ROCF), and Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT). The assessed risk factors were age, age of onset, duration of having SLE, education, dose of steroid, duration of receiving steroid, target organ, psychosocial stress, depression or anxiety and disease activity of SLE (SLEDAI).

Results: Cognitive impairment was found in 63,8% of 69 subjects. The most affected cognitive domains were executive function (49,3%) and visuospatial (43,5%). Significant risk factors were age on examination >30 years old. If risk factors were related with specific cognitive impairment (visuospatial and executive function) than we found additional significant risk factors which were age of onset >30 years old, duration of having SLE >5,6 years, and middle education status.

Conclusion: The prevalence of cognitive impairment in SLE patients was 63,8%. The most affected cognitive domains were executive function and visuospatial. Significant risk factors for the presence of cognitive impairment on SLE patients were age >30 years, age of onset >30 years, duration of having SLE >5,6 years, and middle education status.

Keywords: Cognitive impairment, risk factors, systemic lupus erythematosus

ABSTRAK

Pendahuluan: Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan penyakit kronik inflamatif autoimun yang dapat melibatkan berbagai sistem organ termasuk sistem saraf dengan manifestasi klinis terbanyak berupa gangguan kognitif. Gangguan kognitif ini dapat mempengaruhi morbiditas dan mortalitas penyandang LES. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor-faktor risiko munculnya gangguan kognitif pada penyandang LES.

Metode: Studi potong lintang dengan populasi target semua penyandang LES yang berobat di poliklinik di RSCM. Pemeriksaan fungsi kognitif yang dilakukan adalah Mini Mental Status Examination (MMSE), Trail Making Test part A dan B, Grooved Pegboard, Rey Osterrieth Complex Figure (ROCF) dan Rey Auditori Verbal Learning Test (RAVLT). Pemeriksaan faktor risiko yang dilakukan adalah usia, usia onset, lama menderita LES, tingkat Pendidikan, dosis terapi steroid, lamanya terapi steroid, banyaknya target organ, stresor psikososial, terdapatnya depresi dan atau ansietas dan Aktivitas Penyakit LES(SLEDAI).

Hasil: Dari 69 sampel gangguan kognitif ditemukan 63,8%. Gangguan rana kognitif terbanyak yaitu visuospasial(43,5%) dan fungsi eksekutif(49,3%). Faktor risiko yang dinilai bermakna adalah usia saat diperiksa >30 tahun. Jika faktor risiko dihubungkan dengan gangguan kognitif spesifik yaitu visuospasial dan fungsi eksekutif, maka didapatkan tambahan faktor risiko yang dinilai berperan adalah usia onset diatas 30 tahun, lama menderita LES > 5,6 tahun dan pendidikan menengah.

Kesimpulan: Prevalensi gangguan kognitif pada penderita LES adalah 63,8%. Rana kognitif yang sering terganggu adalah fungsi eksekutif dan visuospasial. Faktor risiko yang berperan pada munculnya gangguan kognitif pada penyandang LES adalah usia diatas 30 tahun, onset usia diatas 30 tahun, lama menderita LES lebih 5,6 tahun dan pendidikan menengah.

Kata kunci: Faktor risiko, gangguan kognitif, lupus eritematosus sistemik

*Departemen Neurologi FK Universitas Indonesia/RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta, **Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Universitas Indonesia/RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta, ***Departemen Ilmu Komunitas FK Universitas Indonesia/RS Cipto Mangunkusumo, Jakarta

PENDAHULUAN

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan suatu penyakit kronik inflamatif autoimun yang berdampak luas terhadap berbagai faktor dan terkadang secara potensial fatal atau mengancam jiwa. Manifestasi klinis beragam tergantung organ yang terlibat, dimana dapat melibatkan banyak organ dalam tubuh. Perjalanan klinis kompleks, sangat bervariasi dapat ditandai oleh serangan akut, periode

aktif, terkendali ataupun remisi. Penyakit menyerang terutama wanita usia reproduktif, dengan jenjang umur antara usia 15–44 tahun. Penyakit ditemukan sembilan kali lebih besar pada wanita dibanding pria.^{1,2,3} Prevalensi LES di berbagai negara sangat bervariasi antara 2,9/100.000-400/100.000. LES lebih sering ditemukan pada ras tertentu seperti bangsa negro, Cina dan mungkin juga Filipina.^{1,2,3} Pada tahun 2007 Yayasan Lupus Indonesia mencatat 8.672 penderita Lupus, dengan 90 % wanita^{1,2}.

LES dapat bermanifestasi secara klinis pada semua organ tubuh. Manifestasi LES yang meliputi sistem saraf pusat (SSP), perifer dan autonom serta psikiatri disebut Neuropsikiatrik LES (NPLES). Keterlibatan Susunan Saraf Pusat (SSP) pertama kali oleh Kaposi pada tahun 1872 dengan ditemukannya perubahan mental pada pasien-pasien penelitiannya. Gejala neuropsikiatrik pada LES terjadi pada sekitar 25-75% pasien. Keterlibatan sistem saraf dapat terjadi pada semua stadium LES.³

NPLES menimbulkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi pada kasus LES. Studi tentang keluaran NPLES yang dilakukan oleh Jonsen dkk mendapatkan indeks kerusakan organ (SLICC/ACR-DI *score*) pada pasien dengan NPLES lebih tinggi dari non NPLES ($P < 0,001$). Angka mortalitas berkisar 7-40%. Ini menunjukkan NPLES membawa risiko kematian yang cukup besar, bahkan dikatakan menimbulkan morbiditas tertinggi melebihi gangguan ginjal pada LES.^{3,4,5}

NPLES bermanifestasi dalam berbagai macam gangguan neurologis seperti kejang, stroke dan paling banyak berupa gangguan kognitif sebagai manifestasi difus LES. Laporan prevalensi disfungsi kognitif bervariasi pada pasien LES. Hanly dkk mendapatkan prevalensi disfungsi kognitif 21%⁶, Carbotte dkk 66%⁷ dan Ainala dkk 91%⁸

Mengingat persentase gangguan kognitif yang besar dan terbanyak diderita oleh pasien dengan NPLES, maka gangguan kognitif perlu dipikirkan bukan saja sebagai gejala tersering, tetapi juga dapat dipikirkan sebagai salah satu gejala pertama penderita NPLES dan sebagai deteksi dini untuk gejala NPLES lainnya. Perlu dipikirkan pemeriksaan fungsi kognitif sejak awal serta periodik untuk mendeteksi dini gejala sehingga dapat mencegah morbiditas lebih lanjut. Hal tersebut karena gangguan fungsi kognitif yang menggambarkan disfungsi otak akan berimplikasi pada fungsi sosial, pekerjaan, aktifitas harian dan pada akhirnya dapat mempengaruhi kualitas hidup penderita.^{8,9}

Selain itu, sebagai deteksi dini, perlu juga diketahui faktor-faktor yang menyebabkan timbulnya gejala Neuropsikiatri pada pasien LES, sehingga dapat diketahui mengapa pasien tertentu terkena NPLES dan pasien lainnya tidak terkena NPLES. Penelitian-penelitian yang dilakukan bahkan juga spesifik mengarah kepada faktor risiko yang menimbulkan gejala NPLES tertentu seperti gangguan kognitif, kejang, stroke dan yang lainnya.^{8,9}

Khusus untuk gangguan kognitif pada penderita LES, faktor risiko yang banyak dikemukakan adalah usia saat terkena, tingkat pendidikan, jenis terapi, dosis dan lama pemakaian steroid, organ target, aktivitas penyakit, depresi, stressor psikososial, anemia, faktor risiko vaskuler, ACA, anti dsDNA, pemakaian anti trombolitik serta frekuensi timbulnya gejala akut. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui faktor-faktor apa saja yang mempengaruhi munculnya gangguan kognitif para penyandang LES baik faktor dari dalam diri pasien sendiri (internal) maupun dari luar (eksternal) yaitu onset usia, tingkat pendidikan, lama menderita Lupus, dosis dan lama terapi, aktivitas penyakit LES, banyaknya target organ, stressor psikososial serta adanya psikopatologi (depresi/ansietas)^{8,9}. Untuk mengetahui faktor risiko apa saja yang berperan didalam munculnya gangguan kognitif pada pasien LES, maka penelitian ini diadakan.

LES

Lupus eritematosus sistemik merupakan penyakit autoimun yang ditandai oleh produksi antibodi terhadap komponen-komponen inti sel yang berhubungan dengan manifestasi klinis yang luas.

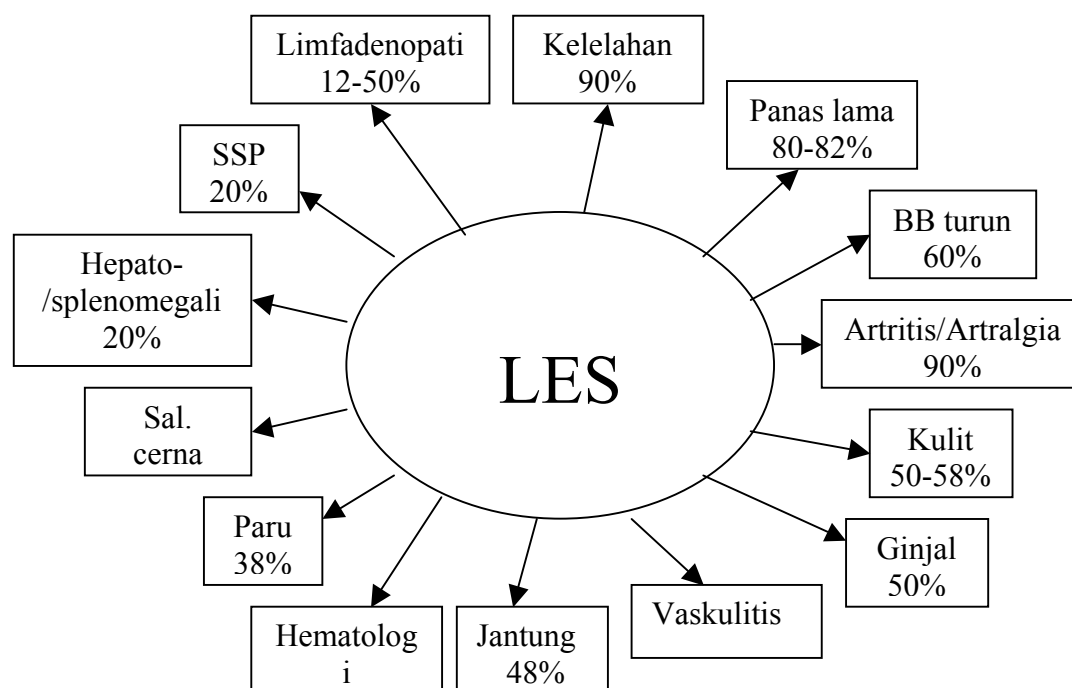
Patogenesis LES dihipotesiskan sebagai berikut: yaitu adanya satu atau beberapa faktor pemicu yang tepat seperti sinar ultraviolet, hormon seks, obat-obatan maupun infeksi pada individu yang mempunyai predisposisi genetik akan menghasilkan tenaga pendorong abnormal terhadap sel T CD4⁺, mengakibatkan hilangnya toleransi sel T terhadap self antigen. Sebagai akibat muncullah sel T autoreaktif yang akan menyebabkan induksi serta ekspansi sel B, baik yang memproduksi autoantibodi maupun yang berupa sel memori. Pada LES, autoantibodi yang terbentuk ditujukan terhadap antigen yang terutama terletak pada nukleoplasma yang sarannya meliputi DNA, protein histon dan non histon. Ciri khas autoantigen ini ialah bahwa mereka tidak *tissue-specific* dan

merupakan komponen integral semua jenis sel. Antibodi ini secara bersama-sama disebut ANA (*anti nuclear antibody*).

Dengan antigennya yang spesifik, ANA membentuk kompleks imun yang beredar di sirkulasi, dimana pada LES terdapat gangguan klirens kompleks imun besar yang larut, antara lain gangguan klirens kompleks imun dalam hati dan penurunan *uptake* kompleks imun pada limpa. Gangguan-gangguan ini memungkinkan terbentuknya deposit kompleks imun di luar sistem fagosit mononuklear. Kompleks imun ini akan mengendap pada berbagai macam organ dengan akibat terjadinya fiksasi komplemen pada organ tersebut. Peristiwa ini menyebabkan aktivasi komplemen yang menghasilkan substansi penyebab timbulnya reaksi radang. Reaksi radang inilah yang menyebabkan timbulnya keluhan/gejala pada organ atau tempat yang bersangkutan seperti ginjal, sendi, pleura, kulit, dan sebagainya. Jadi prinsipnya ialah terganggunya mekanisme regulasi yang dalam keadaan normal mencegah autoimunitas patologis pada individu yang resisten.^{1,2,3,10,11}

Manifestasi klinis LES¹⁰

LES dapat bermanifestasi secara klinis pada semua organ dalam tubuh, manifestasi tersebut dapat terlihat dari bagan di bawah ini



Gambar 1. Manifestasi klinis LES

NEUROPSIKIATRIK LES (NPLES)

Neuropsikiatrik Lupus merupakan istilah untuk menggambarkan gejala neurologis dan gejala psikiatrik yang terjadi pada 15-75% pasien yang didiagnosis LES dan merupakan keadaan yang paling berat dari manifestasi Lupus. Keterlibatan susunan saraf pusat (SSP) pertama kali diperkenalkan oleh Kaposi pada tahun 1872, di mana ia menemukan adanya perubahan mental pada sampel penelitiannya dan mendeskripsikan gambaran patologis.

Kejang dan psikosis telah diketahui sebagai manifestasi NPLES, namun dalam 15 tahun terakhir telah menjadi jelas bahwa sistem saraf lebih memang terdampak lebih luas dibanding yang sebelumnya diduga.¹²

Manifestasi NPLES bervariasi dari ringan sampai berat seperti sakit kepala ringan, perubahan mood ringan hingga keadaan psikopatologi seperti depresi, ansietas, psikosis, kejang umum, sindrom delirium akut, kerusakan otak difus menyebabkan komplikasi stroke, demensia, disfungsi kognitif, movement disorders, gangguan ingatan dan gangguan-gangguan lain yang mempengaruhi dari segi neurologis ataupun kejiwaan dari ringan sampai berat hingga koma.

The American College of Rheumatology (ACR) pada tahun 1999 telah membuat definisi dan kriteria diagnosis untuk 19 sindrom pada susunan saraf pusat dan perifer yang berhubungan dengan SLE. Tabel di bawah ini menunjukkan beberapa gejala neuropsikiatrik yang ditemukan pada pasien LES.¹³

Tabel 1 Sindrom neuropsikiatrik pada LES sesuai ACR 1999¹³

Sistem saraf pusat

Meningitis aseptik
Penyakit serebrovaskular
Sindrom demielinisasi
Sakit kepala (termasuk migren dan hipertensi intrakranial ringan)
Movement disorder (korea)
Mielopati
Kejang
Acute confusional state (ACS)

Ansietas
Disfungsi kognitif
Gangguan mood
Psikosis

Sistem saraf tepi

Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barre syndrome)
Gangguan otonom
Mononeuropati
Miastenia gravis
Neuropati kranial
Pleksopati
Polineuropati

PATOFISIOLOGI NPLES

Penyebab yang pasti dari NPLES ini belum sepenuhnya dimengerti, namun terdapat beberapa teori yang dihubungkan dengan patofisiologi dari LES itu sendiri baik sebagai akibat dari manifestasi LES secara primer maupun sekunder.

Maka patogenesis neuropsikiatrik lupus eritematosa sistemik diperkirakan sebagai berikut¹⁴

- I. Abnormalitas vascular
 - *Noninflammatory vasculopathy*
 - Vasculitis
 - Trombosis
- II. Autoantibodi
 - Antibodi Antineuronal
 - Antibodi P Antiribosomal
 - Antibodi antifosfolipid
- III. Mediator inflamasi
 - IL-2, -6, -8 dan -10
 - Interferon-
 - Tumor necrosis factor-
 - Matric metalloproteinase (MMP)-9

Manifestasi primer dari LES

1. Gangguan pembuluh darah di otak (Vaskulopati) dalam hubungannya dengan antibodi antifosfolipid¹⁵.

Salah satu mekanisme ialah adanya ketidakseimbangan antara koagulasi dan fibrinolisis pada pasien APS. Mekanisme pada APS ini melibatkan pembuluh darah kecil oleh karena kerusakan endotel dimana antibody antifosfolipid merusak membran endotel sehingga terjadi vasospasme sementara oleh karena gangguan koagulasi di atas maka pasien APS akan lebih rentan terhadap

- kejadian trombosis. Oleh karena patofisiologi ini bersifat sistemik maka dapat juga terjadi trombosis pada pembuluh darah kecil di otak hingga dapat menyebabkan baik mikroinfark ataupun infark yang luas sehingga pada akhirnya konsekuensi dari kerusakan ini akan mengakibatkan gangguan kognitif pada pasien LES.
2. Gangguan pembuluh darah di otak (Vaskulopati) dalam hubungannya dengan mediator inflamasi dan sitokin-sitokin yang berperan pada LES^{8,15}
MMP adalah suatu endoperoxidase yang dapat mendegradasi komponen ekstraseluler. Peningkatan ekspresi dari MMP-9 ditemukan pada kerusakan sawar darah otak yang diikuti dengan iskemik serebral dan dapat memfasilitasi migrasi limfosit ke dalam dan kemungkinan juga melalui dinding arterial. Peningkatan MMP-9 juga dideteksi pada cairan serebrospinal (CSF) pasien dengan NPLES dibandingkan dengan pasien LES tanpa NPLES. Selain itu terdapatnya korelasi positif antara kadar MMP-9 CSF, sitokin proinflamasi dan biomarker neuronal, serta degradasi glial mendukung dugaan bahwa peningkatan produksi dari MMP-9 adalah di bawah kontrol sitokin dan berperan dalam terjadinya kerusakan SSP.
 3. **Mediator autoantibodi yaitu antibodi anti reseptor NR2a Glutamat**¹⁶ Penelitian terbaru menyatakan adanya autoantibodi terhadap ds DNA (double-stranded DNA) pada pasien LES yang bereaksi silang dengan reseptor NR2a N-methyl-D-aspartate (NMDA) yang merupakan subtype dari reseptor glutamat dan dapat menyebabkan kerusakan neuron hingga dapat menyebabkan kematian. Antibodi ini dapat ditemukan pada cairan otak (LCS) dan medulla spinalis.
 4. **Oxidative stress / Nitrit oxide**¹⁶
Pada pasien LES sering terjadi keadaan hipoksia jaringan, baik oleh karena keadaan anemia ataupun oleh karena adanya kerusakan endotel. Bila terjadi hipoksia jaringan otak, akan meningkatkan kadar NOS yang akan mengoksidasi nitrogen guanido arginin sehingga terbentuk Nitrit Oxide (NO). NO selanjutnya akan memicu pelepasan glutamat. Sementara Glutamat yang berlebihan akan berikatan dengan reseptor NMDA yang memungkinkan kalsium untuk masuk ke dalam sel dan menimbulkan kerusakan neuron. Struktur di otak yang paling menderita bila terjadi kondisi hipoksia adalah hipokampus oleh karena hipokampus memiliki banyak reseptor NMDA.
 5. **Mekanisme Hipotalamik-Pituitari-Adrenal axis (HPA axis)**^{8,15,17}
Sistem stres aktif saat tubuh dalam keadaan istirahat, berespon terhadap sirkadian yang ada, neurosensori, dan sinyal limbik. Sinyal ini termasuk sitokin yang diproduksi oleh reaksi inflamasi termediasi imun (*immune-mediated inflammatory reactions*) seperti tumor nekrosis faktor α (TNF α), interleukin-1 (IL-1) dan interleukin-6 (IL-6) memiliki peranan penting dalam aktivasi HPA axis selama stres inflamasi. Tiga buah sitokin inflamasi ini mengaktifasi HPA axis secara independen; dalam kombinasi efek ketiganya adalah sinergis. Aktivasi kronik dari HPA axis atau inflamasi kronik saling menghasilkan adaptasi protektif satu terhadap yang lain. Elevasi substansi P dari hipotalamus, yang merupakan inhibisi dari sekresi CRH, kemungkinan merupakan mekanisme yang mendasari supresi dari neuron CRH pada inflamasi. Respon HPA axis yang berlebihan terhadap inflamasi dapat memberikan gejala seperti keadaan stres atau keadaan hiperkortisolemia sehingga meningkatkan kerentanan terhadap agen infeksius dan tumor namun meningkatkan resistensi terhadap autoimun atau penyakit inflamatori. Sebaliknya gangguan pada respon HPA axis dapat memberikan gejala seperti keadaan defisiensi glukokortikoid sehingga menyebabkan resistensi terhadap infeksi dan neoplasma tetapi meningkatkan kerentanan terhadap penyakit autoimun atau penyakit inflamatori.

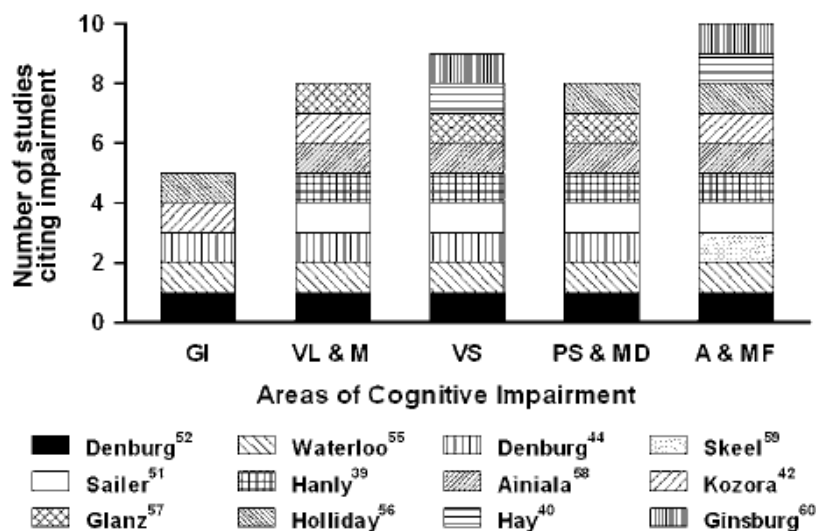
Disfungsi Kognitif Pada Pasien LES

ACR nomenclatur mendefinisikan gangguan fungsi kognitif sebagai penurunan fungsi dari satu atau beberapa domain yaitu atensi sederhana atau kompleks, memori, proses visuospasial, bahasa, pemecahan masalah, kecepatan psikomotor dan fungsi eksekutif. Dibawah ini daftar pemeriksaan fungsi luhur yang diajukan oleh ACR⁷.

Tabel 2 Pemeriksaan fungsi luhur yang diajukan oleh ACR⁷

NART (untuk memperkirakan IQ)

Digit symbol substitution test
 Trail Making Test (part A dan B)
 Stroop color and word test
 Rey osterrieth complex figure test (with delayed recall)
 Wais III letter numbering sequencing
 Controlled oral word association test
 Animal naming
 Finger tapping



Gambar 2 Rana gangguan kognitif pada LES. GI : General Intelligence, VL dan M : Verbal learning dan memori, VS : Visuospasial skill, PS dan MD : Psychomotor speed dan manual dexterity, A dan MF : attention dan mental flexibility

Rana kognitif yang terganggu pada penderita LES ternyata cukup bervariasi. Pada beberapa studi terlihat rana yang cukup dominan adalah memori. Rana lain yang juga cukup sering terganggu adalah kecepatan psikomotor, atensi dan fluensi verbal. Ainala dkk (2001) menemukan gangguan kognitif sebanyak 81% dengan persentase rana yang terganggu: disfungsi memori (43%), simple attention (26%), visuospasial (26%), kecepatan psikomotor (26%)⁸. Hanly JG (1993) sebanyak 21% dan delayed recognition memory yang lebih buruk pada penderita dengan artikardioplin positif^{4,6}. Fisk JD (1993) menemukan gangguan pada delayed recognition memory, immediate memory dan konsentrasi¹⁸. Brey dkk (2002) menemukan gangguan visuomotor/speed of processing 66%, memori verbal 66%, memori visual 61%, atensi dan fungsi eksekutif 52% dan fungsi verbal 16%¹⁹. Estiasari R dkk (2007) menemukan 71,2% yang mengalami gangguan kognitif. Rana yang terganggu terbanyak perlambatan kecepatan psikomotor (68,1%) diikuti visuospasial (59,6%). Sedangkan gangguan fungsi eksekutif, working memory, memori visual, memori verbal dan atensi lebih sedikit ditemukan yaitu 25,5%, 23,4%, 21,3%, 8,5% dan 8,5%²⁰.

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI PENURUNAN FUNGSI KOGNITIF PADA PENDERITA LES

1. Pendidikan dan Usia

Pendidikan adalah salah satu faktor yang mempengaruhi fungsi kognitif termasuk pada penderita LES. Mc Laurin EY dkk menemukan hubungan yang bermakna antara lama tahun pendidikan yang pendek dengan performa kognitif yang menurun pada penderita LES. Hasil yang serupa juga didapatkan pada penelitian Brey dkk¹⁹. Gonzalez dkk menemukan semakin lama pendidikan yang ditempuh, maka semakin lama waktu yang diperlukan untuk terjadinya NPLES²¹. Studi Longitudinal kohort yang dilakukan Mikdashi dan Handwerger, menemukan bahwa usia onset yang lebih tua akan menjadi faktor risiko untuk munculnya gangguan kognitif²².

2. Lama menderita LES

Diperkirakan setelah 5,6 tahun ($SD \pm 3,7$), pasien LES akan mengalami gangguan kognitif. Penelitian yang dilakukan oleh Gonzalez dkk mencoba mencari tahu pengaruh apa sajakah yang membuat waktu munculnya gangguan NPLES lebih lama munculnya. Didapatkan bahwa anemia, dosis menengah prednison, dan penggunaan hydroxychloroquin dihubungkan dengan waktu yang lebih panjang untuk terjadinya NPLES²¹.

Sedangkan penelitian dari Mikdashi menemukan bahwa walaupun terdapat perbedaan waktu antara mereka yang mengalami NPLES dengan yang tidak, tetapi secara statistik kurang bermakna ($p=0,10$)²²

3. Pemilihan terapi

Penelitian Mikdashi dan Handwerger tentang mereka yang diberikan imunosupresan dan steroid menunjukkan bahwa dengan semakin besar dosis steroid dan semakin sering imunosupresan digunakan, semakin agresif terapi, yang berarti semakin tinggi aktivitas penyakit²². Sehingga, semakin tinggi aktivitas penyakit, maka kemungkinan munculnya gangguan kognitif akan semakin besar.

4. Lama dan dosis pemakaian kortikosteroid

Informasi tentang pengaruh kortikosteroid terhadap fungsi kognitif telah banyak diketahui dan merupakan dua hal yang bertolak belakang. Kortikosteroid di satu sisi digunakan untuk menekan aktivitas penyakit, sehingga pemakaian steroid dapat mengurangi kejadian gangguan kognitif. Seperti pada penelitian Gonzalez, dikatakan bahwa kortikosteroid dapat memperlambat progresivitas dan aktivitas penyakit, sehingga akan memperlambat kemungkinan munculnya gangguan kognitif. Sedangkan Studi lain yang dilakukan oleh Mc Laurin EY dkk memperlihatkan penurunan fungsi kognitif pada kelompok penderita LES yang menggunakan prednison secara teratur selama 3 tahun²³. Mekanisme yang diajukan adalah steroid mengganggu HPA axis.

5. Aktivitas penyakit

Gangguan kognitif pada penderita LES diduga berhubungan dengan aktivitas penyakit. Pada peningkatan aktivitas penyakit terjadi peningkatan sejumlah sitokin dan berbagai antibodi dalam darah penderita LES. Hal ini dapat memicu kerusakan neuron. Beberapa antibodi yang diduga dapat mengakibatkan kerusakan langsung pada neuron seperti NMDA, ACA, antineural antibodi dan antibodi limfositotoksik. Salah satu studi yang mendukung dugaan ini adalah studi yang dilakukan Fisk dkk yang mendapatkan peningkatan aktivitas penyakit berkorelasi dengan gangguan memori jangka pendek dan konsentrasi²⁴.

6. Organ Target

Lupus menyerang multi organ. Hanly dkk mendapatkan gangguan kognitif lebih sering ditemukan pada penderita lupus nefritis dibandingkan dengan penderita LES tanpa gangguan ginjal⁶. Mikdashi dan Handwerger menemukan hal yang sama, yang kadang diikuti juga vaskulitis dan arthritis²².

7. Faktor Risiko Vaskuler²³

McLaurin dkk melaporkan pasien yang memiliki faktor risiko vaskuler berupa hiperkolesterolemia dan diabetes lebih rentan mengalami gangguan kognitif, sedangkan hipertensi tidak bermakna didalam penelitiannya.

8. Antiposfolipid Antibodi dan antineuronal antibodi

Pasien yang memiliki aPL positif akan cenderung lebih mengalami trombotik atau kejadian tromboembolik, walaupun dari beberapa penelitian didapatkan hasil yang berbeda pada penelitian hubungan antara aPL dan gangguan kognitif. Dari penelitian Denburg dikatakan mereka yang memiliki Antineuronal(NA) dan antibodi lymphocytotoxic(LCA) akan memiliki faktor risiko 2 X lipat untuk memiliki gangguan kognitif pada pasien NPLES, sedangkan pada pasien yang kadarnya positif tetapi tidak memiliki NPLES dikatakan risiko terkena gangguan kognitif 3 X lipat daripada yang tidak punya. Afeltra dkk, McLaurin dkk dan Karassa dkk melaporkan kadar anticardiolipin, anti β 2-Glycoprotein dan anti-ribosomal-P ditemukan lebih banyak pada pasien LES yang mengalami gangguan NPLES⁷. Tetapi Mikdashi dan Handwerger melaporkan bahwa Antiposfolipid antibodi berpengaruh pada kejang dan kejadian Cerebrovaskuler tetapi tidak pada gangguan kognitif²².

9. Pemakaian Aspirin²³

Pemakaian aspirin ataupun terapi antitrombotik lainnya digunakan sebagai terapi preventif pada pasien yang memiliki faktor risiko Stroke dan Penyakit Kardiovaskuler. Hal ini disebabkan terjadinya proses trombosis pada pembuluh darah kecil yang dapat mengakibatkan infark serebri pada pasien

Lupus. McLaurin melaporkan dengan pemakaian aspirin dapat menurunkan kejadian gangguan kognitif dan juga meningkatkan fungsi kognitif.

10. Depresi¹⁸

Depresi merupakan masalah psikiatri yang paling sering ditemukan pada penderita LES. Dalam sebuah studi literatur dilaporkan 31-52% penderita LES memperlihatkan gejala depresi. Kondisi depresi ini dapat mempengaruhi performa kognitif seseorang. Studi-studi terdahulu mendapatkan korelasi antara depresi dengan atensi dan memori. Diperkirakan 10-20% orang yang mengalami depresi akan menurun performa kognitifnya.

11. Anemia^{25,26}

Anemia diduga dapat mempengaruhi fungsi kognitif. Anemia menyebabkan transpor oksigen ke jaringan otak menjadi berkurang sehingga otak menjadi hipoksia. Hipoksia menyebabkan nitric oxide sintase (NOS) meningkat. Akibatnya arginin akan diubah menjadi nitric oxide (NO). NO selanjutnya akan memicu pelepasan glutamat. Glutamat yang berlebihan akan berikatan dengan reseptor NMDA yang memungkinkan Ca^{2+} masuk ke dalam sel dan menimbulkan kerusakan neuron. Studi-studi terdahulu tentang anemia dan kognitif banyak dilakukan pada sampel berusia lanjut dan didapatkan hubungan antara fungsi kognitif terutama fungsi eksekutif dengan kejadian anemia. Sedangkan studi pada orang usia muda dan anak-anak lebih banyak menghubungkan defisiensi besi dengan kognitif. Anemia yang sering terjadi pada penderita LES adalah anemia hemolitik. Belum didapatkan data tentang pengaruh anemia terutama anemia hemolitik pada penderita LES terhadap fungsi kognitif.

12. Stressor psikososial

Ramirez dkk mengevaluasi stres harian 21 pasien LES dalam pengaruhnya terhadap penurunan fungsi kognitif. Penelitian dilakukan dengan mengikuti perkembangan selama 6 bulan. Fungsi kognitif yang dinilai adalah delayed recall visual memory delayed, visual fluency dan kecepatan atensi. Setelah 6 bulan ditemukan semakin besar tingkat stres yang dialami maka akan semakin rendah skor memori visual, fluency dan kecepatan atensi⁵.

13. Frekuensi akut

Frekuensi akut dinilai dari peningkatan dosis terapi dan seberapa sering pasien masuk ke rumah sakit dalam setahun terakhir. Sayangnya penelitian yang ada hanya menilai peningkatan dosis steroid dan penambahan terapi immunosupresan. Peningkatan dosis steroid dan penambahan terapi immunosupresan menunjukkan keaktifan penyakit dan diterapi dengan lebih agresif²².

14. Riwayat NPLES sebelumnya

Dari ke 19 klinis NPLES yang diajukan oleh ACR nomenklatur, gangguan kognitif merupakan kasus NPLES dengan persentase yang paling banyak. Terkadang pasien tidak hanya memiliki satu gangguan NPLES saja, sehingga saat pemeriksaan penelitian ditemukan juga kasus NPLES lainnya. Paran dkk menemukan pada pemeriksaan RAVLT bahwa pasien dengan gangguan kognitif akan tetap mengalami gejala yang sama walaupun masalah pasien bertambah dengan stroke dan depresi, sehingga sulit untuk dinilai apakah gangguan kognitif dapat dihubungkan dengan munculnya depresi atau klinis NPLES lainnya termasuk stroke²¹.

METODOLOGI PENELITIAN

Penelitian dilakukan menggunakan desain deskriptif dengan metode potong lintang (*cross sectional*). Penelitian dilaksanakan di RSCM dan Yayasan Lupus Indonesia, dan pengambilan data dilakukan pada bulan Agustus 2010 sampai jumlah sampel yang dibutuhkan dalam penelitian terpenuhi. Populasi terjangkau penelitian adalah penderita LES rawat jalan yang sudah didiagnosis memenuhi kriteria ACR 1982, baik yang sudah mendapat terapi maupun yang belum mendapatkan terapi dan merupakan pasien rawat jalan di RSCM atau tergabung dalam Yayasan Lupus Indonesia. Sampel adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi penelitian.

Kriteria Inklusi

1. Pasien rawat jalan usia 18 – 55 tahun yang sudah didiagnosis LES berdasarkan kriteria revisi ACR 1982
2. Pendidikan minimal SMP
3. Bersedia turut serta dalam penelitian

Kriteria Eksklusi

1. Pasien dengan gangguan kesadaran
2. Pasien dengan gangguan pendengaran dan atau gangguan bicara serta gangguan visus berat.
3. Pasien dengan gangguan motorik (parese atau plegi) ataupun gangguan sendi yang menghambat gerakan jari

Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah metode *Total sampling*. Semua pasien yang yang menjadi sampel penelitian di departemen Penyakit Dalam dengan judul **Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kualitas Hidup Pasien Lupus Eritematosus Sistemik (LES)** dan memenuhi kriteria inklusi merupakan sampel penelitian.

Pasien LES yang memenuhi kriteria inklusi kemudian dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik untuk pengumpulan data berupa karakteristik sampel seperti usia, tingkat pendidikan, lama menderita LES, jenis terapi, terapi steroid (dosis per hari dan lama terapi).

Pasien juga diminta mengisi kuesioner untuk mencari adanya psikopatologi depresi/ansietas(skala HADs) dan adanya stres psikososial (Skala Holmes Rahe). Aktivitas penyakit LES (SLEDAI) dan banyaknya serta jenis organ target diperoleh berdasarkan rekam medis sesuai dengan diagnosa dokter spesialis penyakit dalam. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan fungsi penglihatan dengan tes membaca dan pemeriksaan fungsi pendengaran dan pemeriksaan fungsi neurologis rutin untuk menentukan ada tidaknya defisit neurologis.

Sampel yang terbukti termasuk dalam kriteria eksklusi tidak diikutkan dalam penelitian.

Sampel yang memenuhi kriteria inklusi dilanjutkan dengan pemeriksaan MMSE, Trail Making part A dan part B, Grooved Peg Board, *Rey Osterrieth Complex Figure* (ROCF) dan *Rey Auditori Verbal Learning Test* (RAVLT).

Data-data yang dikumpulkan diolah melalui proses *editing*, *coding*, selanjutnya dimasukkan dan diolah dengan menggunakan program SPSS 16.0 kemudian dilakukan verifikasi.

HASIL

Berdasarkan hasil penelitian hanya diperoleh 1 sampel laki-laki (1,45%) dan 68 sampel perempuan (98,55%). Rerata usia sampel 31,96 tahun dengan SD \pm 9,166. Usia \leq 30 tahun 33 orang (47,8%), 31-40 tahun 25 orang (36,2%) dan diatas 40 tahun 11 orang (15,9%). Sebanyak 59,42% sampel berstatus menikah. Sebagian besar sampel berpendidikan lebih dari 12 tahun dengan variasi tingkat pendidikan dari tamat SMU (52,2%), perguruan tinggi (27,5%) dan sampel yang tamat SMP (20,3%). Berdasarkan status pekerjaan terlihat bahwa sebagian besar sampel penelitian merupakan ibu rumah tangga (37,83%) dengan lebih dari separuh sampel berstatus ekonomi rendah (55,4%).

Gangguan kognitif ditemukan pada 44 sampel (63,8%) dengan rerata usia 33,52 tahun (SD \pm 9,598), kelompok yang terbanyak mengalami gangguan kognitif adalah kelompok usia 31-40 tahun. Dari 44 sampel dengan gangguan kognitif 12 orang berpendidikan SMP, 22 orang tamat SMA, dan 10 berpendidikan perguruan tinggi. Dari data karakteristik medis didapatkan usia onset terbanyak dibawah 30 tahun sebanyak 45 orang (65,2%), diikuti 31-40 tahun 17 orang (24,6%) dan yang paling sedikit diatas 40 tahun 7 orang(10,1 %).

Sebaran Karakteristik Medis Sampel

Variabel	N	%
Gangguan Kognitif		
Ya	44	63,8
Tidak	25	36,2
Usia Onset		
\leq 30 tahun	45	65,2
31-40 tahun	17	24,6
> 40 tahun	7	10,1
Lama menderita LES, mean (SD), bulan		
\leq 12 bulan	8	11,6
13-36 bulan	24	34,8
> 36 bulan	37	53,6
Lama menderita LES, mean (SD)		

≤5,6 tahun	53	76,8
>5,6 tahun	16	23,2
Dosis steroid		
Maintenance prednison ≥ 7,5 mg/hari	31	44,9
Maintenance prednison < 7,5 mg/hari	38	55,1
Lama terapi steroid		
≤ 3 tahun	33	47,8
> 3 tahun	36	52,2
Banyaknya target organ		
≤ 2	15	21,7
> 2	54	78,3
Damage activity index		
Skor < 2 : tidak aktif	17	24,6
Skor 2-5: probably aktif	29	42,0
Skor >5: aktif	23	33,3
Stresor psikososial		
- Berisiko ringan (<150)	35	50,7
- Berisiko sedang (150-299)	26	37,7
- Berisiko berat (≥300)	8	11,6
Psikopatologi		
- terdapat depresi dan atau ansietas	12	17,4
- tidak terdapat depresi dan atau ansietas	57	82,6

Dari hasil pemeriksaan gangguan kognitif didapatkan sampel yang mengalami gangguan kognitif 63,8 %, rana yang terbanyak terganggu adalah fungsi eksekutif (49,3%) dan visuospasial (43,5%).

Tabel Persentase hasil pemeriksaan fungsi Luhur(n=69)

Karakteristik	Terganggu(%)	Tidak(%)
MMSE	23 (33,3)	46(66,7)
TMA	45(65,2)	24(34,8)
TMB	34(49,3)	35(50,7)
Pegboard	22(31,9)	47(68,1)
RAVLT	11(15,9)	58(84,1)
ROCF copy	30(43,5)	39(56,5)
ROCF recall	10(14,5)	59(85,5)
Interpretasi kesimpulan Fungsi luhur	44(63,8)	25(36,2)

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh sampel laki-laki 100 % mengalami gangguan kognitif dan sampel perempuan 63,24% yang mengalami gangguan kognitif. Data ini tidak dapat dinilai hubungan proporsinya karena jumlah sampel pria yang terlalu sedikit.

Hanya pada usia sampel ditemukan hubungan proporsi yang bermakna ($p < 0,05$) dimana sebanyak 75% sampel berusia diatas 30 tahun mengalami gangguan kognitif, sedangkan dibawah usia 30 tahun ditemukan persentase yang lebih kecil yaitu 51,51%.

Pada data lainnya yaitu usia onset, lama menderita LES. tingkat pendidikan, terapi steroid, lamanya terapi steroid, banyaknya target organ, stressor psikososial, psikopatologi dan aktivitas penyakit tidak ditemukan hubungan proporsi yang bermakna.

Faktor Risiko Munculnya Gangguan Fungsi Kognitif pada Pasien LES

Faktor Risiko	Gangguan Kognitif	p
---------------	-------------------	---

	Ya (n/%)	Tidak (n/%)	
Jenis Kelamin			
Perempuan	43/63,24	25/36,76	0,448
Laki-laki	1/100	0/0	
Usia			
>30 tahun	27/75	9/25	0,043
≤30 tahun	17/51,51	16/48,49	
Usia onset			
> 30 tahun	18/75	6/25	0,156
≤ 30 tahun	26/57,78	19/42,22	
Lama menderita LES, bulan			
> 36 bulan	24/64,86	13/35,14	0,839
≤ 36 bulan	20/62,5	12/37,5	
Tingkat Pendidikan			
Menengah	34/68	16/32	0,235
Tinggi	10/52,63	9/47,37	
Terapi steroid (dosis per hari)			
Maintenance prednison > 7,5 mg/hari	20/64,51	11/36,49	0,907
Maintenance prednison ≤ 7,5 mg/hari	24/63,16	14/36,84	
Lamanya terapi steroid			
> 3 tahun	23/63,89	13/36,11	0,983
≤ 3 tahun	21/63,67	12/36,33	
Banyaknya dan jenis target organ			
> 2	33/61,11	21/38,89	0,384
≤ 2	11/73,33	4/36,67	
Stresor psikososial			
Berisiko berat	5/62,5	3/37,5	0,977
Berisiko sedang	17/65,38	9/34,62	
Berisiko ringan	22/62,86	13/37,14	
Psikopatologi			
terdapat depresi dan atau ansietas	8/66,67	4/33,33	0,818
tidak terdapat depresi dan atau ansietas	36/63,16	21/36,84	
Aktivitas Penyakit LES (MEX-SLEDAI)			
Skor >5: aktif	14/60,87	9/39,13	0,794
Skor 2-5: probably aktif	18/62,07	11/37,93	
Skor < 2 : tidak aktif	12/70,59	5/29,51	

Jika dilakukan analisis statistik pasien LES dengan gangguan kognitif yang spesifik yaitu visuospasial dan fungsi eksekutif maka didapatkan faktor risiko tambahan yaitu usia onset diatas 30 tahun, lama menderita Lupus lebih dari 5,6 tahun dan tingkat pendidikan menengah lebih berisiko terkena gangguan visuospasial dan fungsi eksekutif.

Faktor Risiko Munculnya Gangguan Visuospasial dan Fungsi Eksekutif pada Pasien LES

Faktor Risiko	Gangguan Visuospasial			Gangguan Trail Making Tes B		
	Ya (n/%)	Tidak (n/%)	P	Ya (n/%)	Tidak (n/%)	P
Usia						
>30 tahun	14/38,89	22/61,11	0,42	22/61,1	14/38,89	0,403
≤30 tahun	16/48,49	17/51,51	2	12/51,5	21/48,49	
Usia onset						
> 30 tahun	10/41,67	14/58,33	0,15	16/66,6	8/33,33	0,035

≤ 30 tahun	20/44,44	25/55,56	6	7 18/40	27/60	
Lama menderita LES, bulan						
> 5,6 tahun	5/25	15/75	0,04	10/50	10/50	0,939
≤ 5,6 tahun	25/51,02	24/48,98	8	24/48,8	25/51,02	
Tingkat Pendidikan						
Menengah	26/52	24/48	0,21	30/60	20/40	0,04
Tinggi	4/21,05	15/78,95		4/21,05	15/78,95	

PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini, kaum wanita cukup mendominasi dengan perbandingan 68:1. Dari data epidemiologi LES memang dikatakan banyak menyerang wanita dengan perbandingan wanita-pria 9:1^{1,2}. Terdapatnya perbedaan yang lebar antara hasil penelitian ini dengan data pasien Lupus yang ada di Indonesia dapat disebabkan pengambilan data diambil di poliklinik-poliklinik dimana pasien sudah memiliki kerusakan target organ tertentu sehingga sebaran jenis kelamin tidak merata.

Usia sampel berkisar antara 17-57 tahun dengan rerata 31,96 (SD ± 9,166) tahun. Berdasarkan literatur usia puncak onset LES pada dekade ke dua sampai ke empat dengan rerata 30 tahun²².

Tingkat pendidikan sampel terendah lulus SMP dan tertinggi S2. Hanya 27,5% sampel yang menempuh pendidikan di perguruan tinggi, sehingga berbeda dengan beberapa penelitian terdahulu. Estiasari mendapatkan usia sampel 20-58 tahun dan 65,2% menempuh pendidikan di perguruan tinggi²⁰.

Pengelompokan umur dilakukan mengingat nilai normal berbeda untuk masing-masing kelompok, pengelompokan berdasarkan dekade dari usia tersering terkena lupus, dengan catatan bahwa diatas 40 tahun dikelompokkan menjadi satu kelompok, dan dibawah 30 tahun dikelompokkan menjadi satu²⁰.

KARAKTERISTIK MEDIK SAMPEL

Prevalensi gangguan kognitif

Gangguan kognitif pada penelitian ini ditemukan pada 44 sampel (63,8%) dengan rerata usia 33,52 tahun (SD ±9,598), kelompok yang terbanyak mengalami gangguan kognitif adalah kelompok usia 31-40 tahun. Dari 44 sampel dengan gangguan kognitif 12 sampel berpendidikan SMP, 22 sampel tamat SMA, 1 sampel tamat D2, 3 sampel tamat D3, 5 sampel tamat S1 dan 1 sampel tamat S2. Data kepustakaan memperlihatkan angka prevalensi gangguan kognitif yang tidak jauh berbeda dari hasil ini. Estiasari mendapatkan prevalensi yang tidak jauh berbeda yaitu 71,2%²⁰, Brey dkk 69%¹⁹ dan Ainala 81%⁸.

Skrining awal dengan pemeriksaan MMSE mendapatkan 23 sampel (33%) dengan nilai dibawah nilai normatif berdasarkan usia dan tingkat pendidikan. MMSE sendiri merupakan pemeriksaan yang lebih ditujukan untuk lanjut usia terutama skrining demensia dan tidak melakukan pemeriksaan fungsi eksekutif dan kecepatan psikomotor. Estiasari mendapatkan hanya 7,6 % sampel yang memiliki nilai MMSE dibawah nilai normatif²⁰. Hal ini mungkin disebabkan sebaran tingkat pendidikan sampel yang berbeda.

Rana kognitif yang terganggu pada LES sangat bervariasi, dari beberapa studi menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Dalam studi ini ditemukan rana yang paling sering terganggu adalah fungsi eksekutif yang diwakili Trail making A sebanyak 65,2% yang diikuti gangguan visuospasial sebanyak 49,3% yang diukur melalui tes ROCF. Hasil pemeriksaan visuospasial tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian Estiasari (42,4%)²⁰.

Karena hasil pemeriksaan trail making A berbeda dan lebih banyak daripada hasil Trail Making B yaitu 49,3%, maka hasil pemeriksaan TMA diragukan validitasnya. Dari literatur dikatakan bahwa hasil trail making B akan lebih buruk daripada Trail Making A. Sedangkan pada studi ini TMA lebih banyak yang terganggu daripada TMB. Mungkin dapat dipikirkan bahwa sampel yang diujikan TMA dan TMB dengan pemeriksaan TMA lebih dahulu, sampel masih belum mengerti sepenuhnya bagaimana melakukan TMA dan baru memahami lebih baik ketika mengerjakan TMB. Ini dapat dikuatkan dengan hasil pemeriksaan pada salah seorang sampel dimana sampel lebih cepat

mengerjakan TMB daripada TMA. Oleh karena itu, TMA tidak dimasukkan dalam penilaian gangguan gungsi luhur pada studi ini.

Karakteristik Medis Sampel Lainnya

Dari data karakteristik medis didapatkan usia onset terbanyak dibawah 30 tahun sebanyak 65,2%. Hal ini sesuai dengan data epidemiologi dimana penyakit menyerang terutama usia reproduktif, dengan jentang umur antara usia 15–44 tahun dan sesuai dengan hasil peak usia onset pasien LES 21-30 tahun di Jamaika¹⁵.

Lama menderita lupus terbanyak diatas 36 bulan 53,6% karena penelitian ini dilakukan di poliklinik, dan tidak hanya pada satu lokasi poliklinik saja dimana pengobatan sudah multi disiplin, maka sampel yang didapat lebih banyak yang merupakan pasien lama dimana terbanyak lebih dari 36 bulan.

Pemakaian steroid sebagai terapi dibawah 7,5 mg/hari 55,1% dengan catatan 1 sampel belum menggunakan terapi steroid. Data ini mungkin menunjukkan bahwa aktivitas penyakit yang lebih kuat pada sampel yang lebih sedikit, tetapi jika kita masukkan data terapi kombinasi dengan imunosupresan maka kita dapatkan 51,63% sampel mendapatkan terapi kombinasi. Dalam penelitian ini harusnya dinilai juga hubungan pemakaian terapi kombinasi dengan dosis steroid.

Lama pemakaian steroid diatas 3 tahun sebanyak 52,2%. Mengingat bahwa mereka yang menderita LES lebih dari 36 bulan adalah sampel terbanyak, maka lama pemakaian steroid juga mengikuti jumlah sampel tersebut.

Banyaknya target organ yang lebih dari 2 sebanyak 78,3%. Terdapat ketidakseimbangan jumlah sampel yang sesuai dengan literatur dimana kerusakan organ pada penderita LES bersifat multi organ, banyak yang melebihi angka 50%. Kerusakan multi organ mempengaruhi gangguan kognitif dimana Hanly dkk menemukan lebih sering pada Lupus nefritis⁷ serta Mikdashi dan Handwerger menemukan hal yang sama, yang kadang diikuti juga vaskulitis dan arthritis²².

Damage activity index yang aktif(33,3%) dan mungkin aktif(42,0%) mendominasi sampel studi ini. Pada peningkatan aktivitas penyakit akan terjadi peningkatan sejumlah sitokin dan berbagai antibodi dalam darah penderita LES. Hal ini dapat memicu kerusakan neuron yang diikuti gangguan kognitif²⁴.

Mereka yang stresnya ringan(50,7%) lebih banyak daripada yang stres sedang ataupun yang berat sehingga tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara stress dengan gangguan kognitif.

Depresi atau anxietas hanya terdapat pada 17,4% sampel. Data yang ditemukan berbeda dengan literatur dimana di literatur dikatakan bahwa 31-52% penderita LES memperlihatkan gejala depresi¹⁸.

Faktor Risiko Munculnya Gangguan Fungsi Kognitif pada Pasien LES

Dari hasil analisis didapatkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara usia ketika pasien diperiksa dengan gangguan fungsi kognitif ($P < 0,05$). Dengan ini dapat disimpulkan bahwa usia diatas 30 merupakan faktor risiko bagi munculnya gangguan fungsi kognitif pada pasien LES.

Sedangkan lama menderita LES, tingkat Pendidikan, dosis terapi steroid, lamanya terapi steroid, banyaknya target organ, stresor psikososial, terdapatnya depresi dan atau anxietas dan Aktivitas Penyakit LES tidak ditemukan hubungan yang bermakna sebagai faktor risiko munculnya gangguan fungsi kognitif pada pasien LES.

Dari literatur didapatkan bahwa diperkirakan setelah 5,6 tahun ($SD \pm 3,7$), pasien LES akan mengalami gangguan kognitif. Sedangkan pada studi ini batasan waktu yang diambil adalah 3 tahun. Studi Mikdashi menemukan bahwa walaupun terdapat perbedaan waktu antara mereka yang mengalami NPLES dengan yang tidak, tetapi secara statistik kurang bermakna($p=0,10$)²² Jika penggolongan lama menderita Lupus dinaikkan batasannya menjadi 5,6 tahun maka tidak ditemukan hubungan yang bermakna sebagai faktor risiko munculnya gangguan fungsi kognitif pada pasien LES. Tetapi jika diuji statistik hubungan lama menderita LES lebih dari 5,6 tahun dengan fungsi kognitif spesifik yaitu visuospasial, maka didapatkan hubungan proporsi yang bermakna.

Pendidikan adalah salah satu faktor yang mempengaruhi fungsi kognitif termasuk pada penderita LES. Mc Laurin EY dkk menemukan hubungan yang bermakna antara lama tahun pendidikan yang pendek dengan performa kognitif yang menurun pada penderita LES. Hasil yang serupa juga didapatkan pada penelitian Brey dkk¹⁹. Gonzalez dkk menemukan semakin lama pendidikan yang ditempuh, maka semakin lama waktu yang diperlukan untuk terjadinya NPLES²¹. Dari studi ini tidak

ditemukan hubungan yang bermakna, hal ini mungkin disebabkan perbedaan sebaran sampel yang terlalu berbeda sehingga tidak didapatkan hasil yang bermakna.

Informasi tentang pengaruh kortikosteroid terhadap fungsi kognitif telah banyak diketahui dan merupakan dua hal yang bertolak belakang. Kortikosteroid di satu sisi digunakan untuk menekan aktivitas penyakit, sehingga pemakaian steroid dapat mengurangi kejadian gangguan kognitif. Studi Gonzalez menemukan bahwa kortikosteroid dapat memperlambat progresivitas dan aktivitas penyakit, sehingga memperlambat kemungkinan munculnya gangguan kognitif. Sedangkan Studi lain yang dilakukan oleh Mc Laurin EY dkk memperlihatkan penurunan fungsi kognitif pada kelompok penderita LES yang menggunakan prednison secara teratur selama 3 tahun²³. Pada studi ini, tidak ditemukan hubungan dosis dan lama pakai steroid dengan gangguan kognitif pada pasien LES. tetapi berbeda dengan studi Gonzalez, aktivitas penyakit pada studi ini baik yang aktif dan mungkin aktif lebih mendominasi. Selain itu, 51,63% sampel yang menggunakan terapi kombinasi, sehingga dosis steroid bisa rendah karena menggunakan immunosupresan. Sehingga belum dapat disimpulkan penyebab tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara kortikosteroid dengan penurunan fungsi kognitif.

Sudah diketahui LES menyerang multi organ. Hanly dkk mendapatkan gangguan kognitif lebih sering ditemukan pada penderita lupus nefritis dibandingkan dengan penderita LES tanpa gangguan ginjal^{4,6}. Mikdashy dan Handwerger menemukan hal yang sama, yang kadang diikuti juga vaskulitis dan arthritis²². Pada studi ini tidak ditemukan hubungan yang bermakna. Hal ini mungkin karena studi ini tidak dipilah berdasarkan satu-dua organ yang diperbandingkan dengan gangguan kognitifnya. Yang dinilai dalam studi ini lebih ke arah jumlah target organ yang diserang oleh LES.

Depresi sebagai masalah psikiatri yang paling sering ditemukan pada penderita LES pada studi ini hanya ditemukan pada 17,4% yang lebih sedikit dibandingkan dengan literatur yang melaporkan 31-52% penderita LES memperlihatkan gejala depresi. Karena kondisi depresi ini dapat mempengaruhi performa kognitif seseorang maka pada studi ini tidak ditemukan hubungan depresi dengan gangguan kognitif.

Pada studi ini 50,7% sampel mengalami stres ringan. Ini menjelaskan mengapa tidak terdapat hubungan antara stres dengan gangguan kognitif, karena studi Ramirez dkk yang mengevaluasi stres harian 21 pasien LES dalam pengaruhnya terhadap penurunan fungsi kognitif selama 6 bulan menemukan bahwa memori visual, fluency dan atensi akan terganggu⁵.

Pada peningkatan aktivitas penyakit terjadi peningkatan sejumlah sitokin dan berbagai antibodi dalam darah penderita LES. Hal ini dapat memicu kerusakan neuron. Dari pemilihan terapi dan index SLEDAI didapatkan data aktivitas penyakit sebagian besar sampel mungkin aktif dan aktif. Tetapi 42% sampel masih berada di borderline mungkin aktif, maka mungkin menjelaskan kenapa tidak ditemukan hubungan antara aktivitas penyakit dengan gangguan fungsi kognitif. Studi Mikdashy dan Handwerger menjelaskan bahwa dengan semakin besar dosis steroid dan semakin sering immunosupresan digunakan, semakin agresif terapi, yang berarti semakin tinggi aktivitas penyakit². Sehingga, semakin tinggi aktivitas penyakit, maka kemungkinan munculnya gangguan kognitif akan semakin besar. Studi lain yang mendukung dugaan ini adalah studi yang dilakukan Fisk dkk yang mendapatkan peningkatan aktivitas penyakit berkorelasi dengan gangguan memori jangka pendek dan konsentrasi²⁴.

Jika dilakukan analisis statistik pasien LES dengan gangguan kognitif yang spesifik yaitu visuospasial dan fungsi eksekutif maka didapatkan faktor risiko tambahan yaitu usia onset diatas 30 tahun, lama menderita LES dan tingkat pendidikan menengah lebih berisiko terkena gangguan visuospasial dan fungsi eksekutif.

Keterbatasan Penelitian

Pada studi ini ditemukan beberapa kelemahan yang membuat proporsi hubungan beberapa variabel dengan gangguan fungsi luhur tidak bermakna. Kelemahan yang pertama adalah tes neuropsikologi yang standar seperti rekomendasi ACR tidak dilakukan semuanya. Saat melakukan pemilihan jenis tes neuropsikologi, dengan mempertimbangkan penelitian sebelumnya oleh Estiasari, maka dibuat penelitian yang mencakup semua rana yang diperiksa juga oleh penelitian sebelumnya, walaupun tidak seluruhnya sama dengan tes neuropsikologi yang dilakukan Estiasari. Hasil yang didapat juga tidak jauh berbeda untuk persentase gangguan fungsi luhur.

Selain kelemahan diatas, ternyata banyak tes neuropsikologi yang dilakukan belum memiliki hasil validasi dan reliabilitas di Indonesia. Tes-tes yang dilakukan diterjemahkan dan dipakai langsung ke lapangan dan penilaiannya disesuaikan dengan nilai yang ada di kelompok nilai *A compendium of neuropsychological tests*. Terdapatnya hasil trail making A yang lebih buruk daripada Trail Making B mendukung dugaan ini.

Selain itu juga tidak dilakukan pemeriksaan penunjang seperti anti cardiolipin dan antineuronal antibodi yang sebenarnya merupakan penilaian kuat untuk menentukan apakah sampel menderita NPLES. Tidak adanya baku emas untuk memastikan apakah pasien NPLES atau bukan, mengakibatkan pemeriksaan fungsi luhur memiliki dua makna, pasien memang menderita NPLES atau pasien memang memiliki gangguan fungsi luhur yang disebabkan bukan oleh SLE.

Terakhir, sampai saat ini belum ada kesepakatan berapa banyak rana yang terganggu sehingga sampel dapat dikatakan menderita NPLES. Dalam penelitian ini bila satu saja rana kognitif terganggu, pasien sudah didiagnosis menderita NPLES. Menurut peneliti seharusnya ada rana-rana prioritas yang dapat memastikan adanya gangguan kognitif dan memperkuat dugaan NPLES.

KESIMPULAN

1. Prevalensi gangguan kognitif pada penderita LES yang berobat ke Poliklinik RSCM 63,8%, dengan tingkat pendidikan didominasi oleh tamat SMU, usia onset terbanyak dibawah 30 tahun, lama menderita SLE diatas 36 bulan, pemakaian terapi steroid terbanyak dibawah 7,5 mg/hari dan diatas 36 bulan. Banyak sampel yang memiliki target organ lebih dari dua, dengan mayoritas indeks aktivitas penyakit tinggi. Depresi atau anxietas hanya terdapat pada sebagian kecil sampel dan sebagian besar sampel hanya mengalami stres ringan.
2. Kelompok sampel yang memiliki gangguan kognitif mendominasi pada semua karakteristik yang dinilai yaitu pada usia diatas 30, onset usia diatas 30, tingkat pendidikan menengah, lama menderita Lupus lebih dari 3 tahun, lama terapi steroid lebih dari 36 bulan, dosis steroid lebih dari 7,5 mg/hari, aktivitas penyakit LES (*Disease activity*), banyaknya target organ, stressor psikososial (skala Holmes-Rahe), serta adanya psikopatologi (depresi/anxietas)
3. Berdasarkan uji statistik ditemukan bahwa faktor risiko yang bermakna pada penyandang LES yang mengalami gangguan kognitif adalah usia diatas 30 tahun. Jika uji statistik digunakan hanya pada gangguan kognitif terbanyak yaitu visuospasial dan fungsi eksekutif, maka didapatkan tambahan faktor risiko yaitu usia onset diatas 30 tahun, lama menderita LES lebih dari 5,6 tahun dan pendidikan menengah.

SARAN

1. Perlu dilakukan pemeriksaan fungsi kognitif sebagai pemeriksaan penunjang dalam evaluasi pasien LES terutama pada mereka yang berusia diatas 30 tahun.
2. Perlu dilakukan penelitian longitudinal fungsi kognitif yang ditunjang dengan pemeriksaan imunologi NPLES untuk menentukan baku emas diagnosis NPLES dan faktor risiko munculnya gangguan kognitif pada SLE.
3. Penentuan gangguan kognitif pada LES seharusnya menggunakan instrumen yang dibakukan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Isbagio H, Albar Z, Kasjmir YI, Setiyohadi B. Lupus Eritematosus Sistemik. Dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S (editor). Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi keempat, jilid II. Pusat Penerbitan Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2006:1224-3.
2. Panduan diagnosis dan pengelolaan systemic lupus erythematosus. Ikatan Reumatologi Indonesia, 2004.
3. Concept paper. Systemic lupus erythematosus. (Draft) FDA Guidance Documents; 1997.
4. Karassa FB, Ioannidis JPA, Touloumi G, Boki KA and Moutsopoulos HM. Risk factor for central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *QJ Med* 2000; 93: 169-174.
5. Hanly JG. Evaluation of patients with CNS involvement in SLE. *Baillieres Clinical Rheumatology* 1998;12(3):415-31.
6. Ramirez MIP, Mejlas MAC, Alonso JJ, Centeno NO. Stress as a predictor of cognitive functioning in Lupus, dari www.Lupus-Journal.com (Lupus 2006 : 856-864)
7. Hanly HG, Kuznetsova A, Fisk JD, Psychopathology of Lupus and Neuroimaging Dalam: Wallace DJ,

- HahnBH (editor). Dubois' lupus erythematosus. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002, Bab 31
- 8 Carbotte RM, Denburg SD, Denburg JA. Cognitive dysfunction and systemic lupus erythematosus. In: Lahita RG, editor. Systemic lupus erythematosus. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1992. p. 865-881.
 9. Ainala et al. Validity of the new American college of rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndrome: a population based evaluation. *Arthritis Care Res* 2001;45:419-23
 10. Ad Hoc Committee on Lupus Response Criteria : Cognition Sub-Committee. Proposed response criteria for neurocognitive impairment in systemic lupus erythematosus clinical trials : *Lupus* 2007.
 11. Cutolo M, Sulli A, Villaggio B, Seriolo B, Accardo S. Relations between steroid hormones and cytokines in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1998;57:573-7. ard.bmj.com.
 12. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol* 2003;56:481-90.
 13. Drenkard C, Villa AR, Reyes E, et al. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:235-42.
 14. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology Nomenclature and Case Definitions for Neuropsychiatric Lupus Syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608
 15. Smith RG. Systemic autoimmune diseases. In: Rolak LA, Harati Y editors. *Neuroimmunology for the clinician*. Boston; Butterworth-Heinemann 1997. p. 319-340..
 16. West SG. The Nervous System. Dalam: Wallace DJ, HahnBH (editor). Dubois' lupus erythematosus. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 707-35.
 17. Kotzin BL, Kozora E. Anti-DNA meets NMDA in neuropsychiatric lupus. *Nature medicine* volume 7;11:1175-6, November 2001. Nature publishing group 2001. <http://medicine.nature.com>.
 18. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. In Flier JS, Underhill LH (editors). *Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston*. Massachusetts Medical Society; 1995: Vol. 332;20;1351-62.
 19. Fisk JD, Eastwood B, Sherwood G and Hanly JG. Pattern of Cognitive Impairment in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *British J Rheumatol* 1993; 32: 458-462.
 20. Brey RL, Holiday SL, Saklad AR, Navarette MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL et al. neuropsychiatric syndromes in lupus: Prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002; 58: 1214-1220.
 21. Estiasari R. Gambaran gangguan kognitif pada penderita Lupus Eritematosus Sistemik. Tesis program pendidikan magister kedokteran profesi spesialis 1 Neurologi. FKUI, Jakarta 2007
 22. Paran D, Litinsky I, Shapira-Lichter, Navon S, Hendler T, Caspi D, Vakil E. Impaired memory and learning abilities in patients with systemic lupus erythematosus as measured by the Rey Auditory Verbal Learning Test dalam *Jurnal Ann Rheum Dis* 2009 hal 812-816 disitasi dari ard.bmj.com
 23. Mikdashi J, Handwerker B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus : data from the Maryland lupus cohort, *Rheumatology* 2004;43 : 1555-1560
 24. McLaurin EY, Holiday SL, Williams P and Brey EL. Predictors of cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 2005; 64: 297-303.
 25. Carlson NR. *Physiology of behavior: Learning and memory: basic mechanisms*. 8th ed. Boston; Pearson Education. Inc: 2004. p. 410-450.
 26. Jennekens FGI and Kater L. The Central Nervous System in Systemic Lupus Erythematosus. Part 1. Clinical Syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002; 41: 605-618.
 27. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th Ed. Singapore: McGraw-Hill; 2005:2075-83