

## HUBUNGAN GANGGUAN KOGNITIF DENGAN DEPRESI DAN AKTIVITAS PENYAKIT PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK

Liko Maryudhiyanto<sup>1</sup>, Bantar Suntoko<sup>2</sup>, Soesmeyka Savitri<sup>1</sup>, Innawati Jusup<sup>1</sup>, Rihadini<sup>1</sup>, Titis Hadiati<sup>1</sup>✉

### Abstrak

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah suatu penyakit inflamasi kronis yang mempengaruhi banyak organ termasuk sistem saraf pusat. Prevalensi gejala neuropsikiatri berupa gangguan kognitif pada pasien masih cukup tinggi. Gangguan kognitif pada domain memori, eksekutif, dan atensi akan menyebabkan pasien LES mengalami depresi. Pasien LES yang mengalami depresi akan menyebabkan hasil pengobatan yang buruk. Gangguan kognitif juga berhubungan dengan aktivitas penyakit LES. Tujuan penelitian ini menganalisis hubungan gangguan kognitif dengan depresi dan peningkatan aktivitas penyakit pasien LES. Metode penelitian ini observasi *cross-sectional*. Subjek penelitian ialah 82 pasien LES di RSUP Dr. Kariadi, Semarang. Instrumen penelitian menggunakan *Beck Depression Inventory II* (BDI-II) untuk depresi, *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA-Ina) untuk gangguan kognitif, dan *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) untuk aktivitas penyakit. Hasil menunjukkan prevalensi gangguan kognitif pada subjek penelitian adalah 64,6% dengan domain memori paling sering terganggu. Prevalensi depresi sebesar 57,3%. Proporsi pasien gangguan kognitif dengan depresi lebih banyak (62,3%) dibandingkan tanpa depresi. Aktivitas penyakit berat memiliki prevalensi paling tinggi yakni 54,4%. Gejala aktivitas penyakit paling sering didapatkan ialah alopecia dan artitis (65,9%). Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara gangguan kognitif dengan depresi ( $p = 0,151$ ). Terdapat hubungan yang bermakna antara gangguan kognitif dengan aktivitas penyakit LES ( $p = 0,009$ ). Domain kognitif berhubungan dengan aktivitas penyakit LES ( $p = 0,02$ ). Kesimpulan penelitian ini tidak terdapat hubungan yang bermakna antara gangguan kognitif terhadap depresi pada pasien LES dan terdapat hubungan yang bermakna antara gangguan kognitif dengan aktivitas penyakit pasien LES.

Kata kunci: aktivitas penyakit, depresi, gangguan kognitif, lupus

## RELATIONSHIP OF COGNITIVE DISORDERS WITH DEPRESSION AND DISEASE ACTIVITIES OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

### Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory disease that affects many organs including the central nervous system. The prevalence of psychiatric symptom such as cognitive impairment remain higher in SLE patients. Cognitive impairment in memory, executive, and attention domains will cause SLE patients to experience depression. SLE patients who experience depression will lead to poor treatment outcomes. Cognitive impairment is also associated with SLE disease activity. The purpose of this study was to analyze the relationship between cognitive impairment with depression and increased disease activity in SLE patients. The research method was cross-sectional. The research subjects were 82 SLE patients at RSUP Dr. Kariadi, Semarang. The research instrument used the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) for depression and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-Ina) for cognitive impairment. and Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) for disease activity. The results showed that the prevalence of cognitive impairment in research subjects was 64.6% with the memory domain being the most frequently disturbed. The prevalence of depression is 57.3%. The proportion of patients with cognitive impairment with depression is more (62.3%) than those without depression. Severe disease activity has the highest prevalence, namely 54.4%. The most common symptoms of disease activity were alopecia and arthritis (65.9%). There was no significant relationship between cognitive impairment and depression ( $p = 0.151$ ). There was a significant relationship between cognitive impairment and SLE disease activity ( $p = 0.009$ ). Cognitive domain related to SLE disease activity ( $p = 0.02$ ). The conclusion was that there was no significant relationship between cognitive disorders and depression in SLE patients. There was a significant relationship between cognitive impairment and disease activity in SLE patients.

Keywords: disease activity, depression, cognitive disorder, lupus

<sup>1</sup> Program Studi Psikiatri, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>2</sup> Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Sub Rheumatologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

✉ E-mail: titis.hadiati79@gmail.com

## Pendahuluan

Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah suatu penyakit inflamasi kronis yang mempengaruhi banyak organ dan sistem organ. Prevalensi lupus di dunia, dilaporkan setiap tahun ditemukan lebih dari 100 ribu penderita LES baru. Pasien LES sering mengalami gejala gangguan kognitif serta salah satu gejala dalam LES neuropsikiatrik. Prevalensi gangguan kognitif pada pasien LES yakni 20-80%.<sup>1</sup> Patofisiologi terjadinya gangguan kognitif pada LES dapat disebabkan oleh proses koagulopati, vaskulopati, iskemik, gangguan sawar darah otak, antibodi dan inflamasi yang terjadi di sistem saraf pusat.<sup>2</sup> Gangguan kognitif pada LES menyebabkan dampak negatif pada fungsi sosial. Domain kognitif yang terganggu pada pasien LES biasanya adalah atensi, memori, dan visuospasial. Gangguan kognitif berhubungan dengan beberapa manifestasi seperti depresi dan peningkatan aktivitas penyakit LES.<sup>3</sup>

Besarnya kontribusi gangguan kognitif terhadap depresi bervariasi di antara penelitian yang ada saat ini. Penelitian terdahulu menyatakan bila depresi menyebabkan gangguan kognitif, namun penelitian terbaru menyebutkan gangguan kognitif dapat menyebabkan depresi melalui teori gangguan kognitif *hot* dan *cold*.<sup>4,5</sup> Pada pasien LES dengan gangguan kognitif disertai depresi didapatkan fungsi eksekutif dan kemampuan visuospasial yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan pasien LES tanpa depresi dan kontrol yang sehat.<sup>6</sup> Gangguan kognitif sendiri merupakan salah satu faktor yang dinilai pada pengukuran aktivitas penyakit, sehingga berpengaruh terhadap tingkat aktivitas penyakit pasien LES.<sup>3</sup>

Pada pasien LES dapat timbul gejala neuropsikiatri seperti depresi yang memiliki prevalensi cukup tinggi pada pasien LES. Depresi merupakan suatu gangguan *mood* terkait stres yang berhubungan dengan terjadinya perubahan pada aksis

hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) dan respons imunitas.<sup>7</sup> Beberapa penelitian telah melaporkan tingkat prevalensi depresi pada pasien LES sekitar 11-65,8%. Depresi pada LES dapat memengaruhi persepsi pasien tentang gejala dan kualitas hidup mereka. Pasien tersebut juga mengalami penurunan kemampuan kerja. Depresi juga telah dikaitkan dengan hasil klinis buruk lainnya pada LES, termasuk tingkat kepatuhan pengobatan yang rendah dan biaya pengobatan meningkat.<sup>8</sup>

Penilaian aktivitas penyakit memiliki peran penting dalam tatalaksana LES yang tepat dan evaluasi klinis sehari-hari. Selain itu, penting dalam uji klinis observasional dan acak untuk mengevaluasi apakah kemanjuran pengobatan telah tercapai.<sup>9</sup>

Berdasarkan dari penelitian sebelumnya sampai saat ini belum ada penelitian di Indonesia yang meneliti pengaruh gangguan kognitif dengan depresi dan peningkatan aktivitas penyakit pasien LES. Oleh karena itu, pada penelitian ini kami bertujuan untuk mencari hubungan gangguan kognitif dengan depresi dan peningkatan aktivitas penyakit pasien LES. Hipotesis kami ialah gangguan kognitif berpengaruh terhadap depresi dan peningkatan aktivitas penyakit pasien LES.

## Bahan dan Metode

### *Rancangan Penelitian*

Penelitian ini adalah observasional analitik yang bertujuan mencari hubungan antara variabel terkait. Desain penelitian adalah *cross-sectional*. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Kariadi Semarang (No. 855/EC/KEPK-RSDK/2021) dan izin penelitian melalui Surat Izin Penelitian (No DP.02.01/I.II/6854/2021).

### *Lokasi Penelitian*

Penelitian ini dilakukan di Poli Penyakit Dalam Sub Rheumatologi dan Ruang Rawat

Inap Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang. Waktu penelitian dimulai pada bulan Januari 2021 hingga Juli 2021.

#### *Populasi dan Subjek Penelitian*

Subjek penelitian adalah pasien LES yang berobat ke Poli Penyakit Dalam Sub Rheumatologi dan Ruang Rawat Inap RSUP Dr. Kariadi, Semarang. Pengambilan subjek penelitian dilakukan dengan metode *non probability sampling*. Kriteria inklusi adalah memenuhi kriteria diagnosis LES berdasarkan *European League Against Rheumatism (EULAR) 2019* yang ada di rekam medis, berusia 18-55 tahun, lama sakit LES >6 bulan serta bersedia diwawancara dan mengisi kuesioner secara lengkap. Adapun kriteria eksklusi adalah keadaan pasien lemah, gangguan psikotik, riwayat gangguan jiwa, riwayat gangguan kesadaran, riwayat stroke dan riwayat epilepsi. Jumlah minimal subjek penelitian yang dibutuhkan adalah 32 subjek.

#### *Variabel Penelitian*

Variabel bebas pada penelitian ini ialah gangguan kognitif, sedangkan variabel terikat adalah depresi dan aktivitas penyakit. Beberapa variabel perancu yang mungkin berhubungan ialah usia, tingkat pendidikan, status pekerjaan, status pernikahan, dan obat immunosupresan.

#### *Prosedur Penelitian*

Pasien yang memenuhi kriteria inklusi diminta mengisi kuesioner demografi, tes *Montreal Cognitive Assessment (MoCA-I)* untuk menilai gangguan kognitif, kuesioner *Beck Depression Inventory (BDI II)* untuk menilai depresi, dan skor *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)*. Tes MoCA-I untuk menilai fungsi eksekutif, memori, abstraksi, bahasa, orientasi dan atensi. Tes ini dilakukan dengan cara peneliti membacakan soal pada butir pertanyaan dan dijawab oleh subjek. Skor tertinggi ialah 30 dengan *cut off* gangguan

kognitif ialah 26.

Kuesioner BDI yang digunakan sudah diterjemahkan ke dalam Bahasa Indonesia dan telah divalidasi pada studi Sorayah.<sup>10</sup> Pengisian kuesioner dilakukan oleh pasien dengan dipandu oleh peneliti. Kuesioner ini berisi 21 pernyataan yang dapat mengidentifikasi tingkat keparahan depresi. Pada masing-masing pernyataan terdapat 4 pilihan dengan skor 0-3 pada setiap nomor. Pasien diminta untuk memilih salah satu nomor, kemudian keseluruhan skor ditotal dan dikelompokkan menjadi kelompok tidak depresi (0-13), depresi ringan (14-19), sedang (20-28) dan berat (>29). Skor SLEDAI didapatkan dari data sekunder gejala dan hasil nilai pemeriksaan laboratorium yang ada di rekam medis. Jumlah skor SLEDAI menggambarkan tingkatan aktivitas penyakit, yaitu skor 1-5 sebagai aktivitas ringan, 6-10 dengan aktivitas moderat, 11-19 dengan aktivitas berat dan lebih dari sama dengan 20 sebagai aktivitas sangat berat.

#### *Analisis Data*

Data yang terkumpul lalu dilakukan uji normalitas dengan uji Saphiro Wilk. Analisis data yang digunakan adalah analisis univariat dengan menyajikan data secara deskriptif menggunakan distribusi frekuensi dan persentase. Analisis bivariat menggunakan uji *Chi-square* untuk menentukan hubungan antar variabel.

## **Hasil**

#### *Karakteristik Subjek Penelitian*

Hasil penelitian didapatkan 82 subjek dan mengisi kuesioner secara lengkap. Tabel 1 menampilkan data karakteristik demografi subjek penelitian. Rata-rata usia responden adalah 34 (18-56) tahun. Sebanyak 37 orang (45,7%) memiliki pendidikan terakhir SMA, 47 orang (56,8%) bekerja dan 53 orang (64,2%) telah menikah. Lama sakit LES subjek penelitian adalah 2 (0,58–22) tahun

dan mendapat terapi metilprednisolon dengan dosis 8 (4–24) mg. Sebanyak 71 subjek (86,6%) mendapatkan terapi imunosupresan. Adapun jenis imunosupresan yang diberikan yakni siklosporin (52,4%). Untuk kombinasi obat imunosupresan, ditemukan bahwa penggunaan obat metilprednisolon

+siklosporin+methotrexate paling sering digunakan yakni 27%.

Pada tabel 2 disajikan data karakteristik gangguan kognitif. Terdapat 53 (64,6%) subjek mengalami gangguan kognitif. Domain kognitif yang paling sering terganggu adalah memori yakni 47 (88,6%) responden.

Tabel 1. Karakteristik demografi subjek penelitian

| Variabel  | N  | F  | %    | Mean±SD     | Median (min-max) |
|---|----|----|------|-------------|------------------|
| Usia  | 82 |    |      | 34,42±10,56 | 34 (18–56)       |
| Pendidikan                                      | 82 |    |      |             |                  |
| SD  |    | 6  | 7,4  |             |                  |
| SMP   |    | 11 | 13,6 |             |                  |
| SMA   |    | 37 | 45,7 |             |                  |
| S1  |    | 27 | 33,3 |             |                  |
| Status pekerjaan                                | 82 |    |      |             |                  |
| Bekerja   |    | 47 | 56,8 |             |                  |
| Tidak bekerja                                   |    | 35 | 43,2 |             |                  |
| Status perkawinan                               | 82 |    |      |             |                  |
| Menikah   |    | 53 | 64,2 |             |                  |
| Tidak menikah                                   |    | 29 | 35,8 |             |                  |
| Lama sakit (tahun)                              | 82 |    |      | 3,36±3,68   | 2 (0,58–22)      |
| Dosis Metilprednisolon (mg)                     | 82 |    |      | 7,95±4,83   | 8 (4–24)         |
| Metilprednisolon saja                           |    | 11 | 13,4 |             |                  |
| Metilprednisolon+Siklosporin                    |    | 19 | 23,1 |             |                  |
| Metilprednisolon+MTX                            |    | 3  | 3,7  |             |                  |
| Metilprednisolon+Azathioprin                    |    | 10 | 12,2 |             |                  |
| Metilprednisolon+Asam Mikofenolat               |    | 5  | 6,1  |             |                  |
| Metilprednisolon+Siklosporin+MTX                |    | 27 | 33   |             |                  |
| Metilprednisolon+Siklosporin+Asam Mikofenolat   |    | 6  | 7,3  |             |                  |
| Metilprednisolon+Siklosporin+Azathioprin        |    | 1  | 1,2  |             |                  |
| Metilprednisolon+Azathioprin + Asam Mikofenolat |    | 1  | 1,2  |             |                  |

MTX: Methotrexat

Tabel 2. Karakteristik gangguan kognitif

| Variabel                | N  | F  | %    |
|-------------------------|----|----|------|
| Gangguan kognitif       |    | 53 | 64,6 |
| Tidak gangguan kognitif |    | 29 | 35,4 |
| Domain kognitif         | 53 |    |      |
| Eksekutif               |    | 16 | 30,1 |
| Visuospasial            |    | 4  | 7,5  |
| Memori                  |    | 47 | 88,6 |
| Bahasa                  |    | 4  | 7,5  |
| Atensi                  |    | 15 | 28,3 |
| Orientasi               |    | 1  | 1,8  |

Pada Tabel 3 disajikan data karakteristik depresi dan aktivitas penyakit. Depresi ditemukan pada 47 (57,3%) responden. Tingkat depresi yang didapatkan adalah depresi ringan 23 (48,9%), depresi sedang 21 (44,6%) dan depresi berat 3 (6,3%). Aktivitas penyakit yang paling banyak ialah aktivitas penyakit berat 43 (54,4%) subjek. Item aktivitas penyakit yang paling sering ditemukan pada subjek penelitian ini ialah artritis dan alopesia 54 (65,9%) sedangkan item yang paling jarang ditemukan ialah pericarditis (2,4%).

#### *Hubungan Karakteristik Subjek Penelitian dengan Gangguan Kognitif*

Ada hubungan yang bermakna secara statistik ( $p < 0,05$ ) antara variabel usia dengan gangguan kognitif ( $p = 0,009$ ) (Tabel 4).

#### *Hubungan Gangguan Kognitif dengan Tingkat Depresi*

Tidak ada hubungan yang bermakna antara gangguan kognitif dengan depresi dengan nilai  $p > 0,05$ . Domain kognitif yang terganggu seperti memori, atensi, dan eksekutif tidak didapatkan hasil hubungan yang bermakna dengan depresi (Tabel 5).

Tabel 3. Karakteristik depresi dan aktivitas penyakit

| Variabel                | N  | F  | %    |
|-------------------------|----|----|------|
| Depresi                 | 82 |    |      |
| Ya                      |    | 47 | 57,3 |
| Tidak                   |    | 35 | 42,7 |
| Tingkat Depresi         | 47 |    |      |
| Depresi ringan          |    | 23 | 48,9 |
| Depresi sedang          |    | 21 | 44,6 |
| Depresi berat           |    | 3  | 6,3  |
| Aktivitas penyakit      | 82 |    |      |
| Ringan                  |    | 17 | 17,7 |
| Sedang                  |    | 22 | 27,8 |
| Berat                   |    | 43 | 54,4 |
| Item aktivitas penyakit | 82 |    |      |
| Gangguan visual         |    | 15 | 18,3 |
| Nyeri kepala            |    | 30 | 36,6 |
| Vaskulitis              |    | 16 | 19,5 |
| Artritis                |    | 54 | 65,9 |
| Miositis                |    | 24 | 29,3 |
| Urinary cast            |    | 6  | 7,3  |
| Hematuria               |    | 6  | 7,3  |
| Proteinuria             |    | 17 | 20,7 |
| Piuria                  |    | 7  | 8,5  |
| Rash baru               |    | 19 | 23,2 |
| Alopesia                |    | 54 | 65,9 |
| Ulkus mukosa            |    | 38 | 46,3 |
| Pleuritis               |    | 5  | 6,1  |
| Perikarditis            |    | 2  | 2,4  |
| dsDNA meningkat         |    | 29 | 35,4 |
| Demam                   |    | 21 | 25,6 |
| Trombositopenia         |    | 3  | 3,7  |
| Leukopenia              |    | 3  | 3,7  |

Tabel 4. Hubungan karakteristik subjek penelitian dengan gangguan kognitif

| Variabel               | Gangguan Kognitif |            | p       |
|------------------------|-------------------|------------|---------|
|                        | Ya                | Tidak      |         |
| Usia                   | 36,6±10,3         | 30,3±10    | 0,009§* |
| Pendidikan             |                   |            |         |
| SD                     | 3 (5,7%)          | 3 (10,7%)  | 0,236¥  |
| SMP                    | 10 (18,9%)        | 1 (3,6%)   |         |
| SMA                    | 24 (45,3%)        | 13 (46,4%) |         |
| S1                     | 16 (30,2%)        | 11 (39,3%) |         |
| Status pekerjaan       |                   |            |         |
| Bekerja                | 26 (49,1%)        | 20 (71,4%) | 0,053¥  |
| Tidak bekerja          | 27 (50,9%)        | 8 (28,6%)  |         |
| Status perkawinan      |                   |            |         |
| Menikah                | 38 (71,7%)        | 14 (50%)   | 0,053¥  |
| Belum menikah          | 15 (28,3%)        | 14 (50%)   |         |
| Lama sakit             | 3,4±3,9           | 3,2±3,4    | 0,842‡  |
| Dosis Metilprednisolon | 8,3±5,2           | 7,1±3,8    | 0,517‡  |
| Imunosupresan          | 46 (86,8%)        | 25 (86,2%) | 0,941¥  |
| Siklosporin            | 36 (67,9%)        | 18 (62,1%) | 0,593¥  |
| Methotreksat           | 20 (37,7%)        | 13 (44,8%) | 0,531¥  |
| Azathioprin            | 8 (15,1%)         | 4 (13,8%)  | 0,873¥  |
| Asam Mikofenolat       | 8 (15,1%)         | 3 (10,3%)  | 0,546¥  |

Keterangan: \* signifikan ( $p < 0,05$ ); § one way ANOVA; ‡ Kruskal Wallis; ¥ Chi square

Tabel 5. Hubungan gangguan kognitif dengan tingkat depresi

| Variabel          | Beck Depression Inventory (BDI) |            |            |          | p     |
|-------------------|---------------------------------|------------|------------|----------|-------|
|                   | Tidak                           | Ringan     | Sedang     | Berat    |       |
| Gangguan kognitif | 20 (37,7%)                      | 15 (28,3%) | 15 (28,3%) | 3 (5,7%) | 0,403 |
| Domain kognitif   |                                 |            |            |          |       |
| Eksekutif         | 5 (31,3%)                       | 5 (31,3%)  | 6 (37,5%)  | 0 (0%)   | 0,474 |
| Visuospasial      | 1 (25%)                         | 1 (25%)    | 2 (50%)    | 0 (0%)   | 0,693 |
| Memori            | 18 (38,3%)                      | 12 (25,5%) | 15 (31,9%) | 2 (4,3%) | 0,464 |
| Bahasa            | 4 (100%)                        | 0 (0%)     | 0 (0%)     | 0 (0%)   | 0,130 |
| Atensi            | 7 (46,7%)                       | 4 (26,7%)  | 3 (20%)    | 1 (6,7%) | 0,661 |
| Orientasi         | 1 (100%)                        | 0 (0%)     | 0 (0%)     | 0 (0%)   | 0,458 |

#### Hubungan Gangguan Kognitif dengan Aktivitas Penyakit

Terdapat hubungan yang bermakna antara gangguan kognitif dengan derajat aktivitas penyakit ( $p < 0,05$ ). Domain kognitif yang terganggu yakni memori juga didapatkan hubungan yang bermakna dengan nilai  $p < 0,05$  (Tabel 6).

#### Pembahasan

#### Gangguan Kognitif pada Pasien LES

Pada penelitian ini yang menilai gangguan kognitif dengan kuesioner MOCA pada 82 pasien LES, didapatkan gangguan kognitif terjadi pada 53 (64,6%) pasien LES. Hasil ini sesuai dengan penelitian oleh Nantes *et al.* (2011) di Kanada yang menilai 94 pasien LES dengan kuesioner MoCA, yang mendapatkan 60% pasien LES mengalami gangguan kognitif.<sup>11</sup>

Penelitian lain yang dilakukan oleh Monastero *et al.* (2017) di Italia yang menilai gangguan kognitif pada 75 pasien LES dengan menggunakan penilaian neuropsikologis terkomputerisasi *Automated Neuropsychological Assessment Metrics* (ANAM), didapatkan 69% pasien LES mengalami gangguan kognitif.<sup>12</sup> Hal ini menunjukkan bahwa baik penilaian gangguan kognitif pada pasien LES dengan menggunakan metode sederhana seperti MoCA ataupun dengan penilaian terkomputerisasi seperti ANAM menunjukkan hasil yang tidak jauh berbeda.

Tingginya prevalensi gangguan kognitif pada LES menunjukkan bahwa pemahaman yang tepat tentang sifat dan gejalanya mungkin menjanjikan untuk diagnosis dan tatalaksana pasien. Hal yang terpenting ialah gangguan kognitif sering tidak terdeteksi dalam penanganan LES karena tidak adanya keluhan kognitif.<sup>13</sup> Diagnosis gangguan kognitif pada LES menghadapi beberapa tantangan. Penilaian neuropsikologi tradisional yang direkomendasikan oleh ACR dan EULAR memakan waktu dan kebanyakan baru tervalidasi dalam bahasa Inggris. Penilaian neuropsikologi terkomputerisasi seperti ANAM dan *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) masih terbatas dan berbayar.<sup>14</sup> Untuk pengobatan farmakologis, kortikosteroid dan antidepresan dapat memperbaiki gangguan kognitif. Pengobatan baru termasuk terapi antisitokin dan peningkat kognitif memerlukan studi lebih lanjut. Intervensi nonfarmakologis termasuk terapi perilaku kognitif dan rehabilitasi kognitif sangat membantu untuk meningkatkan fungsi kognitif pada pasien LES.<sup>15</sup>

Pada penelitian ini didapatkan bahwa domain kognitif yang paling sering terganggu pada pasien LES adalah domain memori sebesar 88,6%, diikuti domain eksekutif (30,1%) dan domain atensi (28,3%). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Tomietto *et al.* (2012) di Amerika Serikat yang

menilai 54 pasien LES dengan penilaian neuropsikologis menyeluruh domain fungsi kognitif selama 3 jam dengan gangguan kognitif paling sering terjadi adalah gangguan pada domain memori, atensi dan eksekutif.<sup>16</sup>

Ada korelasi antara gangguan kognitif dan beberapa autoantibodi tertentu dalam serum atau cairan serebrospinal atau keduanya. Kemungkinan peran antibodi seperti antifosfolipid dan antiNMDAR dalam patogenesis gangguan kognitif telah diusulkan. Pada pasien LES dengan gangguan kognitif, sitokin (IL-1, IL-6, IL-10 dan IFN- $\gamma$ ) meningkat di daerah hipokampus. Sitokin (IL-1, IL-6, IL-10 dan IFN- $\gamma$ ) terlibat dalam gangguan kognitif. Studi sebelumnya menunjukkan ekspresi gen sitokin yang berlebihan di hipokampus. Sitokin pro inflamasi tersebut dapat menginduksi apoptosis neuron dan diduga mendorong produksi autoantibodi pada LES. Sitokin merupakan predisposisi pertumbuhan, diferensiasi dan perkembangan neuron, juga menyebabkan perubahan fosforilasi reseptor di tingkat seluler, meningkatkan kadar kalsium intraseluler, dan mengganggu jutaan kaskade transduksi sinyal yang mempengaruhi plastisitas neuron. Pada LES, sitokin (IL-1, IL-6, IL-10 dan IFN- $\gamma$ ) terlibat dalam proses induksi dan amplifikasi inflamasi, juga menunjukkan pengaruhnya terhadap memori dan fungsi belajar.<sup>17</sup>

#### *Gangguan Kognitif dengan Depresi*

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara gangguan kognitif dengan depresi. Hasil tersebut sesuai dengan hasil penelitian Tomietto *et al.* (2017) yang menggunakan penilaian neuropsikologis menyeluruh untuk menilai gangguan kognitif dan *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) untuk menilai depresi pada pasien LES.<sup>15</sup> Pada penelitian tersebut didapatkan jika gangguan kognitif tidak berpengaruh secara signifikan terhadap gejala depresi.

Hal ini mungkin disebabkan karena pasien yang mengalami depresi pada penelitian lebih banyak dipengaruhi oleh faktor psikososial dibandingkan gangguan kognitif sendiri.

Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian Calderon *et al.* (2014) dan Petri *et al.* (2010) yang menemukan bahwa gangguan kognitif memiliki pengaruh kuat selain dampak dari penyakit LES itu sendiri terhadap munculnya gejala depresi.<sup>18,19</sup> Kedua penelitian di atas memasukkan pasien LES dengan onset akut, namun pada penelitian ini tidak dimasukkan pasien dengan onset akut atau LES yang baru terdiagnosis kurang dari 6 bulan. Hal ini mungkin menyebabkan perbedaan hasil penelitian, karena pasien LES yang baru terdiagnosis memiliki risiko terjadinya depresi lebih tinggi dibandingkan pasien yang sudah lama mengalami LES.<sup>19</sup>

Terdapat bukti yang berkembang bahwa gangguan kognitif juga menyebabkan gangguan psikososial pada individu dengan depresi. Secara khusus, penelitian terbaru menunjukkan hubungan antara gangguan kognitif yang dilaporkan sendiri dan hilangnya produktivitas kerja, gangguan aktivitas sosial dan rekreasi, dan penurunan fungsi sehari-hari. Masalah psikososial dan kognitif mengakibatkan disabilitas yang signifikan dalam kehidupan sehari-hari individu depresi, dan sering bertahan meskipun remisi gejala *mood*. Disfungsi psikososial residual meningkatkan episode depresi berulang, dan karenanya memperpanjang dampak longitudinal depresi. Luas dan besarnya disabilitas yang disebabkan oleh masalah psikososial menunjukkan bahwa pemulihan fungsional dari depresi bergantung pada remediasi yang mendasari gejala kognitif. Oleh karena itu, gejala kognitif harus dianggap sebagai target pengobatan yang penting secara klinis, karena peningkatan mood saja tidak cukup untuk mencapai pemulihan fungsional. Secara keseluruhan, penelitian saat ini menunjukkan bahwa disfungsi kognitif memediasi gangguan psikososial dan sehari-hari pada

individu yang depresi, dan bahwa pengukuran gangguan kognitif harus dimasukkan dalam penilaian klinis depresi.<sup>20</sup>

#### *Gangguan Kognitif dengan Aktivitas Penyakit*

Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna antara gangguan kognitif dengan derajat aktivitas penyakit ( $p = 0,009$ ). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Dorman *et al.* (2017) dan Conti *et al.* (2012) yang menilai aktivitas penyakit dengan SLEDAI dan gangguan kognitif menggunakan penilaian terkomputerisasi ANTAM, yang menunjukkan bahwa gangguan kognitif secara statistik memiliki hubungan yang signifikan dengan aktivitas penyakit.<sup>5,21</sup> Tampaknya gangguan kognitif pada pasien LES mungkin disebabkan oleh hubungan faktor imun dari neuron yang terganggu oleh beberapa efek nonspesifik aktivitas penyakit, sehingga mempengaruhi domain neurokognitif tertentu.

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa domain kognitif yang terganggu yakni memori memiliki hubungan yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menggunakan MOCA bahwa domain yang paling sering terganggu pada pasien LES adalah domain memori dan memiliki hubungan dengan aktivitas penyakit.<sup>22</sup> Peran sitokin seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya tampaknya saat ini merupakan teori yang paling bisa menjelaskan mengenai keterlibatan domain memori pada aktivitas penyakit LES.<sup>17</sup>

Penelitian ini menggunakan kuesioner *Beck Depression Inventory* (BDI) sebagai skrining gejala depresi sehingga tidak bisa menegakkan diagnosis tersebut. Selain itu, penelitian ini tidak meneliti masalah psikososial yang berpotensi menjadi stresor pada pasien LES yang dapat mempengaruhi terjadinya depresi, sehingga belum dapat menganalisis secara luas hubungan gangguan kognitif dengan depresi.



## Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara gangguan kognitif terhadap depresi pada pasien LES dan terdapat hubungan antara gangguan kognitif dengan aktivitas penyakit pada pasien LES.

## Saran

Saran untuk penelitian selanjutnya perlu dilakukan pemeriksaan rutin fungsi kognitif, pada pasien LES. Penelitian spesifik faktor imunologi dan inflamasi yang mungkin berpengaruh terhadap gangguan kognitif pasien LES juga perlu diteliti lebih lanjut.

## Daftar Pustaka

1. Fonseca R, Bernardes M, Terroso G, de Sousa M, Braga MF. Silent Burdens in Disease: Fatigue and Depression in SLE. 2014. 2014(790724): 1-10. <https://doi.org/10.1155/2014/790724>.
2. Gupta M. Depression in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Int J Students Res*. 2015; 5(2):21-27.
3. Fatemi A, Raeisi A, Sayedbonakdar Z, Smiley A. Sensitivity Analyses of Four Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Indices in Predicting the Treatment Changes in Consecutive Visits: A Longitudinal Study. *Clin Rheumatol*. 2018; 37(4):955–962. doi: 10.1007/s10067-017-3949-2. Epub 2017 Dec 18.
4. Dall'era M, Wofsy D. Clinical Features of Systemic Lupus Erythematosus. In: *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE et al. (Editors). 11<sup>th</sup> Edition. Elsevier. 2017. P. 1345–67.
5. Conti F, Alessandri C, Perricone C, Scivo R, Rezai S, Ceccarelli F, et al. Neurocognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus: Association with Antiphospholipid Antibodies, Disease Activity and Chronic Damage. *PLoS One*. 2012; 7(3):e33824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033824>.
6. Papazacharias A, Nardini M. The Relationship between Depression and Cognitive Deficits. *Psychiatr Danub*. 2012;24(SUPPL. 1):179–82.
7. Ahern E, Bockting CLH, Semkovska M. A Hot-Cold Cognitive Model of Depression: Integrating the Neuropsychological Approach into the Cognitive Theory Framework. *Clin Psychol Eur*. 2019; 1(3). doi:10.32872/cpe.v1i3.34396.
8. Ho RC, Husain SF, Ho CS. Cognitive Dysfunction in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: The Challenge in Diagnosis and Management. *Rheumatol Pract Res*. 2018; 3:205990211879243. <https://doi.org/10.1177%2F2059902118792434>.
9. Sorayah S. Uji Validitas Konstruk Beck Depression Inventory-II (BDI-II). *Jurnal Pengukuran Psikologi dan Pendidikan Indonesia (JP3I)*. 2018; 4(1):1-13. doi: 10.15408/jp3i.v4i1.9259.
10. Nantes SG, Su J, Dhaliwal A, Colosimo K, Touma Z. Performance of Screening Tests for Cognitive Impairment in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2017; 44(11):1583–9. doi: 10.3899/jrheum.161125. Epub 2017 Sep 1.
11. Monastero R, Bettini P, Del Zotto E, Cottini E, Tincani A, Balestrieri G, et al. Prevalence and Pattern of Cognitive Impairment in Systemic Lupus Erythematosus Patients with and without Overt Neuropsychiatric Manifestations. *J Neurol Sci*. 2011; 184(1):33–9. doi: 10.1016/s0022-510x(00)00492-5 .
12. Zimmermann N, Corrêa DG, Kubo TA, Netto TM, Pereira DB, Fonseca RP, et al. Global Cognitive Impairment in Systemic Lupus Erythematosus Patients: A Structural MRI Study. *Clin Neuroradiol*. 2017; 27(1):23–9. doi: 10.1007/s00062-015-0397-8.

13. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(9):1151–9. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819.
14. Ho RC, Husain SF, Ho CS. Cognitive Dysfunction in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: The Challenge in Diagnosis and Management. *Rheumatol Pract Res.* 2018; 3:205990211879243. <https://doi.org/10.1177%2F2059902118792434>
15. Tomietto P, Annese V, D'Agostini S, Venturini P, La Torre G, De Vita S, et al. General and Specific Factors Associated with Severity of Cognitive Impairment in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2017; 57(8):1461–72. doi: 10.1002/art.23098.
16. Zakeri Z, Shakiba M, Narouie B, Mladkova N, Ghasemi-Rad M, Khosravi A. Prevalence of Depression and Depressive Symptoms in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Iranian Experience. *Rheumatol Int.* 2012; 32(5):1179–87. doi: 10.1007/s00296-010-1791-9.
17. Huang X, Magder LS, Petri M. Predictors of Incident Depression in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2014; 41(9):1823–33. doi: 10.3899/jrheum.140111.
18. Petri M, Naqibuddin M, Carson KA, Wallace DJ, Weisman MH, Holliday SL, et al. Depression and Cognitive Impairment in Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2010; 37(10):2032–8. doi: 10.3899/jrheum.091366.
19. Calderón J, Flores P, Babul M, Aguirre JM, Slachevsky A, Padilla O, et al. Systemic lupus Erythematosus Impairs Memory Cognitive Tests not Affected by Depression. *Lupus.* 2014; 23(10):1042–53. <https://doi.org/10.1177%2F0961203314536247>.
20. Zhang Y, Axinn WG. Marital Experiences and Depression in an Arranged Marriage Setting. *Am J Sociol.* 2021; 126(6):1439–86.
21. Dorman G, Micelli M, Cosentino V, Ottone L, Nuñez MR, Mangone C, et al. Cognitive Dysfunction in Systemic Lupus Erythematosus in Relation to Disease Activity and Damage. *Medicina (B Aires).* 2017; 77(4):257–60.
22. Aep S, Paulus AO, Syarief H, Andri RR, Laniyati H. Correlation Between Cognitive Function with Disease Activity of Systemic Lupus Erythematosus Patient in Hasan Sadikin Hospital: Analytic Cross Sectional Study. *Indonesian Journal of Rheumatology.* 2019; 11(1):130–6.