

Determinan Gambaran Klinis dan Imunologis pada Anak dengan Lupus Eritematosus Sistemik di RSUD Zainoel Abidin Banda Aceh

Wilda Tulkhia¹, Mulya Safri², Niken Asri Utami³, Bakhtiar Bakhtiar², Wahyu Lestari⁴

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

² Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Rumah Sakit Umum Zainoel Abidin, Banda Aceh.

³ Bagian Kebidanan dan Penyakit Kandungan, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Rumah Sakit Umum Zainoel Abidin, Banda Aceh.

⁴ Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Rumah Sakit Umum Zainoel Abidin, Banda Aceh.

ABSTRAK

Kata Kunci:

Lupus eritematosus sistemik, manifestasi klinis, mukokutan, ANA, anti-dsDNA

Latar Belakang: Lupus eritematosus sistemik (LES) adalah suatu penyakit autoimun yang jarang terjadi pada anak. LES pada anak telah menjadi penyakit yang sangat memprihatinkan karena perkembangannya yang cepat, gejala klinis yang lebih parah daripada LES dewasa, prognosis yang buruk serta mortalitas yang tinggi. Penyakit autoimun sistemik ini melibatkan banyak sistem organ dan menunjukkan manifestasi klinis yang sangat beragam sehingga mempersulit penegakan diagnosis dan sering kali tidak terdiagnosis pada tahap awal dari penyakit LES. Penelitian ini bertujuan untuk melihat gambaran klinis dan imunologis pasien anak LES.

Metode: Penelitian ini dilakukan di Instansi Rekam Medis dan Poliklinik Anak RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh dengan 52 data pasien yang memenuhi kriteria penelitian dari 56 total pasien anak LES yang melakukan pengobatan dalam periode Januari 2021 sampai Oktober 2022. Jenis penelitian ini adalah deskriptif retrospektif dengan analisis univariat.

Hasil: Hasil penelitian ini menunjukkan sebagian besar pasien anak LES mengalami gejala mukokutan saat awal terdiagnosis (65,4%), dari 52 sampel 7 sampel memiliki hasil ANA positif, 45 sampel memiliki hasil anti-dsDNA positif (100%).

Kesimpulan: Manifestasi klinis yang paling dominan pada anak dengan LES adalah manifestasi mukokutan, iklim tropis diduga sebagai faktor penyebab tingginya manifestasi mukokutan.

Korespondensi: Wildatulkhia@gmail.com (Wilda Tulkhia)

ABSTRACT

Keywords:

Systemic lupus
erythematosus,
clinical
manifestations,
mucocutaneous,
ANA,
anti-dsDNA

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that rarely occurs in children. SLE in children has become a disease of great concern because of its rapid development, clinical symptoms that are more severe than adult SLE, poor prognosis and high mortality. This systemic autoimmune disease involves many organ systems and shows a wide variety of clinical manifestations, making it difficult to establish a diagnosis and is often undiagnosed in the early stages of SLE. This study aims to look at the clinical and immunological features of children with SLE.

Methods: This research was conducted at the medical record agency and children's polyclinic at RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh with data on 52 patients who met the study criteria from a total of 56 pediatric SLE patients who received treatment from January 2021 to October 2022. This type of research was a descriptive retrospective with univariate analysis.

Results: The results of this study showed that the majority of pediatric SLE patients experienced mucocutaneous symptoms at the time of diagnosis (65.4%), out of 52 samples 7 samples had positive ANA results, 45 samples had positive anti-dsDNA results (100%).

Conclusion: The most dominant clinical manifestations in children with SLE are mucocutaneous manifestations, the tropical climate is suspected as a factor causing the high mucocutaneous manifestations.

PENDAHULUAN

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan penyakit inflamasi autoimun yang kronis, penyakit ini memiliki manifestasi klinis yang luas serta prognosis yang beragam.¹ Sekitar 20% pasien LES didiagnosis pada masa kanak-kanak. Rata-rata usia onset LES anak adalah antara 12 dan 14 tahun dan jarang sebelum usia 5 tahun.² Kasus LES onset masa kanak-kanak menyumbang 10-20% kasus.³

Penyakit LES merupakan suatu penyakit inflamasi autoimun yang penyebabnya belum diketahui secara pasti, namun terdapat beberapa faktor risiko yang diduga berpengaruh terhadap respon imun antara lain: faktor genetik, lingkungan dan hormonal.⁴ Diagnosis pada penyakit LES dapat ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis yang dijumpai, pemeriksaan penunjang, serta beberapa kriteria klasifikasi LES, klasifikasi EULAR/ACR-2019 merupakan kriteria LES terbaru.⁵

Tiga laporan terbaru mengevaluasi kriteria

klasifikasi EULAR/ACR-2019 pada pasien LES anak melaporkan kriteria EULAR/ACR-2019 secara efektif dapat menegaskan diagnosis LES anak dengan sensitivitas 97,4% dan spesifisitas 99,7%.⁶ *Anti-Nuclear Antibody* (ANA) dan *Anti-Double Stranded-DNA* (anti-dsDNA) merupakan pemeriksaan serologi yang paling sering diperiksa pada pasien LES. Hasil ANA positif didapat pada 95%-100% pada pasien LES, namun nilai ANA memiliki sensitivitas dan spesifisitas berbeda sesuai dengan kenaikan titernya titer 1:80 memiliki sensitivitas cukup tinggi pada LES. *Anti-dsDNA* positif ditemukan pada 37%-98% pasien LES.⁷

Pengobatan dengan menggunakan imunosupresan merupakan standar emas untuk pengobatan pada pasien LES.⁸ Pasien LES mendapatkan pengobatan berdasarkan derajat aktifitas penyakitnya yang dapat diukur dengan menggunakan beberapa kriteria seperti SLEDAI dan MEX-SLEDAI.⁹

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin

Karakteristik	Jumlah	
	Frekuensi(n)	Presentase(%)
Usia :		
pra-pubertas (<7 tahun)	1	1,9
peri-pubertas (<8-13 tahun)	28	53,9
remaja (<14-18 tahun)	23	44,2
Jenis Kelamin :		
Laki-laki	13	25,0
Perempuan	39	75,0

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif yang menggunakan pendekatan cross sectional. Penelitian ini dilakukan di Bagian Rekam Medik dan Poliklinik Anak RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh dimulai dari bulan Oktober sampai dengan desember 2022. Sampel pada penelitian ini adalah seluruh pasien anak dengan diagnosis LES yang melakukan kunjungan ke RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh periode Januari 2021 sampai dengan Oktober 2022. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan teknik total sampling.

HASIL PENELITIAN

Selama penelitian berlangsung didapatkan subjek sebanyak 56 anak. Data rekam medis yang

diambil berupa manifestasi klinis dan imunologis anak dengan LES saat awal terdiagnosis. Data dari 56 pasien anak dengan LES tersebut, 3 data pasien anak LES rawat inap tahun 2021 hilang dan 1 data pasien anak LES rawat jalan tahun 2021 tidak lengkap. Data yang tidak ditemukan dan tidak lengkap di eklusi sehingga sisa sampel sebanyak 52 data pasien anak LES. Data karakteristik mengenai usia dan jenis kelamin dapat dilihat pada Tabel 1.

Usia sampel dibagi menjadi tiga kategori, tabel 1 menunjukkan usia subjek penelitian paling banyak berada di rentang usia kurang dari 8 sampai dengan 13 tahun yang dikategorikan sebagai peri-pubertas sebanyak 53,9% dan 39 subjek penelitian berjenis kelamin perempuan atau 75,0%.

Semua pasien yang terkumpul dari penelitian ini dinilai Skor EULAR/ACR 2019. Distribusi skor EULAR/

Tabel 2 Distribusi Frekuensi Berdasarkan Skor EULAR/ACR-2019

Skor	Frekuensi (n)	Persentase(%)
10-15	11	21,2
16-21	28	53,8
22-26	13	25,0
Total	52	100,0

ACR 2019 tersebut dapat dilihat seperti tertulis pada tabel 2.

Tabel 2 menunjukkan sampel pada penelitian ini memiliki poin penilaian EULAR/ACR2019 paling banyak dalam rentang 16-21 poin sebesar 53,8%.

Semua subjek dinilai gambaran klinis yang muncul, meliputi aspek konstitusional, hematologi, neuropsikiatri, mukokutan, serosa, muskuloskeletal

dan ginjal. Dstribusi dari manifestasi klinis tersebut dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. menunjukkan pada subjek penelitian manifestasi klinis yang paling banyak ditemukan adalah manifestasi mukokutan sebanyak 65,4% dengan gejala lupus kutaneus akut berupa ruam malar yang paling dominan sebesar 46,2%.

Semua subjek dilakukan pemeriksaan

Tabel 3. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis	Frekuensi	Presentase(%)
Konstitusional	21	40,4
Demam	21	40,4
Hematologi	22	42,3
Leukopeni	11	21,2
Trombositopenia	12	23,1
Hemolisis autoimun	19	36,5
Neuropsikiatri	1	1,9
Delirium	0	0,0
Psikosis	0	0,0
Kejang	1	1,9
Mukokutan	34	65,4
Alopecia	15	28,9
Ulkus oral	13	25,0
Lupus kutaneus subakut	3	5,8
Lupus kutaneus akut	24	46,2
Serosa	0	0,0
Efusi pleura	0	0,0
Perikarditis	0	0,0
Muskuloskeletal	0	0,0
Keterlibatan sendi	27	51,9
Ginjal	27	51,9
Protein urin	30	57,7
Nefritis lupus	13	25,0
	23	44,2

Tabel 4. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Imunologis

Imunologi	Jumlah	
	Frekuensi	Presentasi(%)
ANA		
Positif	7	100
Negatif	0	0
Anti-dsDNA		
Positif	45	100
Negatif	0	0

imunologis, meliputi ANA dan Anti-dsDNA. Distribusi hasil pemeriksaan laboratorium tersebut adalah seperti pada Tabel 4.

Pemeriksaan imunologi pada penelitian ini yang dinilai adalah hasil pemeriksaan serologi berupa pemeriksaan ANA, anti-dsDNA Tabel 4. menunjukkan pemeriksaan serologi yang paling sering dilakukan adalah pemeriksaan anti-dsDNA. Dari 52 subjek penelitian terdapat 45 sampel hasil pemeriksaan anti-dsDNA dengan keseluruhannya positif atau 100%.

PEMBAHASAN

Karakteristik Usia

Mayoritas subjek penelitian berusia dalam rentang kurang dari 8-13 tahun yang disebut peri-pubertas sebanyak 28 atau 53,9%, diikuti dengan sampel dalam rentan usia 14-18 tahun yang disebut sebagai remaja sebanyak 23 atau 44,2%. Hanya sedikit subjek penelitian yang tergolong pra-pubertas berumur kurang dari 7 tahun sebanyak 1 atau 1,9%. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh JS Massias et al (2020) dari 418 responden 43 (10,3%) responden pra-pubertas, 240 (57,4%) adalah peri-pubertas, dan 135 (32,3%) berada pada kelompok usia remaja.¹⁰

Sholihah et al (2020) Usia anak yang terdiagnosis LES paling banyak dalam rentang usia 9 sampai dengan 15 tahun dan hanya sedikit pasien anak terdiagnosis LES dibawah 5 tahun.¹¹

Karakteristik Jenis Kelamin

Terlihat perbedaan yang sangat signifikan antara jumlah subjek penelitian laki-laki dan perempuan. Subjek penelitian dengan jenis kelamin perempuan jumlahnya sangat mendominasi sebanyak 39 atau 75% sedangkan subjek penelitian berjenis kelamin laki-laki hanya sebanyak 11 atau 25%. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Neeraj et al. (2020) orang dewasa yang paling sering terkena lupus adalah berjenis kelamin perempuan sebanyak 85% sedangkan laki-laki hanya 15%, sama halnya dengan anak yang terkena lupus paling dominan adalah berjenis kelamin perempuan dengan persentase sebanyak 76% sedangkan laki-laki hanya 24%.¹²

Pada penelitian ini didapatkan perbandingan perempuan dan laki-laki sebesar 3:1 sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Fanny et al (2019) LES masa kanak-kanak lebih sering terjadi pada wanita, dengan rasio wanita-pria 3:1. Setelah pubertas, rasio ini meningkat menjadi 9:1.¹³ Insiden LES lebih tinggi pada anak perempuan dibandingkan dengan anak laki-laki. Wanita usia reproduksi memiliki peluang lebih tinggi terkena LES. Faktor yang mendasari hal tersebut adalah hormon estrogen pada wanita dapat memodulasi aktivasi limfosit.¹⁴

Manifestasi Klinis

Setiap subjek penelitian dapat menunjukkan manifestasi klinis yang lebih dari satu didukung

dengan teori Ming-Chi *et all* (2022) LES dapat menyerang banyak organ atau sistem dan menyebabkan manifestasi klinis multipel pada pasien LES.¹⁵

Manifestasi klinis yang paling banyak pada penelitian ini adalah manifestasi mukokutan terdapat pada 65,4% sampel dengan gejala ruam malar yang paling dominan sebesar 46,3%. Manifestasi klinis terbanyak kedua adalah keterlibatan ginjal terdapat pada 57,7% sampel dengan Nefritis Lupus sebagai gejala yang paling banyak sebesar 44,2%. Manifestasi paling banyak ketiga adalah manifestasi muskuloskeletal yang terkena pada 51,9% responden. Manifestasi paling banyak keempat adalah manifestasi hematologi sebesar 43,3% dengan gejala anemia yang paling mendominasi sebesar 36,5%, diikuti dengan anifestasi konstitusional terdapat pada 40,4% sampel dengan gejala demam. Hanya sedikit sekali sampel yang mengalami gangguan neuropsikiatri 1,9% dan tidak terdapat sampel yang mengalami gejala serosa.

Penelitian yang dilakukan oleh Nguyen Huu Son *et all* (2018) di vietnam juga mendapatkan hasil yang sama yaitu manifestasi klinis yang paling umum terlihat adalah lupus kulit akut atau kronis pada 81,0%, diikuti oleh penyakit ginjal pada 76,2%, *non scarring alopecia* pada 66,7% dan artritis pada 42,9% responden.¹⁶

Pada penelitian ini manifestasi mukokutan menjadi manifestasi yang paling dominan dengan gejala ruam malar terbanyak, hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Zahrah *et all* (2021) Manifestasi kulit merupakan manifestasi yang paling sering terjadi, manifestasi kulit didapatkan pada 90% responden. Manifestasi kulit sering terjadi pada pasien LES, terjadi pada 60%–90% kasus dengan ciri lesi eritematosus atau diskoid dan fotosensitif.¹⁷

Ruam malar atau juga dikenal sebagai ruam kupu-kupu, terjadi sebagai akibat dari sensitivitas yang berlebihan terhadap sinar matahari dan dapat memburuk dengan infeksi virus atau stres emosional. Ruam ini tidak menimbulkan rasa sakit dan tidak gatal. Jumlah ruam menjadi kecil pada lipatan

nasolabial dan kelopak mata. Ruam malar dapat sembuh total tanpa jaringan parut dengan terapi.¹⁸

Perbedaan manifestasi LES diduga dikarenakan adanya variasi iklim di setiap negara, negara beriklim tropis biasanya mendapatkan paparan sinar matahari yang lebih sering dibandingkan negara dengan iklim lain, diyakini paparan sinar matahari yang lebih sering mengakibatkan manifestasi yang paling dominan dijumpai pada penelitian ini adalah manifestasi mukokutan dengan gejala terbanyak adalah ruam malar sejalan dengan pendapat Hasti Savira *et all* (2021) Penyebab utama ruam malar adalah sinar UV yang merangsang keratinosit untuk menghasilkan sitokin bawaan dan memicu kematian sel, serta memicu infiltrasi inflamasi yang merusak jaringan kulit.¹⁹ Penelitian oleh Meier *et all* (2020) mendapatkan adanya hubungan positif antara suhu yang lebih tinggi dengan lesi kulit.²⁰

Pemeriksaan Imunologis

Dalam penelitian ini didapatkan dari 52 subjek penelitian terdapat 7 data hasil pemeriksaan ANA yang keseluruhannya didapatkan hasil positif atau 100%. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Rita Fonseca *et all* (2018) dari 38 anak LES yang dilakukan pemeriksaan ANA didapatkan hasil ANA positif pada semua anak LES atau hasil ANA pada sampel 100% positif.²¹

Pemeriksaan ANA memiliki sensitivitas yang baik dalam mendiagnosis LES namun memiliki spesifisitas yang rendah. Hasil tes ANA dapat positif pada beberapa penyakit lain bahkan hasil ANA positif dapat dijumpai pada orang normal, selain itu terdapat anak penderita LES yang memiliki hasil tes ANA negatif berkisar 1-5% dari pasien LES.²²

Hasil penelitian ini menunjukkan dari 45 subjek penelitian yang memiliki data hasil pemeriksaan anti ds-DNA semua subjek penelitian memiliki hasil anti ds-DNA positif atau sebesar 100%. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Nguyen Huu Son *et all* (2018) yaitu nilai anti-dsDNA positif didapatkan pada 87,5% responden.¹⁶ Perbedaan ini diduga dikarenakan perbedaan aktivitas penyakit pada subjek penelitian.

Anti-dsDNA adalah autoantibodi pertama yang tampak pada pasien LES. Antibodi anti-dsDNA dapat ditemukan hingga 70% sampai 80% pada pasien LES selama perjalanan penyakit, antibodi ini sangat jarang ditemukan pada pasien dengan kondisi autoimun lain dan pada orang sehat.²⁴ Antibodi anti-dsDNA sangat spesifik untuk mendiagnosis LES dan terdapat pada sekitar 61-93% anak dengan penyakit aktif, terutama dengan nefritis aktif.²⁵

Penelitian ini memiliki keterbatasan dalam jumlah subjek penelitian, kurangnya kelengkapan pencatatan rekam medis terutama rekam medis elektronik pasien tahun lama mengakibatkan peneliti tidak dapat memperpanjang rentang periode populasi penelitian untuk menambah jumlah sampel.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan di atas, maka disimpulkan bahwa:

1. Manifestasi klinis yang paling sering terjadi pada penelitian ini adalah manifestasi mukokutan sebesar 65,4% dengan gejala ruam malar yang paling banyak.
2. Terdapat variasi pada pemeriksaan imunologi sampel, dari 52 pasien terdapat 7 data hasil pemeriksaan imunologi berupa ANA dan 45 data hasil pemeriksaan anti-dsDNA. Didapatkan keseluruhan pasien mendapatkan nilai positif 100%.
3. Pasien anak yang paling banyak menderita LES adalah berjenis kelamin perempuan sebesar 73,0%. Hormon estrogen merupakan faktor penyebab tingginya prevalensi LES pada perempuan.
4. Pasien anak penderita LES terbanyak terdapat pada rentang usia peri-pubertas sebesar 53,9%, usia ini adalah usia dimulainya pubertas pada anak yang mengakibatkan peningkatan hormon estrogen.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tanzilia MF, Tambunan BA, Dewi DNSS. Tinjauan Pustaka: Patogenesis Dan Diagnosis Sistemik Lupus Eritematosus. *Syifa' Med J Kedokt dan Kesehat*. 2021;11(2):139.
2. Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *J Pediatr*. 2018;196:22-30.
3. Quan W, An J, Li G, Qian G, Jin M, Feng C, et al. Th Cytokine Profile in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *J BMC Pediatric*. 2021;21(1):1–10.
4. Alamanda TP. Anak Perempuan Berusia 14 tahun dengan Lupus Eritematosus Sistemik dengan Nefritis dan Hipertensi Grade I. *Majority*. 2018;7(3):174–180.
5. Serra-García L, Barba PJ, Morgado-Carrasco D. [Translated article] RF-2019 Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *J Academia Espanola Dermatologia*. 2022;113(3):310–312.
6. Trindade VC, Carneiro-Sampaio M, Bonfa E, Silva CA. An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatric Drugs*. 2021;23(4):331–347.
7. Sumaryono. *Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik*. Jakarta: Perhimpunan Rematologi Indonesia, 2019.18-20p.
8. Rena Roy & Ikhssani Agung. Laporan Kasus : Penyakit Furunkel Pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik. *J Kesehatan Tambusai*. 2021;2(1):40–46.
9. Hidayat ZA. Lupus Eritematosus Sistemik Pada Pria. *J Majalah Kedokteran Andalas*. 2020;43(2):159–168.
10. Massias JS, Smith EMD, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K, Ciurtin C, et al. Clinical and Laboratory Characteristics in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Across Age Groups. *Lupus*. 2020;29(5):474–481.
11. Sholihah NW, Tafwidhi MD, Ariffatus S, Kedokteran F, Surakarta UM, Kesehatan anak BI,

- et al. Anak Laki-laki Usia 12 Tahun Dengan Lupus Eritematosus Sistemik (LES) : Laporan Kasus A 12 Year-Old Boy With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) : Case Report. :1348–59.
12. Care T, Of C, Menor-almagro R, Muñoz A, Rúa-figueroa I, Martín- MA. Juvenile Lupus Patient at Disease Onset at. 2020;412(1):102–103.
 13. Listiyono F, Murni IK, Sumadiono S, Satria CD. Predictors of mortality in children with systemic lupus erythematosus. J Paediatric Indonesia. 2019;59(1):1–6.
 14. Subiantoro R. Management of Depression in Children With Lupus Erythematosus System. J Psikiatri Surabaya. 2021;10(2): 2355-2409.
 15. Lu MC, Hsu CW, Lo HC, Chang HH, Koo M. Association of Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus and Complementary Therapy Use in Taiwanese Female Patients: A Cross-Sectional Study. Medical. 2022;58(7):1–10.
 16. Son NH. Clinical and Laboratory Features of Systemic Lupus Erythematosus in Pediatric Patients at Hue Central Hospital, Vietnam. Biomed J Sci Tech Res. 2018;11(5):8775–8778.
 17. Hikmah Z, Endaryanto A, Ugrasena IDG. Systemic Lupus Erythematosus Organ Manifestation and Disease Activity in Children Based on Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index Score at East Java , Indonesia. 2022;408–414.
 18. Pinasti Anjarsari K, Orviyanti G, Nur Radityo AS. Diponegoro Medical Journal Case Report: Systemic Lupus Erythematosus in a 10-Year-Old Girl With Short Stature. 2021;10(5):390–394.
 19. Yudiana HS, Ghrahani R, Sugianli AK. Clinical Manifestation and Hematologic Interpretation of Pediatric Systematic Lupus Erythematosus at Initial Presentation: 2-Years Observation. J Althea Medical. 2021;8(2):77–82.
 20. Meier AL, Steiner U, Bachmann LM. Association Between Geographic and Climatological Conditions and Cutaneous Manifestation in Lupus Patients from the Apanish Rheumatology Society Lupus Registry (Relessar) Cohort. Ann Rheum Dis. 2020;79(1):1512
 21. Fonseca R, Aguiar F, Rodrigues M, Brito I. Clinical Phenotype and Outcome in Lupus According to Age: a Comparison Between Juvenile and Adult Onset. Rheumatology Clinic. 2018;14(3):160–163.
 22. Salehi S. A Cross-Sectional Study to Compare Differences on Clinical and Laboratory Findings in Children with Seropositive and Seronegative Lupus. 2021;1–13.
 23. Dhason T, Jayaraj E, Sankaringam R, Chelladurais S, Annamalai S, Ramamoorthy R. Correlation Between Anti-Dsdna, Complement Components C3, C4 and Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index. J Immunol Clin Microbiol. 2017;2(3): 54-61.
 24. Utami R. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) with Lupus Nephritis in a 15 Year-Old Male – A Case Report. Am J Pediatric. 2019;5(1):28-33.