

SKRIPSI

**PENGARUH TERAPI KOMBINASI HIDROSIKLOROKUIN
TERHADAP HASIL PEMERIKSAAN LABORATORIUM
RUTIN PADA PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS
SISTEMIK (LES)**



Alvin Grisiandy Dharmaputra

04011282126071

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

SKRIPSI

**PENGARUH TERAPI KOMBINASI HIDROSIKLOROKUIN
TERHADAP HASIL PEMERIKSAAN LABORATORIUM
RUTIN PADA PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS
SISTEMIK (LES)**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S. Ked)



**Alvin Grisiandy Dharmaputra
04011282126071**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

HALAMAN PENGESAHAN

PENGARUH TERAPI KOMBINASI HIDROKSIKLOROKUIIN TERHADAP HASIL PEMERIKSAAN LABORATORIUM RUTIN PADA PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK (LES)

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Oleh :

ALVIN GRISANDY DHARMAPUTRA
04011282126071

Palembang, 20 November 2024
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

Dr. dr. Phey Liana, Sp. PK (K)

NIP. 198108032006042001

Pembimbing II

dr. Nurmalia Purnama Sari, Sp. PK., M. Si. Med

NIP. 197210312002122003

Penguji I

dr. Yuniza, Sp. PD, K-AI, FINASIM

NIP. 196606091998032002

Penguji II

dr. Kemas Yakub Rahadiyanto, Sp. PK, M. Kes

NIP. 197210312002122003

Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter

Dr. dr. Susilawati, M. Kes

NIP. 197802272010122001

Mengetahui
Wakil Dekan I



Prof. Dr. dr. Irfanuddin, Sp.KO, M.Pd.Ked

NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul "Pengaruh Terapi Kombinasi Hidroksiklorokuin Terhadap Hasil Pemeriksaan Laboratorium Rutin Pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik (LES)" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 20 November 2024.

Palembang, 20 November 2024
Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I
Dr. dr. Phey Liana, Sp. PK (K)
NIP. 198108032006042001

Pembimbing II
dr. Nurmalia Purnama Sari, Sp. PK., M. Si. Med
NIP. 197210312002122003

Penguji I
dr. Yuniza, Sp. PD, K-AI, FINASIM
NIP. 196606091998032002

Penguji II
dr. Kemas Yakub Rahadiyanto, Sp. PK, M. Kes
NIP. 197210312002122003

Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter

Dr. dr. Susilawati, M. Kes
NIP. 197802272010122001

Mengetahui
Wakil Dekan I



Prof. Dr. dr. Irfanuddin, Sp.KO, M.Pd.Ked
NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Alvin Grisiandy Dharmaputra

NIM : 04011282126071


Judul : Pengaruh Terapi Kombinasi Hidroksiklorokuin Terhadap Hasil Pemeriksaan Laboratorium Rutin Pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 20 November 2024



73AMX087493506

Alvin Grisiandy Dharmaputra

ABSTRAK

PENGARUH TERAPI KOMBINASI HIDROSIKLOROKUIN TERHADAP HASIL PEMERIKSAAN LABORATORIUM RUTIN PADA PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK (LES)

(Alvin Grisiandy Dharmaputra, 11 November 2024, 101 halaman)

Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

Latar belakang: Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun kompleks yang mengalami peningkatan prevalensi dalam beberapa dekade terakhir. Pengobatan dari LES saat ini hanya mampu mengontrol dan mengendalikan aktivitas penyakit. Hidroksiklorokuin (HCQ), kortikosteroid (KS), dan imunosupresan merupakan basis utama dari terapi jangka panjang dari LES. Penelitian masih terus berlanjut tentang efektivitas dari jenis kombinasi dari ketiga obat ini terhadap pasien lupus, namun tidak terdapat penelitian yang meninjau pengaruh dari pengobatan ini terhadap nilai laboratorium pasien LES.

Metode penelitian: Penelitian ini memiliki desain analitik observasional dengan pendekatan cross sectional. Sampel penelitian ini adalah pasien LES dewasa yang menerima pengobatan kombinasi HCQ. Sampel dibagi dalam 2 kelompok yaitu kelompok kombinasi HCQ+KS dan HCQ+KS+imunosupresan. Data laboratorium berupa hematologi rutin dan kimia rutin diambil pada bulan 0 dan 3 bulan setelah terapi. Data dianalisis dengan uji numerik berpasangan.

Hasil: Terdapat 110 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dengan derajat aktivitas terbanyak adalah sedang. Sebanyak 41 sampel mendapat HCQ+KS dan 69 mendapat HCQ+KS+imunosupresan. Terapi HCQ+KS berpengaruh terhadap hemoglobin, hematokrit, dan leukosit. Sedangkan HCQ+KS+imunosupresan berpengaruh terhadap hemoglobin, hematokrit, leukosit, AST dan ALT. Terdapat perubahan pada nilai laboratorium pada kedua kelompok sebelum dan sesudah terapi.

Kesimpulan: Terapi kombinasi HCQ+KS+imunosupresan memiliki pengaruh yang lebih luas dibandingkan dengan kombinasi HCQ+KS dengan mayoritas pasien mengalami perbaikan pada nilai laboratorium sehingga diperlukan pemantauan berkala dengan pemeriksaan laboratorium rutin setiap 3 bulan.

Kata kunci: Lupus Eritematosus Sistemik, Hidroksiklorokuin, Imunosupresan, Pemeriksaan hematologi rutin, Pemeriksaan kimia rutin.

ABSTRACT

THE EFFECTS OF HYDROXYCHLOROQUINE COMBINATION THERAPY ON ROUTINE LABORATORY TEST RESULTS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE) PATIENTS

(*Alvin Grisiandy Dharmaputra*, 20th November 2024, 101 Pages)

Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Background: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a complex autoimmune disease with an increasing prevalence over the past few decades. Current treatments for SLE focus on controlling and managing disease activity. Hydroxychloroquine (HCQ), corticosteroids (CS), and immunosuppressants form the cornerstone of long-term SLE therapy. While studies continue to explore the effectiveness of various combinations of these drugs in SLE patients, there is a lack of research examining the effects of these treatments on laboratory values of SLE patients.

Research Method: This study used an observational analytic design with a cross-sectional approach. The sample consisted of adult SLE patients receiving combination therapy involving HCQ. The sample was divided into two groups: the HCQ+CS combination group and the HCQ+CS+immunosuppressant combination group. Routine hematology and chemistry laboratory data were collected at baseline (the first time patients receive therapy at RSMH) and three months after therapy. The data were analyzed using paired numerical tests.

Results: A total of 110 samples met the inclusion criteria, with the majority having moderate disease activity. Forty one samples received HCQ+CS, and sixty nine samples received HCQ+CS+immunosuppressants. The HCQ+CS therapy show significant effects on hemoglobin, hematocrit, and leukocytes, while the HCQ+CS+immunosuppressant therapy shows significant effects on hemoglobin, hematocrit, leukocytes, AST, and ALT. Laboratory values in both groups showed changes before and after therapy.

Conclusion: The combination therapy of HCQ+CS+immunosuppressants had a broader impact on five laboratory parameters, while the HCQ+CS combination affected three parameters. There were changes in laboratory values before and after treatment, with most patients showing improvement.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, Hydroxychloroquine, Immunosuppressants, Routine Hematology Test, Routine Blood Chemistry Test.

RINGKASAN

PENGARUH TERAPI KOMBINASI HIDROSIKLOROKUIN TERHADAP HASIL PEMERIKSAAN LABORATORIUM RUTIN PADA PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK (LES)

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, November 2024

Alvin Grisiandy Dharmaputra: Dibimbing oleh Dr. dr. Phey Liana, Sp. PK(K) dan dr. Nurmalia Purnama Sari, Sp. PK, M. Si. Med

Ringkasan:

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun kompleks yang mengalami peningkatan prevalensi dalam beberapa dekade terakhir. Pengobatan dari LES saat ini hanya mampu mengontrol dan mengendalikan aktivitas penyakit. Hidroksiklorokuin (HCQ), kortikosteroid (KS), dan imunosupresan merupakan basis utama dari terapi jangka panjang dari LES. Penelitian masih terus berlanjut tentang efektivitas dari jenis kombinasi dari ketiga obat ini terhadap pasien lupus, namun tidak terdapat penelitian yang meninjau pengaruh dari pengobatan ini terhadap nilai laboratorium pasien LES. Penelitian ini memiliki desain analitik observasional dengan pendekatan cross sectional. Sampel penelitian ini adalah pasien LES dewasa yang menerima pengobatan kombinasi HCQ. Sampel dibagi dalam 2 kelompok yaitu kelompok kombinasi HCQ+KS dan HCQ+KS+imunosupresan. Data laboratorium berupa hematologi rutin dan kimia rutin diambil pada bulan 0 dan 3 bulan setelah terapi. Data dianalisis dengan uji numerik berpasangan.

Median usia pada pasien Lupus Eritematosus Sistemik (LES) di RSMH adalah 30 tahun dan hampir seluruh pasien LES di RSMH merupakan perempuan dengan derajat aktivitas terbanyak adalah sedang baik sebelum menerima terapi dan sesudah 3 bulan terapi dengan imunosupresan yang paling banyak adalah MMF dan AZA. 41 sampel mendapat HCQ+KS dan 69 mendapat HCQ+KS+imunosupresan. Terapi HCQ+KS berpengaruh terhadap hemoglobin, hematokrit, dan leukosit. Sedangkan HCQ+KS+imunosupresan berpengaruh terhadap hemoglobin, hematokrit, leukosit, AST dan ALT. Terdapat perubahan pada nilai laboratorium pada kedua kelompok sebelum dan sesudah terapi.

Kata Kunci: Lupus Eritematosus Sistemik, Hidroksiklorokuin, Imunosupresan, Hematologi rutin, Kimia rutin.

SUMMARY

THE EFFECTS OF HYDROXYCHLOROQUINE COMBINATION THERAPY ON ROUTINE LABORATORY TEST RESULTS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE) PATIENTS

Scientific paper in the form of skripsi, November 2024

Alvin Grisiandy Dharmaputra: supervised by Dr. dr. Phey Liana, Sp. PK(K) and dr. Nurmalia Purnama Sari, Sp. PK, M. Si. Med

Summary:

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a complex autoimmune disease with an increasing prevalence over the past few decades. Current treatments can only control and manage disease activity. Hydroxychloroquine (HCQ), corticosteroids (CS), and immunosuppressants form the cornerstone of long-term therapy for SLE. While research continues into the efficacy of various combinations of these drugs, there is little information on their effects on the laboratory values of SLE patients. This study used an analytical observational design with a cross-sectional approach. The research sample consisted of adult SLE patients receiving HCQ combination therapy. The samples were divided into two groups: HCQ + CS and HCQ + CS + immunosuppressants. Routine hematology and chemistry laboratory data were collected at baseline (the first time patients receive therapy at RSMH) and three months post-therapy. The data were analyzed using paired numerical tests.

The median age of SLE patients at RSMH (hospital) was 30 years, with nearly all patients being female. Most patients had moderate disease activity both before and three months after therapy. Mycophenolate mofetil (MMF) and azathioprine (AZA) were the most commonly used immunosuppressants in RSMH. 41 of all the samples received HCQ + CS, and 69 received HCQ + CS + immunosuppressants. The HCQ + CS therapy shows significant effects on hemoglobin, hematocrit, and leukocyte. Meanwhile, the HCQ + CS + immunosuppressant combination shows significant effects on hemoglobin, hematocrit, leukocyte, AST, and ALT levels. There are significant changes in laboratory values in both groups before and after therapy.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus, Hydroxychloroquine, Immunosuppressants, Routine Hematology Test, Routine Blood Chemistry Test

LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Alvin Grisiandy Dharmaputra

NIM : 04011282126071

Judul : Pengaruh Terapi Kombinasi Hidroksiklorokuin Terhadap Hasil Pemeriksaan Laboratorium Rutin Pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik (LES)

Memberikan izin kepada pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan pembimbing sebagai penulis korespondensi (corresponding author)

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 20 November 2024



Alvin Grisiandy Dharmaputra

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan pada Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat dan pertolongan-Nya kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Pengaruh Terapi Kombinasi Hidroksiklorokuin Terhadap Hasil Pemeriksaan Laboratorium Rutin Pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik (LES)” tepat pada waktu yang telah direncanakan.

Terdapat banyak kendala yang dihadapi saat penyusunan skripsi ini, namun berkat arahan, bimbingan, serta bantuan dari berbagai pihak, skripsi ini dapat selesai tepat waktu. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Yang terhormat Dr. dr. Phey Liana, Sp. PK(K) selaku pembimbing I dan kepada dr. Nurmalia Purnamasari, Sp. PK, M. Si. Med. selaku pembimbing II yang sudah membimbing, meluangkan waktu untuk berbagi ilmu, memberi masukan, arahan, motivasi, kritik, dan saran perbaikan kepada penulis dalam menyusun skripsi ini.
2. Yang terhormat dr. Yuniza, Sp. PD, K-AI selaku penguji I dan dr. Kemas Yakub Rahadiyanto, Sp. PK, M. Kes selaku penguji II yang telah memberikan saran dan masukan agar penulisan skripsi ini lebih baik.
3. Keluarga penulis, Ibu, Ayah, Adik atas doa, kasih sayang dan nasihat yang diberikan dalam pengerjaan skripsi ini.
4. Teman seperjuangan saya yakni Kenny, Corinna, dan Ricky yang turut membantu dan memberikan dukungan
5. Staff rekam medik RSMH, Staff laboratorium patologi klinik RSMH serta pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas bantuan yang diberikan selama penelitian.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam skripsi ini. Oleh karena itu, kritik dan saran sangat diharapkan untuk kesempurnaan di masa yang akan datang. Penulis juga berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna di kemudian hari.

Palembang, 20 November 2024



Alvin Grisiandy Dharmaputra

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	III
HALAMAN PERSETUJUAN	IV
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	V
ABSTRAK	VI
ABSTRACT	VII
RINGKASAN	VIII
SUMMARY	IX
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI	X
KATA PENGANTAR.....	XI
DAFTAR ISI	XII
DAFTAR TABEL	XV
DAFTAR GAMBAR	XVI
DAFTAR LAMPIRAN	XVII
DAFTAR SINGKATAN.....	XVIII
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Kebijakan/Tatalaksana	5
1.4.3 Manfaat Subjek/Masyarakat.....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Systemic Lupus Eritematosus	6
2.1.1 Epidemiologi	6

2.1.2 Patogenesis.....	6
2.1.3 Manifestasi Klinis	10
2.1.4 Diagnosis.....	12
2.1.5 Derajat Aktivitas LES	14
2.1.6 Talaksana.....	17
2.1.7 Komplikasi.....	19
2.1.8 Prognosis.....	20
2.2 Hidroksiklorokuin	20
2.3 Kortikosteroid	24
2.4 Imunosupresan.....	26
2.5 Pemeriksaan laboratorium rutin	27
2.5.1 Pemeriksaan hematologi rutin.....	27
2.5.2 Pemeriksaan fungsi hati	28
2.5.3 Pemeriksaan fungsi ginjal	31
2.6 Hubungan jenis kombinasi hidroksiklorokuin dengan pemeriksaan laboratorium rutin.....	32
2.7 Kerangka Teori.....	38
2.8 Kerangka Konsep.....	39
BAB 3 METODE PENELITIAN	40
3.1 Jenis Penelitian.....	40
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	40
3.3 Populasi dan Sampel	40
3.3.1 Populasi target.....	40
3.3.2 Populasi terjangkau	40
3.3.3 Sampel.....	40
3.3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	44
3.4 Variabel Penelitian	44
3.4.1 Variabel independen	44
3.4.2 Variabel dependen	44
3.5 Definisi Operasional.....	45
3.6 Rencana Pengumpulan Data	47

3.7 Rencana Pengolahan dan Analisis Data	47
3.8 Alur Kerja Penelitian.....	48
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	49
4.1 Hasil	49
4.1.1 Analisis univariat.....	49
4.1.2 Analisis bivariat.....	52
4.2 Pembahasan.....	55
4.2.1 Distribusi usia, jenis kelamin, dan manifestasi klinis	55
4.2.2 Sebaran terapi dan efek terapi terhadap manifestasi klinis	56
4.2.3 Pengaruh terapi kombinasi HCQ terhadap hasil laboratorium	58
4.2.4 Penyebab perbedaan pengaruh terapi kombinasi HCQ terhadap hasil pemeriksaan laboratorium.....	61
4.3 Keterbatasan penelitian	63
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	64
5.1 Kesimpulan	64
5.2 Saran.....	65
DAFTAR PUSTAKA	66
LAMPIRAN.....	71
BIODATA	82

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1: Klasifikasi Lupus Nefritis	11
Tabel 2.2: Kriteria EULAR/ACR 2019 ⁴	12
Tabel 2.3: Derajat Aktivitas LES menurut IRA	15
Tabel 2.4: Skor SLEDAI	16
Tabel 2.5: Tatalaksana awal LES menurut IRA	18
Tabel 2.6: Tatalaksana pemeliharaan LES menurut IRA	19
Tabel 4.1: Analisis univariat pada kedua kelompok.....	50
Tabel 4.2: Median atau mean nilai laboratorium sebelum dan sesudah terapi pada kedua kelompok	51
Tabel 4.3: Hasil uji normalitas data pada kedua kelompok	52
Tabel 4.4: Hasil analisis bivariat kelompok kombinasi terapi HCQ+KS.....	53
Tabel 4.5: hasil analisis bivariat kelompok terapi kombinasi HCQ+KS+Imunosupresan.....	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Patogenesis SLE	9
Gambar 2.2 Mekanisme kerja HCQ secara seluler dalam keadaan autoimunitas.	21
Gambar 2.3 Mekanisme kerja HCQ.....	34
Gambar 2.4 Kerangka teori.....	38
Gambar 2.5 Kerangka konsep	39

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Hasil pengolahan data menggunakan SPSS	71
Lampiran 2 Sertifikat Etik.....	79
Lampiran 3 Pemeriksaan Plagiarisme	80
Lampiran 4 Surat Keterangan Selesai Penelitian	81

DAFTAR SINGKATAN

ACR	: <i>American College of Rheumatology</i>
ALP	: Alkaline Phosphatase
ALT	: Alanine aminotransferase
APC	: <i>Antigen presenting cell</i>
AST	: Aspartate aminotransferase
BILAG	: <i>British Isles Lupus Assessment Group Index</i>
BUN	: Blood Urea Nitrogen
CLE	: <i>Cutaneous Lupus Erythematosus</i>
CQ	: Klorokuin
EULAR	: <i>European League Against Rheumatism</i>
GFR	: Glomerular Filtration Rate
GGT	: Gamma Glutamyltransferase
Hb	: Hemoglobin
HCQ	: Hidroksiklorokuin
Ht	: Hematokrit
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
INR	: International Normalized Ratio
IRA	: <i>Indonesian Rheumatoid Association</i>
LDH	: Lactate dehydrogenase
LES	: Lupus Sistemik Eritematosus
LLDAS	: <i>Lupus Low Disease Activity State</i>
KS	: Kortikosteroid
PT	: Prothrombin Time
RBC	: Red blood cell
SELENA	: <i>Safety of Estrogens in Lupus National Assessment</i>
SLEDAI	: <i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>

SLICC	: <i>The Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>
TDM	: <i>Therapeutic Drug Monitoring</i>
Tfh	: T follicular helper
Th	: T helper
TLR	: Toll-like Reseptor
TNF	: Tumor Necrosis Factor
Treg	: T regulator

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Lupus Sistemik Eritematosus (LES) merupakan penyakit autoimun kompleks dengan manifestasi klinis dan prognosis yang beragam.¹ LES paling sering bermanifestasi dan menimbulkan gejala pada ginjal, sistem saraf, persendian, dan kulit. Dalam beberapa dekade terakhir, terjadi kenaikan insiden dan prevalensi LES di semua negara karena proses diagnosis dan data internasional yang lebih baik. Diperkirakan insiden LES global berkisar antara 0,3 hingga 23,2 kasus per 100.000 orang per tahun tergantung dari lokasi geografisnya.² Pada tahun 2017 terdapat sekitar 1.250.000 pasien LES di Indonesia.³ Artikel *Indonesian Rheumatology Association (IRA)* menunjukkan adanya peningkatan kunjungan pasien LES sebesar 30,3 hingga 58% pada tahun 2017.⁴

Manifestasi klinis LES terjadi akibat interaksi predisposisi genetik, lingkungan, imunologi, serta hormonal. Interaksi kompleks faktor faktor tersebut akan memicu hilangnya toleransi imun terhadap *self-antigen*. Hal ini disertai dengan rangsangan sitokin proinflamasi seperti Interferon-1 (IF-1) dan sitokin lainnya sehingga terjadilah proses autoimun. Proses autoimunitas pada LES akan menyebabkan timbulnya kerusakan pada DNA sel sehingga memicu apoptosis sel⁵. Kerusakan sel pada LES dapat menimbulkan beragam gejala klinis seperti, kerusakan ginjal, *butterfly rash*, fotosensitivitas, dan nyeri sendi.²

LES merupakan masalah kesehatan yang penting karena pengobatan dari LES saat ini hanya mampu mengontrol aktivitas penyakit dan mencegah progresivitas penyakit sehingga pasien LES tidak bisa kembali normal.⁶ Pengobatan LES didasari oleh aktivitas penyakit yang dinilai dengan menggunakan *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)* dan dibagi menjadi dua fase yaitu terapi awal dan terapi pemeliharaan. Hal ini bertujuan untuk mencapai kondisi remisi pada pasien LES atau setidaknya mencapai tahapan aktivitas penyakit ringan.⁴ Inisiasi dini pengobatan dengan memaksimalkan penggunaan

imunomodulator (Hidroksiklorokuin dan vitamin D), pemberian glukokortikoid dan pemberian immunosupresan merupakan hal penting dalam tatalaksana LES.¹

Hidroksiklorokuin (HCQ) merupakan basis utama dari terapi jangka panjang pasien LES.⁷ Hingga saat ini manajemen terapi penggunaan HCQ masih cukup kontroversial.⁸ Beberapa studi mengatakan hidroksiklorokuin merupakan satu-satunya obat yang mampu menaikkan *survival rate* pada pasien LES karena efek antiinflamasi HCQ dapat mencegah kerusakan organ dan mencegah terjadinya kekambuhan pada LES⁷. Selain itu, HCQ merupakan obat yang tersedia luas, murah, dan dapat ditoleransi dengan baik pada sebagian besar pasien LES.⁹ Hal ini menyebabkan HCQ direkomendasikan pada semua pasien LES kecuali ada kontraindikasi yang jelas.^{1,4,5} HCQ diperkirakan memiliki peran dalam menghambat produksi autoantibodi yang merupakan ciri khas LES.¹⁰

Hingga saat ini manifestasi klinis dari LES hanya dapat dikendalikan dan untuk mencapai hal tersebut pun cukup sulit karena pasien LES sering kali mengalami kekambuhan, sehingga HCQ saja kurang efektif dalam menangani LES. Hal ini menyebabkan HCQ sering kali diberikan bersama obat lain seperti kortikosteroid dan immunosupresan dalam pengobatan LES. Jenis kombinasi yang paling sering digunakan dalam terapi LES adalah HCQ dengan kortikosteroid, terkadang juga diberikan immunosupresan seperti metroteksat, azatioprin, dan siklofosfamid untuk mencegah terjadinya kerusakan organ pada pasien LES.⁴ Kortikosteroid masih menjadi salah satu obat utama yang diberikan pada SLE.¹¹ Kortikosteroid memiliki efek antiinflamasi dan immunosupresan. Hal ini dapat terjadi dalam 2 jalur mekanisme yang berbeda yaitu jalur genomik dan non-genomik.¹² Meskipun demikian, penggunaan kortikosteroid dalam jangka waktu lama dapat menyebabkan beragam efek samping.¹³ Hal ini menyebabkan perlunya obat kombinasi steroid yang bersifat *steroid sparing agent*, contohnya HCQ dan beberapa jenis immunosupresan, namun HCQ masih menjadi pilihan utama karena tersedia luas dan murah.

Semua obat yang digunakan dalam terapi LES memiliki mekanisme kerja dan efek yang berbeda dalam menurunkan aktivitas penyakit, sehingga beberapa *guideline* seperti IRA menyarankan pasien LES untuk melakukan pemeriksaan

laboratorium rutin setiap 3 bulan untuk memantau aktivitas penyakit. Pemeriksaan ini dapat terdiri dari pemeriksaan hematologi rutin (hemoglobin, hematokrit, leukosit, dan trombosit) dan kimia rutin (fungsi hati dan fungsi ginjal). Indikator hematologi seperti leukopenia dan trombositopenia merupakan salah satu indikator dalam skor SLEDAI.⁴ Review artikel yang ditulis oleh Santacruz *et al.* pada tahun 2022 menyebutkan bahwa leukopenia berkorelasi dengan derajat aktivitas LES.¹⁴ Sementara itu, beberapa obat yang digunakan dalam pengobatan LES dapat menimbulkan efek samping berupa gangguan pada hati yang berhubungan dengan hasil pemeriksaan kimia rutin seperti *aspartate aminotransferase* dan *alanine aminotransferase*.⁴

Meskipun beberapa indikator hematologi rutin berhubungan dengan aktivitas penyakit, hingga saat ini belum ada penelitian yang bertujuan khusus dalam menilai pengaruh terapi kombinasi HCQ terhadap hasil pemeriksaan hematologi rutin. Penelitian yang banyak dilakukan pada HCQ biasanya berkisar antara hubungan HCQ dengan aktivitas penyakit LES. Penelitian terdahulu yang dilakukan secara tidak langsung mencari hubungan nilai hematologi terhadap pemberian HCQ, namun hasil yang didapat cenderung berbeda antar penelitian. Penelitian Wakiya *et al.* tidak menemukan adanya perubahan signifikan pada leukosit dan trombosit pada pasien LES dengan terapi kombinasi HCQ.⁸ Sementara itu, penelitian Huang *et al.* menemukan bahwa pasien dengan kadar HCQ rendah memiliki nilai trombosit yang rendah dengan $p < 0,001$.¹⁵ Hasil yang cenderung sama juga ditemukan pada penelitian Blancet *et al.* dimana pasien yang mendapat HCQ dengan skor SLEDAI tinggi akan memiliki nilai hemoglobin (Hb) dan leukosit yang lebih rendah dengan nilai $p < 0,001$ dan $0,036$.¹⁶

Pemberian terapi kombinasi HCQ secara tidak langsung akan berhubungan dengan hasil pemeriksaan hematologi dan kimia rutin karena turunnyalah aktivitas penyakit. Tidak adanya penelitian yang khusus menilai hubungan tersebut dan berbedanya hasil penelitian terdahulu membuat peneliti tertarik untuk meneliti topik ini. Peneliti bertujuan untuk mencari perbedaan hasil pemeriksaan laboratorium rutin pada pasien LES pada saat baru menerima pengobatan dan 3 bulan setelah diobati. Dengan menemukan perbedaan nilai tersebut peneliti

berharap dapat mengetahui pengaruh terapi kombinasi HCQ terhadap nilai hematologi dan kimia rutin pada pasien LES serta efektivitas pengobatan tersebut terhadap pasien LES.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh terapi kombinasi hidroksiklorokuin terhadap hasil pemeriksaan laboratorium rutin pada pasien Lupus Eritematosus Sistemik (LES)?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan hasil pemeriksaan laboratorium rutin pasien LES saat awal terapi dan sesudah 3 bulan terapi kombinasi hidroksiklorokuin

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi data demografik pasien LES di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang
2. Mengidentifikasi profil hematologi dari pasien LES di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang pada saat awal terapi dan sesudah 3 bulan terapi kombinasi hidroksiklorokuin
3. Mengidentifikasi hasil pemeriksaan fungsi hati pasien LES di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang saat awal terapi dan sesudah 3 bulan terapi kombinasi hidroksiklorokuin
4. Mengidentifikasi hasil pemeriksaan fungsi ginjal pasien LES di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang saat awal terapi dan sesudah 3 bulan terapi kombinasi hidroksiklorokuin

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Hasil penelitian dapat digunakan sebagai acuan data untuk penelitian yang terkait

2. Hasil penelitian dapat digunakan sebagai informasi parameter hematologi, fungsi hati, dan fungsi ginjal pasien LES yang mendapat terapi kombinasi hidroksiklorokuin

1.4.2 Manfaat Kebijakan/Tatalaksana

1. Hasil penelitian diharapkan dapat membantu klinisi dalam menilai efektivitas terapi kombinasi yang diberikan pada pasien LES.
2. Hasil penelitian diharapkan dapat membantu klinisi menentukan rencana pemberian kombinasi hidroksiklorokuin pada pasien LES

1.4.3 Manfaat Subjek/Masyarakat

Hasil penelitian diharapkan dapat membantu pasien LES dalam menilai efektivitas terapi kombinasi hidroksiklorokuin yang dijalani.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lazar S, Kahlenberg JM. Systemic Lupus Erythematosus: New Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Annu Rev Med.* 2023 Jan 27;74:339–52.
2. Accapezzato D, Caccavale R, Paroli MP, Gioia C, Nguyen BL, Spadea L, et al. Advances in the Pathogenesis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 31;24(7):6578.
3. Yuliana M, Wibowo WA. Sistemik Lupus Eritematosus: Laporan Kasus. Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2020;293–307.
4. Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik. Perhimpunan Rheumatologi Indonesia [Internet]. 2019 [cited 2024 May 8]; Available from: <https://reumatologi.or.id/diagnosis-dan-pengelolaan-lupus-eritematosus-sistemik/>
5. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun.* 2019 Jan;96:1–13.
6. Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomol.* 2021 Jun 22;11(7):928.
7. Petri M. Drug Monitoring in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Opin Pharmacol.* 2022 Jun;64:102225.
8. Wakiya R, Kameda T, Nakashima S, Shimada H, Fahmy Mansour MM, Kato M, et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine Therapy for Systemic Lupus Erythematosus Patients Depend on Administration Dose. *Intern Med.* 2020 Sep 1;59(17):2105–12.
9. Dima A, Jurcut C, Chasset F, Felten R, Arnaud L. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: overview of current knowledge. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X211073001.
10. Ponticelli C, Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Mar;16(3):411–9.
11. Frodlund M, Jönsen A, Remkus L, Telg G, Söderdahl F, Leonard D. Glucocorticoid treatment in SLE is associated with infections, comorbidities and mortality—a national cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2023 Jul 13;63(4):1104–12.
12. Porta S, Danza A, Arias Saavedra M, Carlomagno A, Goizueta MC, Vivero F, et al. Glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus. Ten Questions and Some Issues. *J Clin Med.* 2020 Aug 21;9(9):2709.
13. Yasir M, Goyal A, Sonthalia S. Corticosteroid Adverse Effects. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/>

14. Santacruz JC, Mantilla MJ, Rueda I, Pulido S, Rodriguez-Salas G, Londono J. A Practical Perspective of the Hematologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus*. 2022 Mar;14(3):e22938.
15. Huang X, Shu Q, Luo X, Ge W, Xie H, Zhou Y. Analysis of Factors Influencing Whole Blood Hydroxychloroquine Concentration in Patients with Systemic Lupus Erythematosus in China. *Rheumatol Ther*. 2023 Sep 27;10(6):1597–607.
16. Blanchet B, Jallouli M, Allard M, Ghillani-Dalbin P, Galicier L, Aumaître O, et al. Hydroxychloroquine levels in patients with systemic lupus erythematosus: whole blood is preferable but serum levels also detect non-adherence. *Arthritis Res Ther*. 2020;22:223.
17. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Sep;17(9):515–32.
18. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Apr 13]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/>
19. Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, Khan OS, Babar M, Hashim T, et al. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management. *Cureus*. 14(10):e30330.
20. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD. Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Maedica (Bucur)*. 2011 Oct;6(4):330–6.
21. Musa R, Brent LH, Qurie A. Lupus Nephritis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499817/>
22. Aringer M, Costenbader KH, Daikh DI, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep;71(9):1400–12.
23. Mikdashi J, Nived O. Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research. *Arthritis Res Ther*. 2015 Jul 20;17(1):183.
24. Thanou A, Jupe E, Purushothaman M, Niewold TB, Munroe ME. Clinical Disease Activity and Flare in SLE: Current Concepts and Novel Biomarkers. *J Autoimmun*. 2021 May;119:102615.
25. McKeon KP, Jiang SH. Treatment of systemic lupus erythematosus. *Aust Prescr*. 2020 Jun;43(3):85–90.
26. Pan M, Jin R, Dai Y, Gao B, Liu Y, Peng X, et al. The presumable effects of hydroxychloroquine and its metabolites in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol*. 2024 Jan 5;126:111269.

27. Arnaud L, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: trends over time and major contributors. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 5;59(Suppl5):v29–38.
28. Bansal P, Goyal A, Cusick A, Lahan S, Dhaliwal HS, Bhyan P, et al. Hydroxychloroquine: a comprehensive review and its controversial role in coronavirus disease 2019. *Ann Med*. 2021 Dec;53(1):117–34.
29. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Mar;16(3):155–66.
30. Niemann B, Puleo A, Stout C, Markel J, Boone BA. Biologic Functions of Hydroxychloroquine in Disease: From COVID-19 to Cancer. *Pharmaceutics*. 2022 Nov 22;14(12):2551.
31. Trefond L, Lhote R, Mathian A, de Chambrun MP, Pha M, Hie M, et al. Identification of new risk factors for hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy in systemic lupus erythematosus patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2024 Feb 12;66:152417.
32. Chasset F, Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Zahr N, Bessis D, Francès C. The effect of increasing the dose of hydroxychloroquine (HCQ) in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus (CLE): An open-label prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Apr;74(4):693-699.e3.
33. Mok CC, Penn HJ, Chan KL, Tse SM, Langman LJ, Jannetto PJ. Hydroxychloroquine Serum Concentrations and Flares of Systemic Lupus Erythematosus: A Longitudinal Cohort Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Sep;68(9):1295–302.
34. Hodgens A, Sharman T. Corticosteroids. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 21]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554612/>
35. Seo IH, Lee YJ. Usefulness of Complete Blood Count (CBC) to Assess Cardiovascular and Metabolic Diseases in Clinical Settings: A Comprehensive Literature Review. *Biomedicines*. 2022 Oct 25;10(11):2697.
36. Lala V, Zubair M, Minter DA. Liver Function Tests. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482489/>
37. Kasarala G, Tillmann HL. Standard liver tests. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2016 Jul;8(1):13–8.
38. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018 Jan;67(1):6–19.

39. Kalas MA, Chavez L, Leon M, Taweeseedt PT, Surani S. Abnormal liver enzymes: A review for clinicians. *World J Hepatol.* 2021 Nov 27;13(11):1688–98.
40. Gounden V, Bhatt H, Jialal I. Renal Function Tests. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507821/>
41. Krishnamurthy H, Yang Y, Song Q, Krishna K, Jayaraman V, Wang T, et al. Evaluation of renal markers in systemic autoimmune diseases. *PLoS One.* 2023;18(6):e0278441.
42. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000078.
43. Cunha C, Alexander S, Ashby D, Lee J, Chusney G, Cairns TD, et al. Hydroxychloroquine blood concentration in lupus nephritis: a determinant of disease outcome? *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Sep 1;33(9):1604–10.
44. Aouhab Z, Hong H, Felicelli C, Tarplin S, Ostrowski RA. Outcomes of Systemic Lupus Erythematosus in Patients who Discontinue Hydroxychloroquine. *ACR Open Rheumatol.* 2019 Oct 18;1(9):593–9.
45. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 8]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/>
46. Dahlan MS. Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan. 3rd ed. Jakarta: Salemba Medika; 2010. (Evidence Based Medicine).
47. An N, Yang C, Wu HL, Guo Y, Huang XJ, Huang TS, et al. Hydroxychloroquine administration exacerbates acute kidney injury complicated by lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 2022 Jan 3;24:6.
48. Hammond ER, Desta B, Near AM, Wang X, Jiang M. Frequency, severity and costs of flares increase with disease severity in newly diagnosed systemic lupus erythematosus: a real-world cohort study, United States, 2004–2015. *Lupus Sci Med.* 2021 Sep 23;8(1):e000504.
49. Steyn HS. Non-Parametric Tests With Effect Sizes. North-West University. 2020;42.
50. Ibrahim SH. Cohen’s criteria for interpreting practical significance indicators: A critical study. *Cypriot Journal of Educational Sciences.* 2020;15(2):246–58.
51. An Y, Zhang H, Liu Z. Individualizing Therapy in Lupus Nephritis. *Kidney Int Rep.* 2019 Aug 20;4(10):1366.
52. Katarzyna PB, Wiktor S, Ewa D, Piotr L. Current treatment of systemic lupus erythematosus: a clinician’s perspective. *Rheumatol Int.* 2023 Aug;43(8):1395–407.

53. Alamilla-Sanchez ME, Alcala-Salgado MA, Alonso-Bello CD, Fonseca-Gonzalez GT. Mechanism of Action and Efficacy of Immunosuppressors in Lupus Nephritis. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2021 Dec 11;14:441.
54. He J, Li Z. Dilemma of immunosuppression and infection risk in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2023 Mar 29;62(Suppl 1):i22.