

Manifestasi klinis dan derajat aktivitas penyakit pada penyandang Lupus Eritematosus Sistemik di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Radiyah Umi Partan, Hermansyah, Surya Darma, Muhammad Reagan*, Putri Muthia, Eddy Mart Salim, Rina Kriswiastiny, Nova Kurniati, Yuniza, Aira Priamas Silitonga

Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
E-mail: muhammadreagan@gmail.com

Abstrak

Lupus Eritematosus Sistemik (SLE) merupakan penyakit autoimun kronis yang bermanifestasi ke berbagai organ, dengan derajat aktivitas penyakit bervariasi dari ringan hingga berat tergantung organ yang terlibat. Manifestasi SLE pada organ ginjal dikenal sebagai lupus nefritis dapat terjadi pada 60% populasi SLE dan lebih umum terjadi pada populasi tertentu seperti Asia serta pada wanita kelompok usia subur. Keterlibatan organ lainnya seperti lupus neuropsikiatrik, mukokutaneus, artritis, perikarditis dan organ lainnya. Kegiatan pengabdian pada masyarakat ini dilakukan sebagai bentuk upaya preventif dengan metode penyuluhan untuk menambah pengetahuan dan pemeriksaan kesehatan dalam deteksi komplikasi SLE, serta upaya promotif pada komunitas SLE di poliklinik reumatologi RS Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Kegiatan ini diikuti 35 orang penyandang SLE yang memiliki beberapa faktor risiko seperti jenis kelamin wanita dan usia dewasa pertengahan yang cukup banyak didapatkan, dengan beberapa manifestasi klinis pada hampir sebagian penyandang SLE yaitu mudah lelah dan demam, serta manifestasi muskuloskeletal yang paling banyak dialami adalah artritis, sedangkan manifestasi organ lainnya yang paling banyak adalah gangguan mukokutaneus. Aktivitas penyakit SLE didapatkan paling banyak adalah derajat aktivitas sedang diikuti derajat ringan dan berat. Manifestasi klinis masih didapatkan pada pasien SLE yang menjalani terapi dengan derajat aktivitas penyakit sedang di poliklinik reumatologi RS Dr. Mohammad Hoesin.

Kata Kunci: Lupus, Autoimun, Aktivitas Penyakit

Abstract

Clinical manifestations and disease activity among Systemic Lupus Erythematosus patients in Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang. *Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease that manifests in various organs, with the degree of disease activity varying from mild to severe depending on the organ involved. The renal manifestation of SLE known as lupus nephritis can occur in up to 60% of the SLE population and is more common in Asian, especially in women of childbearing age groups. Involvement of other organs such as neuropsychiatric lupus, mucocutaneous, arthritis, pericarditis and other organs. This community service activity is carried out as a form of preventive effort using outreach methods to increase knowledge and medical checks in the detection of SLE complications, as well as promotional efforts in the SLE community at the rheumatology polyclinic of Mohammad Hoesin Hospital Palembang. This activity was attended by 35 people with SLE who had several risk factors such as female gender and middle adulthood, which were quite common, with several clinical manifestations in almost all SLE sufferers, namely fatigue and fever, and the most common musculoskeletal manifestations were arthritis, while the most common manifestation of other organs is mucocutaneous disorders. SLE disease activity was found to be mostly moderate, followed*

by mild and severe. Clinical manifestations are still found in SLE patients undergoing therapy with moderate disease activity at the rheumatology clinic at Mohammad Hoesin Hospital.

Keywords: *Lupus, Autoimmune, Disease Activity*

1. PENDAHULUAN

Systemic lupus erythematosus (SLE) adalah penyakit autoimun kronis yang dapat melibatkan beberapa sistem organ. Manifestasi klinis dapat mulai dari ringan hingga berat. Keterlibatan ginjal, atau lupus nephritis, terjadi pada 60% populasi SLE dan lebih umum terjadi pada Asia, Hispanik, Amerika Asli, dan Kulit Hitam, terutama pada wanita dengan usia subur. Faktor genetik, imunologi, endokrin, dan lingkungan ikut berpengaruh terhadap toleransi imunologi dari self-antigen yang mengarah pada terbentuknya autoantibodi sehingga menyebabkan kerusakan jaringan melalui berbagai mekanisme.^{1,2}

SLE menjadi beban kesehatan yang cukup besar akibat kualitas hidup individu dengan SLE akan lebih rendah daripada orang yang sehat, atau mereka yang memiliki penyakit kronis lainnya seperti artritis reumatoid atau penyakit paru obstruktif kronik. SLE juga dikaitkan dengan kualitas hidup, produktivitas dan beban ekonomi yang merugikan dibandingkan dengan non-SLE.²

Kasus SLE yang terjadi akan menjadi tantangan kedepannya dalam penanganan autoimun di Indonesia. Kegiatan tentang pengabdian pada masyarakat ini akan sangat membantu dalam mengidentifikasi manifestasi dan mengetahui derajat aktivitas penyakit pada penyandang SLE.

2. TINJAUAN PUSTAKA

Definisi

SLE adalah penyakit autoimun kronik melibatkan banyak organ dengan terjadinya produksi autoantibodi antinuklear sehingga membentuk kompleks imun dan aktivasi komplemen menimbulkan inflamasi dan kerusakan jaringan. Patogenesis SLE terjadi proliferasi sel B dan terbentuknya autoantibodi, namun seiring dengan berkembangnya

ilmu biologi molekuler, proliferasi sel B dan sintesis autoantibodi diketahui akibat hilangnya fungsi toleransi, abnormalitas interaksi dan hiperaktif sel T dan B, adanya gangguan fungsi *clearance* autoantigen, dan pembentukan kompleks imun.³

Epidemiologi

SLE menjadi permasalahan besar bagi kesehatan dengan angka Insiden dan prevalensi setiap daerah bervariasi. Penelitian menunjukkan bahwa SLE bervariasi secara genetik baik secara klinik, serologi maupun tingkat mortalitas pada etnis atau suku hispanik dan orang Amerika yang berkulit hitam mempunyai insiden kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan suku kaukasian. Pada etnis Asia sendiri diantara negara China, Jepang, dan Filipina didapatkan insidennya lebih tinggi dibandingkan India dan Pakistan. Populasi penderita SLE pada nonkaukasian lebih tinggi dibandingkan kaukasian.⁴ Data di Indonesia seperti di RSUD Dr. Saiful anwar Malang tahun 2013-2017 kesintasan SLE 75%-80% , sementara mortalitas di RSUP Hasan Sadikin Bandung tahun 2008-2017 adalah 8,1%. Penyebab tersering adalah sepsis.⁵

Patofisiologi

Sistem imun bawaan (*innate*) yang terlibat dalam patogenesis SLE, antara lain makrofag, sel dendritik, neutrofil, sel B dan T. Sel B berperan dalam memproduksi antibodi.⁶ Sel dendritik merupakan *antigen presenting cells* (APC), fungsinya mengenali perubahan *microenvironment* lokal yang kemudian informasinya akan disampaikan ke sel imun adaptif. Sel dendritik yang matur masuk dalam sirkulasi yang selanjutnya ke jaringan limfanodus dan bermigrasi ke zona sel T, kemudian sel T berdiferensiasi menjadi sel efektor Th1, Th2, T17, sel T sitotoksik, dan T-reg atas bantuan sitokin yang ada di *microenvironment*.⁷ Bila terjadi gangguan keseimbangan antara Th1 dan Th2, Th17, dan T-reg akan memicu proses inflamasi. Inflamasi ini bisa berlanjut terus-menerus bila sel dendritik banyak yang matur. Sel T yang berdiferensiasi menjadi Th2 mensekresi sitokin untuk memicu diferensiasi dan pada keadaan normal sel dendritik mempertahankan hemostasis respons

imun agar tidak timbul autoimun dan pada SLE aktif ditemukan banyak sel dendritik yang matur.⁶

Sel dendritik selain mempunyai *major histocompatibility complex* (MHC) untuk mengenali peptida antigen, juga mempunyai reseptor untuk mengenali *pathogen associated molecular patterns* (PAMP), yang disebut *toll like receptor* (TLR). TLR mampu mengenali komponen mikroba, antara lain protein, lemak, karbohidrat, dan asam nukleat. Bila terjadi signalling pada TLR maka akan menginduksi sitokin proinflamasi, interferon tipe I, kemokin, dan kostimulator.⁶

Interferon memegang kunci dalam proses patogenesis SLE dengan identifikasi sitokin ini yang ke depannya dapat dipikirkan terapi interferon pada SLE. Hal ini terbukti bahwa interferon dapat memengaruhi perubahan signalling intraseluler. Interferon I mempunyai sifat pleotropik dan berefek pada berbagai sel, antara lain aktivasi sel B, yang menstimulasi pembentukan autoantibodi, proliferasi sel dendritik dan aktivasi sel T dalam hal ini memengaruhi survival serta ekspansi sel T, juga mempercepat monosit jadi dendritik, meningkatkan ekspresi MHC dan CD80.^{6,8}

Pada umumnya, kompleks imun yang mengandung asam nukleat dapat memicu pDC mensekresi IFN seperti pada studi genetik yang melaporkan hubungan antara SLE dan gen yang terlibat dalam produksi dan efek IFN, diduga pada SLE terjadinya peningkatan interferon diduga karena adanya polimorfisme pada *interferon regulatory factor* (IRF-5) yang terekspresi pada sel dendritik dan regulasi gen interferon yang terganggu.⁹

Pembentukan *neutrophil extracellular traps* (NET) akibat apoptosis neutrophil, menyebabkan banyak dikeluarkan material antara lain histon, kondensasi kromatin dan protein sitoplasma yang membentuk *weblike structure*. Pada pasien SLE dilaporkan adanya peningkatan produksi NET dan adanya gangguan fungsi enzim sel DNA yang menyebabkan ekspresi asam nukleat dan protein yang menyebabkan sel B teraktivasi dan membentuk autoantibodi. Pada penderita SLE banyak ditemukan DNA mitokondrial yang teroksidasi yang dapat memicu sekresi interferon melalui jalur cGAS yang

mengaktivasi jalur STING dalam memproduksi interferon.¹⁰ Derivat dari NET 8 yang berupa kompleks kationik antimikrobal memicu aktivasi sel B, dari data ini menyimpulkan bahwa sel imun yang terpapar kompleks imun akan terpicu untuk produksi interferon. Selain itu, aktivasi sel B, NK, dan T dapat memengaruhi pDC meningkatkan sekresi IFN saat pDC menangkap imun kompleks.¹¹

Faktor Risiko

Etnis juga dapat mempengaruhi perbedaan manifestasi klinik dan prognosis suatu penyakit. Manifestasi lupus nefritis pada populasi Amerika dan Afrika termasuk kelompok yang berisiko, begitu pula pada populasi Eropa mempunyai risiko tinggi terhadap lupus nefritis dan sintesis autoantibodi, tetapi risikonya menjadi rendah terhadap gejala diskoid dan fotosensitif. Lupus nefritis lebih sering pada populasi hispanik, meksiko, afrikan, dan asia, serta sering memburuk menjadi kondisi gagal ginjal.³

3. METODE

Pengabdian pada masyarakat dilakukan berupa kegiatan penyuluhan dan pemeriksaan kesehatan untuk mengetahui manifestasi dan derajat aktivitas penyakit pada penyandang SLE di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang, dan diikuti sekitar 35 penyandang SLE.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Bentuk kegiatan pengabdian pada penyandang SLE dilaksanakan di poliklinik reumatologi penyakit dalam RS Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Kegiatan yang dilaksanakan meliputi pemeriksaan kesehatan, penyuluhan dan diskusi mengenai manifestasi dan derajat aktivitas penyakit pada penyandang SLE.

Kegiatan pengabdian pada masyarakat ini diikuti sebanyak 35 orang peserta usia dewasa, yang hampir sebagian besar adalah perempuan jika dibandingkan laki-laki yaitu 1

: 16,5, dengan usia rerata 34 tahun. Karakteristik umum pasien dilakukan menurut jenis kelamin, usia, pekerjaan, domisili dan tingkat pendidikan pada Tabel 1.

Faktor risiko SLE salah satunya adalah jenis kelamin wanita dan usia pertengahan dewasa. Hal ini sesuai dengan data prevalensi bahwa SLE lebih banyak ditemukan pada perempuan dibandingkan laki-laki, diperkirakan sekitar 80%-90% penderita SLE adalah wanita, dengan rasio 8-15:1.¹² Banyak faktor yang dapat menyebabkan SLE banyak dijumpai pada perempuan dibandingkan laki-laki salah satunya hormon estrogen dimana hormon estrogen dapat memperpanjang umur limfosit T dan B yang autoreaktif. Selain itu, kromosom X wanita mempunyai zona non aktif yang dapat berikatan dengan TLR9 yang peka terhadap rangsangan, sehingga mengaktifkan respon imun non spesifik dan meningkatkan risiko terjadinya autoimunitas.¹³

Hasil ini sesuai dengan data prevalensi bahwa SLE lebih banyak ditemukan pada usia produktif, dimana pada usia produktif terjadi peningkatan hormonal. Pada populasi Amerika dan Afrika SLE lebih banyak dijumpai pada wanita usia reproduktif yaitu pada usia sekitar 25-34 tahun, sedangkan di Eropa penderita SLE juga banyak ditemui pada usia 40-49 tahun selain usia produktif. Di Indonesia sendiri kelompok umur terbanyak penderita SLE adalah berkisar 25-34 tahun (45%), sedangkan sebanyak 22% pasien SLE ditemukan pada kelompok umur 15-24 tahun dan 45-54 tahun.

Pengabdian pada masyarakat yang dilakukan di poliklinik penyakit dalam RS Dr. Mohammad Hoesin Palembang didapatkan hampir dua pertiga pasien SLE memiliki aktivitas kerja sehari-hari ibu rumah tangga dan tingkat pendidikan tinggi, serta sebagian besar berdomisili di kota Palembang. Sebagian besar pasien adalah perempuan dan rerata dalam usia produktif, namun selain hal diatas berdasarkan penelitian juga menyebutkan bahwa penderita SLE sangat berisiko untuk kehilangan pekerjaannya meski pasien tersebut pada penelitian ini lebih dari separuh memiliki status pendidikan tinggi.

Tabel 1. Karakteristik pasien

No.	Karakteristik	Jumlah		Rerata
		n	%	

1.	Jenis kelamin		
	Laki-laki	2	5,7
	Perempuan	33	94,3
2.	Pekerjaan		
	ASN	5	14,3
	Wirausaha	7	20
	Ibu RumahTangga	23	65,7
3	Tingkat pendidikan		
	SMU	12	34,3
	Sarjana	23	65,7
4	Domisili		
	Palembang	31	88,6
	Luar Palembang	4	11,4
5.	Usia (tahun)		34
6	Riwayat Penyakit		
	Hipertensi	5	14,3
	Tidak ada	30	85,7

Hasil Tabel 2 menunjukkan pemeriksaan pasien dengan tanda vital yang bervariasi meliputi tekanan darah, nadi dan pernafasan, serta status indeks massa tubuh. Tekanan darah pasien menunjukkan hampir separuhnya mengalami hipertensi. Pasien SLE sekitar 50% diketahui mengalami hipertensi. Selain itu, lebih banyak lagi pasien lupus yang memiliki tekanan darah melebihi batas normal, yang mana penyebab paling umum dari hipertensi pada penderita lupus adalah dapat disebabkan salah satunya gangguan ginjal, dan penggunaan steroid jangka panjang, serta obat lain, seperti siklosporin juga dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah.¹⁴

Hasil pemeriksaan indeks massa tubuh pada pasien SLE saat dilakukan pengabdian masyarakat di poliklinik penyakit dalam menunjukkan semua pasien termasuk kategori *underweight*. Penurunan berat badan dapat disebabkan oleh beberapa gejala lupus lainnya, antara lain seperti nafsu makan berkurang karena kelelahan atau nyeri, ulkus pada mulut, dan permasalahan saluran pencernaan.¹⁵ Sebuah studi dari Jepang menyatakan bahwa penyakit autoimun seperti lupus menyebabkan penurunan berat badan ketika penyakit tersebut berdampak pada hormon leptin atau sel reseptor leptin. Leptin mengatur nafsu makan dan pengeluaran energi dari hipotalamus. Lupus mempengaruhi produksi leptin sehingga menyebabkan penurunan nafsu makan dan peningkatan penggunaan energi.¹⁶

Tabel 2. Karakteristik pemeriksaan fisik

No.	Karakteristik	Jumlah		Rerata
		N	%	
1.	Berat badan (kg)			52,71
2.	Tinggi badan (cm)			160,4
3.	IMT (kg/m ²)			
4.	Berat badan kurang	35	100	
	Tekanan darah (mmHg)			
	Normal	7	20	
	Prahipertensi	5	14,3	
	Hipertensi stage 1	6	17,1	
5.	Hipertensi stage 2	17	48,6	
	Denyut nadi (kali/menit)			88
6.	Pernafasan (kali/menit)			22

Manifestasi klinis umumnya bervariasi antara lain muskuloskeletal, dan organ lainnya (Tabel 3). Manifestasi sistemik yang paling banyak dialami hampir sebagian penyandang SLE adalah mudah lelah dan demam, untuk manifestasi muskuloskeletal yang dialami paling banyak adalah artritis dibandingkan miositis dan osteoporosis, sedangkan manifestasi organ lainnya paling banyak adalah gangguan mukokutaneus dibandingkan vaskulitis, serositis dan neurologi. SLE merupakan penyakit autoimun, yang ditandai dengan produksi autoantibodi, sehingga menyebabkan kerusakan akibat peradangan yang terjadi, pada beberapa organ dalam tubuh sehingga sulit dalam diagnosis karena mimikrinya menyerupai dengan penyakit lain, mulai dari infeksi, keganasan, dan gangguan inflamasi lainnya. Hal ini pentingnya dalam mengenali manifestasi klinis SLE untuk membedakan dari penyakit lain.¹⁷

Tabel 3. Manifestasi klinis

No.	Karakteristik	Jumlah	
		N	%
I.	Manifestasi Sistemik		

	○ Mudah lelah	16	45,7
	○ Demam	15	42,9
	○ Nafsu makan menurun	4	11,4
	○ Berat badan menurun	0	0
II.	Manifestasi Muskuloskeletal		
	○ Arthritis	26	74,3
	○ Miositis	2	5,7
	○ Osteoporosis	0	0
III	Manifestasi Organ Lainnya		
	○ Gangguan mukokutaneus	20	57,1
	○ Vaskulitis	8	22,8
	○ Serositis	3	8,6
	○ Gangguan Neurologi	3	8,6

Hasil laboratorium darah rutin yang umumnya terjadi pada SLE yaitu anemia, leukopenia dan trombositopenia. Penyandang SLE pada kegiatan ini, hampir sebagian besar pasien mengalami anemia dan sedikit yang mengalami leukopenia serta trombositopenia. Kelainan hematologi ini mungkin berhubungan dengan penyakit itu sendiri akibat adanya autoantibodi serta inflamasi kronis yang terjadi dan/atau dapat disebabkan oleh terapi immunosupresif,¹⁸ serta keterlibatan sumsum tulang dengan perubahan myelofibrosis dan anemia aplastik juga telah dilaporkan.¹⁹

Derajat aktivitas penyakit dengan menggunakan MEX SLEDAI didapatkan paling banyak adalah kategori aktivitas penyakit sedang, yang kemudian diikuti aktivitas ringan dan berat. SLE merupakan penyakit autoimun yang mempengaruhi setiap sistem dalam tubuh dan berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas. Kerusakan organ pasien SLE dapat bersifat irreversible, yang dapat diamati secara klinis dan semakin berkembang sejak onset SLE terjadi. Semakin tinggi tingkat aktivitas penyakit SLE maka risiko kerusakan organ dan mortalitasnya akan semakin meningkat.²⁰

Tabel 4. Derajat Aktivitas Penyakit dan Laboratorium Hematologi

No.	Karakteristik	Jumlah
-----	---------------	--------

		N	%
I.	Derajat Aktivitas Penyakit		
	○ Ringan (Skor <2)	9	25,7
	○ Sedang (Skor 2-5)	24	68,6
	○ Berat (Skor >5)	2	5,7
II	Laboratorium hematologi		
	Hb (Anemia)	28	80
	Leukosit (Leukopenia)	2	5,7
	Trombosit (Trombositopenia)	5	14,3

Kegiatan pengabdian pada masyarakat ini terlaksana dengan baik bahkan para peserta terlihat antusias dan mengharapkan kegiatan penyuluhan dapat berlanjut dengan kegiatan pemberian materi kesehatan yang lainnya. Banyak pihak seperti RS dan tenaga kesehatan lainnya juga mengharapkan akan adanya kegiatan yang dilakukan secara berkelanjutan untuk semakin meningkatkan pengetahuan para penyandang SLE tentang kesehatan, terutama berkaitan dengan penyakit autoimun khususnya SLE.

5. SIMPULAN

Kegiatan pengabdian kepada masyarakat bagi penyandang SLE di Poliklinik Penyakit Dalam RS Dr. Mohammad Hoesin Palembang ini mengidentifikasi beberapa faktor risiko SLE seperti jenis kelamin wanita dan usia 30-an yang cukup banyak didapatkan, dengan beberapa manifestasi klinis yang dialami oleh peserta adalah hampir sebagian penyandang SLE yaitu mudah lelah dan demam, untuk manifestasi muskuloskeletal yang dialami paling banyak adalah artritis dibandingkan miositis dan osteoporosis, sedangkan manifestasi organ lainnya paling banyak adalah gangguan mukokutaneus dibandingkan vaskulitis, serositis dan neurologi. Derajat aktivitas penyakit didapatkan paling banyak adalah derajat aktivitas sedang diikuti derajat ringan dan berat.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan banyak terima kasih sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu dalam kegiatan pengabdian ini sehingga dapat terlaksana dengan baik,

terutama kepada Rektor Universitas Sriwijaya, Ketua Pusat Pelayanan dan Pengembangan Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (PLP-LPPM) UNSRI, Dekan FK UNSRI, tim tenaga kesehatan poliklinik Penyakit Dalam, unit pendidikan dan penelitian (diklit), serta jajaran manajemen RS Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Terima kasih juga kepada Universitas Sriwijaya yang telah mendanai pelaksanaan kegiatan pengabdian masyarakat ini sesuai dengan Surat Perjanjian Pelaksanaan Kegiatan Pengabdian Kepada Masyarakat.

Referensi

1. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/#_article-24526_s4.
2. Grabich S, Farrelly E, Ortmann R, *et al* Real-world burden of systemic lupus erythematosus in the USA: a comparative cohort study from the Medical Expenditure Panel Survey (MEPS) 2016–2018. *Lupus Science & Medicine* 2022;**9**:e000640. doi: 10.1136/lupus-2021-000640.
3. Jung CR, Chung WT, Chen WT, Lee RY, Hwang BF. Long-term exposure to traffic-related air pollution and systemic lupus erythematosus in Taiwan: A cohort study. *Sci Total Environ.* 2019;**668**:342-349.
4. Rees F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology.* 2017;**56**(11):1945-1961.
5. IRA. Diagnosis & Penatalaksanaan Lupus Eritematosus Sistemik. Perhimpunan Reumatologi Indonesia; 2019.
6. Hoyler T, Klose K, Souabni A, *et al*. The transcription factor GATA-3 controls cell fate and maintenance of type 2 innate lymphoid cells. *Immunity.* 2012;**37**(4):634-648.
7. Diebold SS. Activation of dendritic cells by toll-like receptors and C-type lectins. *Dendritic Cells.* Published online 2009:3-30.
8. Klarquist J, Zhou Z, Shen N, Janssen EM. Dendritic cells in systemic lupus erythematosus: from pathogenic players to therapeutic tools. *Mediators Inflamm.* 2016.

9. Gheita TA, Noor RA, Abualfadl E, et al. Adult systemic lupus erythematosus in Egypt: the nation-wide spectrum of 3661 patients and world-wide standpoint. *Lupus*. 2021;30(9):1526-1535.
10. Lood C, Blanco LP, Purmalek MM, et al. Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease. *Nat Med*. 2016;22(2):146-153.
11. Rönnblom L, Leonard D. Interferon pathway in SLE: one key to unlocking the mystery of the disease. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):e000270.
12. Yazdany J, Dall'era M. Definition and classification of lupus and lupus-related disorders. In : Wallace DJ, Hahn BH. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 8th ed. Philadelphia : Elsevier Saunders;2013.p1-6.
13. Wachyudi RG, Kusumagiri K. Penatalaksanaan Alergi Immunologi. Dalam: Dahlan Z, Kartasasmita CB, Supandiman I, Sumarman I dan Djajakusumah TS, editor. Edisi kedua. Bandung: PERALMUNI cabang Bandung; 2010.p.97-122.
14. Petri, Michelle. Cardiovascular Systemic Lupus Erythematosus. In: Lahita RG, ed. *Systemic Lupus Erythematosus*. New York: Churchill Livingstone; 2004:905-923.
15. UpToDate.com Wallace DJ. Patient education: Systemic lupus erythematosus (SLE) (Beyond the Basics). Available at <https://www.uptodate.com/contents/systemic-lupus-erythematosus-sle-beyond-the-basics>. Accessed on 9/11/19.
16. Fujita Y. Leptin and autoimmune disease. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2017;40(3):155-159. doi: 10.2177/jsci.40.155.
17. Ghrahani R, Ganesan PD, Ningrat RFS. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus in Children at Dr. Hasan Sadikin General Hospital, Bandung, Indonesia. *AMJ*. 2018;5(4):187-91.
18. Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA: The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun*. 2016, 74:139-60. 10.1016/j.jaut.2016.07.001.
19. Habib GS, Saliba WR, Froom P: Pure red cell aplasia and lupus. *Semin Arthritis Rheum*. 2002, 31:279-83. 10.1053/sarh.2002.30440.

20. Sharon A Chambers, Elizabeth Allen, Anisur Rahman and David Isenberg. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology* 2009;48:673±675.