

## TINJAUAN PUSTAKA

# GANGGUAN KOGNITIF TERKAIT SLE: SEBUAH TINJAUAN PUSTAKA

Irfani Halimah Bharata<sup>1\*</sup>, Luh Gde Sri Adnyani Suari<sup>2</sup>, Dwi Puji Lestari<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

<sup>2</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

<sup>3</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

**\*Korespondensi:**

irfanibharata@gmail.com

### Abstrak

*Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus* (NPSLE) merupakan sekelompok gangguan neurologis, psikiatri dan kognitif yang dapat dialami hingga 40% pasien SLE. Disfungsi kognitif merupakan bentuk paling umum dari *Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus* (NPSLE) yang ditemukan pada 20-60% pasien SLE. Antibodi anti-NMDAR subunit NR2A/B, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), *neutrophil extracellular traps* (NET), dan mediator pro-inflamasi, seperti TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , dan TGF- $\beta$  turut berkontribusi dalam patogenesis disfungsi kognitif pada pasien SLE. Beberapa karakteristik demografik dan klinik pasien SLE, seperti usia, tingkat pendidikan, pemilihan terapi, derajat beratnya penyakit, faktor risiko vaskuler, depresi, anemia, faktor psikososial, dan riwayat penyakit NPSLE sebelumnya, turut memodulasi tingkat kerentanan untuk terjadinya gangguan kognitif terkait SLE dan sekaligus prognosinya. Disfungsi kognitif pada dapat berdampak besar pada kualitas hidup pasien SLE. Dengan manajemen yang baik, disfungsi kognitif pada pasien SLE tersebut dapat dihambat progresivitasnya menuju pada kondisi yang lebih berat. Terapi diberikan secara umum bersifat individual, diantaranya meliputi imunosupresan seperti glukokortikoid, siklofosamid, mikofenolat mofetil (MMF), rituximab, dan azatioprin. Hidroklorokuin, antiplatelet, dan antikoagulan juga dapat digunakan pada kondisi medis tertentu. Rehabilitasi kognitif, psikoedukasional, dan psikoterapi merupakan komponen utama dalam manajemen non-farmakologis untuk disfungsi kognitif pada pasien SLE. Pemahaman yang baik dalam aspek epidemiologi, patofisiologi, faktor risiko, prognosis, serta peran terapi SLE dalam mencegah progresivitas gangguan kognitif diperlukan sebagai dasar penyusunan strategi penatalaksanaan disfungsi kognitif pada pasien SLE.

**Kata Kunci:** Disfungsi Kognitif, SLE, Inflamasi, Rehabilitasi Kognitif

## PENDAHULUAN

*Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus* (NPSLE) merupakan sekelompok gangguan neurologis, psikiatri dan kognitif yang dapat dialami hingga 40% pasien SLE<sup>1</sup>. Disfungsi kognitif merupakan salah satu bentuk paling umum dari *Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus* (NPSLE) tersebut<sup>2</sup>. Disfungsi kognitif tersebut dapat ditemukan pada 20-60% pasien SLE<sup>3</sup>. Penelitian yang dilakukan oleh Sarbu, *et al.* (2015) menunjukkan bahwa 59.3% pasien SLE menunjukkan abnormalitas otak pada pemeriksaan MRI<sup>4</sup>. Manifestasi disfungsi kognitif yang

ditemukan pada SLE tersebut dapat memiliki dampak penting berupa penurunan kualitas hidup pasiennya<sup>5</sup>.

Disfungsi kognitif yang ditemukan pada penyakit SLE dihipotesiskan terjadi akibat disfungsi fokal pada sirkuit fronto-subkortikal, yang terlibat dalam terbentuknya domain fungsi eksekutif, atensi, proses belajar dan memori, visuospasial, bahasa, dan ketangkasan motorik<sup>6</sup>. Dengan demikian, disfungsi sirkuit fronto-subkortikal pada pasien SLE tersebut akan menyebabkan terjadinya disfungsi pada domain-domain kognitif tersebut diatas. Selain domain-domain kognitif tersebut diatas, fungsi berpikir abstrak juga merupakan domain kognitif yang juga dapat mengalami disfungsi pada pasien SLE<sup>7</sup>. Patologi pada sirkuit

fronto-subkortikal yang ditemukan pada penyakit SLE dapat terjadi melalui serangkaian patomekanisme yang kompleks yang melibatkan aktivitas sel radang, produksi sitokin proinflamasi dan terbentuknya autoantibodi<sup>2</sup>. Antibodi anti-NMDAR subunit NR2A/B, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), *neutrophil extracellular traps* (NET), dan mediator pro-inflamasi seperti TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , dan TGF- $\beta$  juga turut berkontribusi dalam patofisiologi disfungsi kognitif pada penderita SLE<sup>8-12</sup>. Kerentanan pasien SLE untuk mengalami gangguan fungsi kognitif juga dimodulasi oleh beberapa faktor, antara lain usia tua, tingkat pendidikan rendah, dosis terapi steroid yang tinggi, peningkatan aktivitas penyakit, kondisi lupus nefritis, keberadaan faktor-faktor risiko vaskuler, dan adanya riwayat NPSLE sebelumnya<sup>13</sup>.

Dengan tatalaksana yang baik, gangguan kognitif terkait SLE dapat dihambat progresivitasnya menuju pada kondisi yang lebih berat. Tatalaksana untuk gangguan kognitif terkait SLE tersebut secara umum terdiri dari dua strategi utama, yaitu pengobatan yang ditujukan untuk kondisi SLE sendiri dan rehabilitasi terhadap disfungsi kognitif yang sudah terjadi. Salah satu terapi utama pada penderita NPSLE adalah pemberian obat golongan kortikosteroid. Pengobatan dengan agen lainnya, seperti hidroklorokuin, siklofosamid, mikofenolat mofetil (MMF), rituximab, azatioprin, antiplatelet, dan antikoagulan umumnya juga digunakan dalam terapi SLE dan NPSLE atas indikasi spesifik untuk tiap individu. Rehabilitasi kognitif dapat membantu penderita disfungsi kognitif terkait SLE untuk mengkompensasi defisit kognitif yang dialaminya, memperbaiki fungsi eksekutif, dan pemecahan masalah pasiennya sedemikian rupa sehingga mereka bisa mempertahankan kapasitas fungsionalnya tetap utuh<sup>14-18</sup>. Dengan demikian, pemahaman yang baik mengenai gangguan kognitif terkait SLE sangat penting untuk digunakan sebagai dasar penyusunan strategi penatalaksanaan gangguan kognitif tersebut. Tinjauan pustaka ini ditujukan untuk memaparkan aspek epidemiologi dan patofisiologi terjadinya disfungsi kognitif pada pasien SLE, faktor-faktor risiko, prognosis, serta peran pengobatan SLE dalam mencegah progresivitas gangguan kognitif pada pasiennya.

## EPIDEMIOLOGI

SLE merupakan suatu penyakit kronik inflamatorik autoimun yang memiliki dampak luas ke organ lain dan dapat mengancam jiwa. Prevalensi SLE sendiri pada berbagai negara sangat bervariasi, mulai dari 3-400 per 100.000 penduduk dan populasi penduduk perempuan memiliki risiko 9 kali lebih tinggi dibandingkan populasi penduduk laki-laki<sup>13</sup>. Populasi penduduk perempuan yang menderita penyakit ini umumnya berada dalam usia produktif, yaitu dalam rentang usia 15-44 tahun<sup>19</sup>.

Disfungsi kognitif dapat ditemukan pada 20%-80% pasien lupus eritematosus sistemik dengan/tanpa mekanisme keterlibatan sistem saraf pusat yang jelas<sup>2</sup>. Disfungsi kognitif terkait dengan SLE dapat ditemukan dalam bentuk gangguan atensi, memori, dan visuospasial<sup>2</sup>. Disfungsi kognitif pada pasien SLE dikaitkan dengan kualitas hidup yang lebih buruk terlepas dari aktivitas dan pengobatan SLE, tingkat pengangguran dan kecacatan yang tinggi, akumulasi kerusakan yang tinggi, dan peningkatan mortalitas hingga 3-9 kali lipat<sup>1,20</sup>.

## PATOFISIOLOGI

### **Kematian Neuron yang diinduksi oleh Reaksi Silang Ds-DNA dan Subunit NR2a Reseptor NMDA**

Reseptor N-metil-D-aspartat (reseptor NMDA atau NMDAR) merupakan reseptor ionotropik yang ditemukan pada badan sel neuron pasca sinaps. Aktivasi NMDAR oleh neurotransmitter glutamat akan menyebabkan peningkatan konduktansi ion Ca, serta Na dan K<sup>21</sup>. Aktivasi berlebihan NMDAR ekstrasinaptik akibat peningkatan kadar glutamat pada celah sinaps dapat menyebabkan eksitotoksisitas glutamat dan kematian sel neuron<sup>22</sup>.

Pengikatan glutamat dan glisin (atau D-serin) pada domain pengikatan ekstraseluler akan mengaktivasi reseptor dan membuka saluran ion natrium dan kalsium. Ion Kalsium yang masuk akibat aktivasi reseptor NMDA pasca-sinaptik oleh neurotransmitter glutamate akan mengaktivasi jalur intraseluler yang terlibat dalam pengaturan plastisitas sinaptik yang sangat penting untuk proses pembelajaran (*learning*) dan memori. Sebaliknya, aktivasi berlebihan NMDAR oleh neurotransmitter glutamate akan menginduksi

terjadinya *glutamate excitotoxicity* dan kematian sel neuron <sup>12</sup>.

Penelitian terbaru menunjukkan adanya autoantibodi terhadap dsDNA (*double-stranded DNA*) pada pasien SLE yang bereaksi silang dengan reseptor NR2a *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) yang merupakan *subtype* dari reseptor glutamat dan dapat menyebabkan kerusakan dan kematian neuronal. Selain ditemukan dalam sirkulasi darah, antibodi ini dapat ditemukan pada cairan serebrospinal (CSS) dan medula spinalis (Gambar 1) <sup>13</sup>.

Penelitian *in vitro* dan *in vivo* yang menggunakan antibodi anti-NR2A/B menunjukkan bahwa penambahan antibodi anti-NR2A/B pada kultur neuron akan menyebabkan kematian sel neuron melalui mekanisme apoptosis, penyuntikkan antibodi anti-NR2A/B pada hipokampus hewan coba tikus menyebabkan terjadinya peristiwa *neuronal loss* di regio hipokampus tersebut, dan pemberian antibodi anti-NR2A/B intravena pada hewan coba tikus BALB/c menyebabkan pengikatan antibodi ini pada neuron hipokampus dan menyebabkan terjadinya kerusakan neuronal <sup>12</sup>.

### **Kerusakan Neuronal yang Diinduksi oleh Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)**

MMP adalah suatu *endoperoxidase* yang dapat mendegradasi komponen ekstraseluler. Peningkatan ekspresi dari MMP-9 yang ditemukan pada kondisi kerusakan sawar darah otak memfasilitasi terjadinya migrasi limfosit melalui dinding arterial (Gambar 1). Peningkatan kadar MMP-9 juga dapat dideteksi pada cairan serebrospinal (CSS) pasien dengan *Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus* (NPSLE) dibandingkan dengan pasien SLE tanpa NPSLE. Selain itu, terdapatnya korelasi positif antara kadar MMP-9 dalam CSS, 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 dan menimbulkan terjadinya penurunan fungsi kognitif pada domain memori, atensi, fungsi eksekutif, bahasa, dan visuospasial <sup>13</sup>.

### **Neutrophil Extracellular Traps (NET)**

NET adalah struktur fibrosa yang terdiri dari *chromatin backbone* dengan domain globular <sup>8</sup>. Domain globular sendiri secara struktural terdiri dari histon (H1, H2A, H2B, H3, dan H4) dan enzim turunan granul (*neutrophil elastase, neutrophil serine proteases*). Enzim turunan granul lain yang ada di NET termasuk myeloperoksidase dan MMP-9 <sup>9</sup>.

Pembentukan NET dikaitkan dengan penyakit neuroinflamasi (Gambar 1). Migrasi neutrofil melalui endotel yang diaktifkan secara *in vivo* oleh NET akan menginduksi peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dalam neutrofil <sup>11</sup>. Penelitian tikus model SLE juga menunjukkan bahwa gangguan kognitif progresif terkait SLE berkorelasi dengan peningkatan interaksi sel leukosit-endotel (perekrutan dan adhesi leukosit) kedalam mikrosirkulasi otak akibat adanya NET <sup>10</sup>. Inflamasi kronis akibat perekrutan neutrofil oleh NET ini selanjutnya akan menyebabkan terjadinya perubahan fungsional pada konektivitas neuron dan fungsi otak, yang ditunjukkan oleh adanya degradasi struktur mikro *white matter* di otak pasien dengan SLE pada studi MRI yang berkorelasi dengan kejadian disfungsi kognitif <sup>23</sup>.

### **Mediator Pro-Inflamasi**

Penelitian *ex vivo* dengan model tikus, SLE menunjukkan adanya infiltrasi sel T CD3+ dan peningkatan ekspresi mRNA dari mediator pro-inflamasi, seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, interferon (IFN)- $\gamma$  dan *transforming growth factor*  $\beta$  pada hipokampus yang berkorelasi dengan terjadinya gangguan memori pada hewan coba tersebut. Dengan demikian, pasien SLE cenderung untuk mengalami disfungsi kognitif terutama pada domain memori <sup>12</sup>. Sejalan dengan penelitian tersebut, disfungsi kognitif pada pasien SLE akibat adanya pengaruh mediator pro-inflamasi, terutama IL-6, ternyata juga dilaporkan terjadi pada domain memori dan atensi yang berakibat pada terjadinya defisit dalam proses belajar <sup>24</sup>. Proses neuroinflamasi yang diinduksi oleh mediator-mediator proinflamasi tersebut pada tahap lebih lanjut akan menyebabkan terjadinya kolaps pada sistem transpor aksonal, terhambatnya neuropalstisitas, kematian neuronal, dan terganggunya fungsi kognitif <sup>25</sup>.

## FAKTOR RISIKO

Faktor risiko terjadinya gangguan kognitif terkait SLE terdapat berbagai macam, antara lain pendidikan dan usia pasien, pemilihan terapi, aktivitas penyakit, faktor risiko vaskuler, depresi, anemia, faktor psikososial, dan riwayat penyakit NPSLE sebelumnya<sup>13</sup>. Semakin tinggi tingkat pendidikan pasien SLE maka semakin rendah kerentanan pasien tersebut untuk mengalami penurunan fungsi kognitif. Semakin tua pasien, risiko untuk terjadinya gangguan kognitif juga semakin meningkat. Pengobatan untuk kasus SLE ternyata juga berpengaruh terhadap fungsi kognitif pasiennya. Pada pasien SLE, pemberian obat seperti *benzodiazepine*, *siklofosfamid* dan *chloroquin* dapat menimbulkan efek samping berupa gangguan fungsi kognitif<sup>26</sup>. Keberadaan karakteristik klinik pasien, antara lain lupus nefritis, hiperkolesterolemia, dan diabetes melitus juga turut meningkatkan risiko terjadinya gangguan kognitif terkait SLE<sup>27</sup>.

## PROGNOSIS

Prognosis pasien dengan manifestasi gangguan kognitif terkait SLE secara umum kurang baik. Keberadaan kondisi koma, stroke, dan status epileptikus akan semakin memperburuk prognosis dari pasien dengan gangguan kognitif terkait SLE tersebut. Oleh karena itu, evaluasi dan tatalaksana secara agresif diperlukan untuk memperbaiki prognosis dan menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pasiennya<sup>28</sup>.

## PENGOBATAN

Hingga kini, belum ada terapi spesifik terhadap gangguan kognitif terkait SLE. Terapi diberikan secara individual sesuai dengan kondisi spesifik pasien dan kemungkinan patomekanisme yang mendasarinya<sup>15,16</sup>. Pada kasus gangguan kognitif terkait SLE, imunosupresan diberikan untuk mengontrol proses autoimun yang terjadi dan menghindari kerusakan jaringan lebih lanjut<sup>29</sup>. Selain itu, rehabilitasi kognitif dan intervensi psikoedukasional sebagai terapi penunjang juga dapat membantu perbaikan gangguan kognitif yang dialami pasien<sup>30</sup>.

Glukokortikoid merupakan salah satu terapi utama dalam tatalaksana SLE dan gangguan kognitif terkait SLE yang dapat memberikan perbaikan klinis dengan cepat<sup>16</sup>. Pada kasus gangguan kognitif terkait SLE, terapi glukokortikoid diberikan mulai dari dosis yang rendah. Prednison mulai diberikan dalam dosis 0,5 mg/kg selama 2-19 bulan<sup>28,30</sup>. Berdasarkan studi prospektif selama 10 tahun yang dilakukan oleh Ceccarelli, *et al.*, terjadi kecenderungan peningkatan fungsi kognitif pada pasien yang menerima terapi glukokortikoid bersama azatioprin dan mikofenolat<sup>7</sup>. Perempuan dengan SLE yang menerima terapi kortikosteroid jangka panjang memiliki fungsi eksekutif yang lebih buruk dibandingkan dengan mereka yang tidak menerima terapi tersebut<sup>31</sup>. Dengan demikian, evaluasi neuropsikologikal direkomendasikan sebelum memulai terapi kortikosteroid untuk mengontrol efek kognitif<sup>31</sup>.

Hidroklorokuin pada kondisi khusus juga bisa diberikan pada pasien SLE. Hal ini berkaitan dengan efek antiplatelet dan penurunan kadar lipid yang dimilikinya yang bermanfaat dalam mencegah terjadinya tromboembolisme, suatu komplikasi yang sering ditemukan pada penyakit SLE<sup>32</sup>. Dalam terapi SLE, hidroklorokuin ternyata juga digunakan sebagai terapi pemeliharaan untuk mencegah terjadinya kekambuhan dan mampu memperbaiki fungsi kognitif pasiennya. Hidroklorokuin diberikan dengan dosis pemeliharaan 200-400 mg/hari pada pasien SLE yang tidak memiliki kontraindikasi, yaitu apabila terdapat perubahan lapang pandang visual oleh sebab apapun atau bila diketahui adanya hipersensitivitas terhadap 4-aminoquinolin<sup>18,33</sup>. Selama pemberian obat ini, perlu dievaluasi kemungkinan terjadinya efek samping pengobatan, diantaranya adalah retinopati ireversibel, hipoglikemia, peningkatan risiko kejang, dan hemolisis yang diinduksi glukosa-6-fosfatase dehidrogenase<sup>15,33</sup>.

Siklofosfamid juga merupakan obat yang sering digunakan pada pasien SLE, terutama pada mereka dengan kasus NPSLE berat, termasuk gangguan kognitif berat, yang disertai dengan kegagalan fungsi berbagai organ. Suatu penelitian menunjukkan bahwa pemberian siklofosfamid memberikan luaran klinis yang lebih baik dibandingkan dengan pemberian metilprednisolon<sup>18</sup>. Obat ini umumnya diberikan secara intravena dengan dosis 500-1000 mg/m<sup>2</sup> intravena satu bulan

sekali selama 6 bulan dan dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan setiap 4 bulan selama 2 tahun berikutnya. Efek samping yang perlu dipikirkan selama pemberian obat ini diantaranya adalah peningkatan risiko terjadinya infeksi yang lebih besar, limfoma non-Hodgkin, leukemia, dan *haemorrhagic cystitis* <sup>34</sup>.

Mikofenolat mofetil (MMF) merupakan obat yang juga lazim diberikan pada pasien SLE, terutama pada mereka yang mengalami lupus nefritis <sup>35</sup>. Miklofenat mofetil merupakan prekursor dari asam mikofenolat yang bekerja sebagai inhibitor proliferasi limfosit melalui inhibisinya secara reversibel terhadap enzim inosin-5'-monofosfat dehidrogenase. Asam mikofenolat memiliki kemampuan dalam menekan pembentukan antibodi, respon imun, ekspresi molekul adhesi, dan perekrutan monosit dan limfosit <sup>15</sup>. Pada kasus NPSLE, termasuk pada gangguan kognitif, obat ini diberikan sebagai terapi pemeliharaan setelah tahap induksi dengan obat siklofosamid. Namun, efikasinya dalam memperbaiki fungsi kognitif pada pasien dengan NPSLE dinilai rendah akibat minimnya tingkat keberhasilan pengobatan dan tingginya angka kejadian relaps setelah 2 tahun pengobatan <sup>15</sup>. Penggunaan rituximab, antibodi monoklonal anti-CD20 yang merupakan antigen permukaan pada sel B, pada pasien SLE terus mengalami peningkatan. Rituximab yang diberikan pada pasien NPSLE refrakter sedang-berat, termasuk pada mereka yang memiliki gangguan fungsi kognitif, memberikan efikasi dan hasil yang baik <sup>18</sup>. Rituximab menghambat inflamasi dengan memicu kematian sel B yang berperan dalam patogenesis SLE, yakni sebagai sekretor sitokin pro-inflamatorik, prekursor sel plasma yang kemudian akan mensekresi auto antibodi, dan presentator antigen kepada sel imun lainnya.

Rehabilitasi kognitif merupakan terapi penunjang pada penderita SLE dengan gangguan fungsi kognitif <sup>36</sup>. Rehabilitasi kognitif dapat membantu penderita SLE dalam beradaptasi terhadap defisit kognitif yang dialaminya, terutama terhadap terjadinya disfungsi eksekutif <sup>37</sup>. Terapi rehabilitasi kognitif yang diberikan yaitu psikoedukasi, penggunaan alat bantu memori, latihan prioritas, optimisasi waktu, dan latihan kognitif. Pada psikoedukasi, pasien diberikan pemahaman mengenai kondisi disfungsi kognitif

terkait SLE dan bagaimana pengaruhnya dalam hidup pasien. Alat bantu memori dalam bentuk catatan pengingat atau *smartphone* membantu pasien untuk mempertahankan fokus pada kegiatan sehari-harinya. Latihan prioritas dan optimisasi waktu juga dilakukan untuk melatih fokus dan fungsi eksekutif pasien <sup>2</sup>.

Intervensi psikoedukasional dalam bentuk kelompok juga ternyata dapat meningkatkan fungsi memori, efikasi diri, dan fungsi kognitif yang diperlukan dalam kegiatan sehari-hari <sup>38</sup>. Harrison, *et al.* melakukan penelitian pada 17 subyek dengan diagnosis SLE yang diberikan intervensi psikoedukasional dalam bentuk kelompok dua jam satu kali seminggu selama 8 minggu. Intervensi psikoedukasional diberikan dalam bentuk latihan strategi fungsional dan dukungan psikososial. Hasilnya, terdapat peningkatan dari kapasitas memori, strategi, dan efikasi. Selain itu, dilaporkan juga adanya penurunan gejala depresi dan gangguan kognitif serta peningkatan proses belajar <sup>39</sup>.

Emosi-emosi negatif dapat muncul akibat persepsi seorang pasien terhadap penyakit yang dideritanya. Hal ini secara tidak langsung dapat memperberat fungsi kognitif. Psikoterapi dapat membantu pasien menangani emosi negatif tersebut dan meningkatkan fungsi kognitifnya <sup>2</sup>. Terapi kognitif juga dapat membantu pasien mengidentifikasi gangguan kognitif yang dimilikinya, sehingga diharapkan pasien dapat beradaptasi <sup>2</sup>. Selain itu, tingkat aktivitas fisik juga berhubungan dengan peningkatan fungsi kognitif pada pasien dengan gangguan kognitif <sup>40</sup>. Olahraga teratur yang disertai dengan gerakan menantang juga menjadi pilihan terapi non farmakologis lainnya. Hal ini disebabkan karena gangguan kognitif berhubungan dengan *Six-Minute Walk Distance* (6MWD) dan fungsi paru <sup>3</sup>.

## KESIMPULAN

Gangguan neuropsikiatri terkait SLE (NPSLE) merupakan salah satu komplikasi SLE, termasuk di antaranya adalah disfungsi kognitif. Antibodi anti-NMDAR subunit NR2A/B, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), *neutrophil extracellular traps* (NET), dan mediator pro-inflamasi seperti TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$ , dan TGF- $\beta$  secara bersama-sama berkontribusi dalam patofisiologi disfungsi kognitif pada

penderita SLE. Beberapa faktor risiko disfungsi kognitif terkait SLE diantaranya adalah usia tua, pendidikan rendah, pengobatan untuk SLE, derajat beratnya penyakit, dan keberadaan kondisi medis lainnya, seperti lupus nefritis, hiperkolesterolemia, dan diabetes melitus. Diagnosis dini dan tatalaksana yang tepat dapat memperbaiki prognosis pasien dengan gangguan kognitif terkait SLE. Rehabilitasi kognitif merupakan komponen utama untuk tatalaksana gangguan kognitif terkait SLE.

## DAFTAR PUSTAKA

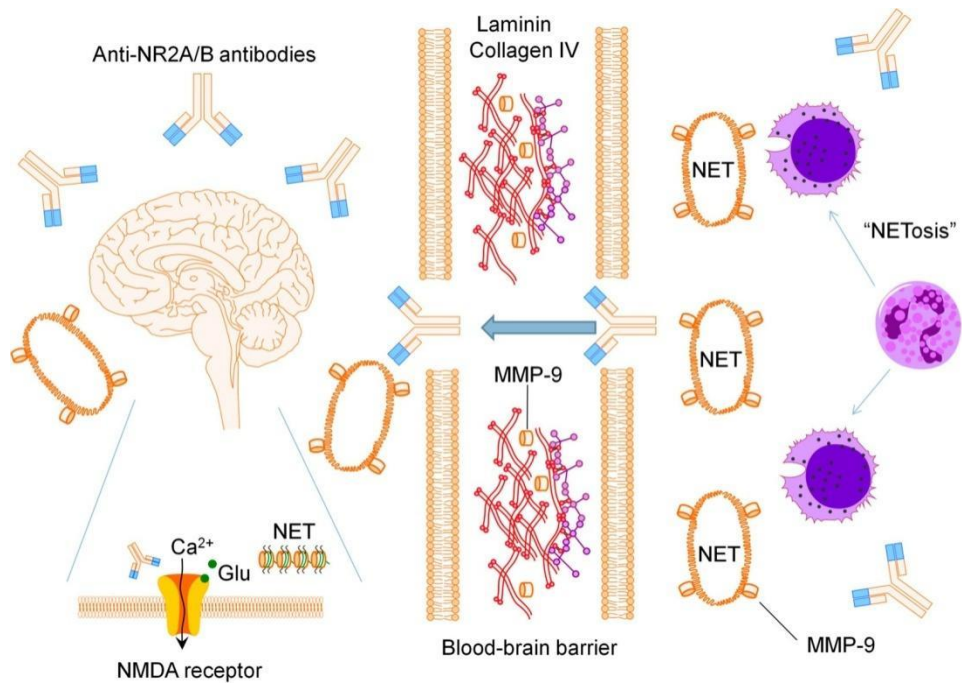
1. Hanly J, Kozora E, Beyea S, Birnbaum J. Nervous system disease in Systemic Lupus Erythematosus: Current status and future directions. *Arthritis Rheumatol*. 2018;71(1):33–42.
2. Ho RC, Husain SF, Ho CS. Cognitive dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus: The challenge in diagnosis and management. *Rheumatol Pract Res* [Internet]. 2018;3:205990211879243. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/327266904\\_Cognitive\\_dysfunction\\_in\\_patients\\_with\\_systemic\\_lupus\\_erythematosus\\_The\\_challenge\\_in\\_diagnosis\\_and\\_management/fulltext/5b8552284585151fd137c0fc/Cognitive-dysfunction-in-patients-with-systemic-lupus-erythe](https://www.researchgate.net/publication/327266904_Cognitive_dysfunction_in_patients_with_systemic_lupus_erythematosus_The_challenge_in_diagnosis_and_management/fulltext/5b8552284585151fd137c0fc/Cognitive-dysfunction-in-patients-with-systemic-lupus-erythe)
3. Kozora E, Zell J, Swigris J, Strand M, Duggan EC, Burleson A, et al. Cardiopulmonary correlates of cognition in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(2):164–73.
4. Sarbu N, Alobeidi F, Toledano P, Espinosa G, Giles I, Rahman A, et al. Brain abnormalities in newly diagnosed neuropsychiatric lupus: Systematic MRI approach and correlation with clinical and laboratory data in a large multicenter cohort. Vol. 14, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2015. 153–159 p.
5. Vargas JV, Vaz CJ. Evaluation of central nervous system involvement in SLE patients. Screening psychiatric manifestations - a systematic review. *Acta Reumatol Port*. 2014;39(3):208–17.
6. Leslie B, Crowe SF. Cognitive functioning in systemic lupus erythematosus : a meta-analysis. *Lupus*. 2018;27(6):1–10.
7. Ceccarelli F, Perricone C, Pirone C, Massaro L, Alessandri C, Mina C, et al. Cognitive dysfunction improves in systemic lupus erythematosus : Results of a 10 years prospective study. 2018;0:1–12.
8. Brinkmann V, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps : Is immunity the second function of chromatin ? *J Cell Biol*. 2012;198(5):773–83.
9. Brinkmann V, Goosmann C, Kühn LI, Zychlinsky A. Automatic quantification of in vitro NET formation. *Front Immunol*. 2013;3(January):1–9.
10. Carmona-rivera C, Zhao W, Yalavarthi S, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps induce endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus through the activation of matrix metalloproteinase-9. *Ann Rheum Dis*. 2014;74(7):1417–1424.
11. Allen C, Thornton P, Denes A, Barry W, Pierozynski A, Monestier M, et al. Neutrophil Cerebrovascular Transmigration Triggers Rapid Neurotoxicity through Release of Proteases Associated with Decondensed DNA. *J Immunol*. 2015;189(1):381–92.
12. Tay SH, Mak A. Anti-NR2A / B Antibodies and Other Major Molecular Mechanisms in the Pathogenesis of Cognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2015;16(12):10281–300.
13. Hidayat R, Lastri D, Sukmana N, Herqutanto. Faktor-Faktor Risiko Gangguan Fungsi Kognitif Pada Penyandang Lupus Eritematosus Sistemik (LES). *Neurona*. 2011;
14. Kasjmir YI, Handono K, Wijaya LK. Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik [Internet]. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. 2011. 10–18 p. Available from: [https://reumatologi.or.id/wp-content/uploads/2020/10/Rekomendasi\\_Lupus\\_Eritematosus\\_Sistemik\\_2011.pdf](https://reumatologi.or.id/wp-content/uploads/2020/10/Rekomendasi_Lupus_Eritematosus_Sistemik_2011.pdf)
15. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Management of Neuropsychiatric Systemic Lupus

- Erythematosus: Current Approaches and Future Perspectives. *Drugs* [Internet]. 2016;76(4):459–83. Available from: <https://dacemirror.sci-hub.do/journal-article/3eabde48999886c6c24f9944dd790bd1/magro-checa2016.pdf>
16. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2019;78(6):736–45. Available from: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/78/6/736.full.pdf>
  17. Nurlita D, Barus AB, Anggraini DI, Wahyudo R. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Medula* [Internet]. 2019;8(2):59–64. Available from: <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/medula/article/download/2171/pdf>
  18. McKeon KP, Jiang SH. Treatment of systemic lupus erythematosus. *Aust Prescr* [Internet]. 2020;43(3):85–90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7358053/pdf/austprescr-43-85.pdf>
  19. Kementrian Kesehatan RI. Infodatin Situasi Lupus di Indonesia. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2017. p. 8.
  20. Ahn GY, Kim D, Won S, Song ST, Jeong H, Sohn I, et al. Prevalence, risk factors, and impact on mortality of neuropsychiatric lupus: a prospective, single-center study. *Lupus*. 2018;27(8):1–10.
  21. Banerjee A, Larsen RS, Philpot BD, Paulsen O. Roles of Presynaptic NMDA Receptors in Neurotransmission and Plasticity. *Trends Neurosci*. 2016;39(1):26–39.
  22. Parsons MP, Raymond LA. Review Extrasynaptic NMDA Receptor Involvement in Central Nervous System Disorders. *Neuron*. 2014;82(2):279–93.
  23. Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Mar;15(3):137–52.
  24. Kozora E, Hanly JG, Lapteva L, Filley CM. Cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus: past, present, and future. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3286–98.
  25. Price SA, Wilson LM. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses penyakit*. Edisi 6. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC; 2013.
  26. Iqbal J, Tahir M, Shahzad M, Imran Aslam M, Ashfaq Zia M, Javed M. Examine the prevalence and risk factors of cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus patients. *Pakistan J Med Heal Sci* [Internet]. 2019;13(1):131–3. Available from: [https://www.pjmhsonline.com/2019/jan\\_march/pdf/131.pdf](https://www.pjmhsonline.com/2019/jan_march/pdf/131.pdf)
  27. Murray SG, Yazdany J, Kaiser R, Criswell LA, Trupin L, Yelin EH, et al. Cardiovascular disease and cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2012;64(9):1328–33.
  28. Kello N, Anderson E, Diamond B. Cognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: A Case for Initiating Trials. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2019;71(9):1413–25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6716992/pdf/nihms-1030410.pdf>
  29. Kivity S, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. Neuropsychiatric lupus: A mosaic of clinical presentations. *BMC Med* [Internet]. 2015;13(1):1–11. Available from: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12916-015-0269-8.pdf>
  30. Alessi H, Dutra LA, Braga-Neto P, Pedroso JL, Toso FF, Kayser C, et al. Neuropsychiatric lupus in clinical practice. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2016;74(12):1021–30. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/anp/v74n12/0004-282X-anp-74-12-1021.pdf>
  31. Montero-López E, Santos-Ruiz A, Navarrete-Navarrete N, Ortego-Centeno N, Pérez-García M, Peralta-Ramírez MI. The effects of corticosteroids on cognitive flexibility and decision-making in women with lupus. *Lupus* [Internet]. 2016;25(13):1470–8. Available from:

- <https://dacemirror.sci-hub.do/journal-article/914815e5c0ac77c7f7f0ed0500ec8558/montero-lopez2016.pdf>
32. Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(1):77–80.
  33. Food and Drug Administration. Chloroquine Phosphate Data Sheet. 2017;1–10. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/006002s044lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/006002s044lbl.pdf)
  34. Garcia-Cavazos R, Brey R. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Syst Lupus Erythematosus Fourth Ed* [Internet]. 2012;757–83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3151599/pdf/CN-9-449.pdf>
  35. Rivera F, Illescas ML, López-Rubio E, Fulladosa J, Poveda R, Baltar J, et al. Mycophenolate as maintenance therapy for lupus nephritis with impaired renal function. *Am J Nephrol.* 2013;37(6):509–17.
  36. Piga M, Mathieu A. Managing CNS involvement in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol* [Internet]. 2011;6(5):547–67. Available from: <https://www.openaccessjournals.com/articles/managing-cns-involvement-in-systemic-lupus-erythematosus.pdf>
  37. Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2014;10(6):338–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2014.15>
  38. Barbosa R, Postal M, Tereza Lavras Costallat L, Cendes F, Appenzeller S. Cognitive Impairment in Systemic Lupus Erythematosus: Prevalence and Clinical Importance. *Curr Rheumatol Rev* [Internet]. 2012;8(1):56–65. Available from: <https://dacemirror.sci-hub.do/journal-article/8d4dc47a73aeaae0425576ea5a9d62a4/barbosa2012.pdf>
  39. Langenbahn DM, Ashman T, Cantor J, Trott C. An evidence-based review of cognitive rehabilitation in medical conditions affecting cognitive function. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2013;94(2):271–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2012.09.011>
  40. Conroy DE, Macko R, Marquez DX, Petruzzello SJ. the 2018 Physical Activity Guidelines. 2020;51(6):1242–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6527141/pdf/nihms-1521570.pdf>



Lampiran I



**Gambar I** Ilustrasi dari patomekanisme disfungsi kognitif di SLE. NMDA, *N-methyl-D-aspartate*; MMP-9, *matrix metalloproteinase-9*; NET, *neutrophil extracellular trap*<sup>12</sup>.