

## Original Research

## FAKTOR RISIKO *SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS* (SLE) DI KALIMANTAN TIMUR DAN UTARA

Affan Aswin<sup>a</sup>, Yudanti Riastiti<sup>b</sup>, Yuliana Rahmah<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

<sup>b</sup> Laboratorium Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

<sup>c</sup> Laboratorium Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

Korespondensi: affanaswin10@gmail.com

### Faktor Risiko *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) di Kalimantan Timur dan Utara

*Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) adalah penyakit autoimun kronis yang ditandai dengan produksi antibodi yang membentuk kompleks imun dan memicu inflamasi organ multisistem. Etiologi SLE hingga saat ini belum diketahui secara pasti. Variasi genetik, hormon, dan lingkungan diduga berperan penting. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran faktor risiko SLE di Kalimantan Timur dan Utara. Populasi penelitian ini adalah semua pasien yang dicurigai memiliki penyakit autoimun di Kalimantan Timur dan Utara. Lokasi penelitian dipilih karena sampai saat ini peneliti belum menemukan penelitian terkait faktor risiko SLE di wilayah Kalimantan Timur dan Utara. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan desain *cross sectional*. Data merupakan data primer yang diambil dari wawancara pasien SLE di Poliklinik RSUD Abdoel Wahab Sjahranie Samarinda dan *via online* dengan bantuan Komunitas Kula Kupu Borneo. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien yang didiagnosis SLE oleh dokter spesialis penyakit dalam wilayah Kalimantan Timur dan Utara, bersedia mengikuti wawancara, dapat berkomunikasi dan memahami pertanyaan, sementara kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien yang menggunakan obat-obatan psikotropika seperti *anti-depressant* dan *tranquilizers*, terdapat Skizofrenia, terdapat SLE berat dan flare yang sedang mengalami rawat inap. Hasil penelitian didapatkan sebanyak 52 pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Penelitian ini berlangsung pada 9-28 Februari tahun 2023. Berdasarkan hasil penelitian didapatkan data terbanyak adalah kelompok usia 17-25 (32.27%), jenis kelamin perempuan (98.1%), tidak memiliki riwayat keluarga autoimun (80.8%), terpapar dengan paparan asap rokok rendah (42.3%), dan tidak memiliki riwayat konsumsi alkohol (90.4%).

**Kata kunci:** systemic lupus erythematosus, autoimun, faktor risiko

### Risk Factors for *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) in East and North Kalimantan bstract

*Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) is a chronic autoimmune disease characterized by antibody production that forms immune complexes and triggers multisystem inflammation. The etiology of SLE remains unknown. Genetic variation, hormones, and the environment are suspected risk factors. The aim of this study was to determine the risk factor of SLE in East and North Kalimantan. The population of this research were all patients suspected of having autoimmune diseases in East and North Kalimantan. The

research location was chosen because up to this point researchers have not found research related to SLE risk factors in the East and North Kalimantan. This research is an observational descriptive with a cross-sectional design. Data were obtained from interview patients at RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda and online with support from Kula Kupu Borneo Community using a purposive sampling technique. The inclusion criteria in this study were patients diagnosed with SLE by a specialist in internal medicine in East and North Kalimantan, willing to take part in interviews, able to communicate and understand questions, while the exclusion criteria in this study were patients who used psychotropic drugs such as anti-depressants and tranquilizers, there is Schizophrenia, there is severe SLE and flares that are currently undergoing hospitalization. This research took place from 9-28 February 2023. The results have shown 52 patients that fulfilled the inclusion and exclusion criteria. Based on the research result, the most data obtained were age group 17-25 years old (32.27%), female sex (98.1%), without a family history of autoimmune diseases (80.8%), low environmental tobacco smoke exposure (42.3%), and without a history of alcohol consumption (90.4%).

**Key words:** systemic lupus erythematosus, autoimmune, risk factors

## PENDAHULUAN

*Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) adalah penyakit autoimun kronis yang ditandai dengan produksi antibodi yang membentuk kompleks imun dan memicu inflamasi organ multisistem.<sup>1,2</sup>

Angka kejadian global SLE berkisar antara 1.4 hingga 8.7 per 100.000 penduduk/tahun dan prevalensi global berkisar antara 3.2 hingga 3000 per 100.000 penduduk.<sup>3</sup> Di Asia angka kejadian SLE berkisar antara 2,8 hingga 8,6 per 100.000 penduduk/tahun, dan prevalensinya berkisar antara 26,5 hingga 103 per 100.000 penduduk.<sup>4</sup> Jumlah SLE di Indonesia belum dapat diketahui secara pasti. Lupus yang tidak spesifik terhadap SLE di Indonesia diperkirakan berjumlah 1.250.000 orang. Terdapat keterbatasan data SLE di Indonesia. Penting dilakukan penelitian lebih lanjut tentang insiden dan prevalensi SLE di Indonesia.<sup>5</sup> Prevalensi SLE paling tinggi pada orang kulit hitam, diikuti oleh orang Asia/Pasifik dan orang kulit putih di Amerika Serikat.<sup>6</sup>

Berdasarkan data Sistem Informasi Rumah Sakit Online (SIRS) tahun 2016<sup>5</sup>, ada 2.166 pasien lupus dirawat di rumah sakit dan sekitar 25% dari pasien rawat inap tersebut meninggal dunia, sehingga tingginya angka kematian akibat lupus menjadi perhatian khusus. Meta-analisis oleh Lee et al. memeriksa penyebab keseluruhan dan penyebab spesifik *Survival Mortality Rates* (SMR) SLE. SMR oleh penyebab keseluruhan meningkat 2,6 kali lipat pada pasien SLE. SMR secara signifikan untuk kematian akibat penyakit ginjal (SMR 4.689), penyakit kardiovaskular (SMR 2.253), dan infeksi (SMR 4.980), tetapi bukan karena kanker (SMR 1.163).<sup>7</sup>

Etiologi SLE hingga saat ini belum diketahui secara pasti. Ada beberapa faktor penting diduga

yaitu variasi genetik, hormon, dan lingkungan.<sup>2,8</sup>

Studi menunjukkan adanya faktor genetika dalam perkembangan lupus. Kembar monozigotik ditemukan 10 kali lebih mungkin mengembangkan penyakit SLE daripada kembar dizigotik, dan saudara kandung dengan lupus lebih mungkin mengembangkan SLE 8 hingga 20 kali dibandingkan dengan populasi umum.<sup>1</sup> Studi melaporkan risiko SLE relatif 86 kali lipat pada kembar identik dan memperkirakan heritabilitas sebesar 44 hingga 66 persen.<sup>9</sup> Studi yang dilakukan oleh Al-Kindi et al (2020), didapatkan hasil diagnosis SLE mayoritas di antara usia 14 dan 29 (75%). Seperempat dari kasus (n=15) memiliki kerabat tingkat pertama dengan SLE, dan kerabat yang paling terpengaruh adalah saudara perempuan. Selain itu, 7 hingga 8 persen kasus memiliki kerabat tingkat dua dengan SLE dari pihak ayah atau ibu.<sup>10</sup>

Faktor hormon pada SLE ditandai dengan perbandingan jumlah pengidap SLE wanita dan pria yaitu 9 : 1. Wanita memiliki kejadian SLE paling banyak di saat puncak masa reproduksi yaitu usia 20-30 tahun, sedangkan pria cenderung memiliki kejadian SLE paling banyak di saat usia 45-60 tahun. Diduga keterlibatan hormon estrogen yang banyak pada wanita dibanding pria dapat meningkatkan risiko SLE.<sup>11</sup>

Faktor lingkungan dapat menginduksi perubahan epigenetik pada individu yang rentan secara genetik, yang mengarah pada perkembangan SLE, sehingga memfasilitasi respons imun bawaan dan adaptif. Dalam beberapa dekade terakhir, banyak faktor lingkungan seperti asap rokok, alkohol, silika, radiasi ultra violet, hormon, penyakit menular, terutama virus, dan vaksin telah dicurigai sebagai faktor risiko SLE.<sup>10,12</sup> Faktor lingkungan seperti

paparan komponen beracun dari asap rokok (tar, nikotin, karbon monoksida, hidrokarbon aromatik polisiklik, dan radikal bebas) dapat merusak protein endogen dan *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) secara langsung dengan cara menginduksi stres oksidatif. Stres oksidatif menyebabkan aktivasi dan mutasi gen yang terlibat dalam pengembangan penyakit SLE.<sup>13</sup> Penelitian yang dilakukan Refai (2022)<sup>14</sup>, didapatkan hasil signifikan antara paparan asap rokok dengan kejadian SLE tetapi penelitian yang dilakukan oleh Barbhaya (2018)<sup>15</sup> didapatkan hasil bahwa tidak ada hubungan signifikan antara status merokok atau jumlah bungkus pertahun dengan kejadian SLE.

Sampai saat ini, peneliti belum menemukan penelitian terkait faktor risiko SLE di wilayah Kalimantan Timur dan Utara. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut terkait faktor risiko dengan kejadian SLE di wilayah Kalimantan Timur dan Utara penting untuk dilakukan sehingga langkah pencegahan dan pemantauan individu yang berisiko dapat dilakukan untuk mendeteksi perkembangan penyakit pada tahap awal. Dengan adanya penelitian ini, masyarakat dapat memahami faktor risiko SLE dan mengedukasi individu berisiko untuk melakukan pemeriksaan lebih lanjut ke Dokter sehingga penanganan penyakit SLE dapat dilakukan sebelum terjadinya komplikasi. Dari penjelasan diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian deskriptif mengenai faktor risiko dengan SLE di Kalimantan Timur dan Utara.

## METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini adalah penelitian deskriptif observasional dengan metode *cross*

*sectional* dan pengambilan data secara *retrospective* yang ditujukan untuk mengetahui faktor risiko SLE di Kalimantan Timur dan Utara.

Penelitian dilakukan di Poliklinik Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Wahab Sjahrane (RSUD AWS) dan *via online* dengan bantuan Komunitas Kula Kupu Borneo pada bulan Februari 2023. Sampel penelitian ini adalah pasien yang tegak didiagnosis SLE di rumah sakit rujukan SLE di Kalimantan Timur dan Utara, yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan oleh peneliti. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan teknik *purposive sampling*.

Data yang digunakan bersumber dari data primer yaitu data yang didapatkan langsung dari wawancara pasien yang didiagnosis SLE di rumah sakit rujukan SLE provinsi Kalimantan Timur dan Utara serta *via online*. Peneliti akan menunggu pasien SLE datang kontrol rutin dan mengambil obat di Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Wahab Sjahrane (RSUD AWS). Di saat pasien selesai berobat peneliti akan meminta waktu dan kesediaan pasien untuk melakukan proses wawancara. Jika pasien berhalangan melakukan wawancara secara langsung maka peneliti akan meminta kesediaan dan waktu pasien untuk melakukan wawancara *via online* melalui media sosial. Pengumpulan data dilakukan pada bulan Februari 2023.

Jumlah sampel minimal dalam penelitian ini ditetapkan dengan menggunakan rumus estimasi proporsi dan didapatkan sampel minimal sebanyak 41 pasien. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah pasien yang didiagnosis SLE oleh dokter spesialis penyakit dalam wilayah Kalimantan Timur dan Utara, bersedia mengikuti wawancara, dapat berkomunikasi dan memahami

pertanyaan, sementara kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien yang menggunakan obat-obatan psikotropika seperti *anti-depressant* dan *tranquilizers*, terdapat Skizofrenia, terdapat SLE berat dan flare yang sedang mengalami rawat inap. Kriteria eksklusi seperti pasien yang menggunakan obat-obatan psikotropika dan skizofrenia dipilih karena terdapat kemungkinan pasien mengalami halusinasi yang mempengaruhi hasil wawancara sedangkan pasien SLE berat dan flare yang sedang mengalami rawat inap dipilih karena pasien sedang menghadapi kondisi kritis dan sangat sulit untuk peneliti melakukan wawancara terhadap pasien tersebut.

Beberapa keterbatasan pada penelitian ini adalah terdapat banyak faktor risiko SLE lain yang tidak dapat dilakukan oleh peneliti dikarenakan keterbatasan instrumen dan waktu serta sulitnya menemukan banyak pasien secara langsung di poliklinik sehingga sebagian besar sampel diwawancarai via online.

Analisis data dilakukan dengan analisis univariat yang bertujuan untuk menggambarkan karakteristik demografi pasien SLE seperti usia, jenis kelamin, riwayat keluarga autoimun, paparan asap rokok, dan riwayat konsumsi alkohol dalam bentuk jumlah dan presentase. Penelitian ini memenuhi persetujuan etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD AWS Samarinda dengan nomor NO : 07/KEPK-AWS/II/2023 dan Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman dengan nomor NO. 36/KEPK-FK/II/2023.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian dilakukan pada tanggal 9 – 28 Februari 2023 dan didapatkan 52 sampel.

**Tabel 1.** Gambaran Usia, Jenis Kelamin, Riwayat Keluarga Autoimun, Paparan Asap Rokok, dan Riwayat Konsumsi Alkohol

Variabel	Frekuensi (n=52)	Presentase (%)
<b>Usia</b>		
5 – 11 tahun	2	3.8
12 – 16 tahun	5	9.6
17 – 25 tahun	17	32.7
26 – 35 tahun	11	21.2
36 – 45 tahun	14	26.9
46 – 55 tahun	2	3.8
56 – 65 tahun	1	1.9
<b>Jenis Kelamin</b>		
Perempuan	51	98.1
Laki-laki	1	1.9
<b>Riwayat Keluarga Autoimun</b>		
Tidak ada	42	80.8
Tingkat pertama	6	11.5
Tingkat kedua	1	1.9
Tingkat ketiga	3	5.8
<b>Paparan Asap Rokok</b>		
Tidak ada	8	15.4
Rendah	22	42.3
Sedang	20	38.5
Tinggi	2	3.8
<b>Riwayat Konsumsi Alkohol</b>		
Sering	1	1.9
Tidak sering	4	7.7
Tidak pernah	47	90.4

Tabel 1 menunjukkan bahwa kelompok usia pasien yang paling banyak didapatkan adalah kelompok usia remaja akhir (17 – 25 tahun) sebanyak 32.7%. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Fatoye et al. (2022) dan Brailovski et al. (2019) yang masing-masing menyatakan insiden SLE ditemukan lebih banyak di usia reproduksi yaitu 15 – 45 tahun dan 18-30 tahun.<sup>4,16</sup> Kejadian SLE terjadi di usia reproduksi dan lebih banyak pada orang dewasa dikarenakan pengaruh hormon estrogen yang meningkat di saat usia reproduksi.<sup>4,17</sup> Pada saat masa pubertas

folikel ovarium mulai berkembang dan menyekresikan estrogen. Pada saat usia reproduksi yaitu usia 20-30 tahun jumlah estrogen meningkat ke puncak tertinggi.<sup>18</sup> Estrogen bekerja melalui *Estrogen Receptor Alpha* (ER $\alpha$ ) dan *Estrogen Receptor Beta* (ER $\beta$ ), ER $\alpha$  diduga memiliki efek stimulasi sistem imun dan ER $\beta$  diduga memiliki immunosupresif.<sup>19</sup> Defisiensi ER $\alpha$  telah terbukti menurunkan kadar autoantibodi, glomerulonefritis, dan meningkatkan kelangsungan hidup pada tikus NZB  $\times$  NZW F1 betina dan jantan.<sup>20</sup> Estrogen memicu pematangan sel B dan sekresi antibodi dalam sistem imun serta meningkatkan jumlah sel B pada sumsum tulang sel B dan kelangsungan hidup sel B di limpa yang membantu perkembangan sel B autoreaktif.<sup>20</sup> Sesuai hasil penelitian ini, sampel yang paling sedikit adalah kelompok lansia akhir usia (56 – 65 tahun) yaitu sebanyak 1 pasien (1.9%). Hal ini disebabkan pasien memasuki usia menopause. Folikel ovarium berhenti menyekresikan hormon estrogen pada saat usia menopause sehingga menyebabkan rendahnya kadar estrogen pada tubuh pasien SLE.<sup>21</sup>

Jenis kelamin yang paling banyak didapatkan adalah jenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 98.1%. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Ameer et al. (2022) yang menyatakan 90% pasien SLE adalah perempuan. Hal ini didukung oleh penelitian Brailovski et al. (2019) yang menyatakan 91% dari pasien SLE adalah perempuan.<sup>22,16</sup> Prevalensi SLE yang lebih tinggi pada jenis kelamin wanita dibandingkan laki-laki diduga berhubungan dengan tingginya produksi estrogen yang lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria.<sup>17</sup> Hal ini didukung dengan meningkatnya hormon estrogen pada wanita saat

kehamilan, estrogen mulai meningkat pada trimester pertama dan mencapai puncak pada trimester ketiga.<sup>19</sup> Estrogen menekan respon Th1 dan meningkatkan respon Th2 yang menghasilkan produksi immunoglobulin, hal ini diduga menjadi penyebab berkembangnya penyakit SLE pada wanita yang sedang hamil.<sup>19</sup>

Riwayat keluarga autoimun terbanyak didapatkan pada pasien yang tidak memiliki keluarga autoimun yang berjumlah 42 pasien (80.8%). Hal ini sejalan dengan studi Refai et al. (2022) yang menyatakan bahwa 96,6% pasien SLE tidak memiliki riwayat keluarga SLE, sehingga riwayat keluarga autoimun tidak berhubungan dengan SLE.<sup>14</sup> Hal ini mendukung tingginya kontribusi faktor risiko non-genetik terhadap perkembangan SLE bahwa gangguan autoimun pada anggota keluarga tidak berhubungan dengan SLE.

Penelitian ini menyatakan pasien dengan riwayat keluarga autoimun adalah riwayat keluarga autoimun tingkat pertama yaitu sebanyak 11,5%. Hal ini sejalan dengan penelitian Al-Kindi et al. (2020) yang menunjukkan bahwa keluarga tingkat pertama paling berpengaruh di antara semua tingkat keluarga dan penelitian.<sup>10</sup> Hal ini juga didukung oleh penelitian Stojan & Petri (2018) yang menyatakan HR tertinggi didapatkan pada keluarga tingkat pertama.<sup>8</sup> Agregasi familial gen penyakit autoimun pada HLA, CTLA-4, dan gen komplemen diduga menjadi penyebab seorang anak mendapatkan SLE.<sup>23</sup>

Paparan asap rokok diukur dengan kuisioner *The Secondhand Smoke Exposure Scale* (SHSES) dan ditemukan paling banyak pada pasien dengan paparan asap rokok rendah yang berjumlah 42.3%. Hasil ini sejalan dengan penelitian meta-analisis oleh Parisis et al. (2019) yang menyatakan

dari 9 studi kontrol kasus disimpulkan bahwa pasien dengan riwayat merokok memiliki risiko lebih tinggi untuk mendapatkan SLE dibandingkan yang tidak memiliki riwayat merokok.<sup>24</sup> Sampai saat ini belum ada studi yang meneliti tentang paparan asap rokok secara pasif pada pasien SLE dan belum ada studi yang menggunakan SHSES sebagai alat ukur paparan asap rokok kepada pasien SLE. Hubungan paparan asap rokok dengan kejadian SLE diduga keterlibatan paparan asap rokok yang merangsang ekspresi CD95 pada sel B dan CD4 pada permukaan sel T, berpotensi menginduksi produksi autoantibodi dsDNA yang tidak efektif dan pembersihan neutrofil apoptosis.<sup>15</sup> Asap rokok mengurangi jumlah sel *Natural Killer*, merusak sistem imunitas humoral, dan merusak fungsi sel-T yaitu sel Th17 dan Th22 melalui reseptor *aryl hydrocarbon receptor* (AhR) yang diaktifkan oleh benzopiren yang terkandung dalam asap rokok.<sup>25</sup> Komponen asap rokok seperti nikotin, tar, radikal bebas dan lainnya terlibat dalam patogenesis SLE melalui stres oksidatif dan langsung merusak DNA sel dengan cara upregulasi gen dan mendorong mutasi genetik.<sup>26</sup>

Riwayat konsumsi alkohol paling banyak didapatkan pada pasien yang tidak pernah meminum alkohol yaitu sebanyak 90.4%. Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan studi di Kyushu oleh Mak & Tay (2014) yang menemukan terjadi pengurangan risiko yang signifikan sebesar 62% terhadap kejadian SLE kepada orang yang konsumsi alkohol ringan dan sedang.<sup>12</sup> Konsumsi alkohol ringan dapat menurunkan *Stem Cell Factor* (SCF) yang diduga menjadi penyebab SLE. Rendahnya kadar SCF mengurangi risiko keparahan penyakit autoimun pada wanita dengan ANA+.<sup>27</sup> Tingginya angka pasien yang

tidak pernah meminum alkohol dipengaruhi oleh tingginya jumlah penduduk Indonesia yang beragama islam yang ajarannya melarang untuk konsumsi alkohol. Berdasarkan Kementerian Dalam Negeri (2022), jumlah penduduk Indonesia yang beragama islam berjumlah 237,53 juta (86,9%) per 31 Desember 2021.<sup>28</sup> Menurut Pasal 7 Perpres 74 Tahun 2013 menyatakan minuman beralkohol golongan A (kadar etil alkohol atau etanol sampai 5%, golongan B (kadar 5 - 20%), dan golongan C (kadar 20 – 55%) hanya dapat dijual di hotel, bar, dan restoran yang memenuhi persyaratan sesuai peraturan perundang-undangan di bidang kepariwisataan. Bupati/Walikota dan Gubernur untuk Daerah Khusus Ibukota Jakarta dapat menetapkan pembatasan peredaran minuman beralkohol di tempat. Sulitnya akses masyarakat dalam membeli alkohol menjadi salah satu penyebab tingginya jumlah pasien yang tidak pernah meminum alkohol.<sup>29</sup>

## SIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan pasien SLE di Kalimantan Timur dan Utara terbanyak adalah kelompok usia 17-25, jenis kelamin perempuan, tidak memiliki riwayat keluarga autoimun, paparan asap rokok rendah, dan tidak memiliki riwayat konsumsi alkohol.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada RSUD Abdul Wahab Sjahrani dan Komunitas Autoimun Kalimantan yaitu Kula Kupu Borneo.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Gordon C, Isenberg D. Oxford Rheumatology Library Systemic Lupus Erythematosus. *Oxford University Press*. 2016;161.
2. Tjokroprawiro A, Setiawan PB, Santoso D, Soegiarto G. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Rumah Sakit Pendidikan Dr. Soetomo Surabaya*. 2015;293.
3. 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.
4. Barber MRW, Drenkard C, Falasinu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, dkk. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(9):515–32.
5. Kementrian Kesehatan RI. Infodatin Lupus di Indonesia. *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI*. 2017. hlm. 8.
6. Washio M, Kiyohara C, Ohta A. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. *IntechOpen*. 2019.
7. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: An update. Vol. 30, *Current Opinion in Rheumatology*. *Lippincott Williams and Wilkins*; 2018. hlm. 144–50.
8. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata K. M, Setiyohadi B, Syam AF. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UI Edisi Keenam*. 2014.
9. Woo, J. M. P., Parks, C. G., Jacobsen, S., Costenbader, K. H., & Bernatsky, S. (2022). The role of environmental exposures and gene–environment interactions in the etiology of systemic lupus erythematosus. In *Journal of Internal Medicine* (Vol. 291, Issue 6, pp. 755–778). <https://doi.org/10.1111/joim.13448>
10. Al-Kindi A, Hassan B, Al-Moqbali A, Alansari A. Risk Factors Associated with Systemic Lupus Erythematosus in Oman. *Journal of Environmental Science and Public Health*. 2020;03(04):487–95.
11. Schwartzman-Morris J, Putterman C. Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:9.
12. Mak A, Tay SH. Environmental factors, toxicants and systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2014;15(9):16043–56.
13. Parks GC, Santos A de SE, Barbhaiya M, Costenbader KH. Understanding the role of environmental factors in the development of Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(3):306–20.
14. Refai RH, Barghout MF, Abou-rya AN. Environmental Risk Factors of Systemic Lupus Erythematosus : A Case Control Study. *Research Square*. 2022.
15. Barbhaiya M, Tedeschi SK, Lu B, Malspeis S, Kreps D, Jeffrey A, dkk. Antibody Subtype , in the Nurses' Health Study Cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):196–202.
16. Brailovski E, Vinet E, Pineau CA, Lee J, Lukusa L, Kalache F, dkk. Marital status and age of systemic lupus erythematosus diagnosis: The potential for differences related to sex and gender. *Lupus Sci Med*. 1 Agustus 2019;6(1).
17. Durán-Barragán S, Bátiz-Andrade JP, Valenzuela-Marrufo R, Alarcón GS. Influence of the environment, gender, and hormones on systemic lupus erythematosus: A narrative review. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2021;28(2):177–90.
18. Lephart ED, Naftolin F. Menopause and the Skin: Old Favorites and New Innovations in Cosmeceuticals for Estrogen-Deficient Skin. Vol. 11, *Dermatology and Therapy*. *Adis*; 2021. hlm. 53–69.
19. Sachdeva R, Pal R. The influence of reproductive hormones on systemic

- lupus erythematosus. *Exploration of Immunology*. 2022;351-62.
20. Kim JW, Kim HA, Suh CH, Jung JY. Sex hormones affect the pathogenesis and clinical characteristics of systemic lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9.
  21. Hall JE. Endocrinology of the Menopause. Vol. 44, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015. hlm. 485-96.
  22. Ameer MA, Chaudhry H, Mushtaq J, Khan OS, Babar M. An Overview of Systemic Lupus Erythematosus ( SLE ) Pathogenesis , Classification , and Management. *Cureus*. 2022;14(10).
  23. Ashournia P, Sadeghi P, Rezaei N, Moradinejad Mh, Ziaee V. Prevalence of Family History of Autoimmune Disorders in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. *MAEDICA - a Journal of Clinical Medicine*. 2018;13(1):21-4.
  24. Parisi D, Bernier C, Chasset F, Arnaud L. Impact of tobacco smoking upon disease risk, activity and therapeutic response in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. Vol. 18, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2019.
  25. Speyer CB, Costenbader KH. Cigarette smoking and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Vol. 14, *Expert Review of Clinical Immunology*. Taylor and Francis Ltd; 2018. hlm. 481-7.
  26. Bastidas Goyes AR, Mora C, Arsanios DM, Orduz K. Systemic lupus erythematosus, a disease conditioned by the environment. *Revista Colombiana de Reumatologia*. 2021;28(S 1):12-20.
  27. Hahn J, Leatherwood C, Malspeis S, Liu X, Lu B, Roberts AL, dkk. Associations between daily alcohol consumption and systemic lupus erythematosus-related cytokines and chemokines among US female nurses without SLE. *Lupus*. 2020;29(8):976-82.
  28. Kemendagri. *Jumlah Penduduk Indonesia Berdasarkan Agama*. 2022.
  29. Pemerintah Republik Indonesia. *Peraturan Presiden Republik Indonesia Nomor 74 Tahun 2013 Tentang Pengendalian Dan Pengawasan Minuman Beralkohol*. 2013.