

TESIS

**Pengaruh Hidroksiklorokuin terhadap Kadar C Reactive Protein
(CRP) dan Kadar Interleukin-6 (IL-6) pada Pasien Lupus
Eritematous Sistemik**

Untuk memenuhi sebagian dari persyaratan dalam rangka menyelesaikan
Program Pendidikan Dokter Spesialis
Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
RSUP Dr. Kariadi



TESIS

**Diajukan untuk memenuhi persyaratan menyelesaikan
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1
Program Studi Ilmu Penyakit Dalam**

dr. Margareth Gracia

22040218310004

PEMBIMBING 1

dr. Bantar Suntoko, Sp.PD,K-R

PEMBIMBING 2

dr. Rakhma Yanti Hellmi, Sp.PD,K-R

**BAGIAN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RSUP Dr. KARIADI SEMARANG**

2022

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL PENELITIAN

**Pengaruh Hidroksiklorokuin terhadap Kadar C Reactive Protein
(CRP) dan Kadar Interleukin-6 (IL-6) pada Pasien Lupus
Eritematous Sistemik**

Oleh :

MARGARETH GRACIA

22040218310004

Disetujui:

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Bantar Suntoko, SpPD, K-R
NIP 195806041985111001

dr. Rakhma Yanti Hellmi, SpPD, K-R
NIP 197704242009122004

Mengetahui,
Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi

dr. Fathur Nur Kholis, Sp.PD-KPMK
NIP 196910122008121002

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama Mahasiswa : Margareth Gracia
NIM : 22040218310004
Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (PPDS-1)
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Judul Tesis : Pengaruh Hidroksiklorokuin terhadap Kadar C
Reactive Protein (CRP) dan Kadar Interleukin-6 (IL-
6) pada Pasien Lupus Eritematous Sistemik

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam tesis ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di satu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan penulis juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain kecuali yang secara tertulis dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Semarang, Desember 2022
Penulis

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan yang Maha Esa atas rahmat, karunia dan kasih-Nya sehingga tesis dengan judul "Pengaruh Hidroksiklorokuin terhadap Kadar C Reactive Protein (CRP) dan Kadar Interleukin-6 (IL-6) pada Pasien Lupus Eritematous Sistemik" telah dapat diselesaikan.

Saya menyadari bahwa karya akhir ini tidak bisa terselesaikan tanpa bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Terimakasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya atas dukungan, bantuan dan bimbingannya saya haturkan kepada:

1. Seluruh pasien dan responden yang telah bersedia berpartisipasi secara sukarela dalam penelitian sehingga laporan hasil penelitian ini bisa terselesaikan dengan baik.
2. Direktur Utama RS Dr. Kariadi beserta jajarannya yang telah memberikan izin dalam mengikuti pendidikan dan penelitian.
3. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan izin dalam mengikuti pendidikan dan penelitian.
4. dr. Bantar Suntoko, SpPD, KR sebagai pembimbing penelitian di Sub Bagian Reumatologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi, Semarang yang telah banyak memberi dukungan, arahan dan petunjuk selama ini.
5. dr. Rakhma Yanti Hellmi, SpPD, K-R, sebagai guru yang telah banyak memberikan, bimbingan, dukungan, arahan dan semangat.
6. dr. Ika Vemilia, SpPD, sebagai guru yang telah banyak memberikan, bimbingan, dukungan, arahan dan semangat.
7. dr. Fenda Adita, SpPD, sebagai guru yang telah banyak memberikan, bimbingan, dukungan, arahan dan semangat.
8. Dr. dr. Muchlis Achsan Udji Sofro Sp.PD-KPTI, MKM, selaku Kepala KSM Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi Semarang dan Tim pengembang penelitian serta sosok bapak yang senantiasa dengan penuh kesabaran dan kebijaksanaan memberikan dukungan, semangat dan bimbingan selama menempuh pendidikan dan menyelesaikan laporan hasil penelitian ini.
9. dr. Setyo Gundi Pramudo, SpPD selaku Dosen Wali yang senantiasa memberi semangat, dukungan, motivasi, arahan dan bimbingan selama ini
10. dr. Fathur Nur Kholis, Sp.PD-KPMK, selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Dalam yang senantiasa memberi semangat, dukungan, arahan dan bimbingan selama ini
11. Dr. dr. Suhartono, M.Kes selaku pembimbing statistik yang telah berkenan meluangkan waktu untuk membantu menganalisis, dan memberikan bimbingan data penelitian ini.
12. Seluruh Guru Besar dan Staf Pengajar Bagian Ilmu Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah membimbing dan mendidik saya selama menjalani pendidikan PPDS I Ilmu Penyakit Dalam.

13. Suami saya tercinta dr. Adi Satria Widjanarko yang selama ini telah memberikan kasih sayang dan pengorbanan yang begitu besar baik moril maupun materiil, serta senantiasa mendoakan, mendukung dan memberikan semangat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini.
14. Anak-anak saya tercinta, Gregorius Bernard Widjanarko dan Maria Rosaline Widjanarko, yang senantiasa sebagai penyemangat, dan motivasi dalam menyelesaikan pendidikan ini.
15. Orang tua saya yang tercinta, Ir. Stefanus Judio dan dra. Soetjiati yang selama ini telah memberikan kasih sayang dan pengorbanan yang begitu besar dalam membesarkan dan mendidik saya, yang senantiasa mendoakan, mendukung dan memberikan semangat sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan ini.
16. Ayah dan Ibu mertua saya yang terkasih, dr. Bambang Widjanarko, SpRad dan Novine Purwati Budi Muljono yang telah memberikan dukungan do'a, perhatian dan kasih sayang kepada saya selama menempuh pendidikan.
17. Kakak saya terkasih, Albert Ardianto dan keluarga yang telah mendukung dan menjadi bagian tak terpisahkan dari perjalanan saya selama menempuh pendidikan.
18. Teman seperjuangan Tim Penelitian : dr. Elfian Rachmawati, Sp.PD, dr. Wahyu Adirama Saputra, dr. Sonny Hadi Wijaya, dr. Irwan Arif Margono, berjuang bersama-sama selama ini sehingga penelitian ini dapat diselesaikan.
19. Teman-teman seperjuangan angkatan 70 : dr. Alif Adlan Zulizar, dr. Rahma Nazila, dr. Pandy Wastu, dr. Julian Pratama, dr. Sonny Hadi, dr. Calvin Layuk Allo, dr. Agus Layanto, dr. Dewi Nur Fatimah, dr. Fernando Salim, dr. Najma Hadyan yang telah berjuang bersama-sama dalam menempuh pendidikan selama ini.
20. Teman-teman seperjuangan ujian board batch 46, yang telah saling membantu, mendukung dan pengertian selama menjalani persiapan ujian board dan penyusunan hasil penelitian ini.
21. Seluruh keluarga besar Bagian Ilmu Penyakit Dalam yang telah membantu selama menjalani proses pendidikan dan menyelesaikan penelitian ini.
22. Semua sejawat residen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, yang telah banyak membantu selama proses pendidikan dan menyelesaikan penelitian ini.
23. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan kepada saya selama menjalani pendidikan ini.

Saya menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan, namun saya berharap semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan dan penelitian selanjutnya yang lebih baik.

Daftar Isi

Daftar Isi.....	6
Abstrak.....	11
Abstract.....	12
BAB I PENDAHULUAN.....	13
A. Latar Belakang.....	13
B. Perumusan Masalah.....	17
C. Orisinalitas.....	17
D. Tujuan Penelitian.....	19
E. Manfaat Penelitian.....	20
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	21
A. Lupus Eritematosus Sistemik.....	21
B. Terapi Standar LES.....	26
1. Glukokortikoid.....	26
2. Obat anti inflamasi non steroidial.....	27
3. Siklosporin.....	27
4. Mikofenolat Mofetil.....	27
5. Azathioprine.....	28
6. Antimalaria.....	28
C. Peran IL-6 pada LES.....	34
D. Kadar CRP pada pasien LES.....	36
E. Kadar CRP dan IL-6 pada pasien LES.....	36
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS.....	38
A. Kerangka Teori.....	38
B. Kerangka Konsep.....	41
C. Hipotesis.....	41
BAB IV METODE PENELITIAN.....	42
A. Desain Penelitian.....	42
B. Populasi dan Sampel Penelitian.....	43
C. Variabel Penelitian.....	45
D. Materi Penelitian.....	49
E. Teknik Pengumpulan Data Penelitian.....	49
F. Alur Penelitian.....	49
G. Pengolahan dan Analisis Data Penelitian.....	52

H. Tempat dan Waktu Penelitian	53
BAB V HASIL PENELITIAN	54
A. Karakteristik Subyek Penelitian	54
B. Pengaruh pemberian hidroklorokuin terhadap penurunan kadar IL-6 pada Pasien LES derajat Ringan Sedang	56
C. Pengaruh hidroklorokuin terhadap penurunan kadar CRP pada pasien LES	57
BAB VI PEMBAHASAN.....	58
BAB VIII PENUTUP	61
A. Kesimpulan	61
B. Saran.....	61
DAFTAR PUSTAKA	62
LAMPIRAN.....	67
A. Skoring EULAR 2019	67
B. Skor SLEDAI	69
C. Surat Izin Penelitian	71
D. Ethical Clearance.....	72

Daftar Gambar

Gambar 1. Pengaruh IL-6 pada Hepar	35
Gambar 2. Skema Kerangka Teori.....	40
Gambar 3. Skema Desain Penelitian.....	43
Gambar 4. Skema Alur Penelitian.....	51

Daftar Tabel

Tabel 1. Beberapa penelitian terdahulu terkait dengan LES dan biomarker.....	18
Tabel 2. Kriteria LES menurut EULAR 2019	21
Tabel 3. Aktivitas LES menurut SLEDAI	23
Tabel 4. Definisi Operasional	46
Tabel 5. Perbedaan usia antara kelompok perlakuan dan kontrol.....	54
Tabel 6. Perbedaan kadar IL-6 pre, IL-6 post dan penurunannya antara kelompok perlakuan dan kontrol.....	56

DAFTAR SINGKATAN

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
aPL	<i>Antibodi fosfolipid</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
BILAG	<i>British Isles Lupus Assessment Group</i>
CI	<i>Confident Interval</i>
CRP	<i>C Reactive Protein</i>
CVA	<i>Cardiovascular accident</i>
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DMARDs	<i>Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs</i>
ds DNA	<i>Double stranded deoxyribonucleic acid</i>
ECLAM	<i>European Consensus Lupus Activity Measurement</i>
eNOS	<i>Endothelial nitric oxide synthetase</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i>
IFN- γ	<i>Interferon gamma</i>
IL	<i>Interleukin</i>
HCQ	<i>Hidroksiklorokuin</i>
HDL	<i>High density lipoprotein (HDL)</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein (LDL)</i>
LES	<i>Lupus Eritematosus Sistemik</i>
MTX	<i>Metotreksat</i>
mg	<i>Miligram</i>
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
RCT	<i>Randomized Clinical Trial</i>
SLEDAI	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
STING	<i>Stimulator of Interferon Genes</i>
SGOT	<i>Serum Glutamic Oxalocetic Transaminase</i>
SGPT	<i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
TLR	<i>Toll like receptor</i>

Abstrak

Latar belakang: IL-6 meningkat dalam serum pasien LES dan berkorelasi dengan berat ringannya penyakit. Produksi *C-Reactive Protein (CRP)* dari hepatosit melalui stimulasi IL-6. Kenaikan kadar CRP pada LES pada pasien LES dapat meningkat 60% terjadi pada *flare*. Penelitian yang dilakukan di Jepang sampai tahun 2015, menyatakan bahwa pemberian hidrosiklorokuin pada LES terbukti menurunkan aktivitas penyakit secara signifikan melalui jalur molekular multipel. Hidrosiklorokuin memodulasi sistem imun melalui aktivitas lisosomal, autofagi dan jalur persinyalan. Penelitian ini bertujuan mengetahui profil kadar CRP dan IL-6 pada pasien lupus dengan pemberian hidrosiklorokuin selama 8 minggu pada populasi Indonesia.

Tujuan Penelitian: Menganalisis kadar IL-6 dan CRP pada pasien LES dengan pemberian hidrosiklorokuin 200 mg selama 8 minggu.

Metode Penelitian: Metode yang dipakai dalam penelitian adalah *case controlled trial*. Penelitian dilakukan di RSUP dr Kariadi terhadap 56 pasien ini merupakan penelitian eksperimental murni, dimana pemilihan terhadap perlakuan dilakukan secara acak. Hanya ditemukan 48 pasien dengan data yang dapat diolah. Normalitas data diuji dengan menggunakan Shapiro Wilk dan uji statistik dengan menggunakan *2-tailed test*.

Hasil: Penelitian dilakukan terhadap 56 pasien LES di RSUP dr Kariadi, dengan data yang dapat diolah sebanyak 48 subjek penelitian (24 subjek dengan perlakuan dan 24 subjek kontrol), terdiri dari 25 subjek (56,8%) aktivitas penyakit ringan dan 19 pasien (43,2%) aktivitas penyakit sedang. Kadar IL-6 menurun secara bermakna, sedangkan kadar CRP tidak menurun secara bermakna. Penurunan kadar CRP tidak terjadi secara signifikan yaitu dengan rata-rata $0,15 \pm 0,44$ mg/dL, nilai median 0,06 mg/dL, nilai terendah yaitu -0,66 mg/dL dan nilai tertinggi 1,7 mg/dL, dengan $p = 0,680$ ($p > 0,05$). IL-6 yang lebih banyak pada pasien yang dilakukan pemberian hidrosiklorokuin selama 8 minggu daripada kelompok kontrol dengan rata-rata $6,87 \pm 22,03$ ng/dL, dengan median 4,2 ng/dL, nilai minimum -35 ng/dL dan nilai maksimum 77 ng/dL. Sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan hasil penurunan IL-6 dengan rata-rata $-2,22 \pm 15,35$ ng/dL nilai median -0,7 ng/dL, nilai minimum -34 ng/dL dan nilai maksimum 39,5 ng/dL. Penurunan kadar IL-6 lebih banyak pada pasien yang dilakukan pemberian hidrosiklorokuin selama 8 minggu daripada kelompok kontrol dengan angka p value 0,036, dimana penurunan kadar IL-6 terjadi pada 19 pasien (79,2%) lebih banyak dari penelitian 11 pasien (45,83%). Penurunan IL-6 menurun pada kelompok perlakuan dengan Odd Ratio 4,491, dengan *confidence interval* antara 1,26 dan 16,0.

Kesimpulan: Pemberian hidrosiklorokuin 200 mg selama 8 minggu pada pasien LES berperan dalam penurunan kadar IL-6 secara bermakna namun tidak menurunkan kadar CRP.

Kata Kunci: *lupus, interleukin, hidrosiklorokuin, aktivitas penyakit lupus, C-reactive protein*

Abstract

Background: IL-6 is increased in the serum of SLE patients and correlates with the severity of the disease. Production of C-Reactive Protein (CRP) from hepatocytes through IL-6 stimulation. The increase in CRP levels in the LES in SLE patients can increase by 60% in flares. Research conducted in Japan until 2015 stated that the administration of hydroxychloroquine in SLE was proven to significantly reduce disease activity through multiple molecular pathways. Hydroxychloroquine works to modulate the immune system through lysosomal activity, autophagy and signaling pathways. This study was conducted to determine the profile of CRP and IL-6 levels in lupus patients who were given hydroxychloroquine for 8 weeks in the Indonesian population.

Objectives: Analyzing IL-6 and CRP levels in SLE patients with 200 mg hydroxychloroquine for 8 weeks.

Research methods The method used in this research is a case controlled trial. The study was conducted at Dr. Kariadi General Hospital on 56 patients. This was a pure experimental study, where the selection of treatments was done randomly. Only 48 patients were found with data that could be processed. Data normality was tested using Shapiro Wilk and statistical tests using 2-tailed test.

Results: The study was conducted on 56 SLE patients at Dr. Kariadi General Hospital, with data that could be processed as many as 48 research subjects (24 subjects with treatment and 24 control subjects), consisting of 25 subjects (56.8%) with mild disease activity and 19 patients (43, 2%) moderate disease activity. IL-6 and CRP levels did not decrease significantly. The decrease in CRP levels did not occur significantly with an average of 0.15 ± 0.44 mg/dL, the median value was 0.06 mg/dL, the lowest value was -0.66 mg/dL and the highest value was 1.7 mg/dL, with $p = 0.680$ ($p > 0.05$). The decrease in IL-6 levels was more in patients who were given hydroxychloroquine for 8 weeks than the control group with an average of 6.87 ± 22.03 ng/dL, median 4.2 ng/dL, minimum value -35 ng/dL and maximum value of 77 ng/dL. In the control group, the results showed a decrease in IL-6 with an average of -2.22 ± 15.35 ng/dL, a median value of -0.7 ng/dL, a minimum value of -34 and a maximum value of 39.5 ng/dL. The decrease in IL-6 levels was more in patients who were given hydroxychloroquine for 8 weeks than the control group with a p value of 0.036, where decreased IL-6 levels occurred in 19 patients (79.2%) more than in the study of 11 patients (45,83%). The decrease in IL-6 decreased in the treatment group with an odds ratio of 4.491, with a confidence interval between 1.26 and 16.0.

Conclusion: Administration of 200 mg of hydroxychloroquine for 8 weeks in SLE patients had significant effect on decreasing IL-6 levels, but no decreasing on CRP levels.

Keywords: *lupus, interleukin, hydroxichloroquin, lupus disease activity, C-reactive protein*