Laporan Kasus**WANITA USIA 20 TAHUN DENGAN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)
DAN HbA1c RENDAH PALSU**

Jessica Santoso*✉, Anik Widijanti**

Abstrak

Pengukuran HbA1c memberikan informasi mengenai kadar gula pasien selama tiga bulan. Kadar HbA1c rendah palsu dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti hemoglobinopati, anemia, *turnover* eritrosit abnormal (anemia hemolitik, perdarahan, transfusi darah, anemia defisiensi Fe). Kami melaporkan presentasi klinis pada pasien wanita yang memiliki kadar HbA1c sangat rendah (1,8%) yang diakibatkan oleh anemia hemolitik pada SLE. Seorang wanita usia 20 tahun datang dengan keluhan utama sesak napas, disertai adanya badan terasa lemas, nafsu makan menurun, dan kedua kaki bengkak. Pasien memiliki riwayat PDA (patent ductus arteriosus). Pemeriksaan fisik menunjukkan takikardia, takipnea, konjungtiva anemis, ruam malar, distensi JVP (jugular venous pressure), kardiomegali dengan murmur sistolik, ronki basal paru bilateral, dan edema tungkai bawah. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan anemia normokrom makrositer, trombositopenia, peningkatan RDW (red cell distribution width), HbA1c 1,8%, hipalbuminemia, alkalosis respiratorik, proteinuria dan hematuria. Tes Coombs' positif 3, ANA dan anti-dsDNA positif. Ekokardiogram menunjukkan PDA sedang. Rendahnya kadar HbA1c diakibatkan menurunnya usia eritrosit. Namun, terlalu cepatnya *turnover* eritrosit seperti pada anemia hemolitik dapat menyebabkan hemoglobin tidak dapat terglukasi sehingga kadar HbA1c menjadi rendah palsu. Disimpulkan hasil pemeriksaan HbA1c tidak akurat pada pasien dengan anemia hemolitik pada SLE. Maka, disarankan melakukan pemeriksaan gula darah puasa dan gula darah 2 jam post prandial.

Kata kunci: anemia hemolitik, HbA1c, SLE.

**20 YEARS OLD WOMAN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE)
AND FALSE LOW HbA1c****Abstract**

Measurements of HbA1c provide information about a patient's blood glucose level for three months. Low level of false HbA1c can be affected by several factors such as hemoglobinopathy, anemia, abnormal turnover of erythrocyte (haemolytic anemia, bleeding, blood transfusion, iron deficiency anemia). We reported a clinical presentation in female patients who had very low HbA1c (1.8%) due to hemolytic anemia in SLE. A case of a 20-year-old woman came with the chief complaint of shortness of breath, accompanied by general weakness, decreased appetite, and both legs are swollen. Patients had a history of PDA. Physical examination showed tachycardia, tachypnea, anemic conjunctiva, malar rash, distended jugular vein pressure (JVP), cardiomegaly with systolic murmur, ronchi at basal region bilateral lung, and lower leg edema. Laboratory examination showed macro-normochromic anemia, thrombocytopenia, increased red cell distribution width (RDW), HbA1c 1.8 %, hypoalbuminemia, respiratory alkalosis, proteinuria, and haematuria. Positive Coombs', ANA, and anti-dsDNA tests, echocardiogram indicates a moderate patent ductus arteriosus (PDA). Low levels of HbA1c are due to decreased erythrocyte age. However, excessive turnover of erythrocytes such as hemolytic anemia can lead to low levels of false HbA1c. Accordingly, HbA1c examination results are not accurate in SLE patients with hemolytic anemia. Fasting blood glucose examination and 2 hours postprandial blood glucose examination are recommended.

Keywords: haemolytic anemia, HbA1c, SLE.

* Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

** Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

✉ E-mail: jess_snts345@yahoo.com

Pendahuluan

HbA1c adalah Hb yang terlikosilasi pada 1 atau 2 N-terminal valin dari rantai β molekul Hb tetramer. HbA1c menggambarkan kadar glukosa plasma rata-rata selama 2-3 bulan sebelumnya, sesuai dengan rata-rata umur eritrosit yaitu 120 hari.¹ HbA1c merupakan fraksi utama dari Hb yang terikat glukosa (gliko-Hb) yang pada keadaan normal jumlahnya rendah dalam darah. Pada keadaan normal, kadar HbA1c berkorelasi baik dengan kadar glukosa darah.² Namun, pada beberapa keadaan seperti hemoglobi-nopati, anemia, *turnover* eritrosit abnormal (anemia hemolitik, perdarahan, transfusi darah, anemia defisiensi besi), korelasi kadar HbA1c dengan gula darah kurang dapat dipercaya.³

Lupus Eritematosus Sistemik/Systemic Lupus Erythematosus (SLE) merupakan penyakit inflamasi autoimun kronis dengan etiologi yang belum diketahui serta manifestasi klinis, perjalanan penyakit, dan prognosis yang sangat beragam.³ Penyakit ini terutama menyerang wanita usia reproduksi, dengan rasio gender wanita dan laki-laki antara 9-14:1. Faktor genetik, imunologik dan hormonal serta lingkungan diduga berperan dalam patofisiologi SLE.⁴

Manifestasi klinis SLE sangat beragam meliputi keterlibatan kulit dan mukosa, sendi, hematologi, jantung, paru, ginjal, susunan saraf pusat (SSP) dan sistem imun. Gangguan hematologi yang umum dijumpai pada SLE adalah anemia. Anemia ditemui pada separuh dari semua kasus SLE dan dapat diakibatkan oleh berbagai faktor seperti defisiensi besi, gagal ginjal kronik, dan juga anemia hemolitik autoimun. Kondisi anemia hemolitik ini terhitung 5-10% dari kasus SLE.⁵

Mekanisme patogenik dari anemia hemolitik pada SLE melibatkan kerusakan eritrosit yang diinduksi antibodi, biasanya diperantarai oleh antibodi IgG tipe hangat. Beberapa peneliti menyatakan adanya neoepitop antigenik, yang terdapat pada eritrosit, mampu

memicu kejadian autohemolitik. Terlalu cepatnya *turnover* eritrosit pada proses hemolitik dapat menyebabkan hemoglobin tidak terlikasi sehingga kadar HbA1c menjadi rendah palsu.⁵

Pada naskah ini, kami laporkan kasus anemia hemolitik pada SLE dengan kadar HbA1c rendah palsu (1,8%) .

Kasus

Seorang wanita berusia 20 tahun datang ke rumah sakit tipe A pada tanggal 25 April 2017 dengan keluhan utama sesak napas. Sesak napas dirasakan sejak seminggu lalu, dan memberat dua hari terakhir tanpa didahului oleh demam dan batuk sebelumnya. Sesak napas bertambah berat terutama ketika pasien beraktivitas, dan membaik dengan istirahat. Pasien biasanya tidur dengan menggunakan dua bantal untuk mengurangi keluhan sesaknya. Pasien menyangkal adanya trauma, benjolan, alergi obat, ataupun penurunan berat badan drastis dalam waktu singkat.

Keluhan pasien disertai adanya badan terasa lemas, nafsu makan menurun, mudah lelah jika beraktivitas, dan kedua kaki bengkak sejak bulan Maret 2017. Pasien menyangkal adanya mual, muntah, buang air besar (BAB) dan buang air kecil (BAK) dalam batas normal. Riwayat menstruasi pasien dalam batas normal. Pasien tidak memiliki riwayat penyakit tekanan darah tinggi dan kencing manis.

Hasil ekokardiografi pasien tahun 2016 menunjukkan adanya kebocoran antara pembuluh darah aorta dan arteri pulmonalis yang lebih dikenal dengan nama patent ductus arteriosus (PDA). Bulan November 2016, pasien mengalami gejala serupa di atas dan didiagnosa dengan anemia hemolitik disertai PDA. Pada pemeriksaan fisik tanggal 25 April 2017, pasien tampak sakit sedang dan *compos mentis* dengan tekanan darah 130/60 mmHg, denyut nadi 108 kali per menit, frekuensi pernapasan 26 kali per menit, dan suhu aksila 37 °C.

Ditemukan adanya anemis pada konjungtiva, ruam malar, *jugular vein pressure* (JVP) meningkat ($R+5 \text{ cmH}_2\text{O}$). Pemeriksaan toraks menunjukkan batas jantung kiri membesar hingga intercosta VI linea aksilaris anterior, murmur sistolik kontinyu derajat 3/6 pada jantung dan ronki pada kedua lapang paru bagian basal. Pemeriksaan ekstremitas menunjukkan adanya edema pada kedua tungkai bawah.

Pemeriksaan darah lengkap menunjukkan anemia normokrom makrositer, trombositopenia, dan peningkatan RDW. Riwayat sebelumnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Pemeriksaan kimia klinik menunjukkan kadar gula darah sewaktu 89 mg/dL, hipalbuminemia, dan kadar SGOT, SGPT, ureum, serta kreatinin darah masih dalam batas normal. Pemeriksaan elektrolit serum menunjukkan hiponatremia dan hipokalemia ringan, klorida dalam jumlah normal. (Tabel 2). Tes Coombs, ANA, anti-dsDNA IgG, dan

anti-dsDNA IgM menunjukkan hasil positif (Tabel 3).

Kadar Pemeriksaan HbA1c dengan HPLC menunjukkan sangat rendah (1,8%) (Tabel 4). Analisis gas darah mengesankan suatu alkalosis respiratorik (Tabel 5). Pada urinalisis didapatkan gambaran proteinuria, leukosituria, hematuria, dan bakteriuria (Tabel 6).

Elektrokardiogram mengesankan adanya hipertrofi pada ventrikel kiri jantung. Hasil ekokardiogram yang diperoleh pada tanggal 2 Februari 2017 yaitu PDA sedang (diameter 0,5 - 0,6 cm), *left to right shunt continuous flow*, dan hipertensi pulmonar derajat ringan. Foto Rontgen toraks posisi antero-posterior (25 April 2017) menunjukkan ukuran jantung membesar ke kanan dan ke kiri, pinggang jantung *bulging*, apeks tertanam (*cardiothoracic ratio* 73%), tampak dilatasi arteri pulmonar kanan mengesankan suatu kardiomegali (dominan LVH, LAH) dengan kongestif pulmonum suspek PJB dengan *left*

Tabel 1. Hasil pemeriksaan darah lengkap dan evaluasi apusan darah tepi (EADT).

Parameter	27/05/16	28/11/16	25/04/17	29/04/17	Rujukan
Hemoglobin	11,1	3,4	4,3	4,5	11,4-15,1 g/dL
Eritrosit	4,25	0,56	0,91	0,79	4,0-5,0 x10 ⁶ /μL
Hematokrit	33,2	8	11	9,7	38-42%
MCV	78,1	142,9	120,9	122,8	80-93 fl
MCH	26,1	60,7	47,3	57,0	27-31 pg
MCHC	33,4	42,5	29,1	46,4	32-36 g/dL
RDW	14,7	Abn	27,9	27,8	11,5-14,5%
Leukosit	6,45	9,67	5,36	5,61	4,7-11,3 x 10 ³ /mL
Hitung Jenis	3/0/70/17/10	1/0/77/16/6	0/0/69/25/6	0/0/74/17/9	0-4/0-1/51-67/ 25-33 /2-5
Trombosit	326	178	135	158	142-424 x 10 ³ /mL
Eritrosit (EADT)	Normokrom an- sositosis, auto-aglutinasi (+)		Normokrom anisositosis dengan polikromasi		
Leukosit (EADT)	Kesan jumlah normal		Kesan jumlah normal		
Trombosit (EADT)	Kesan jumlah normal		Kesan jumlah menurun		

Tabel 2. Hasil pemeriksaan serum elektrolit dan kimia klinik.

Parameter	27/05/16	28/11/16	01/12/16	25/04/17	29/04/17	Rujukan
Natrium	131	130		133	143	136-145 mmol/L
Kalium	4,32	4,1		3,17	3,07	3,5-5,0 mmol/L
Klorida	103	102		106	107	98-106 mmol/L
Ureum	20,9	27,2		31,2	54	16,6-48,5 mg/dL
Kreatinin	0,61	0,70		0,55	0,7	<1,2 mg/dL
Albumin	3,67	2,51		1,06	1,94	3,5-5,5 g/dL
AST/SGOT	18	30		21	-	0-32 U/L
ALT/SGPT	11	15		6	-	0-33 U/L
GDS	112	105		89	91	<200 mg/dL
Bilirubin Total			1,77			<1,0 mg/dL
Bilirubin Direk			0,71			<0,25 mg/dL
Bilirubin Indirek			1,06			<0,75 mg/dL
Tes Coombs			+3 (positif 3)			Negatif

Tabel 3. Hasil imunoserologi.

Parameter	26/04/17	28/04/17	Rujukan
ANA test	12,9		Negatif : <1 Positif : >1,2
Anti-dsDNA IgG		>200	Negatif : <20 IU/ mL Positif : ≥20 IU/mL
Anti-dsDNA IgM		22,9	Negatif : <20 IU/ mL Positif : ≥20 IU/mL

Tabel 4. Hasil pemeriksaan HbA1c dengan metode HPLC.

Parameter	26/04/17	Nilai rujukan dewasa normal
HbA1c	1,80%	< 5,7 %
Setara dengan rerata gula darah	5,0 mg/dL	

Tabel 5. Hasil analisis gas darah.

Parameter	25/04/2017	Rujukan
pH	7,49	7,35-7,45
pCO ₂	32,2	35-45 mmHg
pO ₂	123,2	80-100 mmHg
Bikarbonat (HCO ₃)	25,0	21-28 mmol/L
Kelebihan basa (BE)	1,5	(-3)-(+3) mmol/L
Saturasi O ₂	99,1	>95%
Hb	4,3 g/dL	
Suhu	37 °C	

Tabel 6. Hasil urinalisis.

Parameter	25/04/17	Rujukan
Kekeruhan	Agak keruh	
Warna	Kecoklatan	
pH	6,5	4,5 – 8,0
Berat jenis	1,025	1,005 – 1,030
Glukosa	Negatif	Negatif
Protein	3+	Negatif
Keton	Negatif	Negatif
Bilirubin	Negatif	Negatif
Urobilinogen	Negatif	Negatif
Nitrit	Positif	Negatif
Leukosit	3+	Negatif
Darah	3+	Negatif
10x		
Epitel	0,9/LPK	<3
Silinder	Positif/LPK	
Hialin	-/LPK	<2
Berbutir	3-4/LPK	Negatif
Lain – lain	-/LPK	
40x		
Eritrosit	104,1/LPB	<3
Eumorfik	53%	
Dismorfik	47%	
Lekosit	68,8/LPB	<5
Kristal	-/LPB	
Bakteri	1495,8 x 10 ³ /mL	<93x10 ³ /mL

Pembahasan

Diagnosis SLE dapat ditegakkan dengan kriteria SLICC 2012 (Gambar 1). Pada pasien ini didapatkan anemia hemolitik (Hb 4,3 g/dL tes Coombs +3), hipoalbuminemia (1,06 g/dL), hematuria (dismorfik +), proteinuria (3+), tes ANA, dan anti-dsDNA yang positif, memenuhi kriteria SLICC 2012, sehingga pasien dapat didiagnosis sebagai SLE.^{6,8}

Mekanisme patogenesis anemia hemolitik pada SLE melibatkan kerusakan sel darah merah yang diinduksi oleh antibodi, diperantarai oleh antibodi IgG tipe hangat. Target antigen spesifik antibodi antieritrosit masih belum

jelas. Diduga glikoprotein transporter pada membran eritrosit, *anion band 3*, menjadi targetnya. *Anion band 3* berperan dalam proses destruksi eritrosit yang sudah tua, dimana eritrosit yang sudah tua akan mengekspresikan neoantigen yang berasal dari protein *band 3* ini. Antigenik neoepitop, yang terdapat pada sel-sel darah merah ini, mampu memicu kejadian hemolitik. Lebih lanjut, terdapat pula bukti kuat bahwa anti-dsDNA dan antibodi *anticardiolipin* yang umum ditemukan pada pasien SLE dapat terikat pada sel darah merah, berfungsi sebagai antibodi antieritrosit yang memicu terjadinya hemolisis, ditandai dengan *turnover* eritrosit yang abnormal.⁵

SLICC [†] Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus	
Requirements: ≥ 4 criteria (at least 1 clinical and 1 laboratory criteria) OR biopsy-proven lupus nephritis with positive ANA or Anti-DNA	
Clinical Criteria	Immunologic Criteria
1. Acute Cutaneous Lupus* 2. Chronic Cutaneous Lupus* 3. Oral or nasal ulcers* 4. Non-scarring alopecia 5. Arthritis* 6. Serositis* 7. Renal* 8. Neurologic* 9. Hemolytic anemia 10. Leukopenia* 11. Thrombocytopenia (<100,000/mm ³)	1. ANA 2. Anti-DNA 3. Anti-Sm 4. Antiphospholipid Ab* 5. Low complement (C3, C4, CH50) 6. Direct Coombs' test (do not count in the presence of hemolytic anemia)
[†] SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics * See notes for criteria details	

Gambar 1. Kriteria diagnosis SLE menurut SLICC 2012.

Tabel 7. Hubungan kadar HbA1c dengan rerata glukosa darah.

A1c (%)	mg/dL	mmol/L
5	97 (76-120)	5,4 (4,2-6,7)
6	126 (100-152)	7,0 (5,5-8,5)
7	154 (123-185)	8,6 (6,8-10,3)
8	183 (147-217)	10,2 (8,1-12,1)
9	212 (170-249)	11,8 (9,4-13,9)
10	240 (193-282)	13,4 (10,7-15,7)
11	269 (217-314)	14,0 (12,0-17,5)
12	298 (240-347)	16,5 (13,3-19,3)

Menarik untuk diperhatikan pada kasus ini adalah rendahnya kadar HbA1c pada pasien SLE. Kadar HbA1c 1,8% pada pasien ini disebabkan oleh proses hemolitik yang mengakibatkan *turnover* eritrosit meningkat, sehingga waktu glikosilasi hemoglobin menurun. Hal ini mengakibatkan kadar HbA1c rendah palsu, yang ditandai dengan kadar HbA1c 1,8% tidak sesuai dengan gula darah pasien yang berkisar antara 89-112 mg/dL. Oleh karena HbA1c berdasarkan pada hemoglobin, maka variasi kualitatif maupun kuantitatif pada hemoglobin dapat mempengaruhi kadar HbA1c.⁹ Pada beberapa keadaan seperti hemoglobinopati, anemia, splenomegali, *turnover* eritrosit abnormal

(anemia hemolitik, perdarahan, transfusi darah, anemia defisiensi besi), korelasi kadar HbA1c dengan gula darah kurang dapat dipercaya, sehingga pengukuran HbA1c kurang sesuai/kurang akurat untuk menggambarkan rerata kadar gula darah selama 2-3 bulan (Tabel 7).^{3,10}

HbA1c pada pasien SLE dengan anemia hemolitik seperti pada kasus ini tidak akurat untuk menggambarkan rerata gula darah pasien, sehingga disarankan pemeriksaan glukosa darah yang lain, seperti glukosa darah puasa (GDP) dan glukosa darah 2 jam *post prandial* (GD2PP) untuk monitoring kadar glukosa darah.

Kesimpulan

Telah dilaporkan seorang wanita, 20 tahun, dengan diagnosis SLE dan ditemukan hasil pemeriksaan HbA1c yang rendah palsu (1,8%). Hal ini disebabkan oleh adanya *turn-over* eritrosit yang terlalu cepat, sehingga waktu glikosilasi hemoglobin menurun. Pada pasien ini, HbA1c tidak akurat untuk monitoring rerata gula darah. Pemeriksaan yang disarankan untuk monitoring kadar glukosa darah adalah pemeriksaan GDP/GD2PP.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia. 2006
2. World Health Organization. Use of Glycated Hemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. 2011.
3. Tutuncu ZN, Kalunian KC. The Definition and Classification of Systemic Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH (Editors). *Dubois's Lupus Erythematosus. 7th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007. P. 16-19.*
4. Lahita RG. The Clinical Presentation of Systemic Lupus Erythematosus. In: Lahita RG, Tsokos G, Buyon J, Koike T (Editors). *Systemic Lupus Erythematosus. 5th Edition. San Diego: Elsevier. 2011. P. 502-40.*
5. Domiciano DS, Shinjo SK. Autoimmune Hemolytic Anemia in Systemic Lupus Erythematosus: Association with Thrombocytopenia. *Clinical rheumatology*. 2010; 29(12):1427-31.
6. Isbagio H, Albar Z, Kasjmir YI. Lupus Eritematosus Sistemik. Di dalam: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I (Editor). *Ilmu Penyakit Dalam*. Jilid III. Edisi kelima. Jakarta: Interna Publishing. 2009. Hlm. 2565-79.
7. Bertsias G, Cervera R, Boumpas DT. Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Diagnosis. *Eular*. 2012; 20:476-505.
8. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, and Sturfelt G. Derivation and Validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*. 2012; 64(8):2677-86.
9. Tran HA, Silva D, Petrovsky N. Case Study: Potential Pitfalls of Using Hemoglobin A1c as the Sole Measure of Glycemic Control. *Clinical Diabetes*. 2004; 22(3):141-43.
10. Weykamp C, John WG, Mosca A. The IFCC Reference Measurement System for HbA1c: A Year Progress Report. *Clin Chem*. 2008; 54 (2):240-48.