

**SKRIPSI**

**PERBEDAAN *ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT*  
SEBELUM DAN SESUDAH PEMBERIAN TERAPI  
SIKLOFOSFAMID PADA PASIEN LUPUS  
ERITEMATOSUS SISTEMIK ANAK**



**SITI NURUL PERMATA  
04011382126244**

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

## **SKRIPSI**

# **PERBEDAAN *ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT* SEBELUM DAN SESUDAH PEMBERIAN TERAPI SIKLOFOSFAMID PADA PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK ANAK**

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



**SITI NURUL PERMATA  
04011382126244**

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

**HALAMAN PENGESAHAN**

**PERBEDAAN *ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT*  
SEBELUM DAN SESUDAH PEMBERIAN TERAPI  
SIKLOFOSFAMID PADA PASIEN LUPUS  
ERITEMATOSUS SISTEMIK ANAK**

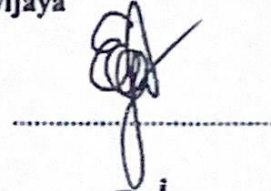
**LAPORAN AKHIR SKRIPSI**

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

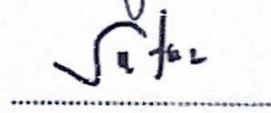
Oleh :  
**Siti Nurul Permata**  
**04011382126244**

Palembang, 06 Desember 2024  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

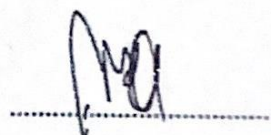
Pembimbing I  
**dr. Edy Noverly, Sp.A(K), M.Kes**  
NIP. 198303052009031001




Pembimbing II  
**dr. Soilia Fertilita, M.Imun**  
NIP. 198203142015041002



Penguji I  
**dr. R.A. Myrna Alia, SP.A(K), M.Kes**  
NIP. 198007152010122001



Penguji II  
**Dr. dr. Desi Oktariana, M.Biomed**  
NIP. 198509272010122006



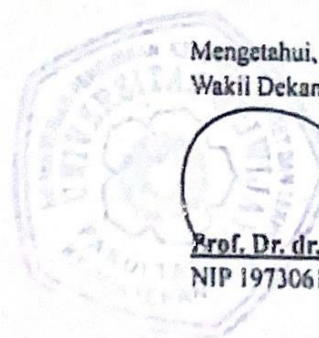
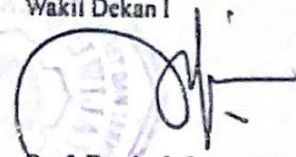
Koordinator Program Studi  
Pendidikan Dokter

**Dr. dr. Suellawati, M.Kes**  
NIP 197802272010122001



Mengetahui,  
Wakil Dekan I

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



## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Perbedaan *Absolute Lymphocyte Count* Sebelum dan Sesudah Pemberian Terapi Siklofosfamid pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik Anak” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 06 Desember 2024.

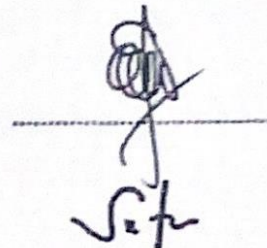
Palembang, 06 Desember 2024

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa laporan akhir skripsi

Pembimbing I

dr. Edy Noverly, Sp.A(K), M.Kes

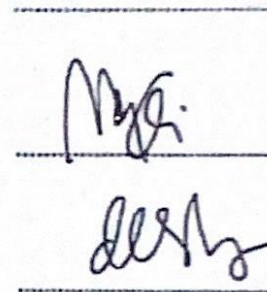
NIP. 198303052009031001



Pembimbing II

dr. Sollia Fertilita, M.Imun

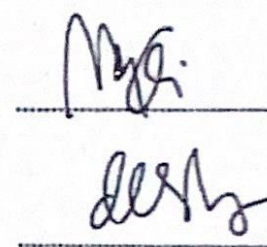
NIP. 198203142015041002



Penguji I

dr. R.A. Myrna Alia, SP.A(K), M.Kes

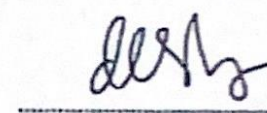
NIP. 198007152010122001



Penguji II

Dr. dr. Desi Oktariana, M.Biomed

NIP. 198509272010122006

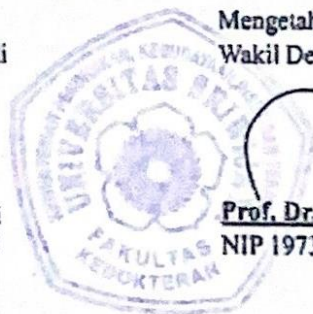


Koordinator Program Studi  
Pendidikan Dokter

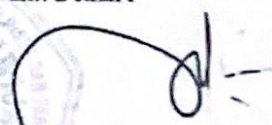


Dr. dr. Susllawati, M.Kes

NIP 197802272010122001



Mengetahui,  
Wakil Dekan I



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

NIP 197306131999031001

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Siti Nurul Permata

NIM : 04011382126244

Judul : Perbedaan *Absolute Lymphocyte Count* Sebelum dan Sesudah Pemberian Terapi Siklofosfamid pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik Anak.

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, 06 Desember 2024



Siti Nurul Permata

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Siti Nurul Permata

NIM : 04011382126244

Judul : Perbedaan *Absolute Lymphocyte Count* Sebelum dan Sesudah Pemberian Terapi Siklofosfamid pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik Anak.

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 menempatkan pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Coresponding Author*).

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

Palembang, 06 Desember 2024



Siti Nurul Permata

## ABSTRAK

### PERBEDAAN *ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT* SEBELUM DAN SESUDAH PEMBERIAN TERAPI SIKLOFOSFAMID PADA PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK ANAK

(Siti Nurul Permata, 06 Desember 2024, 59 Halaman)  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Latar Belakang:** Lupus Eritematosus Sistemik (LES) adalah suatu kondisi autoimun yang memengaruhi banyak organ dalam tubuh, seringkali mengalami periode remisi maupun kambuh. Salah satu terapi yang diberikan adalah siklofosfamid. Akan tetapi, beberapa penelitian menunjukkan siklofosfamid memiliki efek samping limfopenia.

**Metode:** Desain penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Data diperoleh dari rekam medik pasien LES anak yang diberikan terapi siklofosfamid di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari 2020-Oktober 2024. Sampel penelitian ini berjumlah 50 orang. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *total sampling*. Data diolah menggunakan SPSS versi 27 kemudian dianalisis menggunakan uji *Wilcoxon*.

**Hasil:** Pada penelitian ini terdapat 50 sampel penelitian. Perempuan lebih dominan dibandingkan laki-laki dengan jumlah sampel perempuan sebanyak 44. Usia pasien berkisar antara 6 – 17 tahun dengan rata-rata  $13.4 \pm 2.807$ . Rata-rata ALC sebelum terapi  $1.557,54 \text{ sel/mm}^3$  dan sesudah terapi  $1.347,58 \text{ sel/mm}^3$ . Terdapat peningkatan jumlah pasien limfopenia akibat pemberian siklofosfamid dan terdapat penurunan rerata ALC sebelum dan sesudah terapi selama tiga bulan pemantauan, tetapi secara statistik tidak bermakna.

**Kesimpulan:** Tidak terdapat perbedaan ALC yang bermakna namun terdapat penurunan pada median ALC sebelum dan sesudah pemberian terapi siklofosfamid selama tiga bulan pada pasien LES Anak di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari 2020 – Oktober 2024.

**Kata Kunci:** *Absolute Lymphocyte Count* (ALC), Anak, Lupus Eritematosus Sistemik (LES), Siklofosfamid.

## ABSTRACT

### DIFFERENCES IN ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT BEFORE AND AFTER CYCLOPHOSPHAMIDE THERAPY IN PEDIATRIC SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

(Siti Nurul Permata, 06 December 2024, 59 Pages)  
Faculty of Medicine, Sriwijaya University

**Background:** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune condition that affects multiple organs and often induced periods of remission and relapse. One of the therapies used is cyclophosphamide. However, previous studies have shown that cyclophosphamide has side effects, including lymphopenia.

**Methods:** This study is an analytic observational study with a cross-sectional study design. Data were taken from the medical record of pediatric SLE patients who received cyclophosphamide therapy at Dr. Mohammad Hoesin General Hospital Palembang, from January 2020 to October 2024. The sample for this study consisted of 50 samples. Sampling was taken using the total sampling method. The data were processed using SPSS 27 version and analyzed with Wilcoxon test.

**Results:** In this study, there were 50 research samples. Female patients dominated the sample, with 44 participants being female. The age range of patients was between 6 and 17 years old, with a mean age of  $13.4 \pm 2.807$  years. The mean Absolute Lymphocyte Count (ALC) before therapy was  $1,557.54 \text{ cells/mm}^3$  and after therapy, it was  $1,347.58 \text{ cells/mm}^3$ . There was an increase in the number of patients with lymphopenia due to cyclophosphamide administration, and a decrease in the mean Absolute Lymphocyte Count (ALC) before and after therapy during the three-months observation period, but it was not statistically significant.

**Conclusion:** There was no significant difference in ALC; however, a decrease in the median ALC was observed before and after three months of cyclophosphamide therapy in pediatric SLE patients at Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang, during the period of January 2020 to October 2024.

**Keywords:** Absolute Lymphocyte Count (ALC), Children, Cyclophosphamide, Systemic Lupus Erythematosus.



## RINGKASAN

### PERBEDAAN *ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT* SEBELUM DAN SESUDAH PEMBERIAN TERAPI SIKLOFOSFAMID PADA PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK ANAK

Karya Tulis Ilmiah berupa Skripsi, 06 Desember 2024

Siti Nurul Permata; Dibimbing oleh dr. Edy Noverly, Sp.A(K), M.Kes dan dr. Soilia Fertilita, M.Imun.

Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.

xviii + 59 halaman, 5 tabel, 7 gambar, 6 lampiran.

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan suatu penyakit autoimun yang bersifat multisistemik kronik, seringkali mengalami periode remisi maupun *relaps* yang mengenai jaringan ikat. Salah satu terapi yang diberikan pada anak penderita LES adalah siklofosfamid. Siklofosfamid adalah obat golongan immunosupresan yang digunakan untuk menekan aktivitas penyakit LES. Akan tetapi, beberapa penelitian menunjukkan siklofosfamid memiliki berbagai efek samping, salah satunya limfopenia. Desain penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Data diperoleh dari 50 sampel rekam medik pasien LES anak yang diberikan terapi siklofosfamid di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari 2020-Oktober 2024. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *total sampling*. Data diolah menggunakan SPSS versi 27 kemudian dianalisis menggunakan uji *Wilcoxon*. Pada penelitian ini, didapatkan hasil bahwa perempuan lebih dominan dibandingkan laki-laki yaitu sebanyak 44 sampel. Kisaran usia pasien berkisar antara 6 – 17 tahun dengan rata-rata  $13.4 \pm 2.807$ . Rata-rata ALC sebelum terapi  $1.557,54 \text{ sel/mm}^3$  dan sesudah terapi  $1.347,58 \text{ sel/mm}^3$ . Tidak terdapat perbedaan ALC yang bermakna antara sebelum dan sesudah terapi akan tetapi terjadi peningkatan pada jumlah pasien yang mengalami limfopenia akibat terapi dan terjadi penurunan median ALC sebelum dan sesudah terapi selama tiga bulan pemantauan.

**Kata Kunci:** *Absolute Lymphocyte Count* (ALC), Anak, Lupus Eritematosus Sistemik Anak, Siklofosfamid.

Kepustakaan: 50

## SUMMARY

### DIFFERENCES IN ABSOLUTE LYMPHOCYTE COUNT BEFORE AND AFTER CYCLOPHOSPHAMIDE THERAPY IN PEDIATRIC SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

Scientific writing in the form of thesis, 06 December 2024

Siti Nurul Permata, Supervised by dr. Edy Noverly, Sp.A(K), M.Kes and dr. Soilia Fertilita, M.Imun.

Medical Science Department, Faculty of Medicine, Sriwijaya University.

xviii + 59 pages, 5 tables, 7 pictures, 6 attachments.

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic multisystem autoimmune disease that frequently undergoes periods of remission and relaps, affecting connective tissues. One of the therapies used is cyclophosphamide. Cyclophosphamide is an immunosuppressive drug used to suppress SLE activity.

However, previous studies have shown that cyclophosphamide has various side effects, including lymphopenia. This study is an analytic observational study with a cross sectional study design. Data were obtained from 50 medical records of pediatric SLE patients who received cyclophosphamide therapy at Dr. Mohammad Hoesin General Hospital Palembang, from January 2020 to October 2024. Sampling was taken using the total sampling method. The data were processed using SPSS 27 version and analyzed with wilcoxon test. In this study, the result showed that female patients dominated the sample, comprising 44 samples. The age range of patients was between 6 – 17 years old, with a mean age of  $13.4 \pm 2.807$  years. The mean Absolute Lymphocyte Count (ALC) before therapy was 1,557.54 cells/mm<sup>3</sup>, and after therapy, it was 1,347.58 cells/mm<sup>3</sup>. There was no significant difference in Absolute Lymphocyte Count (ALC) between before and after therapy. However, there was an increase in the number of patients experiencing lymphopenia due to the therapy and a decrease in the median ALC during the three-month monitoring period before and after therapy.

**Keywords:** Absolute Lymphocyte Count (ALC), Children, Cyclophosphamide, Systemic Lupus Erythematosus.

Citations: 50

## KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah SWT, karena atas berkat rahmat dan hidayah-Nya telah memberikan nikmat kesehatan, kelancaran, dan kemudahan sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi saya yang berjudul “Perbedaan *Absolute Lymphocyte Count* Sebelum dan Sesudah Pemberian Terapi Siklofosamid pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik Anak”. Pada penyusunan penelitian ini terdapat berbagai kendala yang dihadapi, tetapi dengan arahan dan bimbingan dari berbagai pihak, skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih yang mendalam dan sebesar-besarnya kepada:

1. Orang tua saya, Papa Iskandar Harun, S.H., M.H. dan Mama Apriyani, S.H., M.Kn. Adik saya, Siti Nurul Intan dan Muhammad Farid Nur Hakim, yang selalu memberikan doa dan dukungan penuh kepada saya.
2. dr. Edy Noverly, Sp.A(K), M.Kes dan dr. Soilia Fertilita, M.Imun selaku dosen pembimbing I dan II yang senantiasa memberikan arahan dan bimbingannya kepada saya dalam pengerjaan skripsi ini.
3. dr. R.A. Myrna Alia, Sp.A(K), M.Kes dan Dr. dr. Desi Oktariana, M.Biomed selaku dosen penguji I dan II yang juga senantiasa memberikan arahan dan bimbingannya kepada saya.
4. Teman-teman saya Cani, Anggun, Mira, Aufa, Nada, Icha, dan Fakhri yang selalu membantu dan memberi semangat dikala perkuliahan.

Saya selaku penulis skripsi ini menyadari bahwasanya masih banyak terdapat kesalahan dan kekurangan. Oleh sebab itu, saya mengharapkan adanya kritik dan saran untuk perkembangan yang lebih baik. Saya harap penelitian ini dapat memberikan manfaat di kemudian hari.

Palembang, 06 Desember 2024



Siti Nurul Permata

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b> .....	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN INTERGRITAS</b> .....	<b>v</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI</b> .....	<b>vi</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>viii</b>
<b>RINGKASAN</b> .....	<b>ix</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>x</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>xii</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>xii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xviii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>xviii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum .....	4
1.3.2 Tujuan Khusus .....	4
1.4 Hipotesis .....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1 Manfaat Teoritis.....	4
1.5.2 Manfaat Praktis .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
2.1 Lupus Eritematosus Sistemik .....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Etiologi dan Faktor Risiko .....	6
2.1.3 Patogenesis.....	7
2.1.4 Epidemiologi dan demografi .....	8
2.1.5 Manifestasi Klinis .....	9
2.1.6 Diagnosis .....	10

2.1.7 Tatalaksana .....	12
2.1.8 Mekanisme Limfopenia pada Lupus Eritematosus Sistemik.....	14
2.2 <i>Absolute Lymphocyte Count</i> (ALC) .....	17
2.2.1 Cara menghitung ALC.....	17
2.3 Siklofosfamid .....	17
2.3.1 Definisi.....	17
2.3.2 Farmakodinamik .....	17
2.3.3 Farmakokinetik .....	18
2.3.4 Dosis .....	18
2.3.5 Prosedur Pemberian Siklofosfamid Menurut Protokol NIH <sup>14</sup> .....	19
2.3.6 Prosedur Pemberian Siklofosfamid Menurut Protokol EUROLUPUS <sup>14</sup> .....	20
2.3.7 Efek Samping Obat.....	21
2.3.8 Indikasi.....	22
2.3.9 Kontraindikasi.....	23
2.3.10 Mekanisme limfopenia akibat siklofosfamid.....	23
2.4 Kerangka Teori.....	25
2.5 Kerangka Konsep.....	26
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>27</b>
3.1 Jenis Penelitian .....	27
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	27
3.3 Populasi dan Sampel .....	27
3.3.1 Populasi.....	27
3.3.2 Sampel.....	27
3.3.2.1 Besar Sampel.....	27
3.3.2.2 Cara Pengambilan Sampel.....	27
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	28
3.5 Variabel Penelitian .....	29
3.5.1 Variabel Independen .....	29
3.5.2 Variabel dependen.....	29
3.6 Definisi Operasional.....	30
3.7 Cara Pengumpulan Data.....	32
3.8 Cara Pengolahan dan Analisis Data .....	32

3.8.1	Analisis Univariat.....	32
3.8.2	Analisis Bivariat.....	32
3.9	Alur Kerja Penelitian.....	33
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>34</b>
4.1	Hasil.....	34
4.1.1	Analisis Univariat.....	35
4.1.2	Analisis Bivariat.....	35
4.2	Pembahasan .....	38
4.3	Keterbatasan Penelitian .....	41
<b>BAB V</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>41</b>
	<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>44</b>
	<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>50</b>
	<b>BIODATA .....</b>	<b>59</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Kriteria Klasifikasi LES EULAR/ACR 2019 .....	11
3.1 Definisi Operasional.....	30
4.1 Distribusi frekuensi berdasarkan karakteristik sampel .....	35
4.2 Uji Normalitas <i>Kolmogorov-Smirnov</i> .....	36
4.3 Hasil uji beda dengan uji <i>Wilcoxon</i> ALC sebelum dan sesudah terapi siklofosfamid.....	37

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Patogenesis LES.....	7
2.2 Mekanisme limfopenia pada LES .....	16
2.3 Mekanisme limfopenia akibat siklofosamid .....	24
2.4 Kerangka Teori.....	25
2.5 Kerangka Konsep.....	26
3.1 Alur Kerja Penelitian.....	33
4.1 Alur Kerja Penelitian.....	35



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Lembar Konsultasi Skripsi.....	50
2. Lembar Sertifikat Etik Penelitian.....	51
3. Surat Izin Penelitian .....	52
4. Surat Selesai Penelitian .....	54
5. Hasil Pemeriksaan Plagiarisme.....	55
6. Hasil Pengolahan Data SPSS.....	56

## DAFTAR SINGKATAN

ACR	: <i>The American College of Rheumatology</i>
ALC	: <i>Absolute Lymphocyte Count</i>
ANA	: <i>Antinuclear Antibodies</i>
Anti-dsDNA	: <i>Anti-double-stranded DNA</i>
Anti-Sm	: <i>Anti-Smith</i>
Anti-Ro	: <i>Antibodi anti- Sjögren-syndrome-related antigen A</i>
Anti-La	: <i>Anti-Sjögren-syndrome-related antigen B</i>
Anti-CD20	: <i>Antibodi monoklonal anti-CD20</i>
APC	: <i>Antigen-presenting cell</i>
C3	: <i>Complement Component 3</i>
C4	: <i>Complement Component 4</i>
CD4+	: <i>Cluster of differentiation 4</i>
CD25+	: <i>Cluster of Differentiation 25 positif</i>
CH50	: <i>50% Haemolytic Complement</i>
CYP450	: <i>Cytochrome P450</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
HCQ	: <i>Hidroksiklorokuin</i>
IFN- $\alpha$	: <i>Interferon <math>\alpha</math></i>
IgG	: <i>Immunoglobulin G</i>
IgM	: <i>Immunoglobulin M</i>
IL-17	: <i>Interleukin-17</i>
ISK	: <i>Infeksi Saluran Kemih</i>
LES	: <i>Lupus Eritematosus Sistemik</i>
MCH	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MMF	: <i>Mycophenolate mofetil</i>
SLICC	: <i>The Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>
Treg	: <i>Sel T-Regulasi</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun yang bersifat multisistemik kronis diselingi periode remisi dan kambuh yang mengenai jaringan ikat.<sup>1,2,3,4</sup> Manifestasi klinis pada kondisi LES dapat muncul secara mendadak ataupun bertahap melibatkan kulit, sendi, ginjal, dan membran serosa.<sup>1,5,6</sup>

Prevalensi kejadian LES di dunia sangat bervariasi sesuai dengan demografi, populasi, keadaan sosial dan ekonomi, dan etnis tertentu.<sup>7</sup> Kejadian Lupus Eritematosus Sistemik ini didominasi oleh perempuan.<sup>1</sup> Jumlah kasus LES di dunia diperkirakan sekitar 43,7 per 100.000 orang, atau sekitar 3,41 juta orang secara keseluruhan.<sup>8</sup> Keturunan Afrika, suku India Amerika, dan suku asli Alaska (kulit hitam) memiliki prognosis yang lebih buruk, manifestasi klinis lebih parah, dan angka kematian yang lebih tinggi dibandingkan keturunan Kaukasus (ras kulit putih) meskipun masih dalam lingkup yang sama.<sup>7</sup> Anak-anak dan remaja menyumbang sekitar 15–20% dari total penderita LES.<sup>1,9</sup> Perbandingan angka kejadian LES antara anak perempuan dan anak laki-laki sebesar 5:1. Anak-anak didiagnosis LES pada kisaran usia 11 – 13 tahun di populasi Asia Tenggara dengan usia puncak rata-rata 13 tahun. Usia rata-rata LES di Negara Thailand dan Malaysia terjadi pada usia lebih muda dibandingkan pada negara Asia Tenggara lainnya, yaitu di Thailand 9,7 tahun dan Malaysia 10,8 tahun.<sup>1</sup> Data mengenai prevalensi kejadian LES pada anak di Indonesia masih belum mencakup keseluruhan wilayah Indonesia sehingga belum dapat diketahui secara pasti. Jumlah pasien LES di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainal Abidin Banda Aceh pada tahun 2021 – 2022 dilaporkan meningkat dari tahun sebelumnya. Sebanyak 10 – 20 kasus per 100.000 insiden LES anak memiliki rata-rata usia di atas usia 10 tahun.<sup>10</sup>

Tingkat keparahan LES pada anak lebih tinggi dibandingkan dengan dewasa.<sup>1,11,12</sup> Hal tersebut dapat dilihat dari gangguan pada organ yang terkena lebih berat, keterlibatan organ seperti ginjal atau sistem saraf pusat, keganasan penyakit

yang lebih tinggi, morbiditas tinggi, dan mortalitas yang lebih besar.<sup>1,10</sup> LES yang terjadi pada anak terjadi akut dan agresif memengaruhi organ penting dalam tubuh, misalnya ginjal, otak, dan sistem peredaran darah.<sup>11</sup> Penegakan diagnosis LES dapat menggunakan beberapa kriteria standar yaitu ACR 1997 (*The American College of Rheumatology*), SLICC 2012 (*The Systemic Lupus International Collaborating Clinics*), dan EULAR/ACR 2019 (*European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology*).<sup>13</sup> Sebuah penelitian kohort dari sebuah pusat kesehatan di Korea Selatan yang melibatkan 133 anak dan 979 dewasa dengan LES selama 14 tahun menunjukkan hasil bahwa anak dengan LES memiliki lebih banyak kriteria yang memenuhi standar ACR dengan tingkat aktivitas penyakit yang lebih tinggi dibanding dewasa. Tingkat mortalitas LES pada anak pun jauh lebih tinggi yaitu sebesar 18,8 dibandingkan dengan dewasa yaitu hanya sekitar 2,9.<sup>14</sup> Faktor-faktor inilah yang menyebabkan terapi pada LES anak lebih agresif dibandingkan terapi LES dewasa.<sup>1,12</sup>

Penurunan jumlah leukosit atau leukopenia dan limfopenia sering muncul sebagai manifestasi klinis pada Lupus Eritematosus Sistemik anak meskipun mekanismenya belum sepenuhnya dipahami. Sekitar 2/3 pasien LES menunjukkan limfopenia pada saat diagnosis awal dan lebih dari 90% pasien mengalaminya selama perjalanan penyakit.<sup>15,16</sup> Kondisi menurunnya jumlah leukosit dan limfosit tersebut disebabkan oleh penyakit itu sendiri, tetapi dapat juga diakibatkan oleh penggunaan obat imunosupresan yang digunakan sebagai pilihan terapi.<sup>15</sup> Siklofosfamid merupakan salah satu pilihan obat imunosupresan yang diberikan sebagai tatalaksana pasien LES anak.<sup>14</sup> Penggunaan siklofosfamid bertujuan untuk mengurangi aktivitas inflamasi dan menekan aktivitas penyakit.<sup>4,14</sup> Akan tetapi, siklofosfamid tidak selalu mampu diterima tubuh dengan baik oleh pasien, bahkan terkadang menyebabkan efek samping pada beberapa pasien.<sup>17</sup> Beberapa efek samping siklofosfamid antara lain rentan terkena infeksi, gangguan reproduksi, toksisitas kandung kemih, karsinogenik, dan mielosupresi.<sup>2</sup> Mielosupresi adalah kondisi dimana sumsum tulang mengalami penekanan sehingga menyebabkan penurunan produksi sel darah, termasuk leukosit, eritrosit, dan trombosit. Kondisi penurunan jumlah leukosit tersebut terjadi sementara dan menurun drastis dalam 7

– 14 hari namun akan pulih kembali dalam waktu 3 – 4 minggu.<sup>2</sup> Pengobatan LES dengan siklofosfamid menimbulkan tantangan karena dapat menjadi penyebab terjadinya limfopenia. Limfopenia yang diinduksi oleh siklofosfamid dapat melemahkan pertahanan tubuh terhadap infeksi dan juga berpotensi mengganggu keseimbangan sistem imun, yang bisa memicu *flare* akut.<sup>18</sup> *Flare* akut mengacu pada kambuhnya gejala secara tiba-tiba dan intens, contohnya kelelahan ekstrem, nyeri sendi dan pembengkakan, ruam kulit, dan demam. Risiko terjadinya infeksi dan kekhawatiran akan toksisitas yang terakumulasi tersebut menjadi pertimbangan penting untuk memulai pengobatan dengan siklofosfamid. Maka dari itu, penting untuk mempertimbangkan efek samping tersebut dalam terapi dan manajemen penyakit.<sup>18,19</sup>

*Absolute Lymphocyte Count* adalah salah satu penanda hematologi yang biasanya digunakan untuk memonitor aktivitas penyakit dan efek dari terapi siklofosfamid.<sup>20</sup> Beberapa literatur menyebutkan bahwa diduga siklofosfamid dapat menyebabkan gangguan limfosit pada LES, tetapi penelitian pada pasien LES khususnya pada anak sejauh ini masih sangat jarang. Selain itu, jika terjadinya limfopenia akibat pemberian siklofosfamid merupakan prediktor buruk karena menyebabkan pasien rentan terkena infeksi, maka perlu dipertimbangkan pemberian antibiotik profilaksis untuk memberikan perlindungan pada pasien yang mendapat siklofosfamid. Hal tersebut menjadi pertimbangan untuk manfaat klinis yang didapat nanti apabila hasil penelitian ini bermakna. Pengaruh pemberian terapi siklofosfamid dengan ALC pada pasien LES anak di Indonesia khususnya di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang saat ini belum terdapat data yang dipublikasi sehingga penelitian ini dilakukan untuk melihat perbedaan ALC sebelum dan sesudah pemberian terapi siklofosfamid pada LES anak di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan *Absolute Lymphocyte Count* sebelum dan sesudah pemberian terapi siklofosfamid pada pasien Lupus Eritematosus Sistemik anak di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan *Absolute Lymphocyte Count* sebelum dan sesudah pemberian terapi siklofosfamid pada pasien Lupus Eritematosus Sistemik anak di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengidentifikasi karakteristik sosiodemografi berupa usia, jenis kelamin, dan status gizi pasien LES anak.
2. Mengetahui *Absolute Lymphocyte Count* pasien Lupus Eritematosus Sistemik anak sebelum pemberian siklofosfamid di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengetahui *Absolute Lymphocyte Count* pasien Lupus Eritematosus Sistemik anak setelah pemberian siklofosfamid di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
4. Mengetahui perbedaan *Absolute Lymphocyte Count* sebelum dan setelah pemberian terapi siklofosfamid.

### **1.4 Hipotesis**

Terdapat penurunan signifikan antara *Absolute Lymphocyte Count* sebelum dan sesudah pemberian terapi siklofosfamid pada pasien Lupus Eritematosus Sistemik anak.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

#### **1.5.1 Manfaat Teoritis**

Menjadi bahan literatur, sumber informasi, dan dasar penelitian lebih lanjut mengenai perbedaan rerata *Absolute Lymphocyte Count* sebelum dan sesudah terapi siklofosfamid pada pasien Lupus Eritematosus Sistemik anak.

### **1.5.2 Manfaat Praktis**

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai referensi bagi penelitian lebih lanjut mengenai Lupus Eritematosus Sistemik pada anak di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Tang SP, Lim SC, Arkachaisri T. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: Southeast Asian perspectives. *J Clin Med*. 2021;10(4):1–9.
2. Quan XY, Chen HT, Liang SQ, Yang C, Yao CW, Xu YZ, et al. Revisited Cyclophosphamide in the treatment of lupus nephritis. *Biomed Research International*. 2022; 2022(1):5–6.
3. Wati KDK, Wijaya FA, Nilawati GAP, Sutawan IB, Mahakrishna BN. Perbaikan urinalisis setelah 3 bulan siklofosfamid pada pasien pediatri dengan lupus eritematosus sistemik. 2023;54(1):23–27.
4. Cheng H, Zhang XY, Yang HD, Yu Z, Yan CL, Gao C. et al. Efficacy and safety of belimumab/low-dose cyclophosphamide therapy in moderate-to-severe systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2022;13(August):1–11.
5. Newman WA. *Kamus Saku Kedokteran Dorland Edisi 31*. EGC Medical Publisher. 2020.
6. Li S, Xue Y, Kuang W, Sun B, Liu H, Deng J, et al. Clinical characteristics of 1020 childhood-onset systemic lupus erythematosus: data from a health centre in China. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;41:747–752.
7. Fatoye F, Gebrye T, Mbada C. Global and regional prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in low-and-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2022;42(12):2097–2107.
8. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(3):351–356.
9. Pan L, Liu J, Liu C, Guo L, Punaro M, Yang S. Childhood-onset systemic



- lupus erythematosus: characteristics and the prospect of glucocorticoid pulse therapy. *Front Immunol.* 2023;14(August):1–11.
10. Safri M, Roziana R, Salawati L, Liansyah TM, Putri RK. Hubungan Lama Sakit dengan Kualitas Hidup pada Anak Lupus Eritematosus Sistemik di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. *Sari Pediatr.* 2023;25(3):147.
  11. Qiu S, Zhang H, Yu S, Yang Q, Zhang G, Yang H. Clinical manifestations, prognosis, and treat-to-target assessment of pediatric lupus nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(2):367–376.
  12. Brufatto MZ, Lanças SHS, Fernandes TA, Sallum AME, Campos LM, Sakamoto AP, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE) and malignancy: a nationwide multicentre series review. *Adv Rheumatol.* 2024;64(1):2-7.
  13. Sumariyono, Kalim H, Setyohadi B, Hidayat R, Najirman, Hamijoyo L, et al. *Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik.* Jakarta: Perhimpunan Reumatologi Indonesia; 2019.
  14. Baldovino S, Rollino C. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. *Rare Dis Immune Syst.* 2016;30(2):5–21.
  15. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):1–2.
  16. Hp F, Benyamin AF, Bakri S, Aman AM, Kasim H, Seweng A. Correlation between Lymphocyte Level and Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Indian J Public Heal Res Dev.* 2020;11(05):798–802.
  17. Basta F, Fasola F, Triantafyllias K, Schwarting A. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Therapy: The Old and the New. *Rheumatol Ther.* 2020;7(3):433–446.

18. Lugyanti, Faradiesha IR. Association between lymphopenia and Mex SLEDAI as well as the immunosuppressant therapy and total lymphocytes in systemic lupus erythematosus patients. 2022;4.
19. Cannon LA, Wenderfer SE, Lewandowski LB, Cooper JC, Goilav B, Knight AM, et al. Use of EuroLupus Cyclophosphamide Dosing for the Treatment of Lupus Nephritis in Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus in North America. *J Rheumatol*. 2022;49(6):607–614.
20. 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;14(3):e22938.
21. Pradnyaswari KE, Santhi AA, Windiyanto R. Penegakkan diagnosis lupus eritematosus sistemik (LES) pada anak dan multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) di rumah sakit sekunder : sebuah laporan kasus. *Intisari Sains Medis*. 2023;14(1):201–206.
22. Lythgoe H, LJ M, Hedrich CM, Aringer M. Classification of systemic lupus erythematosus in children and adults. *Clin Immunol*. 2022;234(November 2021):108898.
23. Tanzilia MF, Tambunan BA, Dewi DNSS. Tinjauan Pustaka: Patogenesis Dan Diagnosis Sistemik Lupus Eritematosus. *Syifa' Med J Kedokt dan Kesehat*. 2021;11(2):139.
24. Charras A, Smith E, Hedrich CM. Systemic lupus erythematosus in children and young people. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(3):1–15. *Clin Immunol*. 2021;209(October):108274.
25. Speyer CB, Costenbender KH. Cigarette smoking and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(6):481–487.
26. Arnaud L, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus : trends over time and major contributors. *Rheumatol (United*

- Kingdom). 2020;29–38.
27. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata M, Setiyohadi B, Syam AF. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. 6th ed. Jakarta: InternaPublishing. 2014.
  28. Ghrahani R, Ganesan PD, Ningrat RFS. Clinical manifestations of Systemic lupus erythematosus in children at Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung, Indonesia. *Althea Med J*. 2018;5(4):187–191.
  29. Nicodemus. Lupus Eritematosus Sistemik pada Anak. *J Kedokt MEDITEK*. 2024;30(1):35–44.
  30. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertias G, Boumpas DT. Update in the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):14–25.
  31. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R MM. European league against rheumatism/american college of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400–1412.
  32. Trindade VC, Carneiro-Sampaio M, Bonfa E, Silva CA. An update on the management of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatr Drugs*. 2021;23(4):331–347.
  33. Thakral A, Klein-Gitelman MS. An update on treatment and management of pediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Ther*. 2016;3(2):209–219.
  34. Martin M, Guffroy A, Argemi X, Martin T. Lupus érythémateux systémique et lymphopénie : aspects cliniques et physiopathologiques. *Rev Med Interne*. 2017;38(9):603–613.
  35. Kandane-Rathnayake R, Louthrenoo W, Golder V, Luo SF, Wu YJ, Lateef A, et al. Independent associations of lymphopenia and neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus: A longitudinal, multinational study. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2021;60(11):5185–5193.

36. Li L, Xia Y, Chen C, Cheng P, Peng C. Neutrophil-lymphocyte ratio in systemic lupus erythematosus disease: A retrospective study. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):11026–11031.
37. Drugbank Online. Cyclophosphamide. DrugBank. 2024
38. MIMS. Cyclophosphamide. Oral Patient Medicine Information. 2020
39. Ernaldi R, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and Cancer: Golden Anniversary. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(6):395–404.
40. Ohue Y, Nishikawa H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? *Cancer Sci*. 2019;110(7):2080–2089.
41. Md Yusof MY, Smith EMD, Ainsworth S, Armon K, Beresford MW, Brown M, et al. Management and treatment of children, young people and adults with systemic lupus erythematosus: British Society for Rheumatology guideline scope. *Rheumatol Adv Pract*. 2023;7(3): 3–6.
42. Gruijter NM de, Naja M, Peckham H, Radziszewska A, Kinsella M, Glenister J, et al. A systematic review exploring the bidirectional relationship between puberty and autoimmune rheumatic diseases. *Pediatr Rheumatol*. 2021;19(1):1–15.
43. Jones BG, Sealy RE, Penkert RR, Surman SL, Maul RW, Neale G, et al. Complex sex-biased antibody responses: Estrogen receptors bind estrogen response elements centered within immunoglobulin heavy chain gene enhancers. *Int Immunol*. 2019;31(3):141–156.
44. Soeseno WG, Dewi K, Wati K, Ayu IG, Eka P. Status Gizi Anak dengan Lupus Eritematosus Sistemik Saat Diagnosis dan Tiga Bulan Terapi Siklofosfamid. *Medicina (B Aires)*. 2024;55(1):73–77.
45. Santosa AR, Tjahjono HA, Barlianto W. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Status Gizi Anak dengan Lupus Eritematosus Sistemik. *Univ Brawijaya*. 2021;34–35.

46. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibañez D, Tam LS. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003;30(9):1955–1959.
47. Amano H, Morimoto S, Kaneko H, Tokano Y, Takasaki Y, Hashimoto H. Effect of intravenous cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus: Relation to lymphocyte subsets and activation markers. *Lupus.* 2000;9(1):26–32.
48. Katsifis GE, Tzioufas AG, Vlachoyiannopoulos PG, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM, Ioannidis JPA. Risk of myelotoxicity with intravenous cyclophosphamide in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2002;41(7):780–786.
49. Moghazy A, Ibrahim AM. Mortality in a cohort of Egyptian systemic lupus erythematosus patients: retrospective two-center study. *Egypt Rheumatol Rehabil.* 2021;48(14): 1–9.
50. Mu L, Hao Y, Fan Y, Huang H, Yang X, Xie A, et al. Mortality and prognostic factors in chinese patients with systemic lupus erythematosus. *lupus.* 2018;27(10):1742–1752.