

**HUBUNGAN DERAJAT KEPARAHAN PENYAKIT DENGAN STATUS
PUBERTAS PADA PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK (LES)
ANAK**

**TUGAS AKHIR
UNTUK MEMENUHI PERSYARATAN
MEMEROLEH GELAR SARJANA KEDOKTERAN**



OLEH

AHMAD LUTHFI TA'QUDDIN

NIM 185070107111026

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN

JURUSAN KEDOKTERAN FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

MALANG

2021



HALAMAN PERSETUJUAN

TUGAS AKHIR

HUBUNGAN DERAJAT KEPARAHAN PENYAKIT DENGAN STATUS

PUBERTAS PADA PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK (LES) ANAK

Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran

Oleh:

Ahmad Luthfi Ta'qiuddin

NIM 185070107111026

Menyetujui untuk diuji:

Pembimbing-I,

Dr.dr. Harjoedi Adji Tjahjono, Sp.A (K)

NIK. 196804262000011001

Pembimbing-II,

dr. Irfan Agus Salim, Sp.A,M.Biomed

NIK. 198708062019031005

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**HUBUNGAN DERAJAT KEPARAHAN PENYAKIT DENGAN STATUS
PUBERTAS PADA PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK (LES) ANAK**

Oleh:

Ahmad Luthfi Ta'qiuddin

NIM 185070107111026

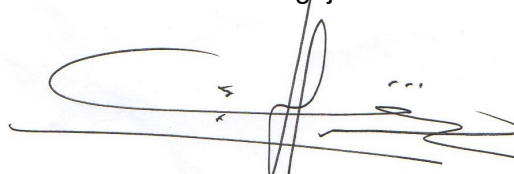
Telah diuji pada

Hari: Jum'at

Tanggal: 24 Desember 2021

dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji-I



dr. Nina Nur Arifah, Sp.PD

NIP. 198510152020122009

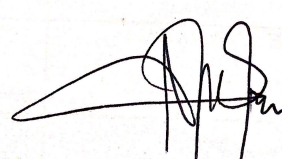
Pembimbing-I/ Penguji-II



Dr. dr. Harioedi Adji Tjahjono, Sp. A (K)

NIK. 196804262000011001

Pembimbing-II/ Penguji-III



dr. Irfan Agus Salim, Sp.A.M.Biomed

NIK. 198708062019031005

Mengetahui,

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter,



dr. Triwahju Astuti, M.Kes., Sp.P(K)

NIP. 196310221996012001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ahmad Luthfi Ta'quiddin

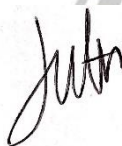
NIM : 185070107111026

Program Studi : Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 24 Desember 2021

Yang membuat pernyataan,



(Ahmad Luthfi Ta'quiddin)

NIM. 185070107111026

ABSTRAK

Ta'qiuddin, Ahmad Luthfi. 2021. *Hubungan Derajat Keparahan Penyakit Dengan Status Pubertas Pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik (LES) Anak*. Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dr. dr. Harjoedi Adji Tjahjono, Sp. A (K) (2) dr. Irfan Agus Salim, Sp.A, M.Biomed.

Lupus eritematosus sistemik merupakan penyakit yang menyebar di dunia. Insiden LES pada anak sebesar 10-20 kasus setiap 100.000 anak. Dibandingkan dengan LES pada orang dewasa, LES pada anak cenderung lebih parah, membutuhkan perawatan yang lebih intensif dan angka kematian yang lebih tinggi. Kegagalan pertumbuhan dan keterlambatan pubertas juga bisa menjadi efek LES pada anak-anak, yang disebabkan oleh aktivitas penyakit yang berat dan durasi penyakit jangka lama yang dapat mempengaruhi seluruh tubuh. Dalam penelitian ini, pemahaman tentang pengaruh lupus eritematosus sistemik terhadap pertumbuhan dan perkembangan pubertas dapat membantu dokter untuk meningkatkan upaya pengendalian lupus eritematosus sistemik. Total responden adalah 23 pasien anak yang terdiagnosis LES. Data setiap variabel yang diteliti didapatkan melalui rekam medis. Status pubertas menggunakan skala tanner, tingkat aktivitas penyakit LES diukur dengan SLEDAI Score. Hasil penelitian ini mayoritas responden memiliki tingkat aktivitas sangat tinggi (39,1%), aktivitas penyakit tinggi (30,4%), aktivitas penyakit sedang (21,7%), dan aktivitas penyakit ringan (8,7%). Status pubertas didapati hasil (87%) perkembangan pubertas anak normal dan (13%) perkembangan pubertas anak telambat. Hasil analisis data menggunakan uji regresi logistik menghasilkan tidak adanya hubungan antara derajat keparahan penyakit LES dengan status pubertas ($p = 0,249$) anak di RSUD dr.Saiful Anwar.

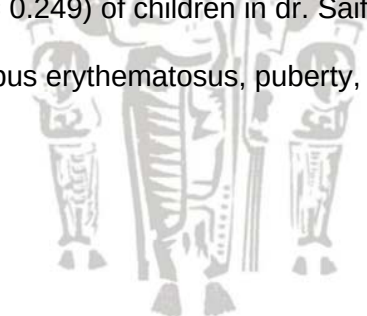
Kata kunci: lupus eritematosus sistemik, pubertas, anak, SLEDAI score

ABSTRACT

Ta'qiuddin, Ahmad Luthfi. 2021. *Relation Of Disease Activity And Puberty In Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients In Childhood*. Final Assignment, Medical Program, School of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Dr. dr. Harjoedi Adji Tjahjono, Sp. A (K) (2) dr. Irfan Agus Salim, Sp.A, M.Biomed.

Systemic lupus erythematosus is a worldwide disease. The incidence of SLE in children is 10-20 cases per 100,000 children. Compared with SLE in adults, SLE in children is considered more severe, requires more intensive care and has a higher mortality rate. Growth failure and retardation can also be an effect of SLE in children, caused by severe disease activity and long-term disease duration that can affect the whole body. In this study, understanding the effect of systemic lupus erythematosus on pubertal growth and development can help clinicians to improve the control of systemic lupus erythematosus. The number of respondents was 23 pediatric patients diagnosed with SLE. Data for each variable were obtained through medical records. Puberty status using the Tanner scale, the level of LES disease activity was measured by the SLEDAI score. The results of this study most of the respondents had very high activity level (39.1%), high disease activity (30.4%), moderate disease activity (21.7%), and mild disease (8.7%). The status showed that the results of puberty (87%) of normal child pubertal development and (13%) of slow pubertal development of children. Data analysis results using logistic regression showed that there was no relationship between the severity of SLE and the pubertal status ($p = 0.249$) of children in dr. Saiful Anwar Hospital.

Keywords: systemic lupus erythematosus, puberty, children, SLEDAI score





DAFTAR ISI

HUBUNGAN DERAJAT KEPARAHAN PENYAKIT DENGAN STATUS PUBERTAS PADA PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK (LES) ANAK ... i

HALAMAN PERSETUJUAN ii

HALAMAN PENGESAHAN iii

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN iv

KATA PENGANTAR v

ABSTRAK vi

ABSTRACT vii

DAFTAR ISI viii

DAFTAR GAMBAR xii

DAFTAR TABEL xiii

DAFTAR SINGKATAN xiv

DAFTAR LAMPIRAN xv

BAB 1 1

PENDAHULUAN 1

1.1 Latar belakang 1

1.2 Rumusan masalah 3

1.3 Tujuan penelitian 3

1.4 Manfaat penelitian 3

BAB 2 5

TINJAUAN PUSTAKA 5

2.1 Lupus Eritematosus Sistemik 5

2.1.1 Definisi 5

2.1.2 Epidemiologi 5

2.1.3 Etiologi 6



2.1.4 Patogenesis.....	7
2.1.5 Patofisiologi.....	8
2.1.6 Manifestasi Klinis.....	9
2.1.7 <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)</i>	9
2.1.8 Diagnosis.....	11
2.1.9 Pemeriksaan Penunjang.....	12
2.1.10 Tatalaksana.....	13
2.2 Pubertas.....	14
2.1 Definisi.....	14
2.2 Fisiologi.....	14
2.3 Skala Tanner.....	16
2.4 Kelainan Pubertas.....	18
2.3 Hubungan Antara Lupus Eritematosus Sistemik dengan Status Pubertas 20	
BAB 3.....	22
KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	22
3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	22
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep Penelitian.....	22
3.3. Hipotesis Penelitian.....	23
BAB 4.....	24
METODE PENELITIAN.....	24
4.1 Desain Penelitian.....	24
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	24
4.2.1 Lokasi Penelitian.....	24
4.2.2 Waktu Penelitian.....	24
4.3. Persetujuan Penelitian.....	24



4.4. Subyek Penelitian	24
4.4.1. Subyek penelitian	24
4.4.2. Perhitungan Besar Sampel	24
4.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	25
4.5.1. Kriteria Inklusi Sampel	25
4.5.2. Kriteria Eksklusi Sampel	26
4.6. Variabel Penelitian	26
4.6.1. Variabel Bebas	26
4.6.2 Variabel Terikat	26
4.7 Definisi Operasional	26
4.8 Prosedur Penelitian	27
4.9. Analisis statistik	27
4.10 Alur Penelitian	28
4.11 Jadwal Penelitian	29
BAB 5	30
HASIL PENELITIAN	30
5.1 Karakteristik Responden	30
5.2 Analisis Data	31
5.2.1 Hubungan Derajat Keparahan Penyakit Lupus dengan Perkembangan Sekunder Pubertas	32
BAB 6	34
PEMBAHASAN	34
6.1 Karakteristik Responden	34
6.2 Hubungan Derajat Keparahan Lupus Eritematosus Sistemik dengan Status Pubertas pada Anak	36
6.3 Keterbatasan Penelitian	39
BAB 7	40

KESIMPULAN DAN SARAN	40
7.1 Kesimpulan	40
7.2 Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN	46



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Perubahan Hormon pada Pubertas	16
Gambar 2. 2 Gambar Skala Tanner untuk Menilai Perubahan Fisik Sekunder pada Pubertas	17



DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Penilaian Aktivitas Penyakit Lupus Eritematosus Sistemik Sistem Skor Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI).....	10
Tabel 2. 2 Kriteria Diagnosis Lupus Eritematosus Sistemik.....	11
Tabel 2. 3 Obat yang digunakan untuk Lupus Eritematosus Sistemik	13
Tabel 4. 1 Definisi Operasional	26
Tabel 4. 2 Jadwal Penelitian.....	29
Tabel 5. 1 Karakteristik Responden.....	30
Tabel 5. 2 Cross tabulation Derajat Keparahan Penyakit Lupus dengan Perkembangan Pubertas.....	32
Tabel 5. 3 Pengaruh Tingkat Keparahan Lupus Eritematosus Sistemik terhadap Perkembangan Pubertas.....	33



DAFTAR SINGKATAN

ACR	: American College of rheumatology
ANA	: Antibodi anti-nuklear
anti ds-DNA	: Anti double stranded-DNA
anti-Sm antibody	: anti-Smith antibody
aPTT	: Activated Partial Thromboplastin Time
CVA	: Cerebrovascular Accident
EKG	: Elektrokardiogram
FSH	: Follicle Stimulating Hormone
GH	: Growth Hormone
GIT	: Gastrointestinal tract
GnRH	: Gonadotropin-releasing hormone
IGF-1	: Insulin-like Growth Factor 1
IgG	: Immunoglobulin G
IgM	: Immunoglobulin M
LED	: Laju Endap Darah
LES	: Lupus Eritematosus Sistemik
LH	: Luteinizing Hormone
LPB	: Limfosit Plasma Biru
Mm	: Milimeter
OAINS	: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs
PT	: Prothrombin Time
SLEDAI	: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity
SMR	: Sexual Maturation Rating
UV	: Ultra Violet

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Keterangan Kelaikan Etik.....	46
Lampiran 2. Data Penelitian.....	47
Lampiran 3. Hasil Uji statistik.....	48
Lampiran 4. SLEDAI Score.....	52
Lampiran 5. Skala Tanner.....	54



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Penyakit Lupus Eritematosus Sistemik merupakan penyakit yang menyebar di seluruh dunia. Studi menunjukkan data prevalensi di Asia Pasifik bahwa data insidensi sebesar 0,9-3,1 per 100.000 populasi/tahun. Prevalensi sebesar 4,3-45,3 per 100.000 populasi. Di Indonesia, data penyakit Lupus Eritematosus Sistemik masih belum diketahui secara akurat. Prevalensi Lupus Eritematosus Sistemik berdasarkan riset yang dilakukan oleh Prof. Handono Kalim di Kota Malang menunjukkan sebesar 0,5% terhadap total populasi (PUSDATIN, 2017). Insiden LES pada anak sebesar 10-20 kasus setiap 100.000 anak, dan sangat jarang terjadi sebelum usia 5 tahun, sedangkan pada perempuan biasanya terjadi setelah usia pubertas dan sebelum menopause. Pada umumnya pasien LES didiagnosis pada usia remaja sekitar 11-12 tahun. Penyakit LES ini lebih sering terjadi pada perempuan sekitar 80% (Levy & Kamphuis, 2012).

Penyakit Lupus Eritematosus Sistemik mempengaruhi sistem imunitas atau kekebalan tubuh, kemudian menyebabkan autoimun dan mengakibatkan berbagai gejala pada tubuh seseorang itu sendiri (Sawada et al., 2019). Faktor hormon estrogen yang berlebih dapat mengganggu respon imun (Sudewi et al., 2016). Untuk mengevaluasi tingkat keparahan penyakit Lupus Eritematosus Sistemik dapat diukur menggunakan *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity (SLEDAI) Score* (Handono et al., 2016). Penyakit Lupus Eritematosus Sistemik pada anak tampak lebih parah daripada Lupus Eritematosus Sistemik pada orang dewasa dan membutuhkan perawatan yang lebih intensif dan memiliki angka kematian yang cukup tinggi (Fortuna & Brennan, 2013). Pada jurnal oleh Kone-Paut et al. (2007) menyimpulkan dikarenakan luasnya manifestasi penyakit,

Lupus Eritematosus Sistemik dapat menyebabkan gangguan perkembangan dan kualitas hidup remaja.

Pubertas adalah masa transisi anak ke dewasa adalah tahap perkembangan secara fisik dan psikososial. Tahap ini mencakup pubertas, serangkaian peristiwa kompleks yang dimediasi oleh faktor genetik, hormonal, dan pencapaian kapasitas reproduksi (Chulani & Gordon, 2014). Oleh karena itu, pentingnya perkembangan masa remaja sangat berpengaruh terhadap kualitas hidup suatu individu. Pertumbuhan dan pubertas yang tertunda dapat menyebabkan kerusakan yang tidak dapat diperbaiki, mempengaruhi kualitas hidup pasien dan menambah beban untuk mengatasi penyakit kronis (Gutiérrez-Suárez R *et al*, 2006). Selama ini, penurunan mortalitas pada SLE remaja telah selalu menjadi perhatian bagi tenaga kesehatan. Secara bersamaan, tujuan pasien tidak lagi hanya untuk bertahan hidup, tetapi untuk tumbuh dan berkembang secara seksual hingga dewasa, dengan meminimalisir potensi fisik, emosional dan genetik mereka.

Suatu studi menunjukkan bahwa anak dengan penyakit Lupus Eritematosus Sistemik memiliki risiko terjadinya penurunan potensi pertumbuhan dan keterlambatan pubertas (Rygg *et al.*, 2012). Pada penelitian ini, memahami pengaruh keparahan penyakit Lupus Eritematosus Sistemik terhadap perkembangan pubertas ini dapat membantu dokter untuk meningkatkan upaya pengendalian Penyakit Lupus Eritematosus Sistemik.

Hal tersebut mendukung dilakukannya penelitian untuk mengetahui hubungan derajat keparahan penyakit Lupus Eritematosus Sistemik dengan status pubertas pada anak. Berdasarkan latar belakang tersebut maka dilakukan

penelitian “Hubungan Derajat Keparahan Penyakit Dengan Status Pubertas Pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik (LES) Anak.”

1.2 Rumusan masalah

Apakah terdapat hubungan derajat keparahan penyakit Lupus Eritematosus Sistemik dengan perkembangan pubertas pada anak?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan tingkat derajat keparahan penyakit lupus eritematosus sistemik dengan status pubertas pada anak dengan penyakit lupus eritematosus sistemik di Kota Malang.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengidentifikasi bagaimana hubungan tingginya derajat keparahan penyakit Lupus Eritematosus Sistemik dengan status pubertas pada anak
2. Mengidentifikasi bagaimana status pubertas pada anak dengan penyakit lupus eritematosus sistemik

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat akademik

Untuk peneliti, dapat mengetahui pengaruh Lupus Eritematosus Sistemik terhadap perkembangan pubertas pada anak. Sehingga dapat menjadi acuan tambahan untuk penelitian selanjutnya dalam melakukan penelitian pada perkembangan anak dengan Lupus Eritematosus Sistemik.

1.4.1 Manfaat praktis

Bagi masyarakat, memberikan informasi tentang pentingnya pengaruh perkembangan pubertas pada anak dengan Lupus Eritematosus Sistemik

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lupus Eritematosus Sistemik

2.1.1 Definisi

Lupus Eritematosus sistemik merupakan penyakit inflamasi autoimun. Penyakit LES ditandai dengan adanya autoantibodi terhadap *self antigen* khususnya autoantibodi antinukleus (ANA). Penyakit lupus ini menyerang sistem kekebalan tubuh penderita lupus menyerang sel, jaringan, dan organ sehingga dapat menimbulkan penyakit yang bervariasi. Lupus Eritematosus Sistemik disebabkan oleh beberapa faktor. Seperti faktor genetik, faktor lingkungan, dan juga faktor hormon dan jenis kelamin (Manson & Rahman, 2006).

2.1.2 Epidemiologi

Penyakit Lupus Eritematosus Sistemik merupakan penyakit yang menyebar di seluruh dunia. Studi menunjukkan data prevalensi di Asia Pasifik bahwa data insidensi sebesar 0,9-3,1 per 100.000 populasi/tahun. Prevalensi kasar sebesar 4,3-45,3 per 100.000 populasi. *The Lupus Foundation of America* memperkirakan sekitar 1,5 juta kasus terjadi di Amerika dan setidaknya 5 juta kasus di Dunia. Setiap tahun diperkirakan terjadi sekitar 16 ribu kasus baru lupus. Di Indonesia, data penyakit Lupus Eritematosus Sistemik masih belum diketahui secara akurat. Prevalensi Lupus Eritematosus Sistemik berdasarkan riset yang dilakukan oleh Prof. Handono Kalim di Kota Malang menunjukkan sebesar 0,5% terhadap total populasi (PUSDATIN, 2017).

Insiden dan prevalensi dari Lupus Eritematosus Sistemik pada anak diperkirakan 0,5-1 per 100.000 populasi/tahun dan 1 per 10.000 populasi/tahun, diketahui pengaruh dari jenis kelamin dan ras pada kejadian terjadinya dan

manifestasi dari LES. Banyak studi yang menunjukkan bahwa etnik mempengaruhi keparahan dan insiden dari lupus anak (Lehman *et al.*, 2019).

2.1.3 Etiologi

Lupus Eritematosus Sistemik merupakan penyakit autoimun yang belum jelas penyebabnya, namun sudah terbukti disebabkan oleh faktor genetik, pengaruh hormonal, dan faktor lingkungan. Interaksi ketiga faktor ini akan menyebabkan terjadinya respon imun yang abnormal. Pada LES ditunjukkan adanya abnormalitas berbagai sel-sel imun termasuk hiper-reaktivitas sel T, sel B, sel dendrit, dan menurunnya fungsi sel T regulator (Bertsias *et al.*, 2012).

Faktor hormon juga mempunyai peran penting dalam perkembangan dan penelitian klinis pada LES. Diketahui pada periode menstruasi perempuan akan memiliki gejala LES yang lebih buruk. Pada laki-laki yang terkena LES, ditemukan tingkat hormon androgen dan testosteron yang lebih rendah dibandingkan pria normal (Gubbels Bupp & Jorgensen, 2018). Sedangkan pada wanita, ditemukan wanita ditemukan peningkatan hormon estrogen. Jenis kelamin wanita dan pengaruh hormonal merupakan faktor risiko yang signifikan untuk LES. Estrogen dan prolaktin meningkatkan autoimunitas dan meningkatkan produksi faktor aktivasi sel B serta memodulasi aktivasi limfosit dan sel dendritik. Penggunaan kontrasepsi yang mengandung estrogen dan terapi penggantian hormon pascamenopause dapat menyebabkan flare pada pasien LES dan dikaitkan dengan insiden LES yang lebih tinggi. Kadar prolaktin yang meningkat terlihat pada pasien dengan LES (Grygiel-Górniak & Puszczewicz, 2014).

Peran dari Hormon pada Penyakit Lupus Eritematosus Sistemik (Mok & Lau, 2003) :

1. Kerentanan terhadap Lupus Eritematosus Sistemik

- a. Kadar estrogen endogen rendah bersifat protektif
- b. Nilai Androgen rendah pada laki-laki meningkatkan risiko
- c. Pemakaian estrogen eksogen pada wanita meningkatkan aktivitas penyakit lupus

2. Profil Hormon dan aksis hipotalamus pituisasi pada pasien Lupus Eritematosus Sistemik

- a. Nilai androgen rendah (pada kedua jenis kelamin)
- b. Nilai androgen berkorelasi terbalik dengan aktivitas penyakit pada wanita

3. Aktivitas Hormon dan prognosis Lupus Eritematosus Sistemik

- a. Aktivitas penyakit cenderung menurun setelah menopause
- b. *Flare* pada Lupus Eritematosus Sistemik dapat terjadi selama periode perubahan hormon
- c. Fluktuasi siklus aktivitas penyakit pada wanita selama siklus menstruasi
- d. Pasien dengan onset Lupus Eritematosus Sistemik pasca menopause memiliki aktivitas penyakit terlebih rendah dan prognosis lebih baik.

Faktor lingkungan yang berpengaruh antara lain: sinar matahari yang menyebabkan eksaserbasi penyakit, radiasi ultraviolet (UV) B yang menginduksi apoptosis, serta infeksi *Epstein-Barr virus* (Bertsias *et al.*, 2012).

2.1.4 Patogenesis

Pada individu dengan gen yang berisiko menjadi SLE, proses pembersihan apoptosis atau kematian sel terprogram tidak berjalan dengan sempurna. Hal ini karena makrofag tidak mampu secara cepat membersihkan hasil apoptosis ataupun akibat defisiensi atau kekurangan komplemen. Akibatnya, antigen sel tubuh bertahan lebih lama. Hal ini bisa dikenali oleh sel antigen presenting cell (APC) seperti sel dendritik. Sel dendritik kemudian memproses antigen ini dan

menjadi teraktivasi untuk membawa antigen tersebut ke kelenjar getah bening regional (Choi *et al.*, 2012).

Meningkatnya sisa produk apoptosis ini juga dapat memicu makrofag mengeluarkan sitokin berupa IFN- α . IFN- α dapat mempercepat proses maturasi sel dendritik sehingga pengenalan antigen dari apoptosis berlangsung lebih cepat.

Ketika sel APC masuk ke kelenjar getah bening, maka sel APC akan bereaksi dengan sel limfosit T helper atau CD4. Proses ini akan membuat sel T helper menjadi matur dan aktif. Sel T helper dengan MHC class II kemudian akan mengaktifasi sel B dengan bantuan CD40 dan IL-21. Sel B ini kemudian akan aktif berproliferasi menjadi sel B memori yang akan mengingat antigen seumur hidup atau menjadi sel plasma. Sel plasma ini yang kemudian akan memproduksi autoantibodi yang pada gilirannya akan bereaksi dengan antigen tubuh dan menimbulkan kerusakan. Sel plasma memproduksi autoantibodi yang kemudian menyerang antibodi tubuh penderita sehingga muncul gejala SLE (Mok & Lau, 2003).

2.1.5 Patofisiologi

Autoantibodi yang diproduksi oleh sel plasma akan beredar dalam darah dan mulai menyerang antigen tubuh penderita. Autoantibodi yang menangkap antigen yang beredar dalam darah, hasil apoptosis, juga akan membentuk kompleks antigen-antibodi. Autoantibodi ini akan mengaktivasi sistem inflamasi sehingga kemudian akan menyebabkan kerusakan organ yang ditargetkannya. (Bertsias *et al.*, 2012)

Kerusakan organ dan sel yang terjadi akan semakin menambah dilepaskannya antigen ke dalam darah. Antigen yang beredar ini akan menginduksi sel B memori dan kemudian dengan cepat membelah dan

membentuk lebih banyak sel plasma. Sel plasma ini kemudian akan memproduksi lebih banyak lagi autoantibodi sehingga reaksi peradangan dan gejala SLE semakin berat. Ketika SLE sudah mereda, kerusakan yang dipicu misalkan terkena sinar matahari atau terkena infeksi virus akan menyebabkan apoptosis baru. Apoptosis ini kemudian membangunkan kembali sel B memori dan timbulah flare atau kekambuhan dari penyakit lupus atau SLE (Moulton *et al.*, 2017).

2.1.6 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis Lupus Eritematosus Sistemik sangat beragam, meliputi keterlibatan kulit dan mukosa, sendi, darah, jantung, paru, ginjal, saraf dan sistem imun. Berdasarkan riset pada 1000 pasien LES di Eropa yang diikuti selama 10 tahun, manifestasi klinis terbanyak berturut-turut adalah artritis sebesar 48,1%, ruam malar 31,1%, nefropati 27,9%, fotosensitivitas 22,9%, keterlibatan neurologik 19,4% dan demam 16,6% sedangkan manifestasi klinis yang jarang dijumpai adalah miositis 4,3%, ruam diskoid 7,8 %, anemia hemolitik 4,8%, dan lesi subkutaneus akut 6,7% (Kajsmir, 2011).

Penyakit LES sering dijuluki dengan istilah “great imitator” (peniru yang ulung)/ Penyakit Seribu Wajah mengingat manifestasinya yang beragam. Gejala Penyakit LES dapat terjadi dari ringan sampai berat. Penyakit ini terutama menyerang perempuan usia reproduksi dengan angka kematian yang cukup tinggi (Bertsias *et al.*, 2012).

2.1.7 Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)

Perjalanan penyakit Lupus Eritematosus Sistemik ditandai dengan eksaserbasi dan remisi, diperlukan pemantauan aktivitas penyakit yang ketat. Evaluasi aktivitas penyakit ini berguna sebagai panduan dalam pemberian terapi. Salah satu *index* yang dapat digunakan untuk menilai aktivitas penyakit dari Lupus

Eritematosus Sistemik adalah menggunakan *SLEDAI Score* (Handono *et al.*, 2016).

Tabel 2. 1 Penilaian Aktivitas Penyakit Lupus Eritematosus Sistemik Sistem Skor Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI).

Nilai	Tanda Centang	Deskripsi	Definisi
8	☐	Kejang	Awitan baru, telah disingkirkan penyebab metabolik infeksi atau obat
8	☐	Psikosis	Kemampuan hidup normal berubah akibat gangguan persepsi yang berat terhadap realitas. Termasuk halusinasi, inkoheren, asosiasi longgar, impoverished thought content, berfikir tidak logis, bingung, disorganized atau perilaku kataton. Telah disingkirkan penyebab uremia dan obat
8	☐	Organic brain syndrome	Fungsi mental berubah dengan gangguan fungsi orientasi dan memori atau fungsi intelektual dengan manifestasi klinis yang berfluktuasi dan awitan cepat. Termasuk kesadaran berkabut dengan penurunan kapasitas untuk memfokuskan perhatian dan ketidakmampuan mempertahankan perhatian terhadap lingkungan, ditambah minimal 2 dari: gangguan persepsi, berbicara inkoheren, insomnia atau mengantuk siang hari, atau ↑/↓ aktivitas psikomotor. Telah disingkirkan penyebab metabolik, infeksi, atau obat
8	☐	Gangguan visual	Perubahan retina. Termasuk cytooid bodies, perdarahan retina, eksudat serous atau berdarah pada koroid, atau neuritis optik. Telah disingkirkan penyebab hipertensi, infeksi atau obat
8	☐	Gangguan SSP	Awitan baru neuropati sensoris dan motorik
8	☐	Lupus headache	Berat, sakit kepala persisten, migren yang tidak responsif terhadap obat analgesik narkotik
8	☐	CVA (cerebrovascular accident)	Awitan baru cerebrovascular accident. Tidak termasuk arteriosklerosis.
8	☐	Vaskulitis	Ulkus, gangren, nodul jari yang keras, infark periungual, perdarahan splinter, atau bukti adanya vaskulitis pada hasil biopsi atau angiogram
4	☐	Artritis	Artritis >2 sendi, nyeri, dan ada tanda inflamasi (nyeri tekan, bengkak, efusi)
4	☐	Miositis	Otot proksimal nyeri/lemah, karena kreatin fosfokinase/aldolase meningkat atau perubahan elektromiogram, atau pada biopsi terbukti miositis
4	☐	Urinary cast	Heme, granular atau silinder eritrosit
4	☐	Hematuria	>5 eritrosit/LPB. Telah disingkirkan penyebab batu, infeksi, atau penyebab lain
4	☐	Proteinuria	>0,5 g/24 jam. Awitan baru atau peningkatan terakhir >0,5 g/24 jam
4	☐	Piuria	>5 leukosit/LPB. Telah disingkirkan penyebab infeksi
2	☐	Rash baru	Rash inflamasi awitan baru atau rekuren
2	☐	Alopesia	Hilangnya rambut abnormal yang difus, atau patchy awitan baru atau rekuren
2	☐	Ulkus mukosa	Ulkus oral dan awitan nasal baru atau rekuren

2	☐	Pleuritis	Nyeri dada pada pleuritis dengan pleural rub atau efusi, atau penebalan pleura
2	☐	Perikarditis	Nyeri perikardial dengan konfirmasi 1 : rub, efusi, bukti EKG atau bukti ekokardiogram
2	☐	Komplemen darah rendah	Kadar C50, C3 atau C4 di bawah normal.
2	☐	dsDNA meningkat	dsDNA meningkat >25% dari sebelumnya
1	☐	Panas	Panas >380C. Telah disingkirkan penyebab infeksi
1	☐	Trombositopenia	<100.000/mm3
1	☐	Leukopenia	< 3000/mm3 . Telah disingkirkan penyebab obat

2.1.8 Diagnosis

Diagnosis Lupus Eritematosus Sistemik tidak mudah ditegakkan, karena sering bermanifestasi ke penyakit lain seperti Arthritis Reumatoid, glomerulonephritis anema, dermatitis, dan lain-lain(Manson & Rahman, 2006). Berdasarkan *American College of Rheumatology* (ACR) pada tahun 1997. Diagnosis Lupus Eritematosus Sistemik ditegakkan bila ditemukan 4 dari 11 kriteria antara lain (Tanto *et al.*, 2014).

Tabel 2. 2 Kriteria Diagnosis Lupus Eritematosus Sistemik

Kriteria	Batasan
Ruam malar	Eritema yang menetap, rata atau menonjol, pada daerah malar dan cenderung tidak melibatkan lipas naso labial
Ruam discoid	Plak eritema menonjol dengan keratitik dan sumbatan folikular. Pada SLE lanjut dapat ditemukan parut atrofik
Fotosensitivitas	Ruam kulit yang diakibatkan reaksi abnormal terhadap sinar matahari, baik dari anamnesis pasien atau yang dilihat oleh dokter pemeriksa.
Ulkus mulut	Ulkus mulut atau orofaring, umumnya tidak nyeri dan dilihat oleh dokter pemeriksa.
Arthritis	Arthritis non erosif yang melibatkan dua atau lebih sendi perifer, ditandai oleh nyeri tekan, bengkak atau efusia.
Serositis a. Pleuritis b. Perikarditis	a. Riwayat nyeri pleuritik atau <i>pleuritic friction rub</i> yang didengar oleh dokter pemeriksa atau terdapat bukti efusi pleura. Atau b. Terbukti dengan rekaman EKG atau <i>pericardial friction rub</i> atau terdapat bukti efusi perikardium.
Gangguan renal	Abnormalitas Ginjal (proteinuria yang menetap >0,5 g/hari atau > 3+: ditemukan silinder seluler
Gangguan neurologi	a. Kejang yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidak-seimbangan elektrolit). Atau

	b. Psikosis yang bukan disebabkan oleh obat-obatan atau gangguan metabolik (misalnya uremia, ketoasidosis, atau ketidak-seimbangan elektrolit).
Gangguan hematologic	Abnormalitas <i>hematologic</i> (anemia, hemolitik dengan retikulosi, leukopenia < 4.000/mm ³ pada 2x pemeriksaan, limfopenia < 1.500 / mm ³ pada 2x pemeriksaan, atau trombositopenia < 100.000/mm ³ tanpa etiologi yang jelas)
Gangguan imunologik	a. Anti-DNA: antibodi terhadap <i>native</i> DNA dengan titer yang abnormal, atau b. Anti-Sm: terdapatnya antibodi terhadap antigen nuklear Sm, atau c. Temuan positif terhadap antibodi anti fosfolipid yang didasarkan atas: 1) kadar serum antibodi antikardiolipin abnormal baik IgG atau IgM, 2) Tes lupus antikoagulan positif menggunakan metoda standard, atau 3) hasil tes serologi positif palsu terhadap sifilis sekurang-kurangnya selama 6 bulan dan dikonfirmasi dengan test imobilisasi <i>Treponema pallidum</i> atau tes fluoresensi absorpsi antibodi <i>treponema</i> .
Antibodi antinuclear positif (ANA)	Titer abnormal dari antibodi anti-nuklear berdasarkan pemeriksaan imunofluoresensi atau pemeriksaan setingkat pada tiap kurun waktu perjalanan penyakit tanpa keterlibatan obat yang diketahui berhubungan dengan sindroma lupus yang diinduksi obat.

2.1.9 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan Penunjang yang dapat dilakukan untuk diagnosis dan monitoring Lupus Eritematosus Sistemik antara lain:

1. Laju Endap Darah (LED)
2. Urin rutin dan mikroskopik, protein kuantitatif 24 jam, dan bila diperlukan kreatinin urin.
3. Kimia darah (ureum, kreatinin, fungsi hati, profil lipid)
4. PT, aPTT pada sindroma antifosfolipid
5. Serologi ANA, anti-dsDNA, komplemen (C3, C4)
6. Foto polos *thorax*

Pemeriksaan tambahan lainnya tergantung dari manifestasi LES. Waktu pemeriksaan untuk monitoring dilakukan tergantung kondisi klinis pasien (Tanto et al., 2014).

2.1.10 Tatalaksana

Untuk tatalaksana Lupus Eritematosus Sistemik diperlukan strategi pengobatan yang disebut pilar pengobatan. Pilar pengobatan Lupus Eritematosus Sistemik ini dilakukan secara bersamaan dan berkesinambungan agar tujuan pengobatan tercapai. Pilar pengobatan Lupus Eritematosus Sistemik antara lain (Kajsmir, 2011) :

1. Edukasi dan konseling

Pasien Lupus Eritematosus perlu informasi yang benar dan dukungan dari sekitar agar dapat hidup mandiri. Perlu dijelaskan akan tentang penyakit lupus ini baik penyebab , terapi , beserta komplikasi yang timbul. Pasien perlu mengetahui bagaimana cara mencegah kekambuhan penyakit ini.

2. Program Rehabilitasi

Program ini memberikan manfaat yang cukup besar untuk pasien dengan nyeri atau kekakuan otot. Program ini meliputi kegiatan seperti istirahat , terapi fisik , terapi dengan modalitas , dan penggunaan ortotik.

3. Terapi Medikamentosa

Tabel 2. 3 Obat yang digunakan untuk Lupus Eritematosus Sistemik

Jenis Obat	Dosis	Efek samping
OAINS	Tergantung OAINS	Perdarahan saluran cerna, hepatotoksik, sakit kepala, hipertensi, meningitis aseptic, nefrotoksik
Kortikosteroid	Tergantung derajat SLE	Cushingoid, hipertensi, dislipidemi, osteonekrosis, hiperglisemia, katarak, osteoporosis
Klorokuin	250mg/hari (3,5-4 mg/ KgBB / hari)	Retinopati, keluhan GIT, rash, myalgia, sakit
Hidrosikloruin	200-400 mg/hari	Anemi hemolitik pada pasien dengan defisiensi G6PD
Azatioprin	50-150 mg/hari , dibagi menjadi 1-3 dosis (tergantung berat badan)	Mielosupresif, hepatotoksik , gangguan limfoproliferatif
Siklofosamid	Per oral: 50-150 mg per hari. 500-750 mg/m ² dalam Dextrose 250 ml, infus selama 1 jam	Mielosupresif , Gangguan limfoproliferatif , keganasan,

		imunosupresi, sistitis, hemoragik, infertilitas sekunder
Metotrexat	7.5 – 20 mg / minggu, dosis tunggal atau terbagi 3. Dapat diberikan pula melalui injeksi	Mielosupresif, fibrosis hepatis, sirosis, infiltrate pulmonal dan fibrosis.
Siklosporin A	2.5–5 mg/kg BB, atau sekitar 100 – 400 mg per hari dalam 2 dosis, tergantung berat badan	Pembengkakan, nyeri gusi, Peningkatan tekanan darah, peningkatan pertumbuhan rambut, gangguan fungsi ginjal, nafsu makan menurun, tremor
Mofetil mikofenolat	1000 – 2.000 mg dalam 2 dosis	Mual, diare, leukopenia

2.2 Pubertas

2.1 Definisi

Remaja merupakan masa transisi dari anak menjadi dewasa, di mana terjadi percepatan pertumbuhan, karakteristik seksual sekunder muncul (payudara, rambut pubis, rambut ketiak), mulai terjadi menstruasi, kesuburan tercapai, dan perubahan psikologis yang mendalam terjadi. Perubahan-perubahan tersebut dapat mengakibatkan kelainan maupun penyakit tertentu bila tidak diperhatikan dengan seksama (Batubara, 2016). Umumnya perubahan ini konsisten terjadi di antara remaja, hanya terdapat variasi dalam umur dimulainya pubertas, lama dan kecepatan perubahan tersebut. Hal ini mengakibatkan remaja dengan umur yang sama memiliki penampilan fisik yang berbeda. (Chahar, 2014).

2.2 Fisiologi

Pubertas terjadi sebagai akibat peningkatan sekresi *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH) dari hipotalamus. Kemudian, hipotalamus akan melepaskan *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH) yang kemudian diikuti dengan pelepasan *Luteinizing Hormone* (LH) dan *Follicular Stimulating Hormones* (FSH) oleh hipofisis. FSH dan LH akan mengakibatkan pelepasan estrogen oleh ovarium dan testosteron. Estrogen dan testosteron akan mempengaruhi

perkembangan karakteristik seksual sekunder (Blanton *et al.*, 2012). Peningkatan konsentrasi testosteron di hipofisis saat pubertas berperan penting dalam sekresi GH dan *Insulin-like Growth Factor-I* (IGF-1) namun hal ini hanya terjadi pada saat peripubertal. Lalu, Konsentrasi GH dan IGF-1 menurun pada akhir masa pubertas dan awal masa dewasa. Keadaan ini kemudian diikuti dengan peningkatan konsentrasi *gonadal steroid hormones*. Berbeda dengan testosteron, estrogen akan mengaktifkan sekresi aktivitas GH. Konsentrasi estrogen yang rendah menstimulasi produksi IGF-1 melalui peningkatan sekresi GH namun pada dosis yang tinggi, estrogen akan menghambat produksi IGF-I. Proses ini dipengaruhi oleh *gonadal steroid hormone* (testosteron pada lelaki dan estradiol pada perempuan) dan androgen adrenal (Muliani *et al.*, 2017).

FSH dan LH pada wanita berfungsi untuk menstimulasi ovarium memproduksi steroid. Seperti yang telah diketahui bahwa hormon steroid yang memiliki efek besar pada menstruasi adalah estrogen dan progesteron, dimana estrogen diproduksi pada fase folikuler dan progesteron selama fase luteal ovarium. Pada anak laki-laki, perubahan hormonal ini dimulai dengan peningkatan LH, kemudian diikuti oleh peningkatan FSH. LH akan menstimulasi *sel Leydig* testis untuk mengeluarkan testosteron yang selanjutnya akan merangsang pertumbuhan seks sekunder, sedangkan FSH merangsang sel sertoli untuk mengeluarkan inhibin sebagai umpan balik terhadap aksis hipotalamus hipofisis-gonad. Fungsi lain FSH menstimulasi perkembangan tubulus seminiferus menyebabkan terjadinya pembesaran testis. Pada saat pubertas terjadi spermatogenesis akibat pengaruh FSH dan testosteron yang dihasilkan oleh sel Leydig (Batubara, 2016).

Pubertas yang terjadi lebih awal, yaitu sebelum usia 8 tahun disebut dengan pubertas precocious dan dikatakan terlambat bila terjadi setelah usia 13 tahun (Rogol *et al.*, 2002). Pada pubertas precocious, pelepasan GnRH terjadi lebih awal sehingga terjadi peningkatan kadar gonadotropin dan *steroid sex*, perkembangan karakteristik seksual sekunder, percepatan usia tulang, pengurangan tinggi tubuh saat dewasa (Neely *et al.*, 2010). Pertumbuhan dan perkembangan tanda-tanda seks sekunder tersebut dinilai dengan Skala Tanner. Penilaian ini berdasarkan karakteristik organ seksual sekunder, yaitu: penampakan rambut pubis, payudara (pada wanita) atau derajat perkembangan testis dan penis serta penampakan rambut pubis (pada pria) (Muliani *et al.*, 2017).

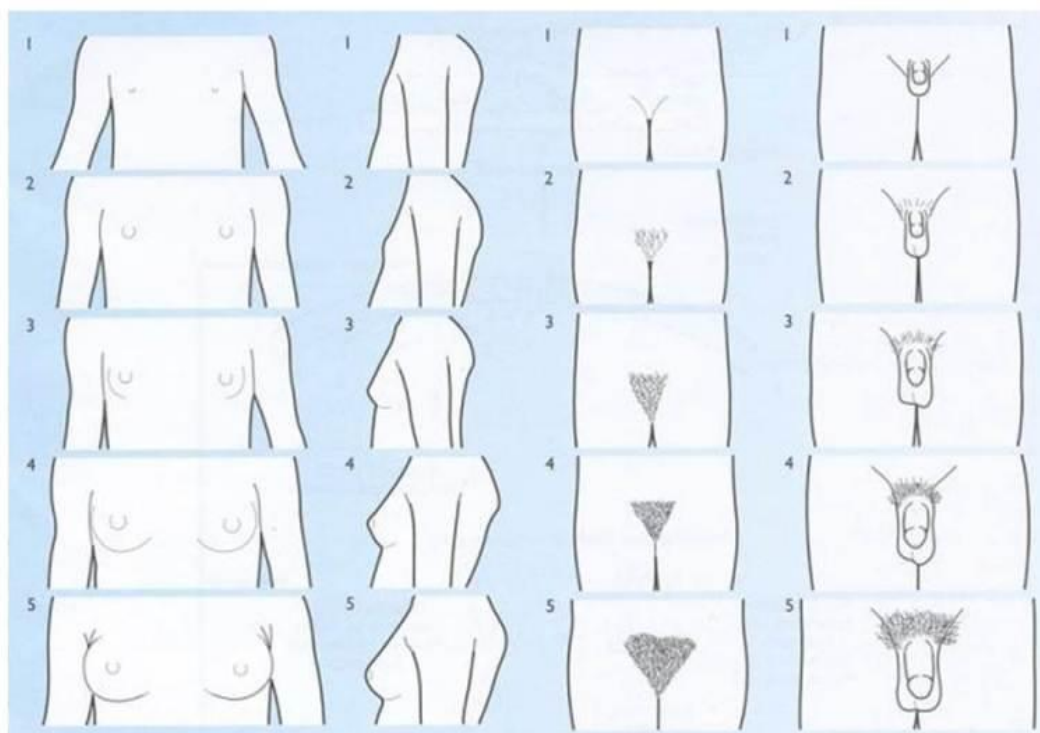


Gambar 2. 1 Perubahan Hormon pada Pubertas

2.3 Skala Tanner

Skala Tanner adalah skala untuk mengukur perkembangan fisik anak dalam tahap pubertas. Skala Tanner ini dikembangkan oleh Marshall dan Tanner

saat melakukan studi longitudinal selama 1940-1960 di Inggris. Berdasarkan data observasi, mereka mengembangkan skala terpisah untuk perkembangan genitalia eksterna: volume lingga, skrotum, dan testis pada pria; payudara pada wanita; dan rambut kemaluan pada pria dan wanita (Desmangles et al., 2006)



Gambar 2. 2 Gambar Skala Tanner untuk Menilai Perubahan Fisik Sekunder pada Pubertas

Berikut penjelasan penilaian Skala Tanner:

Tabel 2.4 Perkembangan Pubertas Anak menurut Tanner

Jenis Kelamin	Tahapan Tanner	Deskripsi
Perempuan (Payudara)	B1	Praremaja: Hanya elevasi papilla
	B2	Breast bud: elevasi payudara dan papilla sebagai gundukan kecil, pelebaran areola
	B3	Pembesaran lebih lanjut dari payudara dan areola tanpa ada pemisahan kontur

Perempuan (Rambut pubis)	B4	Proyeksi dari papilla dan areola untuk membentuk gundukan sekunder di atas payudara
	B5	Matur: hanya proyeksi papilla saja karena resesi dari areola pada kontur umum payudara
	P1	Praremaja: tanpa rambut pubis
	P2	Pertumbuhan jarang dari rambut yang panjang, sedikit berpigmen, halus, dan lurus atau sedikit keriting, yang muncul terutama di sepanjang labia
	P3	Rambut lebih gelap, lebih kasar, lebih keriting, dan menyebar secara jarang melewati penghubung labia
Laki-laki (Genital)	P4	Tipe rambut dewasa dengan area distribusi yang lebih kecil, tanpa penyebaran di permukaan medial paha
	P5	Dewasa secara kuantitas dan kualitas, menyebar ke permukaan medial paha, namun tidak sampai ke linea alba atau area di atas dasar segitiga
	G1	Praremaja: ukuran dan proposi testis, skrotum, dan penis hampir sama dengan anak
	G2	Pembesaran testis dan skrotum disertai dengan perubahan tekstur dan kemerahan kulit skrotum
	G3	Telah terjadi pertumbuhan penis terutama pada panjang dan terdapat pertumbuhan lebih lanjut dari testis dan skrotum
Laki-laki (rambut pubis)	G4	Pertumbuhan penis lebih lanjut dalam panjang dan lebar disertai dengan perkembangan glans, pembesaran testis dan skrotum lebih lanjut, dan penggelapan kulit skrotum.
	G5	Bentuk dan ukuran dewasa
	P1	Praremaja: tanpa rambut pubis
	P2	Pertumbuhan jarang dari rambut yang panjang, sedikit berpigmen, halus, dan lurus atau sedikit keriting, yang muncul terutama di dasar penis
	P3	Rambut lebih gelap, lebih kasar, lebih keriting, dan menyebar secara jarang
	P4	Tipe rambut dewasa dengan area distribusi yang lebih kecil, tanpa penyebaran di permukaan medial paha
	P5	Dewasa secara kuantitas dan kualitas, terdistribusi dengan pola segitiga terbalik klasik, menyebar ke permukaan medial paha, namun tidak sampai ke linea alba atau area di atas dasar segitiga

2.4 Kelainan Pubertas

Menurut Klein D.A, *et al* 2017. Kelainan Pubertas terdapat dua kejadian seperti pubertas prekoks dan keterlambatan pubertas. Pubertas prekoks adalah perkembangan pubertas yang terjadi pada anak berusia dibawah umur 8 tahun.

Sedangkan, keterlambatan pubertas adalah dimana tidak adanya perkembangan pubertas sekunder dari perkembangan payudara dari umur 13 tahun dan tidak

adanya kejadian menstruasi pertama hingga umur 15 tahun. Pubertas yang tertunda dapat menyebabkan tekanan psikologis yang signifikan dan harga diri yang rendah bagi anak.

Pubertas adalah masa peralihan antara masa kanak-kanak dan dewasa yang berlangsung dalam tahapan-tahapan dan dipengaruhi oleh sejumlah faktor yang kompleks. Faktor tersebut bertanggung jawab terhadap awitan dan perkembangan menuju maturitas seksual yang sempurna. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi pubertas antara lain etnis, sosial, psikologis, nutrisi, fisis dan penyakit kronis (Rosenfield, 2002).

Constitutional delay of growth and puberty adalah penyebab paling umum dari keterlambatan pubertas pada anak laki-laki (60%) dan anak perempuan (30%). Untuk lebih dari 75% pasien dengan keterlambatan konstitusional pertumbuhan dan pubertas, riwayat keluarga dapat mengungkapkan keterlambatan pubertas orang tua (Sedlmeyer et al., 2002).

Etiologi pubertas tertunda yang lain adalah kadar gonadotropin. Pada hipogonadisme hipergonadotropik, insufisiensi gonad menunda pubertas dan menyebabkan peningkatan kadar FSH dan LH. Kondisi yang menyebabkan hipogonadisme hipergonadotropik dapat bersifat kongenital atau didapat dan secara kolektif lebih sering terjadi pada anak perempuan (26%) dibandingkan pada anak laki-laki (7%) dengan pubertas yang tertunda. Hipogonadisme hipogonadotropik ditandai dengan rendahnya kadar FSH dan LH dan diklasifikasikan berdasarkan patologi. Hipogonadisme hipogonadotropik fungsional disebabkan oleh penyakit kronis, stres, atau ketidakcukupan nutrisi, dan kondisinya mungkin sementara atau terbalik (Palmert et al., 2012).

2.3 Hubungan Antara Lupus Eritematosus Sistemik dengan Status Pubertas

Persentase anak yang menderita lupus eritematosus sistemik adalah 15%-20%, dikarenakan luasnya manifestasi penyakit, Lupus Eritematosus Sistemik dapat menyebabkan gangguan perkembangan dan kualitas hidup remaja. (Kone-Paut *et al.*, 2007). Menurut O'neil *et al.*, (2017), Onset terjadinya keparahan Lupus Eritematosus Sistemik sering terjadi pada anak pada masa pubertas. Berdasarkan beberapa penelitian, Lupus juga dapat mengakibatkan kelainan perkembangan pubertas. Selama penyakit Lupus, Pada wanita lebih sering terjadi perubahan hormon dan menstruasi yang tidak tentu sehingga membuat mereka takut dapat beresiko dengan infertilitas (Lisnevskaja *et al.*, 2014). Perkembangan pubertas yang tertunda adalah evaluasi dari kerusakan SLE yang harus dinilai pada anak-anak (Salah *et al.*, 2011).

Pada Penelitian yang dilakukan oleh Rygg *et al.* (2012), mereka melakukan penelitian *cohort* dan mendapatkan hasil bahwa anak dengan Lupus Eritematosus Sistemik memiliki risiko penurunan potensi pertumbuhan dan keterlambatan perkembangan pubertas. Pertumbuhan dan pubertas yang tertunda dapat menyebabkan kerusakan yang tidak dapat diperbaiki, mempengaruhi kualitas hidup pasien dan menambah beban untuk mengatasi penyakit kronis. Anak-anak yang berisiko mengalami efek negatif pada tinggi badan dan perkembangan pubertas adalah anak-anak pre pubertas dan pubertas awal. Perhatian yang lebih besar harus diberikan pada tatalaksana yang diberikan sepanjang waktu pada LES anak, terutama pada anak laki-laki dan perempuan yang lebih muda.

Pada penelitian Al Hamzi *et al.*, (2014) melakukan penelitian tentang *outcome* pada pasien dewasa ketika telah didiagnosis SLE sejak anak dan mendapatkan hasil kegagalan pertumbuhan dan keterlambatan pubertas

merupakan *outcome* aktivitas penyakit SLE yang parah dan penyakit SLE juga menyebabkan gangguan seluruh tubuh pada anak.

Karena Lupus Eritematosus Sistemik pada anak merupakan penyakit yang agresif. Terhambatnya pertumbuhan dan perkembangan pubertas menjadi ketakutan utama pasien yang mengalami proses perkembangan yang kompleks.

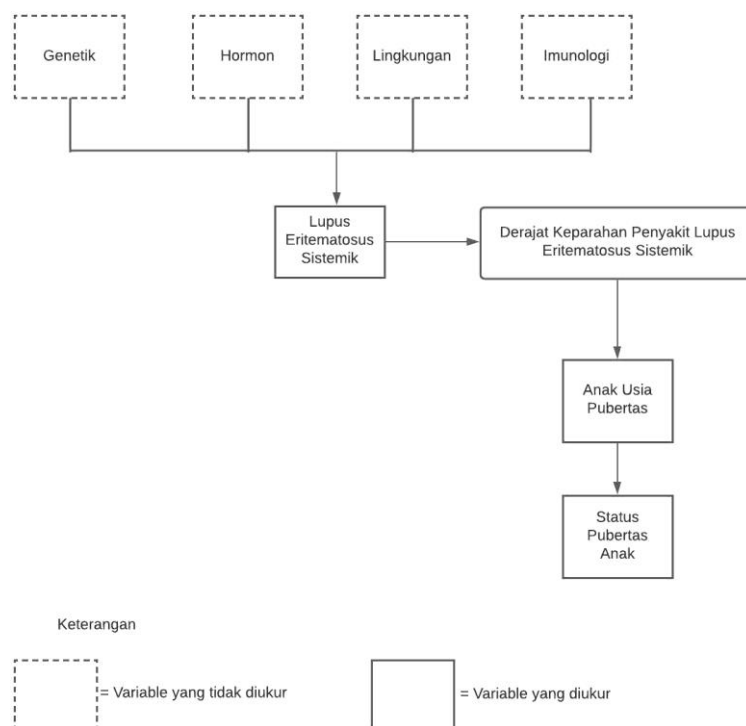
Mengingat bahwa selama anak dengan lupus membutuhkan perawatan dan evaluasi ketat (Yang et al., 2018).



BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



3.2 Penjelasan Kerangka Konsep Penelitian

Lupus Eritematosus Sistemik merupakan penyakit autoimun, yang disebabkan oleh beberapa faktor yaitu faktor genetik, faktor hormonal, faktor lingkungan dan, faktor imun. Faktor ini akan menyebabkan terjadinya respon imun yang abnormal dan menyebabkan berbagai gejala penyakit. Pada anak diketahui gejala Lupus Eritematosus Sistemik lebih berat/parah daripada orang dewasa. Tingkat keparahan penyakit Lupus Eritematosus Sistemik akan diukur menggunakan SLEDAI score. Pada anak yang akan melalui tahap pubertas dengan penyakit Lupus Eritematosus Sistemik akan mengalami gangguan

perkembangan pubertas akibat dari beratnya keparahan yang disebabkan penyakit Lupus Eritematosus Sistemik ketika mengalami pubertas.

3.3. Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan derajat keparahan penyakit dengan status pubertas pada anak dengan lupus eritematosus sistemik.



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan *cross sectional*. Tujuannya untuk mencari hubungan antara derajat keparahan penyakit dengan status pubertas pada anak Lupus Eritematosus Sistemik di Kota Malang.

4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

4.2.1 Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Kota Malang dan menggunakan data dari RSUD Dr. Saiful Anwar Malang setelah mendapatkan persetujuan.

4.2.2 Waktu Penelitian

Waktu penelitian dilaksanakan pada April – Oktober 2021.

4.3. Persetujuan Penelitian

Persetujuan penelitian dilakukan dengan *informed consent* berupa lembar persetujuan penelitian kepada pasien/wali.

4.4. Subyek Penelitian

4.4.1. Subyek penelitian

Subyek penelitian adalah Pasien berumur ≤ 18 tahun terdiagnosis penyakit Lupus Eritematosus Sistemik di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

4.4.2. Perhitungan Besar Sampel

Besar sampel dihitung berdasarkan rumus besar sampel analitik kategorik:

$$n = \left(\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln \frac{1+r}{1-r}} \right)^2 + 3$$

Keterangan:

n = sampel minimal

$Z\alpha$ = Deviat baku dari kesalahan tipe 1

$Z\beta$ = Deviat baku dari kesalahan tipe 2

$\ln$ = log dari bilangan *natural*

r = koefisien korelasi

Berdasarkan rumus tersebut, jumlah sampel yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah:

$$n = \left(\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln \frac{1+r}{1-r}} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{1,960 + 0,842}{0,5 \ln \frac{1+0,6}{1-0,6}} \right)^2 + 3$$

$$n = 19,3$$

Sehingga, minimal sampel untuk pasien Lupus Eritematosus Sistemik pada anak adalah 19,3 atau dibulatkan menjadi 19. Untuk mengantisipasi adanya sampel yang mengalami *drop out*, jumlah sampel dapat ditambah sebanyak 10% dari minimal sampel sebagai data cadangan, sehingga jumlah sampel ditambah 1,93 menjadi 21,23 orang atau dapat dibulatkan menjadi 21 orang.

4.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

4.5.1 Kriteria Inklusi Sampel

- Pasien yang sudah terdiagnosis Lupus Eritematosus Sistemik
- Pasien umur ≤ 18 Tahun
- Pasien/wali setuju menjadi responden

4.5.2 Kriteria Eksklusi Sampel

- Pasien yang terdiagnosis penyakit selain Lupus Eritematosus Sistemik
- Pasien yang berumur >18 tahun
- Pasien/wali tidak setuju menjadi responden

4.6. Variabel Penelitian

4.6.1. Variabel Bebas

Variabel Bebas pada penelitian ini adalah derajat tingkat keparahan penyakit Lupus Eritematosus Sistemik.

4.6.2 Variabel Terikat

Variabel tergantung dari penelitian ini adalah Status pubertas pada anak penderita dengan Lupus Eritematosus Sistemik.

4.7 Definisi Operasional

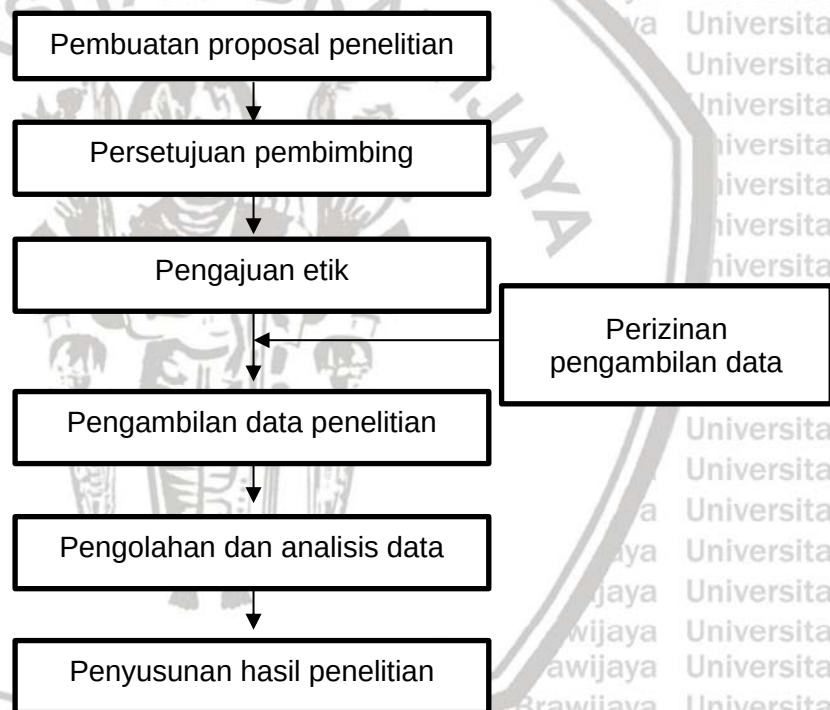
Tabel 4. 1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Metode Pengukuran	Nilai pengukuran	Skala
Derajat Keparahan Lupus Eritematosus Sistemik	Menilai derajat keparahan yang diakibatkan oleh penyakit Lupus Eritematosus Sistemik dengan menggunakan SLEDAI Score	Rekam medis	1. Tidak ada aktivitas(SLEDAI = 0) 2. Aktivitas ringan(SLEDAI = 1 hingga 5) 3. Aktivitas sedang (SLEDAI = 6 hingga 10) 4. Aktivitas tinggi (SLEDAI = 11 hingga 19) 5. Aktivitas sangat tinggi (SLEDAI ≥20)	Ordinal
Status Pubertas	Menilai Status pubertas pada anak dengan pemeriksaan fisik untuk menentukan	Pemeriksaan fisik	1. Dinyatakan status pubertas normal apabila terdapat ciri-ciri perkembangan	Nominal

sudah terjadi pubertas atau belum (payudara, rambut pubis, menstruasi).

pubertas pada anak
2. Dinyatakan terlambat apabila tidak terdapat tanda-tanda perkembangan pubertas hingga usia ≥ 13 tahun

4.8 Prosedur Penelitian



4.9. Analisis statistik

1. Analisis Univariat

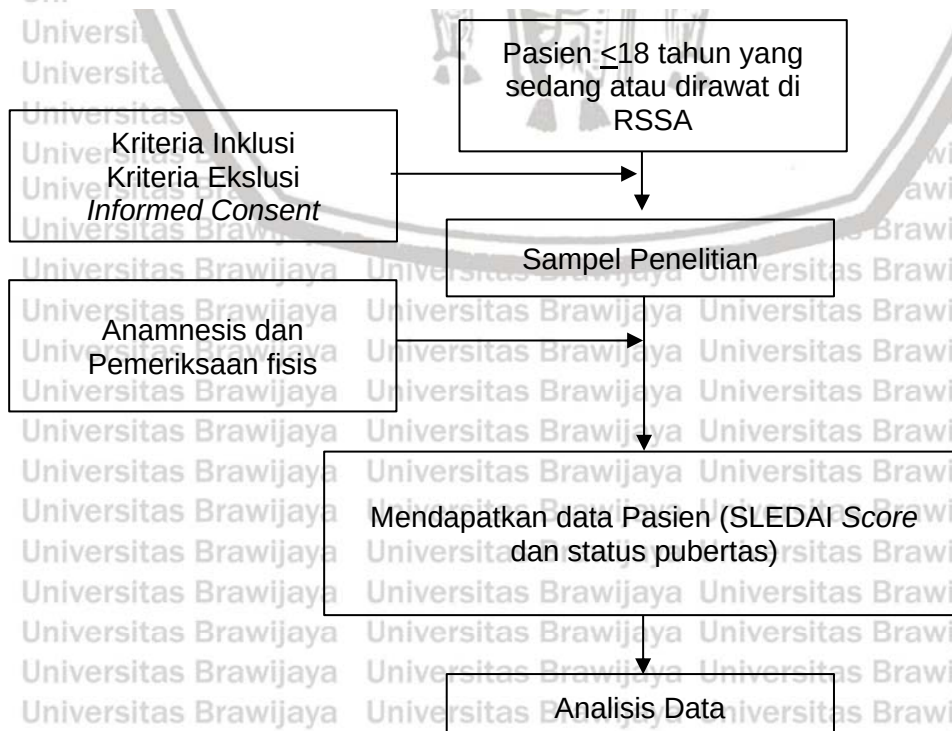
Analisis univariat dilakukan terhadap masing-masing variabel dari hasil penelitian. Hasil analisis data ini disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi sebagai prosedur statistik yang bertujuan untuk memperoleh distribusi dan persentase dari setiap variabel.

2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui interaksi antar dua variabel independen dan dependen, yaitu hubungan Derajat keparahan penyakit lupus eritematosus sistemik dengan Status pubertas. Teknik analisis data menggunakan bantuan software *Statistical Product of Service Solution (SPSS) version 26 for windows*, adapun langkah-langkah analisis sebagai berikut:

1. Dikarenakan seluruh variabel merupakan skala kategorik, maka tidak dilakukan uji normalitas.
2. Analisis komparasi dilakukan menggunakan uji non-parametrik dengan metode regresi logistik untuk membandingkan hasil dari derajat keparahan penyakit lupus eritematosus sistemik pada anak dengan lupus eritematosus sistemik dan Status Pubertas.

4.10 Alur Penelitian



4.11 Jadwal Penelitian

Tabel 4. 2 Jadwal Penelitian

No	Nama Kegiatan	Bulan								
		11	12	1	2	3	4	5	6	7
1.	Penyusunan proposal									
2.	Seminar proposal									
3.	Pengajuan <i>Ethical Clearance</i> dan izin									
4.	Pengumpulan data									
5.	Analisis data									
6.	Revisi									
7.	Seminar hasil									



BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik Responden

Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui apakah ada hubungan antara derajat keparahan penyakit Lupus Eritematosus Sistemik dan status pubertas pada anak Lupus Eritematosus Sistemik. Pada penelitian telah didapatkan dari rekam medis dan pemeriksaan fisik dari pasien lupus eritematosus sistemik pada anak dan didapatkan hasil sejumlah 26 sampel. Dari hasil tersebut dilakukan pengolahan data, dan responden yang memenuhi kriteria sebesar 23 yang masuk dalam kriteria Inklusi.

Tabel 5. 1 Karakteristik Responden

Data Karakteristik	Kategori	Jumlah (n)	Persentasi (%)
Jenis Kelamin	Perempuan	23	100
	Laki-laki	0	0
Usia	Rata-rata (<i>mean</i>)	(14,2)	
	8-12	9	39,1
	13-18	14	60,9
Derajat Keparahan Lupus	Aktivitas Ringan	2	8,7
	Aktivitas Sedang	5	21,7
	Aktivitas Tinggi	7	30,4
	Aktivitas Sangat Tinggi	9	39,1
Status Pubertas	Pubertas Normal	20	87
	Keterlambatan	3	13
	Pubertas		
Tinggi badan	Rata-rata(<i>mean</i>)	(147,8)	
Berat badan	Rata-rata(<i>mean</i>)	(46,8)	
Durasi Penyakit (bulan)	Rata-rata(<i>mean</i>)	(17,7)	

Hasil penelitian menunjukan pada penelitian ini pasien jenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 23 orang (100%) dan tidak didapatkan jenis kelamin

laki - laki. Pasien terbanyak adalah anak dengan rentang usia pubertas 8-18 dengan rata-rata usia 14,2 tahun.

Data pasien didapatkan dari rekam medis dan hasil wawancara dalam bulan April-Oktober. Didapatkan aktivitas Penyakit Lupus dengan menggunakan instrumen penelitian SLEDAI Score pada rekam medis pasien memiliki aktivitas sangat tinggi (39.1%) sebagai subjek terbanyak dari penelitian ini, aktivitas tinggi (30,4%), aktivitas sedang (21,7%), aktivitas ringan (8,7%).

Kemudian untuk memperoleh data status pubertas menggunakan instrumen pemeriksaan fisik dengan skala tanner, didapatkan hasil perkembangan pubertas yang normal sebesar 20 dari 23 pasien (87%) yang merupakan data terbanyak dari penelitian dan perkembangan pubertas yang terlambat 3 dari 23 pasien (13%).

Untuk rata-rata tinggi badan pasien 147,8 cm dan berat badan pasien 46,8 kg. Kemudian untuk rata-rata lama sakit pasien adalah 17,7 bulan maka dapat disimpulkan bahwa sebagian besar pasien telah mengalami onset terjadinya lupus eritematosus sistemik lebih dari 1 tahun.

5.2 Analisis Data

Data yang diperoleh pada penelitian ini tidak dilakukan uji normalitas terlebih dahulu dikarenakan seluruh variabel merupakan skala kategorikal, sehingga langsung diolah dengan menggunakan analisa non-parametrik dengan uji statistik regresi logistik untuk melihat ada tidaknya hubungan antara variabel independen (Derajat aktivitas penyakit Lupus) dengan variabel dependen (status pubertas anak).

5.2.1 Hubungan Derajat Keparahan Penyakit Lupus dengan Perkembangan

Sekunder Pubertas

Derajat keparahan penyakit lupus eritematosus sistemik diukur dengan menggunakan SLEDAI Score menggunakan skala ordinal dan perkembangan pubertas anak telah diukur menggunakan instrumen penelitian skala tanner dan menggunakan skala nominal sehingga dapat digunakan uji metode regresi logistik dikarenakan kedua variable adalah kategorik.

Tabel 5. 2 Cross tabulation Derajat Keparahan Penyakit Lupus dengan Perkembangan Pubertas

Tingkat Keparahan Lupus	Status Pubertas		Total
	Normal	Terlambat	
Aktivitas Ringan	2 (8,7%)	0(%)	2 (8,7%)
Aktivitas Sedang	5 (21,7%)	0(%)	5(21,7%)
Aktivitas Berat	6(26,1%)	1(4,3%)	7(30,4%)
Aktivitas Sangat Berat	7(30,4%)	2(8,7%)	9(39,1%)
Total	20(87%)	3(13%)	23(100%)

Berdasarkan tabel *cross tabulation* diatas tingkat keparahan lupus eritematosus sistemik sangat tinggi yang disertai keterlambatan perkembangan pubertas sebesar 8,7%, sedangkan 30,4% perkembangan pubertas pada anak masih normal. Pada tingkat aktivitas penyakit lupus eritematosus sistemik yang tinggi didapati 4,3% anak terdapat keterlambatan pubertas dan 26,1% anak perkembangan pubertas masih normal. Pada tingkat aktivitas penyakit lupus eritematosus sistemik sedang didapati 21,7% anak mengalami perkembangan pubertas yang normal. Pada tingkat aktivitas penyakit lupus eritematosus sistemik yang ringan 8,7% anak mengalami perkembangan normal.

Tabel 5. 3 Pengaruh Tingkat Keparahan Lupus Eritematosus Sistemik terhadap Perkembangan Pubertas

Variabel	Koefisien Determinan (β)	Standar eror	OR	p-value
Konstanta	-6,958	4,707	0,001	0,139
Keparahan Penyakit Lupus	1,165	1,010	3,205	0,249

Berdasarkan table diatas didapatkan nilai *Odds Ratio* (OR) untuk keparahan lupus sebesar 3,205 yang berarti remaja yang mengalami lupus berat beresiko untuk mengalami hambatan pubertas sebesar 3,2 kali dibandingkan remaja yang tidak mengalami lupus atau mengalami lupus ringan. Jika dilihat dari nilai signifikansi atau *p-value* sebesar 0,249 ($>0,05$) maka H_0 diterima yang berarti tidak ada hubungan atau pengaruh yang signifikan antara tingkat keparahan lupus eritmatosus sistemik dengan perkembangan pubertas pada anak

BAB 6**PEMBAHASAN**

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan derajat aktivitas penyakit Lupus Eritematosus Sistemik pada anak dengan Status Pubertas. Pasien pada RSUD Dr. Saiful Anwar Kota Malang sebagai subjek penelitian.

Instrumen yang digunakan untuk memperoleh data pada penelitian ini meliputi Rekam Medis untuk mengetahui derajat keparahan penyakit lupus eritematosus sistemik sebagai variabel independen, serta rekam medis dan wawancara untuk mengetahui perkembangan pubertas pada anak sebagai variabel dependen.

6.1 Karakteristik Responden

Karakteristik responden pada penelitian kami meliputi jenis kelamin, umur, derajat keparahan penyakit lupus eritematosus sistemik, status pubertas, tinggi badan, berat badan, serta lama sakit lupus eritematosus sistemik. Berdasarkan data kami 23 pasien anak yang terdiagnosis lupus eritematosus sistemik semua berjenis kelamin perempuan. Hal ini sesuai dengan pernyataan Kassi & Moutsatsou, (2010), dimana prevalensi lupus eritematosus sistemik lebih sering terjadi pada perempuan dikarenakan jenis kelamin perempuan dan pengaruh hormonal merupakan faktor risiko yang signifikan untuk lupus eritematosus sistemik. Hormon estrogen dan prolaktin diketahui dapat meningkatkan autoimunitas dan meningkatkan produksi faktor aktivasi sel B dan memodulasi aktivasi limfosit. Pengaruh kromosom X juga menjadi penyebab perempuan lebih sering terkena penyakit SLE. Perempuan memiliki 2 kromosom X yang dimana

memberikan risiko terjadinya SLE yang lebih besar daripada satu kromosom X pada laki-laki (Weckerle *et al*, 2011).

Untuk karakteristik umur dari data kami, didapatkan pasien anak dengan lupus eritematosus sistemik dengan umur 8-18 tahun dengan rata-rata umur 14,4 tahun. Umur tersebut merupakan umur yang sesuai bagi anak untuk menjalani masa perkembangan pubertas yang dimana masa tersebut sangat penting untuk kualitas hidup dan maturitas seksual bagi anak (Batubara, 2016). SLE lebih sering terjadi pada anak terutama ketika usia pubertas dikarenakan kemungkinan dikarenakan terdapat hubungan SLE dan perubahan hormon reproduksi yang meningkat dalam tubuh (Cooper *et al*, 2002). Lupus Eritematosus Sistemik cenderung lebih agresif dan parah pada anak-anak dibandingkan pada orang dewasa. Anak dengan lupus juga lebih mungkin untuk memiliki tingkat kerusakan organ yang lebih tinggi daripada orang yang didiagnosis sebagai orang dewasa (Levy & Kamphuis, 2012).

Kemudian untuk menilai derajat keparahan penyakit lupus eritematosus sistemik. Instrumen penelitian yang kami gunakan adalah SLEDAI Score. Setelah kami lakukan evaluasi dengan SLEDAI Score. Didapatkan hasil bahwa Subjek terbanyak kami adalah anak dengan aktivitas keparahan penyakit lupus yang tinggi dan sangat tinggi yaitu 16 dari 23 pasien (69,5%). Dan untuk aktivitas ringan dan sedang sebesar 7 dari 23 pasien (30,5%). Banyak nya pasien anak dengan aktivitas penyakit lupus yang tinggi ini disebabkan oleh perkembangan pubertas yang diketahui terjadi perubahan hormon seperti peningkatan estrogen yang diketahui memiliki peran yang dapat meningkatkan *flares* pada penyakit lupus eritematosus sistemik (O'neil *et al*, 2017). Hal ini juga didukung oleh Mok & Lau

(2003) yang dimana estrogen yang meningkat dapat menyebabkan terjadinya flares pada penderita SLE.

Pada data status pubertas anak. Instrumen pengukuran data yang kami gunakan adalah skala tanner untuk mengetahui bagaimana perkembangan pubertas pada anak yang dimana dinyatakan status pubertas normal apabila sudah melalui tahap 2 atau lebih dalam skala tanner. Dan didapatkan status pubertas pada anak dengan lupus eritematosus sistemik yang dirawat pada Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Kota Malang. Didapatkan hasil bahwa 3 dari 23 (13%) pasien anak yang kami teliti mengalami keterlambatan pubertas dan 20 dari 23 (87%) pasien anak telah mengalami perkembangan pubertas yang normal. Hal ini serupa dengan penelitian yang dilakukan Gutiérrez-Suárez *et al*, (2006) oleh yang dimana penelitian tersebut mendapatkan hasil 11,3% anak dengan lupus eritematosus sistemik mengalami keterlambatan pubertas dan menggunakan sampel yang lebih banyak daripada sampel kami.

Kemudian untuk data lama sakit penyakit lupus eritematosus sistemik pada anak yang dirawat di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Kota Malang didapatkan rata-rata 17,7 bulan. Hal ini mungkin mengindikasikan bahwa anak lupus eritematosus sistemik yang dirawat di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Kota Malang telah mengalami penyakit lupus eritematosus sistemik yang cukup lama.

6.2 Hubungan Derajat Keparahan Lupus Eritematosus Sistemik dengan Status Pubertas pada Anak.

Berdasarkan tabel 5.2 didapati hasil bahwa munculnya keterlambatan pubertas terjadi pada anak dengan aktivitas lupus yang tinggi dan aktivitas lupus yang sangat tinggi. Hal ini mungkin dapat mengindikasikan bahwa mungkin terdapat risiko pada anak yang mengalami aktivitas penyakit lupus eritematosus

sistemik yang tinggi dapat mengalami keterlambatan pubertas. Hal ini didukung oleh Al Hamzi *et al*, (2014) bahwa keterlambatan pubertas salah satu dampak dari aktivitas penyakit SLE yang parah dan menyebabkan gangguan seluruh tubuh pada anak. Namun hal ini masih perlu penelitian lebih lanjut dikarenakan sebagian besar anak yang mengalami aktivitas penyakit yang tinggi dan sangat tinggi sebagian besar masih mengalami perkembangan pubertas yang normal pada data kami.

Setelah kami lakukan uji statistik dengan metode regresi logistik didapatkan hasil bahwa anak dengan derajat keparahan lupus eritematosus sistemik yang tinggi hingga sangat tinggi memiliki risiko untuk mengalami hambatan pubertas dari hasil *odd ratio* pada tabel 5.3 dibandingkan anak yang tidak mengalami lupus eritematosus sistemik atau mengalami derajat keparahan penyakit lupus eritematosus sistemik yang ringan dan sedang. Kemudian, untuk menilai signifikansi pengaruh aktivitas penyakit lupus pada anak dengan status pubertas nya didapatkan hasil *p-value* 0,249 atau lebih dari 0,05 hal ini menandakan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara derajat keparahan aktivitas penyakit lupus eritematosus sistemik dengan status pubertas pada anak. Tidak signifikkannya hubungan derajat keparahan LES dengan status pubertas ini dikarenakan pasien yang kami teliti sebagian besar masih mengalami perkembangan pubertas yang normal dan rata-rata durasi penyakit LES 17,7 bulan. Pada penelitian Gutierrez-Suarez *et al*, (2006) mendapatkan hasil bahwa Frekuensi terjadinya keterlambatan pubertas pada anak SLE meningkat dengan meningkatnya durasi aktivitas penyakit yang berat dan konstan. Khususnya setelah 3 tahun.

Tidak signifikannya hubungan derajat keparahan lupus eritematosus sistemik dengan status pubertas juga kemungkinan dikarenakan anak dengan penyakit Lupus Eritematosus Sistemik masih dapat mengalami perkembangan pubertas dikarenakan faktor hormon. Hal ini dikarenakan faktor hormon merupakan salah satu faktor terjadinya Lupus Eritematosus Sistemik, yang dimana hormon estrogen dapat meningkatkan keparahan LES, dan juga hormon estrogen juga dapat menstimulasi terjadinya perkembangan pubertas (Grygiel-Górniak & Puszczewicz, 2014).

Pada penelitian De Grujter *et al*, (2021), Mereka melakukan *systematic review* hubungan SLE dengan pubertas. Menjelaskan bahwa hingga saat ini masih belum diketahui secara pasti bagaimana mekanisme terjadinya keterlambatan pubertas pada anak dengan SLE. Sehingga, masih diperlukan penelitian yang lebih baik untuk dapat menjelaskan mengenai kompleksitas kedua hubungan SLE dengan pubertas. Namun asesmen perkembangan pubertas pada anak SLE masih tetap harus di evaluasi. Hal ini dikarenakan pubertas merupakan masa transisi dari anak menjadi dewasa dimana terjadinya maturitas seksual.

Faktor perancu yang mungkin terdapat pada penelitian ini adalah keterlambatan pubertas dapat diakibatkan oleh faktor keluarga seperti *Constitutional delay of growth and puberty* yang merupakan faktor tersering pada anak yang mengalami keterlambatan pubertas (Dye *et al*. 2018). Faktor lain yang dapat menyebabkan keterlambatan pubertas adalah rendahnya aktivitas hormon terutama *sex hormone* seperti estrogen yang memiliki peran yang sangat penting bagi anak yang mengalami masa pubertas (Azwar, 2016). Faktor malnutrisi juga menjadi salah satu faktor risiko keterlambatan pubertas yang dimana paling sering terjadi pada anak yang *underweight* (Soliman *et al*. 2014).

Walaupun hasil yang didapatkan tidak signifikan, Dari hasil penelitian kami, penilaian/evaluasi perkembangan pubertas pada anak dengan SLE masih sangat penting. Hal ini dikarenakan SLE hingga saat ini belum dapat disembuhkan dan merupakan penyakit yang agresif pada anak sehingga memerlukan evaluasi perkembangan dan kualitas hidup yang ketat agar anak dengan SLE tidak hanya dapat mengontrol aktivitas penyakit SLE saja namun juga dapat tumbuh dan berkembang dengan normal (Salah et al, 2011). Penelitian yang kami lakukan tidak hanya akan menginformasikan tentang bagaimana derajat keparahan SLE pada anak ketika masa pubertas, tetapi juga menjelaskan hubungan yang kompleks antara penyakit SLE dan pubertas bagi pasien anak untuk mendapatkan apa yang diinginkan semua anak yaitu untuk berkembang menjadi versi terbaik dari diri mereka sendiri, tanpa adanya keterbatasan.

6.3 Keterbatasan Penelitian

1. Penelitian kami menggunakan metode *cross-sectional*, sehingga tidak dapat mengevaluasi proses perkembangan pubertas secara akurat.
2. Tidak diteliti lebih dalam mengenai faktor-faktor lain yang dapat memengaruhi derajat keparahan penyakit Lupus Eritematosus Sistemik dan Status Pubertas dari pasien dikarenakan penelitian ini masih terbatas pada menguji ada tidaknya hubungan dari kedua variabel.

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan kesimpulan sebagai berikut:

1. Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara derajat keparahan penyakit lupus eritematosus sistemik dengan status pubertas pada anak
2. Terdapat 3 pasien mengalami perkembangan pubertas terlambat pada 23 sampel yang telah diteliti
3. 16 dari 23 besar pasien anak dengan Lupus Eritematosus Sistemik yang diteliti mengalami derajat keparahan yang tinggi hingga sangat tinggi.

7.2 Saran

1. Diperlukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar agar dapat mendapatkan hasil yang lebih spesifik.
2. Dapat dilakukan *follow up* lebih lanjut derajat keparahan penyakit dan perkembangan pubertas pada anak dengan lupus eritematosus sistemik
3. Dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai faktor-faktor yang dapat memengaruhi hubungan antara derajat aktivitas penyakit lupus eritematosus sistemik dengan status pubertas pada anak untuk mengeksklusi kemungkinan faktor perancu yang dapat muncul diantara variabel yang telah diteliti.

DAFTAR PUSTAKA

- Al Hamzi H, Alhaymouni B, Al Shaikh A, Al-Mayouf SM. Outcome of adult Saudi patients with childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2014, 32(6): 984-8.
- Azwar, S. 2016. Keterlambatan Pubertas. *Sari Pediatri*, 2016, 4(4): 176-9.
- Batubara, J. R. Adolescent Development (Perkembangan Remaja). *Sari Pediatri*, 2016, 12(1): 21-29.
- Bertsias, G., Cervera, R., & Boumpas, D. T. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features. *EULAR Rheumatic Diseases*, 2012, 5: 476-505.
- Blanton, R. E., Cooney, R. E., Joormann, J., Eugène, F., Glover, G. H., & Gotlib, I. H. Pubertal Stage and Brain Anatomy in Girls. *Neuroscience*, 2012, 217: 105-112.
- Chahar, P. S. Physiological Basis of Growth and Development among Children and Adolescent in Relation to Physical Activity. *American Journal of Sports Science and Medicine*, 2014, 2(5): 17-22.
- Choi, J., Kim, S. T., & Craft, J. The Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus-an Update. *Curr Opin Immunol*, 2012, 24(6): 651-657.
- Chulani, V. L., & Gordon, L. P. Adolescent Growth and Development. *Prim Care*, 2014, 41(3): 465-487.
- Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS. Hormonal and reproductive risk factors for development of systemic lupus erythematosus: results of a population-based, case-control study. *Arthritis Rheum*. 2002, 46(7): 1830-9.

De Gruijter, N.M., Naja, M., Peckham, H. et al. A systematic review exploring the bidirectional relationship between puberty and autoimmune rheumatic diseases. *Pediatr Rheumatol*, 2021, 19: 47.

Desmangles, J., Lappe, J. M., Lipaczewski, G., & Haynatzki, G. Accuracy of Pubertal Tanner Staging Self-Reporting. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2006, 19(3): 213.

Dye AM, Nelson GB, Diaz-Thomas A. Delayed Puberty. *Pediatric Annals*, 2018, 47(1):16-22.

Fortuna, G., & Brennan, M. T. Systemic Lupus Erythematosus: Epidemiology, Pathophysiology, Manifestations, and Management. *Dent Clin North Am*, 2013, 57(4): 631-655.

Grygiel-Górniak, B., & Puszczewicz, M. J. The Influence of Endogenous and Exogenous Sex Hormones on Systemic Lupus Erythematosus in Pre-and Postmenopausal Women. *Przegląd Menopauzalny*, (2014), 13(4): 262.

Gubbels Bupp, M. R., & Jorgensen, T. N. Androgen-Induced Immunosuppression. *Frontiers in immunology*, 2018, 9:794.

Gutiérrez-Suárez, Raul, Nicolino Ruperto, Roberto Gastaldi, Angela Pistorio, Enrico Felici, Rubén Burgos-Vargas, Alberto Martini, and Angelo Ravelli. A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis & rheumatism*, 2006, 54(9): 2989-2996.

Handono, K., Marisa, D., & Kalim, H. Association between The Low Levels of Vitamin D and Treg Function in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Acta Medica Indonesiana*, 2016, 45(1): 26-31.

Kajsmir, Y. Diagnosis Dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik.

Rekomendasi Perhimpunan Reumatologi Indonesia, 2011, 10-11.

Kassi, E., & Moutsatsou, P. Estrogen receptor signaling and its relationship to cytokines in systemic lupus erythematosus. *Journal of biomedicine & biotechnology*, 2010, 317452.

Klein, D. A., Emerick, J. E., Sylvester, J. E., & Vogt, K. S. 2017. Disorders of puberty: an approach to diagnosis and management. *American family physician*, 2017, 96(9), 590-599.

Kone-Paut, I., Piram, M., Guillaume, S., & Tran, T. Lupus in Adolescence. *Lupus*, 2007, 16(8): 606-612.

Lehman, T. J. A., Taber, S. F., & Nuruzzaman, F. Systemic Lupus Erythematosus in Childhood and Adolescence. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*, 2019, 9(41): 520-531.

Levy, D. M., & Kamphuis, S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatric Clinics*, 2012, 59(2):345-364.

Lisnevskaja, L., Murphy, G., & Isenberg, D. Systemic Lupus Erythematosus. *The Lancet*, 2014, 384 (9957): 1878-1888.

Manson, J. J., & Rahman, A. Systemic Lupus Erythematosus. *Orphanet J Rare Dis*, 2006, 1(6): 6-10.

Medeiros, P. B., Febrônio, M. V., Bonfá, E., Borba, E. F., Takiuti, A. D., & Silva, C. A. Menstrual and Hormonal Alterations in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, 2009, 18(1): 38-43.

Moulton VR, Suarez-Fueyo A, Meidan E, Li H, Mizui M, Tsokos GC. Pathogenesis of Human Systemic Lupus Erythematosus: A Cellular Perspective. *Trends Mol Med*. 2017, 23(7):615–35.

Muliani, M., Widiyanti, I. G. A., Gede Wardana, N., Yuliana, Y., & Karmaya, M.

Tahap Pertumbuhan dan Perkembangan Tanda-Tanda Seks Sekunder

Remaja SMPN 4 Bangli, Desa Pengotan, Kecamatan Bangli. *Medicina*, 2017, 48(2): 75-82.

Mushtaq, T., & Ahmed, S. F. The Impact of Corticosteroids on Growth and Bone Health. *Arch Dis Child*, 2002, 87(2): 93-96.

Mok, C. C., & Lau, C. S. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*, 2003, 56(7):481-490.

Neely, E. K., Lee, P. A., Bloch, C. A., Larsen, L., Yang, D., Mattia-Goldberg, C., et al. Leuprolide Acetate 1-Month Depot for Central Precocious Puberty: Hormonal Suppression and Recovery. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2010, 1-9.

O'Neil K, Brunner H, Zeff A, Stevens A, Li S, Wright T, von Scheven E, Eberhard BA, Rabinovich CE, Levy DM. Effects of Puberty on Systemic Lupus Erythematosus: Results of a multi-center prospective longitudinal observational study in children entering puberty with SLE. *Arthritis Rheumatol*, 2017. 69 :9-10.

Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med*. 2012, 366(5) : 443-453.

PUSDATIN. Situasi Lupus Di Indonesia. *Pusat data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*, 2017, 1-7.

Rogol, A. D., Roemmich, J. N., & Clark, P. A. Growth at Puberty. *J Adolesc Health*, 2002, 31(6): 192-200.

Rosenfield RL. Puberty in the female and its disorders. *Pediatric endocrinology*, 2002, 2:455-518.

Rygg, M., Pistorio, A., Ravelli, A., Maghnie, M., Di Iorgi, N., Bader-Meunier, B., et al. A Longitudinal Printo Study on Growth and Puberty in Juvenile Systemic

Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(4): 511-517.

Salah, S., Lotfy, H. M., Mokbel, A. N., Kaddah, A. M., & Fahmy, N. Damage index in childhood-onset systemic lupus erythematosus in Egypt. *Pediatric Rheumatology*, 2011, 9(1), 36.

Sawada, T., Fujimori, D., & Yamamoto, Y. Systemic Lupus Erythematosus and Immunodeficiency. *Immunol Med*, 2019, 42(1): 1-9.

Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002, 87(4): 1613-1620.

Soliman, A., De Sanctis, V., & Elalaily, R. Nutrition and pubertal development. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 2014, 18(1): 39–47.

Sudewi, N. P., Kurniati, N., Suyoko, E. D., Munasir, Z., & Akib, A. A. Karakteristik klinis lupus eritematosus sistemik pada anak. *Sari pediatri*, 2016, 11(2): 108-112.

Tanto, C., Liwang, L., Hanifati, S., & Pradipta, E. 2014. Kapita Selekt Kedokteran, Edisi IV. *Media Aesculapius, Jakarta*. p. 842-845.

Weckerle, C. E., & Niewold, T. B.. The unexplained female predominance of systemic lupus erythematosus: clues from genetic and cytokine studies. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 2011, 40(1), 42–49.

Yang, S. C., Lai, Y. Y., Huang, M. C., Tsai, C. S., & Wang, J. L. Corticosteroid Dose and the Risk of Opportunistic Infection in a National Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Lupus*, 2018, 27(11): 1819-1827.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Keterangan Kelaikan Etik



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN
Jalan Veteran Malang – 65145, Jawa Timur - Indonesia
Telp. (0341) 551611 Pes. 213.214; 569117, 567192 – Fax. (62) (0341) 564755
http://www.fk.ub.ac.id e-mail : sekr.fk@ub.ac.id

KETERANGAN KELAikan ETIK
"ETHICAL CLEARANCE LETTER"

No. 130 / EC / KEPK / 04 / 2021

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA, SETELAH MELAKUKAN KAJI ETIK DENGAN SEKSAMA BERDASARKAN PEDOMAN DEKLARASI HELSINKI TERHADAP PROTOKOL PENELITIAN BERIKUT INI:

Health Research Ethics Committee Faculty of Medicine Brawijaya University after conducting an ethical review based on The Declaration of Helsinki toward the following research protocol:

JUDUL
title : **Pengaruh Vitamin D terhadap SLEDAI Score pada Anak dengan Lupus Eritematosus Sistemik.**

PENELITI UTAMA
Principal Investigator : **Dr. dr. Harjoedi Adji Tjahjono, Sp.A(K)**

PENELITI LAIN
Other Investigators : **Dr. dr. Wisnu Barlianto, M.Si.Med, Sp.A(K)** **Ahmad Luthfi Ta'quiddin**
dr. Dessy Wulandari, Sp.A, M.Biomed **Andrew Ricardo Santosa**
dr. Irfan Agus Salim, Sp.A, M.Biomed **Bethania Hari Purnomo**
dr. Anggun Erwintarsi Abadi **Raihanah Salma Amany Yusuf**

INSTITUSI
Institution : **Fakultas Kedokteran - Universitas Brawijaya Malang.**

TEMPAT PENELITIAN
Place of research : **Wilayah Kota Malang.**

DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PROTOKOL TERSEBUT DINYATAKAN LAIK ETIK. KETERANGAN INI BERLAKU SEJAK APRIL 2021 HINGGA APRIL 2022

Hereby declares that the protocol is approved. This ethical approval is valid from April 2021 until April 2022

Malang,
Chairman



Prof. Dr. dr. Moch. Harjoedi, Es, SpS, SpBS(K), SH, M.Hum, Dr(Hk)
NIPK. 20180246051611001

Keterangan/ Notes :

Laporan perkembangan dan hasil penelitian harus diserahkan ke Komisi Etik Penelitian Kesehatan

The progress and final report of the study should be submitted to the Health Research Ethics Committee

Jika ada perubahan atau penyimpangan protokol dan/ atau perpanjangan penelitian, harus mengajukan kembali permohonan kajian etik penelitian

If there be any protocol modification or deviation and/or extension of the study, the Principal Investigator is required to resubmit the protocol for approval.

Jika ada kejadian serius yang tidak diinginkan (KTD) harus segera dilaporkan ke Komisi Etik Penelitian Kesehatan

If there are Serious Adverse Events (SAE) should be immediately reported to the Health Research Ethics Committee

Lampiran 2. Data Penelitian

No	Umur	Skor Sledai	Grade Sledai	Skala Tanner		Menstruasi	Berat badan	Tinggi badan	Durasi Penyakit
				Payudara	Rambut pubis				
1	11	16	4	3	2	Sudah	45	145	2
2	16	40	5	1	1	Belum	40	148	38
3	17	8	3	5	4	Sudah	53	150	12
4	15	6	3	4	2	Sudah	45	157	12
5	16	16	4	5	3	Sudah	50	160	42
6	15	22	5	4	3	Sudah	40	151	15
7	13	8	3	3	2	Sudah	45	143	3
8	12	6	3	3	2	Sudah	40	140	18
9	16	12	4	5	3	Sudah	60	155	7
10	10	23	5	3	1	Sudah	50	145	12
11	16	19	4	5	4	Sudah	89	160	12
12	16	36	5	4	3	Sudah	47	160	24
13	9	16	4	2	1	Belum	35	135	7
14	13	42	5	3	2	Sudah	41	144	36
15	13	4	2	4	3	Sudah	45	155	36
16	17	51	5	5	4	Sudah	41	139	36
17	16	4	2	4	3	Sudah	38	152	24
18	13	33	5	3	2	Sudah	44	140	2
19	17	44	5	5	4	Sudah	60	149	36
20	10	16	4	3	1	Belum	37	140	5
21	15	12	4	1	1	Belum	42	152	5
22	14	6	3	4	3	Sudah	55	150	8
23	15	24	5	1	1	Belum	36	141	16

Lampiran 3. Hasil Uji statistik

Statistics

		Sledai	Pubertas
N	Valid	23	23
	Missing	0	0

Frequency Table

Sledai

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Aktivitas Ringan	2	8.7	8.7	8.7
	Aktivitas Sedang	5	21.7	21.7	30.4
	Aktivitas Tinggi	7	30.4	30.4	60.9
	Aktivitas Sangat Tinggi	9	39.1	39.1	100.0
	Total	23	100.0	100.0	

Pubertas

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Normal	20	87.0	87.0	87.0
	Tidak Normal	3	13.0	13.0	100.0
	Total	23	100.0	100.0	

Crosstabs

Case Processing Summary

		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
Sledai * Payudara		23	100.0%	0	0.0%	23	100.0%

Sledai * Pubertas Crosstabulation

				Pubertas		Total
				Normal	Tidak Normal	
Sledai	Aktivitas Ringan	Count		2	0	2
		% within Sledai		100.0%	0.0%	100.0%
		% of Total		8.7%	0.0%	8.7%

Aktivitas Sedang	Count	5	0	5
	% within Sledai	100.0%	0.0%	100.0%
	% of Total	21.7%	0.0%	21.7%
Aktivitas Tinggi	Count	6	1	7
	% within Sledai	85.7%	14.3%	100.0%
	% of Total	26.1%	4.3%	30.4%
Aktivitas Sangat Tinggi	Count	7	2	9
	% within Sledai	77.8%	22.2%	100.0%
	% of Total	30.4%	8.7%	39.1%
Total	Count	20	3	23
	% within Sledai	87.0%	13.0%	100.0%
	% of Total	87.0%	13.0%	100.0%

Logistic Regression

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	23	100.0
	Missing Cases	0	.0
	Total	23	100.0
Unselected Cases		0	.0
Total		23	100.0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Dependent Variable

Encoding

Original Value	Internal Value
Normal	0
Tidak Normal	1

Block 0: Beginning Block

Classification Table^{a,b}

			Predicted		
			Pubertas		Percentage
			Normal	Tidak Normal	Correct
Step 0	Pubertas	Normal	20	0	100.0
		Tidak Normal	3	0	.0
	Overall Percentage				87.0

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is .500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0	Constant	-1.897	.619	9.389	1	.002	.150

Variables not in the Equation

			Score	df	Sig.
Step 0	Variables	Sledai	1.603	1	.205
		Overall Statistics	1.603	1	.205

Block 1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	1.971	1	.160
	Block	1.971	1	.160
	Model	1.971	1	.160

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R	Nagelkerke R
		Square	Square
1	15.841 ^a	.082	.152

a. Estimation terminated at iteration number 6 because parameter estimates changed by less than .001.

Classification Table^a

		Predicted		Percentage Correct
		Pubertas	Tidak Normal	
Step 1	Observed	Normal	Tidak Normal	Correct
	Pubertas	20	0	100.0
	Tidak Normal	3	0	.0
Overall Percentage				87.0

a. The cut value is .500

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a	Sledai	1.165	1.010	1.330	1	.249	3.205
	Constant	-6.958	4.704	2.189	1	.139	.001

a. Variable(s) entered on step 1: Sledai.

Lampiran 4. SLEDAI Score

Skor Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI).

Nilai	Tanda Centang	Deskripsi	Definisi
8	☐	Kejang	Awitan baru, telah disingkirkan penyebab metabolik infeksi atau obat
8	☐	Psikosis	Kemampuan hidup normal berubah akibat gangguan persepsi yang berat terhadap realitas. Termasuk halusinasi, inkoheren, asosiasi longgar, impoverished thought content, berfikir tidak logis, bingung, disorganized atau perilaku kataton. Telah disingkirkan penyebab uremia dan obat
8	☐	Organic brain syndrome	Fungsi mental berubah dengan gangguan fungsi orientasi dan memori atau fungsi intelektual dengan manifestasi klinis yang berfluktuasi dan awitan cepat. Termasuk kesadaran berkabut dengan penurunan kapasitas untuk memfokuskan perhatian dan ketidakmampuan mempertahankan perhatian terhadap lingkungan, ditambah minimal 2 dari: gangguan persepsi, berbicara inkoheren, insomnia atau mengantuk siang hari, atau $\uparrow$ aktivitas psikomotor. Telah disingkirkan penyebab metabolik, infeksi, atau obat
8	☐	Gangguan visual	Perubahan retina. Termasuk cytooid bodies, perdarahan retina, eksudat serous atau berdarah pada koroid, atau neuritis optik. Telah disingkirkan penyebab hipertensi, infeksi atau obat
8	☐	Gangguan SSP	Awitan baru neuropati sensoris dan motorik
8	☐	Lupus headache	Berat, sakit kepala persisten, migren yang tidak responsif terhadap obat analgesik narkotik
8	☐	CVA (cerebrovascular accident)	Awitan baru cerebrovascular accident. Tidak termasuk arterosklerosis.
8	☐	Vaskulitis	Ulkus, gangren, nodul jari yang keras, infark periungual, perdarahan splinter, atau bukti adanya vaskulitis pada hasil biopsi atau angiogram
4	☐	Artritis	Artritis >2 sendi, nyeri, dan ada tanda inflamasi (nyeri tekan, bengkak, efusi)
4	☐	Miositis	Otot proksimal nyeri/lemah, karena kreatin fosfokinase/aldolase meningkat atau perubahan elektromiogram, atau pada biopsi terbukti miositis
4	☐	Urinary cast	Heme, granular atau silinder eritrosit
4	☐	Hematuria	>5 eritrosit/LPB. Telah disingkirkan penyebab batu, infeksi, atau penyebab lain
4	☐	Proteinuria	$>0,5$ g/24 jam. Awitan baru atau peningkatan terakhir $>0,5$ g/24 jam
4	☐	Piuria	>5 leukosit/LPB. Telah disingkirkan penyebab infeksi
2	☐	Rash baru	Rash inflamasi awitan baru atau rekurens
2	☐	Alopesia	Hilangnya rambut abnormal yang difus, atau patchy awitan baru atau rekurens
2	☐	Ulkus mukosa	Ulkus oral dan awitan nasal baru atau rekurens
2	☐	Pleuritis	Nyeri dada pada pleuritis dengan pleural rub atau efusi, atau penebalan pleura
2	☐	Perikarditis	Nyeri perikardial dengan konfirmasi 1 : rub, efusi, bukti EKG atau bukti ekokardiogram
2	☐	Komplemen darah rendah	Kadar C50, C3 atau C4 di bawah normal.

2	☐	dsDNA meningkat	dsDNA meningkat >25% dari sebelumnya
1	☐	Panas	Panas >380C. Telah disingkirkan penyebab infeksi
1	☐	Trombositopenia	<100.000/mm ³
1	☐	Leukopenia	< 3000/mm ³ . Telah disingkirkan penyebab obat



Lampiran 5. Skala Tanner

