

HUBUNGAN ANTARA KADAR HEMOGLOBIN DENGAN TINGKAT KEPARAHAN PENYAKIT PASIEN *SYSTEMIC LUPUS ERITHEMATOSUS* DI RSUP SANGLAH

Putu Cyntia Ratnadi¹, Ketut Suega², Ni Made Renny Anggraeni Rena²

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

² Divisi Hematologi-Onkologi Medis Bagian/SMF Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

ABSTRAK

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) adalah penyakit autoimun multisistem kronik dengan spektrum manifestasi yang luas. Anemia merupakan salah satu manifestasi hematologi dari SLE yang terjadi karena supresi eritropoiesis oleh adanya inflamasi kronis. Keparahan anemia sering kali merefleksikan kondisi yang mendasarinya, termasuk SLE. Semakin rendah kadar hemoglobin (Hb), biasanya semakin berat suatu penyakit yang mendasarinya. Penelitian ini dilakukan untuk menentukan apakah terdapat hubungan antara kadar Hb dengan tingkat keparahan penyakit SLE. Dilakukan studi analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional*. Sampel penelitian adalah pasien SLE yang dirawat di RSUP Sanglah, Denpasar. Observasi dilakukan pada rekam medis pasien SLE dari bulan Januari-Desember 2014. Variabel bebas adalah tingkat keparahan penyakit SLE dan variabel tergantung adalah kadar Hb. Analisis stasistik dilakukan dengan uji *chi square*. Empat puluh satu pasien berusia 17-74 tahun dengan rerata 33.46 ± 11.61 tahun diikutsertakan dalam penelitian ini. Kebanyakan pasien SLE adalah perempuan ($n=38$). Kadar Hb berkisar antara 3.00-16.10 g/dl dengan rerata 10.09 ± 2.92 g/dl. Kadar Hb rendah terjadi pada 29 subjek (70.70%), 9 (31.00%) pada penyakit yang ringan dan 20 (69.00%) pada penyakit yang berat. Hubungan antara kadar Hb dengan tingkat keparahan penyakit SLE bermakna secara statistik ($p < 0.05$).

Kata kunci: Kadar hemoglobin, tingkat keparahan penyakit, Systemic Lupus Erythematosus

THE ASSOCIATION BETWEEN HEMOGLOBIN LEVEL WITH DISEASE SEVERITY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN SANGLAH GENERAL HOSPITAL

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic multisystem autoimmune disease with a wide spectrum of manifestations. Anemia is one of the hematologic manifestations of SLE that occurred frequently due to suppression of erythropoiesis by the presence of chronic inflammation. Severity of anemia often reflected an underlying condition, including SLE. The lower levels of hemoglobin (Hb), usually related to more severe underlying disease. This study was conducted to determine the association between Hb level with disease severity in patients with SLE. This study was an observational analytic study with cross-sectional study. The sample were SLE patients who treated in Sanglah General Hospital. We observed medical records SLE patients in the period of January-December 2014. The independent variable was severity of SLE and dependent variable was hemoglobin level. Statistic analysis used chi square. Forty one patients aged 17-74 y.o, mean 33.46 ± 11.61 y.o were included in this study. Majority of SLE patients were woman (n=38). Hb level was ranging from 3.00-16.10 g/dl, mean 10.09 ± 2.92 g/dl. Low Hb level was occurred in 29 subjects (70.70%), 9 (31.00%) in mild disease and 20 (69.00%) in severe disease. The association between Hb level with severity of SLE was statistically significant ($p < 0.05$).

Keywords: Hemoglobin level, disease severity, Systemic Lupus Erythematosus

PENDAHULUAN

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) adalah penyakit autoimun multisistem kronik dengan spektrum manifestasi yang luas mulai dari keterlibatan kutaneus minor sampai dengan kerusakan organ yang berat.¹ Penyakit ini telah menjadi salah satu penyakit reumatik utama di dunia. Prevalensi SLE sangat bervariasi di berbagai Negara.² Di Amerika Serikat, angka kejadian SLE sebesar 51 per 100.000 populasi.³ Predominansi SLE lebih menonjol pada perempuan di usia reproduktif (15-40 tahun).³

Menurut Perhimpunan Reumatologi Indonesia, belum terdapat data epidemiologi SLE yang mencakup semua wilayah Indonesia. Data tahun 2002 di RSUP Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta, didapatkan 1.4% kasus SLE dari total kunjungan pasien di poliklinik Reumatologi Penyakit Dalam, sementara di RS Hasan Sadikin Bandung terdapat 291 Pasien SLE atau 10.5% dari total pasien yang berobat ke poliklinik reumatologi selama tahun 2010-2013.

SLE memiliki profil klinis yang sangat heterogen.^{4,5,6} Etiopatologi dari

SLE belum diketahui secara pasti. Diduga melibatkan interaksi yang kompleks dan multifaktorial antara variabel genetik, imunologik, hormonal, dan faktor lingkungan.^{2,7,8}

Manifestasi hematologi (abnormalitas pada pembentukan elemen darah, faktor-faktor pembekuan dan fibrinolitik dan sistem yang terkait) pada SLE bervariasi dan sering tampak sebagai manifestasi tunggal dari penyakit.⁹ Manifestasi hematologi yang sering terjadi pada penderita SLE adalah anemia, leukopenia, trombositopenia, dan sindrom antibodi antifosfolipid.^{9,10,11,12,13} Menurut Rouf dkk (2014), manifestasi hematologi terjadi pada 87,5% pasien SLE di Bangladesh.¹⁴ Kelainan hematologi juga dilaporkan terjadi pada 82,7% pasien SLE pada suatu studi di Saudi Arabia.¹⁰

Anemia merupakan salah satu manifestasi hematologi dari SLE, dan biasanya normokromik normositer.¹⁵ Patogenesisnya meliputi *anemia on chronic disease* (ACD), hemolisis (autoimun atau mikroangiopatik) yang merusak eritrosit, kehilangan darah (*blood loss*) karena penggunaan kortikosteroid atau menoragia, insufisiensi ginjal,

medikasi, infeksi, splenomegali, myelodisplasia, myelofibrosis, dan anemia aplastik. Penyebab yang sering adalah supresi eritropoiesis oleh adanya inflamasi kronis.³

Anemia pada SLE tidak begitu banyak mendapat perhatian bagi kalangan peneliti. Dilihat dari sedikitnya studi mengenai SLE yang berhubungan dengan anemia. Padahal anemia merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap buruknya prognosis SLE (mortalitas dalam 10 tahun ~50%), disamping juga karena tingginya kadar serum kreatinin, hipertensi, sindrom nefrotik, hipoalbuminemia, dan hipokomplementemia.¹⁵ Keparahan anemia sering kali merefleksikan kondisi yang mendasarinya, termasuk SLE. Semakin rendah kadar hemoglobin (Hb), biasanya semakin berat suatu penyakit yang mendasarinya.

METODE

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan pendekatan *cross-sectional* untuk mengetahui hubungan antara kadar Hb dengan tingkat keparahan penyakit SLE pada pasien SLE di RSUP Sanglah. Populasi penelitian

adalah semua rekam medis pasien SLE yang datang ke RSUP Sanglah pada tahun 2014. Sampel penelitian diambil dengan menggunakan metode *consecutive sampling*. Observasi dilakukan pada rekam medis pasien SLE dari bulan Januari-Desember 2014 yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel penelitian adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi.

1. Kriteria inklusi

- a. Rekam medis pasien yang berisi catatan lengkap.
- b. Rekam medis pasien yang berusia > 16 tahun.
- c. Rekam medis pasien yang sudah melakukan cek darah lengkap atau *complete blood count (CBC)*

Variabel bebas adalah tingkat keparahan penyakit SLE dan variabel tergantung adalah kadar Hb. Definisi operasional variabel

1. Penderita SLE adalah pasien yang telah didiagnosis SLE oleh dokter menurut kriteria ACR atau kriteria lainnya yang diterapkan di RSUP Sanglah.

2. Kadar Hb dihitung berdasarkan hasil laboratorium yang tercatat pada data rekam medis. Kadar Hb dikategorikan

sesuai dengan kriteria anemia menurut WHO, yaitu sebagai berikut:

- Kadar Hb normal: ≥ 13 g/dl pada laki-laki; ≥ 12 g/dl pada perempuan
- Kadar Hb rendah: < 13 g/dl pada laki-laki; < 12 g/dl pada perempuan

Jika terdapat lebih dari satu kali pengukuran, maka kadar Hb yang digunakan adalah dari pengukuran yang pertama kali dilakukan.

3. Tingkat keparahan penyakit SLE adalah tingkat keparahan penyakit sesuai dengan penilaian dokter yang tercatat pada rekam medis atau berdasarkan tingkat keparahan penyakit SLE menurut Perhimpunan Reumatologi Indonesia yang akan dikategorikan menjadi dua yaitu:

- a. SLE ringan dan sedang \rightarrow tingkat keparahan ringan
- b. SLE berat atau mengancam nyawa \rightarrow tingkat keparahan berat

Kriteria tingkat keparahan penyakit SLE menurut Perhimpunan Reumatologi Indonesia:

- Kriteria untuk dikatakan SLE ringan adalah:
 1. Secara klinis tenang

2. Tidak terdapat tanda atau gejala yang mengancam nyawa
3. Fungsi organ normal atau stabil, yaitu: ginjal, paru, jantung, gastrointestinal, susunan saraf pusat, sendi, hematologi dan kulit.

Contoh SLE dengan manifestasi arthritis dan kulit.

- Penyakit SLE dengan tingkat keparahan sedang:
 1. Nefritis ringan sampai sedang (Lupus nefritis kelas I dan II)
 2. Trombositopenia (trombosit $20-50 \times 10^3/\text{mm}^3$)
 3. Serositis mayor
- Penyakit SLE berat atau mengancam nyawa:
 1. Jantung: endokarditis Libman-Sacks, vaskulitis arteri koronaria, miokarditis, tamponade jantung, hipertensi maligna.
 2. Paru-paru: hipertensi pulmonal, perdarahan paru, pneumonitis, emboli paru, infark paru, fibrosis interstisial, shrinking lung.
 3. Gastrointestinal: pankreatitis, vaskulitis mesenterika.
 4. Ginjal: nefritis proliferatif dan atau membranous.

5. Kulit: vaskulitis berat, ruam difus disertai ulkus atau melepuh (blister).
6. Neurologi: kejang, acute confusional state, koma, stroke, mielopati transversa, mononeuritis, polineuritis, neuritis optik, psikosis, sindroma demielinasi.
7. Hematologi: anemia hemolitik, neutropenia (leukosit <1.000/mm³), trombositopenia < 20.000/mm³, purpura trombotik trombositopenia, thrombosis vena atau arteri.

Analisis data dilakukan dengan analisis univariat untuk deskripsi data dan analisis bivariat dilakukan dengan uji χ^2 (*chi square*) untuk menguji hubungan antara kategori kadar Hb dan tingkat keparahan penyakit SLE.

HASIL

Pada penelitian yang dilakukan di RSUP Sanglah dengan menggunakan data sekunder, didapatkan 41 subjek yang memenuhi kriteria inklusi. Sebagian besar pasien SLE berjenis kelamin perempuan dengan jumlah 38 orang (92,70%) dengan rasio perempuan dengan laki-laki 12,7:1. Rentang usia pasien SLE berkisar dari 17-

74 tahun dengan rerata usia $33,46 \pm 11,61$ tahun dan median usia 32 tahun.

Pada penelitian ini didapatkan 19 (46.30%) subjek dengan tingkat keparahan penyakit ringan dan 22 (53.70%) subjek dengan tingkat keparahan penyakit berat. Subjek dengan tingkat keparahan penyakit yang ringan hanya memiliki presentasi klinis yang ringan atau secara klinis tenang, tidak terdapat tanda atau gejala yang mengancam nyawa, dan fungsi organ normal atau stabil. Pada subjek dengan tingkat keparahan penyakit yang berat sudah terjadi gangguan pada fungsi-fungsi organ seperti jantung, paru-paru, gastrointestinal, ginjal, kulit, sistem neurologi, maupun sistem hematologi. Adapun gangguan fungsi organ yang dialami oleh pasien SLE pada penelitian ini ditunjukkan pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Gangguan Fungsi Organ atau Manifestasi Klinis yang Terjadi pada Pasien dengan Tingkat Keparahan Penyakit SLE Berat

Gangguan fungsi organ/manifestasi klinis	Jumlah
Vaskulitis	6 (14,63%)
Lupus nefritis	10 (24,39%)
Hepatitis lupus	1 (2,44%)
Trombositopenia	3 (7,32%)
Cerebral lupus	1 (2,44%)
Neuropsikiatri lupus	2 (4,88%)
Anemia	20 (69,00%)
Efusi pericardium	3 (7,32%)
Lupus kardiomiopati	1 (2,44%)
Pansitopenia	2 (4,88%)

Tabel 1 menunjukkan bahwa anemia merupakan manifestasi yang paling sering terjadi diantara manifestasi klinis lainnya. Disusul dengan lupus nefritis yang terjadi pada 24,39% subjek. Dari 10 subjek yang mengalami lupus nefritis, 9 diantaranya memiliki kadar Hb yang rendah.

Kadar Hb berkisar antara 3.00-16.10 g/dl, dengan rerata 10.09 ± 2.92 g/dl. Terdapat 29 (70.73%) subjek dengan kadar Hb rendah dan 12 (29,30%) subjek lainnya memiliki kadar Hb yang normal. Kadar Hb rendah terjadi pada 9 (31,00%) subjek dengan tingkat keparahan ringan dan 20 (69,00%) subjek dengan tingkat keparahan berat. Dua (16.70%) subjek

dengan tingkat keparahan penyakit berat dan 10 (83.30%) subjek dengan tingkat keparahan penyakit ringan memiliki kadar Hb yang normal. Terdapat perbedaan kadar Hb antara pasien SLE ringan dengan pasien SLE berat seperti yang ditunjukkan pada **Tabel 2**. Didapatkan bahwa kadar Hb berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit SLE dan hubungan antara kadar Hb dengan tingkat keparahan penyakit SLE bermakna secara statistik ($p < 0.05$). Semakin berat penyakit SLE yang diderita, kadar Hb cenderung lebih rendah.

Tabel 2. Hubungan Kadar Hb dengan Tingkat Keparahan Penyakit SLE

		Tingkat Keparahan Penyakit SLE		Total
		Ringan	Berat	
		Normal	10 (24,4%)	
Rendah	9 (22,0%)	20 (48,8%)	29 (70,70%)	
Total	19 (46,30%)	22 (53,70%)	41 (100%)	

PEMBAHASAN

SLE adalah penyakit autoimun yang menyerang berbagai sistem dalam tubuh manusia dan dengan manifestasi klinis yang beraneka ragam. Sebagian

besar penderita SLE pada penelitian ini adalah perempuan dengan perbandingan angka kejadian pada perempuan dan laki-laki yaitu 12,7 : 1. Hal ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Danchenko (2006) mengenai epidemiologi SLE. Disebutkan bahwa rasio perempuan dengan laki-laki yang menderita SLE adalah 12 : 1. Selain itu, serangan SLE jarang terjadi pada usia pubertas dan setelah menopause.⁷

Kebanyakan pasien adalah wanita pada usia reproduktif seperti disebutkan pada penelitian yang dilakukan oleh Danchenko (2006) dan Rouf dkk (2014). Risiko tertinggi pada perempuan untuk menderita SLE adalah saat usia reproduktif.^{7,14} Observasi ini menunjukkan bahwa faktor hormonal memiliki peranan yang penting pada patogenesis SLE.⁷ Respon imun humoral dan selular yang diduga berperan dalam patogenesis SLE distimulasi oleh prolaktin yang hanya diproduksi pada perempuan.² Hal ini menjelaskan mengapa SLE lebih banyak terjadi pada perempuan dibandingkan dengan laki-laki.

Manifestasi yang dialami penderita SLE pada penelitian ini beraneka ragam

dan menyerang berbagai organ seperti disebutkan pada penelitian yang dilakukan oleh Bahlas dkk (2014). SLE dapat mengenai kulit, persendian, ginjal, paru-paru, jantung, sistem saraf, sistem hematologi, membran serosa, dan organ lainnya di dalam tubuh. SLE ditandai dengan gejala klinis yang bervariasi dan dapat terjadi suatu periode remisi atau kekambuhan secara akut.¹⁰ Pada penderita dengan tingkat keparahan penyakit SLE yang ringan, manifestasi klinis yang terjadi masih minimal. Sementara pada penderita dengan tingkat keparahan penyakit SLE yang berat, semakin banyak organ maupun sistem dalam tubuh yang terlibat.

Pada penelitian ini, 70,73% subjek memiliki kadar Hb yang rendah. Persentase ini lebih tinggi dibandingkan dengan hasil pada studi yang dilakukan oleh Rouf dkk (2014) dimana anemia terjadi pada 57.5% penderita SLE di salah satu rumah sakit tersier di Bangladesh.¹⁴ Kadar Hb pada penelitian ini berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit SLE dan hubungan tersebut bermakna secara statistik ($p < 0.05$). Penderita SLE dengan tingkat keparahan penyakit berat cenderung memiliki kadar Hb yang rendah dan penderita SLE dengan tingkat

keparahan SLE ringan sangat sedikit yang mengalami penurunan kadar Hb. Hal ini mungkin disebabkan karena pada penyakit SLE dengan tingkat keparahan yang masih ringan, antibodi yang berperan dalam patogenesis SLE belum menyerang sistem hematologi maupun sistem lain yang berhubungan dengan eritropoiesis seperti ginjal.

Penurunan kadar Hb pada penderita SLE dapat disebabkan oleh karena faktor imun maupun non-imun, meskipun pada awalnya diduga anemia pada SLE terutama disebabkan oleh antibodi antieritrosit yang merusak eritrosit.^{16,17} Faktor imunologis yang berperan pada terjadinya penyakit SLE cukup sering menyerang ginjal. Hal ini terlihat dari jumlah penderita SLE yang mengalami lupus nefritis pada penelitian ini sebanyak 24,39%. Namun, angka ini masih lebih kecil dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Bertsias (2012). Pada penelitian tersebut, keterlibatan ginjal mencapai 40-70% dari seluruh pasien SLE dan merupakan penyebab utama morbiditas dan perawatan di rumah sakit.³ Gangguan fungsi ginjal mungkin berpengaruh terhadap terjadinya anemia pada penderita SLE karena adanya

antibodi terhadap eritropoietin yang berperan dalam proses eritropoiesis. Selain itu, Ardalan (2013) dalam penelitiannya menyebutkan bahwa infiltrasi jaringan parenkim ginjal oleh sel-sel inflamasi secara langsung dapat menghambat produksi EPO di ginjal.¹⁶ Pernyataan tersebut juga didukung oleh Giannouli (2006) pada penelitiannya yang menyebutkan bahwa pada SLE nefritis, limfosit CD4 dan makrofag menginfiltrasi area interstisial renal dan menghasilkan sitokin yang menghambat pembentukan EPO.¹⁸

Selain menginfiltrasi ginjal, autoimun pada SLE juga dapat menyebabkan penurunan kadar Hb dengan menekan proliferasi sel progenitor eritroid. Autoantibodi, limfosit T, dan deregulasi sitokin pada SLE dapat mempengaruhi eritropoiesis di sumsum tulang. Penurunan kadar Hb juga dapat terjadi pada penderita SLE akibat peningkatan sintesis hepsidin yang diinduksi oleh IL-6. Hal tersebut menyebabkan absorpsi besi di intestinal berkurang dan sekuestrasi besi oleh makrofag meningkat sehingga akan menyebabkan hipoferemia dan lama-kelamaan dapat berdampak pada penurunan kadar Hb.¹⁶ Namun, pada

penelitian ini tidak dapat diamati pengaruh sistem imun tersebut pada sumsum tulang dan mekanisme yang melibatkan hepsidin dan kaitannya dengan penurunan kadar Hb yang terjadi pada penderita SLE.

Faktor non-imun yang diduga dapat menyebabkan anemia pada penderita SLE adalah terapi yang diberikan seperti penggunaan NSAID sebagai agen immunosupresi. Pada penelitian ini didapatkan 4 (9,75%) subjek yang tercatat mengalami gastropati NSAID dan 3 diantaranya memiliki kadar Hb yang rendah. Hal ini berkaitan dengan penelitian yang dilakukan oleh Giannouli (2006) dan Ardalan (2013) yang menyebutkan bahwa keadaan defisiensi besi sering terjadi pada penderita SLE sebagai akibat dari perdarahan gastrointestinal karena penggunaan NSAID.^{16,18} Perdarahan gastrointestinal juga dapat terjadi karena penggunaan steroid jangka panjang.¹⁰ Hal ini mungkin berkaitan dengan rendahnya kadar Hb karena sebagian besar penderita SLE pada penelitian ini mendapatkan terapi *methylprednisolone* (kortikosteroid).

Pada studi ini, penurunan kadar Hb tidak dikelompokkan berdasarkan jenis anemia yang terjadi pada penderita SLE.

Sementara pada penelitian yang dilakukan oleh Voulgarelis dkk (2000) dan Samohvalov (2012), anemia pada penderita SLE dibedakan menjadi ACD, IDA, AHA, dan anemia karena penyebab lainnya. Mungkin terdapat perbedaan pada hubungan kadar Hb dengan tingkat keparahan penyakit SLE sesuai dengan mekanisme yang mendasari terjadinya anemia.. Pada penelitian yang dilakukan oleh Voulgarelis dkk (2000) disebutkan bahwa tingkat keparahan anemia berhubungan dengan aktivitas penyakit SLE hanya pada pasien yang mengalami defisiensi besi dan tidak pada pasien dengan ACD dan AHA.¹⁹ Pada studi yang dilakukan oleh Samohvalov dkk (2012), disebutkan bahwa anemia berhubungan erat dengan aktivitas penyakit sedang pada penderita SLE. Perbedaan derajat anemia mungkin dapat digunakan untuk memonitor aktivitas penyakit SLE.¹³

Menurut Perhimpunan Rheumatologi Indonesia, tingkat keparahan penyakit SLE ditetapkan untuk memperkecil berbagai kemungkinan kesalahan dalam proses pengelolaan SLE dalam hal obat yang diberikan, dosis obat, lama pemberian dan pemantauan efek samping obat yang diberikan pada pasien.

Penatalaksanaan abnormalitas hematologi pada penderita SLE memiliki tantangan tersendiri sebab terapi itu sendiri dapat menyebabkan komplikasi yang tidak semestinya seperti granulosis karena infeksi atau penggunaan steroid dosis tinggi.¹⁰ Diperlukan pendekatan terapeutik yang berbeda untuk penyebab anemia yang beraneka ragam pada penderita SLE.¹⁸

SIMPULAN

Sebagian besar penderita SLE adalah perempuan usia produktif. Subjek dengan tingkat keparahan penyakit SLE berat kebanyakan memiliki kadar Hb yang rendah. Pada penelitian ini didapatkan bahwa kadar Hb berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit SLE dan hubungan antara kadar Hb dengan tingkat keparahan penyakit SLE bermakna secara statistik ($p < 0.05$).

Mengingat adanya beberapa data yang kurang lengkap pada penelitian ini seperti hasil-hasil laboratorium yang tidak terlampir pada beberapa rekam medis, perlu dilakukan penelitian prospektif dengan data primer agar hasil penelitian yang didapatkan lebih akurat. Perlu dilakukan pengelompokan jenis-jenis

anemia yang terjadi agar dapat diketahui apakah penurunan kadar Hb di semua jenis anemia berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit SLE.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jakes, R. W. 2012. Systematic Review of the Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus in the Asia-Pacific Region: Prevalence, Incidence, Clinical Features, and Mortality. *American College of Rheumatology*. 64: 159-168.
2. Isbagio, H. dkk. Lupus Eritematosus Sistemik. In: Sudoyo, A. W., Setyohadi, B., Alwi, I., Marcellus, S. K., Setiati, S. editors. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta: Interna Publishing. p. 2565-2579.
3. Bertsias, G. 2012. Systemic lupus erythematosus: pathogenesis and clinical features. *EULAR textbook on rheumatic diseases*, Geneva, Switzerland: European League Against Rheumatism. P. 476-505.
4. Gaubitz, M. 2006. Epidemiology of connective tissue disorders. *Rheumatology*. 45: iii3-iii4.
5. Mosca, M. dan Bombardieri, S. 2006. Assessing remission in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 24 (Suppl. 43):S100-S104.
6. Skare, T. Prevalence of the American College of Rheumatology hematological classification criteria and associations with serological and clinical variables in 460 systemic lupus erythematosus patients. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015. doi: [10.1016/j.bjhh.2015.01.006](https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2015.01.006).
7. Dachenko, N. 2006. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 15: 308-318.
8. Fernando, M. M. A. dan Isenberg, D. A. 2005. How to monitor SLE in routine clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 64: 524-527.
9. Sasidharan, P. K. 2013. Systemic Lupus Erythematosus – A Hematological Problem. *J Blood Disorders Transf*. 4: 168. doi: 10.4172/2155-9864.1000168
10. Bashal, F. 2013. Hematological Disorders in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The Open Rheumatology Journal*. 7: 87-95.
11. Jifanti, F. dan Mappiasse, A. 2010. Studi Retrospektif Lupus Eritematosus di Subdivisi Alergi Imunologi Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makasar Periode 2005-2010. *Majalah Kesehatan Pharma Medika*. 2: 156-160.
12. Jose, W. 2011. Aplastic Anemia Complicating Systemic Lupus Erythematosus (SLE) at Presentation: a Clinical Vignette and Review of Literature. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 5(3): 637-639.
13. Samohvalov, E. 2012. Particularities of anaemia in framework of systemic lupus erythematosus. *Jornal of Translational Medicine*. 10(Suppl 3): P43.
14. Rouf, M. A. dkk. 2014. Pattern of Hematological Manifestations in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Attending in a Tertiary Care Hospital. *Chattagram Maa-O-Shishu Hospital Medical College Journal*. 13(1): 49-53.
15. Harrison, T. R. dkk. 2012. 18th Edition *Harrison's Principle of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill.
16. Ardalan, M. 2013. Anemia in lupus nephritis; etiological profile. *J Renal Inj Prev*. 2(3): 103-104.
17. Matsumoto, M. dkk. 2013. A Case of Late-Onset Systemic Lupus Erythematosus with Severe Anemia. *Kurume Medical Journal*. 60: 25-28.

18. Giannouli, S. 2006. Anemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis.* 65: 144-148.
19. Vourgarelis, M. dkk. 2000. Anemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. *Ann Rheum Dis.* 59: 217-222.