

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Penyakit Autoimun**

##### **1. Definisi Umum**

Penyakit autoimun terjadi ketika sistem kekebalan tubuh salah mengenali dan menyerang jaringan tubuh yang sehat, menganggapnya sebagai ancaman. Masalah ini muncul akibat ketidakseimbangan dalam sistem imun, yang menyebabkan kerusakan. Diagnosis penyakit ini seringkali sulit karena gejalanya bervariasi dan mirip dengan penyakit lain. Secara umum, pengobatan bertujuan untuk mengontrol gejala dan menekan aktivitas sistem imun guna meminimalkan kerusakan pada jaringan tubuh (Ainy, 2017).

Patogenesis penyakit autoimun disebabkan oleh kombinasi faktor genetik dan lingkungan. Gen yang membawa kerentanannya mengganggu mekanisme *self-tolerance*, sehingga limfosit T dan B yang bersifat *autoreaktif* tetap ada dalam tubuh. Faktor lingkungan dapat memicu kerusakan pada sel dan jaringan, serta peradangan, yang kemudian mengaktifkan limfosit *autoreaktif* tersebut. Akibatnya, terbentuklah sel T efektor dan autoantibodi yang berperan dalam perkembangan penyakit autoimun. Patogenesis penyakit autoimun disebabkan oleh kombinasi faktor genetik dan lingkungan. Gen yang membawa kerentanannya mengganggu mekanisme *self-tolerance*, sehingga limfosit T dan B yang bersifat *autoreaktif* tetap ada dalam tubuh. Akibatnya, terbentuklah sel T

*efektor* dan autoantibodi yang berperan dalam perkembangan penyakit autoimun (Ainy, 2017).

## 2. Etiologi

Setiap orang yang beresiko mengalami penyakit autoimun, meskipun penyebab pasti dari kondisi ini belum sepenuhnya dipahami. Namun, kegagalan dalam menjaga *self-tolerance* dianggap sebagai penyebab utama. Hal ini dapat terjadi akibat seleksi atau regulasi yang tidak normal terhadap sel-sel *self-reactive*. Salah satu penyebab kegagalan seleksi adalah gangguan pada proses *apoptosis*, terutama aktivitas yang menyebabkan kematian sel. Sel *Treg* (sel T *regulatori*) memiliki peran penting dalam menjaga *self-tolerance*, dan kegagalan fungsi *supresifnya* dapat menyebabkan munculnya penyakit autoimun. Ketidakmampuan sel *Treg* (sel T *regulatori*) dalam menjalankan fungsi *supresifnya* bisa disebabkan oleh ketidakseimbangan antara jumlah sel *Treg* (sel T *regulatori*) dan sel Th17. Selain itu, faktor genetik dan lingkungan juga diyakini berperan dalam perkembangan penyakit autoimun (Ainy, 2017). Menurut Ainy, 2017 ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya penyakit autoimun yaitu :

### a. Faktor genetik

Meskipun alel HLA (*Human Leukocyte Antigen*) meningkatkan risiko timbulnya penyakit autoimun, namun alel HLA sendiri bukan merupakan penyebab dari penyakit ini. Karena pada kenyataannya penyakit autoimun tidak muncul pada sebagian besar

orang yang memiliki alel HLA yang meningkatkan risiko terjadinya penyakit autoimun. Penyakit autoimun juga cenderung menurunkan kelompok dalam keluarga

b. Faktor Lingkungan

1. Infeksi

Infeksi bisa mengaktifkan limfosit autoreaktif yang memicu penyakit autoimun.

2. Hormon

Penyakit autoimun lebih sering terjadi pada wanita, misalnya *Sistemik Lupus Eritematolisis* (SLE) yang 10 kali lebih banyak pada wanita. Hormon *estrogen* diduga berperan dengan merangsang respon imun, dan *prolaktin* setelah kehamilan bisa memicu *Rheumatoid Arthritis*.

c. Obat

Beberapa obat dapat menyebabkan produksi ANA dan anti-DNA, namun gejala klinis jarang terjadi. Antibodi biasanya hilang setelah obat dihentikan.

d. Logam

Beberapa logam, seperti debu *silikon*, dapat memicu respon autoimun. *Silika*, misalnya, bisa menyebabkan *silikosis* dan memicu gejala *Sistemik Lupus Eritematolisis* (SLE) atau sindrom *skleroderma*.

e. Faktor lain

Stres sebagai faktor *psikis*, dapat berperan dalam timbulnya penyakit autoimun atau memperburuk kondisi tersebut. Hormon yang dipengaruhi oleh faktor *psikoneuroendokrin* diduga menyebabkan *disregulasi* imun, yang kemudian memicu penyakit autoimun melalui perubahan dan peningkatan produksi *sitokin*.

## B. Epidemiologi

Penyakit autoimun umumnya dianggap jarang, namun jika digabungkan prevalensinya dapat mencapai 3-5% dari total populasi. Saat ini, diperkirakan ada sekitar 80 penyakit yang diduga disebabkan oleh reaksi autoimun, dengan gejala klinis utama berupa peradangan yang dapat mengakibatkan kemerahan, panas, nyeri, dan pembengkakan. Penyakit ini lebih banyak dialami oleh wanita, dengan prevalensi 2,7 kali lebih tinggi dibandingkan pria. Dampak penyakit autoimun pada seseorang bervariasi, tergantung pada bagian tubuh yang terpengaruh. Jika menyerang sendi, seperti pada *Rheumatoid Arthritis*, gejala yang muncul bisa berupa nyeri sendi, kekakuan, dan penurunan fungsi. Jika menyerang *tiroid*, seperti pada *tiroiditis*, gejalanya bisa meliputi kelelahan, penambahan berat badan, dan nyeri otot. Jika menyerang kulit, seperti pada *skleroderma*, *vitiligo*, dan *Lupus Eritematosus Sistemik (SLE)*, bisa menyebabkan ruam, lecet, dan perubahan warna kulit (Ainy, 2017).

## C. Jenis-Jenis Penyakit Autoimun

### 1. *Sistemik Lupus Eritematosis (SLE)*

*Lupus Eritematosis Sistemik (SLE)* adalah penyakit reumatik autoimun multisistem kronis yang memengaruhi banyak sistem organ (Adnan & Nur Afriani, 2023). SLE merupakan kondisi yang timbul akibat gangguan regulasi sistem imun, yang menyebabkan produksi autoantibodi berlebihan. Penyakit ini terjadi karena penurunan fungsi sistem kekebalan tubuh, yang kemudian menyerang berbagai organ tubuh mulai dari ujung kaki hingga ujung rambut. Gejala yang sering dilaporkan oleh pasien meliputi kelelahan, penurunan berat badan, demam, serta manifestasi pada sistem *muskuloskeletal*, kulit, paru-paru, jantung, ginjal, saluran pencernaan, dan sistem saraf. Demam yang bisa mencapai suhu lebih dari 40°C, merupakan gejala yang sering menunjukkan adanya infeksi dalam tubuh (Adnan & Nur Afriani, 2023).

Pada pasien SLE, berbagai efek dapat muncul, baik secara fisik maupun psikologis. Pada penderita SLE, jaringan tubuh dianggap sebagai benda asing, sehingga tubuh merespon dengan memicu sistem imun untuk menghasilkan antibodi secara berlebihan. Padahal, antibodi yang seharusnya melindungi tubuh dari penyakit, justru akan menyerang sel-sel jaringan sehat di berbagai organ tubuh termasuk kulit, otot, tulang, ginjal, sistem saraf, *kardiovaskular*, paru-paru, dan (Adnan & Nur Afriani, 2023).

Jenis pemeriksaan laboratorium yang dilakukan meliputi tes ANA untuk mengetahui apakah ada gangguan pada sistem kekebalan tubuh, pemeriksaan darah lengkap untuk melihat kondisi sel-sel darah, serta pemeriksaan urin lengkap untuk mengetahui apakah ada masalah pada ginjal atau saluran kemih (Tanzilia, dkk., 2021).



Gambar 2.1 Penyakit SLE

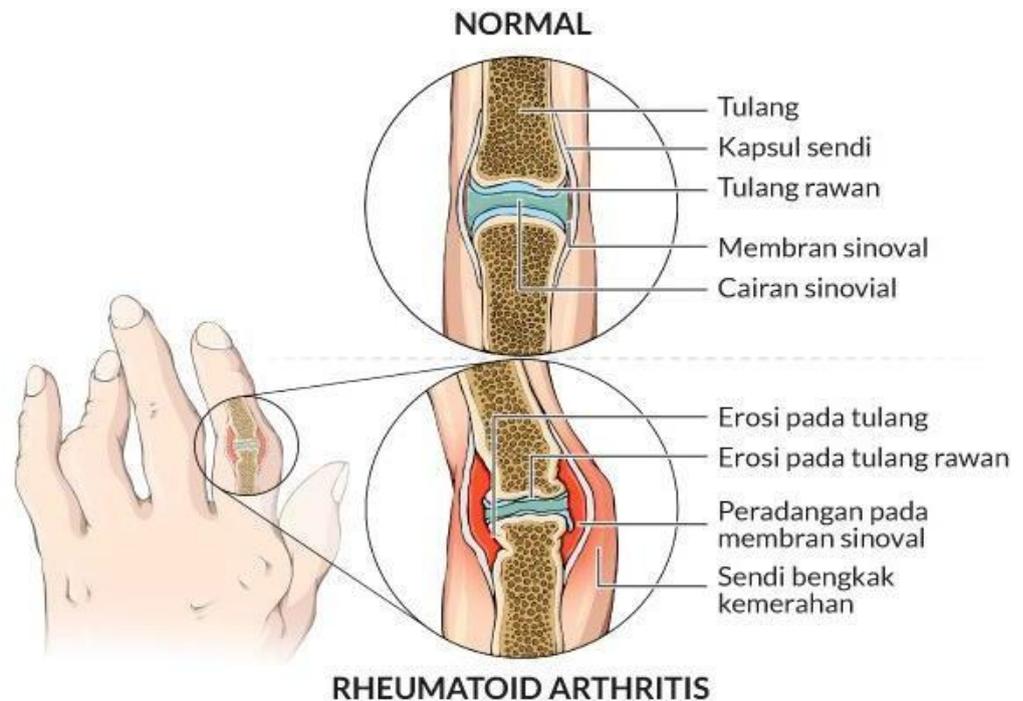
## 2. *Rheumatoid Arthritis (RA)*

*Rheumatoid Arthritis* adalah penyakit rematik yang ditandai dengan kerusakan sendi yang berkembang secara *progresif*, keterbatasan fungsi, dan gejala sistemik. Beberapa penderita RA mengalami perkembangan penyakit yang lebih cepat, sehingga memiliki prognosis yang buruk baik dari segi fungsi maupun harapan hidup (Novana, 2019).

Terdapat beberapa faktor yang dapat berperan dalam menyebabkan RA. Salah satu faktor utama adalah jenis kelamin, di mana wanita memiliki kemungkinan lebih besar mengalami RA dibandingkan pria, terutama setelah memasuki usia 50 tahun. Kondisi ini kemungkinan berkaitan dengan perubahan hormon pada wanita. Selain itu, semakin bertambahnya usia juga dapat meningkatkan risiko seseorang terkena RA. Adanya riwayat penyakit autoimun dalam keluarga turut menjadi salah satu faktor yang memperbesar kemungkinan terjadinya RA. Beberapa faktor lingkungan seperti kebiasaan merokok dan infeksi tertentu juga dapat memicu munculnya penyakit ini. Dengan demikian, RA merupakan penyakit yang timbul akibat interaksi dari berbagai faktor, baik dari dalam tubuh maupun dari luar (Wuan Ola Adrianus, dkk., 2023).

Pemeriksaan laboratorium dilakukan untuk membantu mengetahui kondisi penyakit secara jelas. Tes ANA (*Antinuclear Antibody*) digunakan untuk mendeteksi apakah sistem imun menyerang jaringan tubuh sendiri. Pemeriksaan hematologi berfungsi untuk melihat kondisi sel-sel darah, seperti sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit. Tes CRP (C-Reactive Protein) dilakukan untuk mengetahui adanya peradangan dalam tubuh. Pemeriksaan RF (*Rheumatoid Factor*) dan anti-CCP (*Anti-Cyclic Citrullinated Peptide*) digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis RA. Selain itu, tes HLA (*Human*

*Leukocyte Antigen*) dapat dilakukan untuk mengetahui apakah ada faktor keturunan yang berhubungan dengan RA (Hidayat, dkk., 2021).



Gambar 2.2 penyakit *Rheumatoid arthritis*

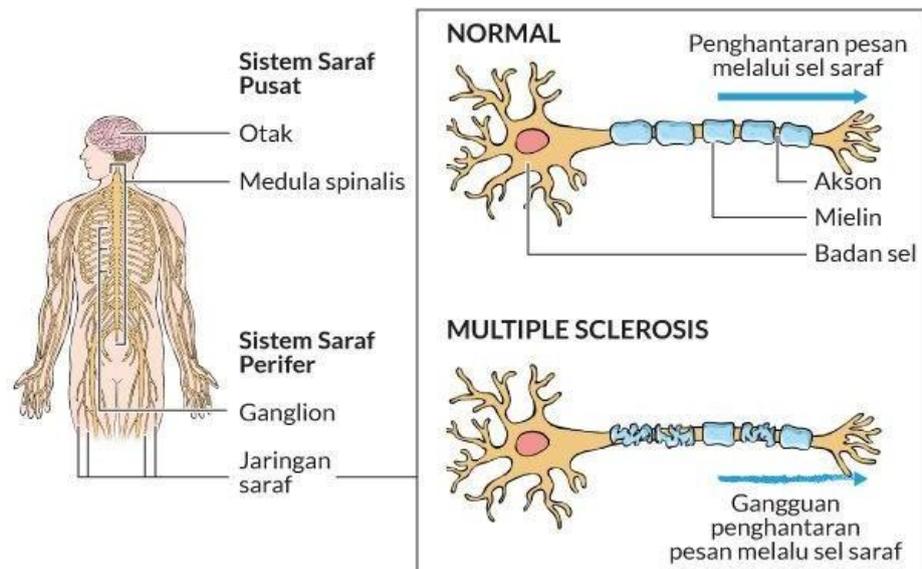
### 3. *Multiple Sclerosis (MS)*

*Multiple sclerosis* adalah penyakit yang dapat menyebabkan kelumpuhan. Hal ini terjadi karena penyakit ini dapat merusak saraf otak dan sumsum tulang belakang, sehingga keduanya tidak dapat berfungsi dengan baik ( Devianca, ddk., 2020).

Beberapa gejala yang sering dialami oleh orang dengan *multiple sclerosis* (MS) mencakup kesemutan pada tubuh, baik sebagian atau seluruhnya, sensasi seperti tersengat listrik, gemetar, penglihatan kabur

atau ganda, serta hilangnya penglihatan sebagian atau sepenuhnya. Selain itu, mereka juga bisa menghadapi kesulitan saat berbicara, merasa lelah, pusing, serta menemui gangguan dalam fungsi seksual, usus, dan kandung kemih. Sampai saat ini, belum ada terapi yang bisa menyembuhkan *multiple sclerosis* (MS) secara keseluruhan. Namun, perawatan yang tepat dapat membantu mengurangi gejala serta memperlambat perkembangan penyakit. Beberapa tindakan yang dapat dilakukan meliputi terapi menggunakan obat sesuai resep dokter, pengelolaan kekambuhan, rehabilitasi fisik, dan konseling untuk mendukung kesehatan mental. Selain itu, adopsi gaya hidup sehat juga sangat penting, termasuk mengonsumsi makanan bergizi, rutin berolahraga, mengelola stres, tidak merokok, dan membatasi asupan *alcohol* (Suryo, 2021).

Pemeriksaan hematologi bertujuan untuk menilai keadaan darah, termasuk jumlah sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit, yang dapat menunjukkan adanya peradangan. Sedangkan pemeriksaan MRI (Magnetic Resonance Imaging) sangat penting untuk melihat kondisi otak dan sumsum tulang belakang secara rinci, guna menemukan kerusakan atau perubahan pada saraf yang sering terjadi pada MS (Kusmadana, dkk., 2023).



Gambar 2.3 Penyakit *Multiple Sclerosis*

#### 4. Penyakit *Celiac*

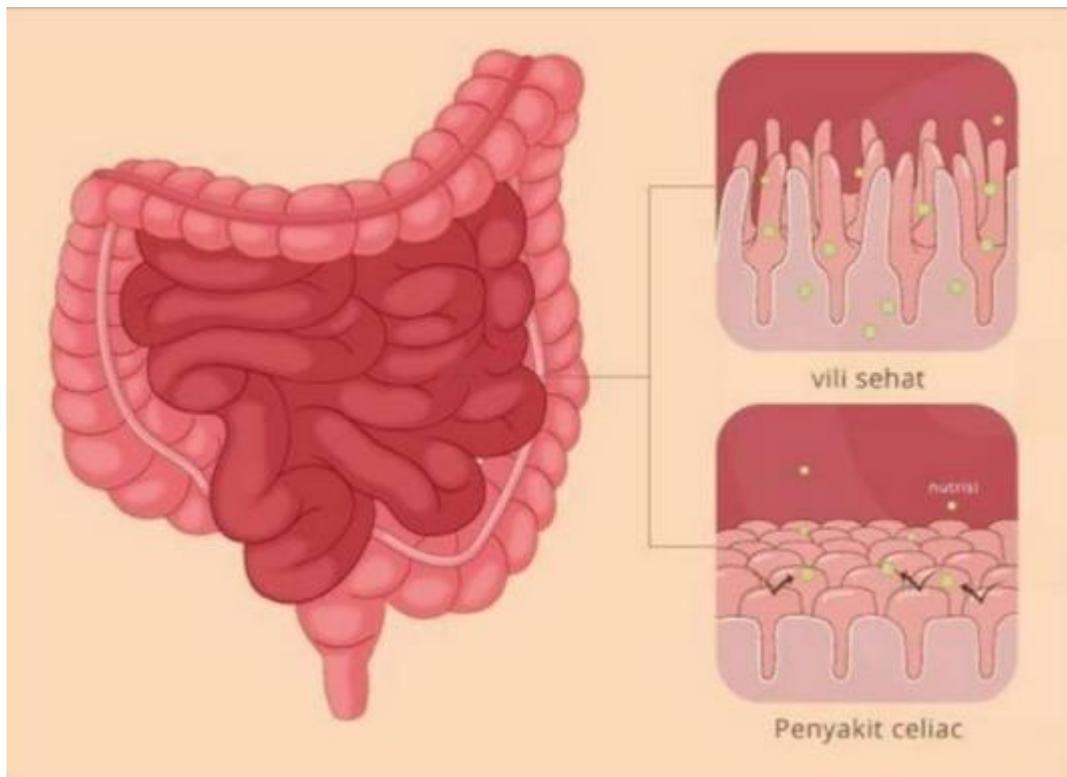
Penyakit *celiac* adalah gangguan pencernaan yang disebabkan oleh reaksi sistem kekebalan tubuh terhadap gluten, sebuah protein yang ditemukan dalam gandum, *barley*, dan *rai*. Penyakit ini dapat sembuh dengan diet bebas *gluten*. Sekitar 0,5-1% orang di dunia, terutama di negara Barat, menderita penyakit ini, tetapi jarang ditemukan di negara dengan asupan gluten rendah seperti Indonesia (Oktadiana, dkk., 2017).

Gejala *gastrointestinal* dari penyakit *celiac* meliputi diare kronis, sembelit, perut kembung, muntah, penurunan nafsu makan, sakit perut, asam lambung, *intoleransi laktosa*, tinja berbau busuk, dan penurunan berat badan. Gejala-gejala ini muncul karena penyakit *celiac* mengganggu

penyerapan nutrisi meskipun seseorang makan cukup. Akibatnya, tubuh tidak mendapatkan nutrisi yang diperlukan untuk berfungsi dengan baik, yang dapat menyebabkan masalah pencernaan dan penurunan berat badan (Siska, dkk., 2023).

Pengobatan utama adalah *gluten*, yang dapat memperbaiki gejala dan mencegah komplikasi lebih lanjut. Jika dibiarkan tanpa pengobatan, penyakit ini dapat meningkatkan risiko kanker dan masalah kesehatan lainnya. Penyebab penyakit *celiac* adalah kombinasi faktor genetik dan lingkungan yang mengganggu toleransi tubuh terhadap *gluten*. Ketika *gluten* masuk ke tubuh, sistem kekebalan tubuh akan menyerang usus kecil, menyebabkan peradangan dan kerusakan pada lapisan usus. Proses ini dipicu oleh reaksi imun yang melibatkan sel-sel T dan antibodi terhadap *gluten*. Untuk mengobati penyakit *celiac*, penting untuk menghindari *gluten*, yang dapat mengurangi peradangan dan memperbaiki kondisi usus (Oktadiana, dkk., 2017).

pemeriksaan laboratorium yang bisa dilakukan adalah DIF (Direct Immunofluorescence). Pemeriksaan ini bertujuan untuk mendeteksi adanya antibodi yang melekat pada jaringan kulit atau usus akibat respons tubuh terhadap gluten. Tes ini berguna untuk membantu menegaskan diagnosis Celiac, terutama jika hasil dari pemeriksaan lain belum memberikan kepastian (Susanto, 2022).



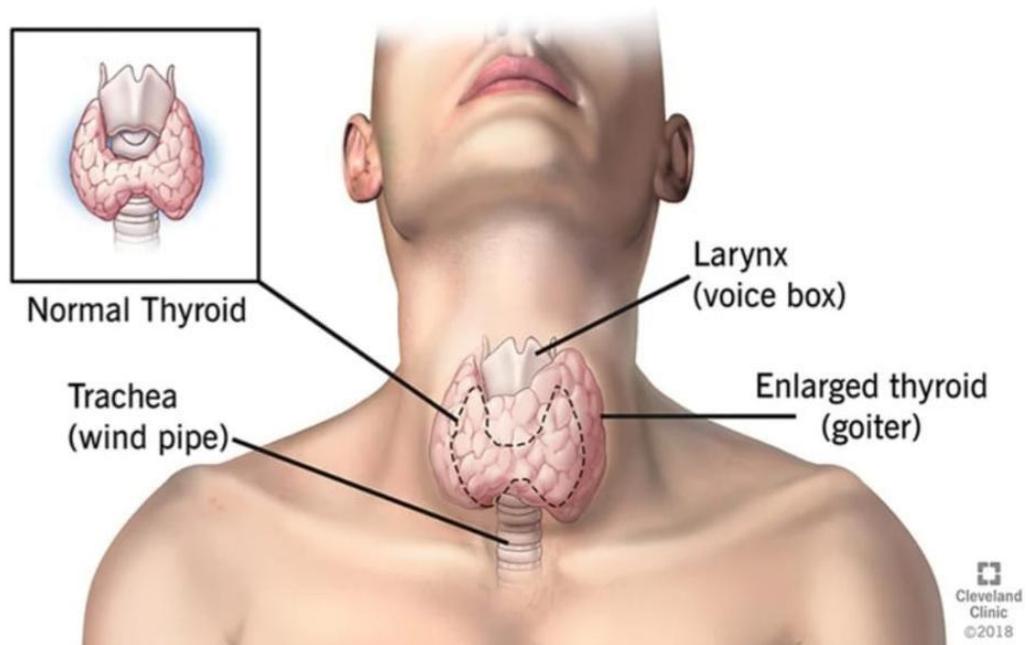
Gambar 2.4 Penyakit *Celiac*

## 5. Penyakit *Hashimoto*

Tiroiditis Hashimoto adalah penyakit autoimun yang merusak kelenjar tiroid secara bertahap, yang dapat mengganggu fungsinya. Awalnya, penyakit ini dapat menyebabkan *tirotoksikosis*, yang kemudian berkembang menjadi *hipotiroidisme*. Gejalanya meliputi penambahan berat badan, kulit kering, lemas, depresi, otot lemah, kram, nyeri sendi, pembengkakan wajah, tubuh, pusing, sakit kepala, gangguan menstruasi, gemetar pada tangan, dan kesemutan. Pasien mungkin juga mengalami sesak napas dan pusing yang datang dan pergi tanpa dipengaruhi

perubahan posisi, namun rasa tersebut membaik sementara. Pada tahap awal, kadar hormon T4 dan T3 bebas meningkat, sementara TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) menurun. Seiring waktu, T4 dan T3 menurun, dan TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) meningkat. Tes darah dapat menunjukkan antibodi yang berhubungan dengan penyakit ini. Diagnosis dapat dilakukan melalui pemeriksaan seperti USG, CT scan, MRI, atau pemindaian *iodine radioaktif* untuk memeriksa ukuran dan posisi lesi *tiroid*. Biopsi jarum halus (FNAB) digunakan untuk memeriksa apakah *nodul* pada *tiroid* bersifat jinak atau ganas. Pada *tiroiditis Hashimoto*, biopsi biasanya menunjukkan sel-sel yang bervariasi dan sel-sel inflamasi. Pembesaran *tiroid* dapat terlihat pada salah satu sisi dengan tekstur keras dan *nodul* berwarna kuning abu-abu. Pemeriksaan mikroskopis menunjukkan *folikel tiroid* yang mengecil, sel-sel yang tampak berbeda, dan banyak sel inflamasi. Pada kanker *tiroid papiler*, sel-sel *tiroid* menunjukkan perubahan yang lebih berbahaya, seperti pembesaran inti sel dan inklusi dalam sel (Susiantio & Sriwidyani, 2018).

pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah pewarnaan HE (Hematoxylin-Eosin). Pemeriksaan ini dilakukan dengan cara mengamati jaringan kelenjar tiroid melalui mikroskop. Dengan pewarnaan ini, dokter dapat melihat tanda-tanda kerusakan pada sel-sel tiroid serta keberadaan sel-sel imun di dalam jaringan. Hasil dari pemeriksaan ini membantu dalam memastikan bahwa peradangan yang terjadi pada kelenjar tiroid disebabkan oleh penyakit Hashimoto (Susiantio & Sriwidyani, 2018).



Gambar 2.5 Penyakit *Hashimoto*

## 6. Penyakit Graves

Penyakit *graves* merupakan gangguan autoimun yang berfokus pada kelenjar *tiroid*. Penyakit ini mengakibatkan kondisi *hipermetabolik*, yang terlihat dari adanya peningkatan hormon T3 dan T4 serta penurunan kadar hormon TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*). Peningkatan kadar hormon tiroid T3 dan T4 menyebabkan metabolisme basal yang lebih tinggi, meningkatkan penggunaan oksigen, dan berpotensi memicu kondisi darurat akibat *hipermetabolisme*. Insiden penyakit *Graves* secara global adalah 20-50 kasus per 100.000 orang setiap tahunnya. Wanita memiliki risiko terkena penyakit *Graves* sebesar 3%, sedangkan laki-laki sebesar

0,5%.<sup>3</sup> Di Indonesia, angka pasti insiden penyakit *Graves* masih belum diketahui. Berdasarkan Data Riskesdas 2007, 12,8% laki-laki dan 14,7% perempuan menunjukkan kadar TSH ( *Thyroid Stimulating Hormone*) rendah. Dalam penyakit *Graves*, terjadi penurunan TSH ( *Thyroid Stimulating Hormone*) dan peningkatan hormon *tiroid*, salah satunya adalah fT4. Ciri-ciri klinis *hipertiroid* mencakup kecemasan, kegugupan, frustasi, keringat berlebihan, kelelahan, kelemahan, penurunan berat badan, dan frekuensi buang air besar yang meningkat. Diagnosis penyakit *Graves* ditegakkan jika ditemukan tanda dan gejala seperti gondok, *palpitasi* (*takikardia*), dan *eksoftalmus*. Peningkatan kadar *testosteron* total serum juga terdeteksi pada penyakit *Graves*, berhubungan dengan *globulin* pengikat hormon seks yang meningkat pada kondisi *hipertiroid*. Selain itu, kadar *testosteron* yang tinggi juga disebabkan oleh penurunan pembersihan hormon ini dalam darah (Ainy, 2017).

Pemeriksaan laboratorium yang dilakukan pada penyakit *Graves* adalah tes TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*), yang merupakan salah satu tes penting dalam laboratorium. Tes ini berfungsi untuk mengetahui seberapa banyak hormon yang mengatur aktivitas kelenjar tiroid. Pada pasien dengan *Graves*, kadar TSH umumnya sangat rendah karena tubuh menghasilkan hormon tiroid dalam jumlah berlebihan. Pemeriksaan ini membantu dokter memastikan adanya gangguan pada tiroid dan menegakkan diagnosis penyakit *Graves* (Ning Purwani & Sucipta, 2022).



Gambar 2.6 Penyakit *Graves*

## 7. Penyakit *Psoriasis*

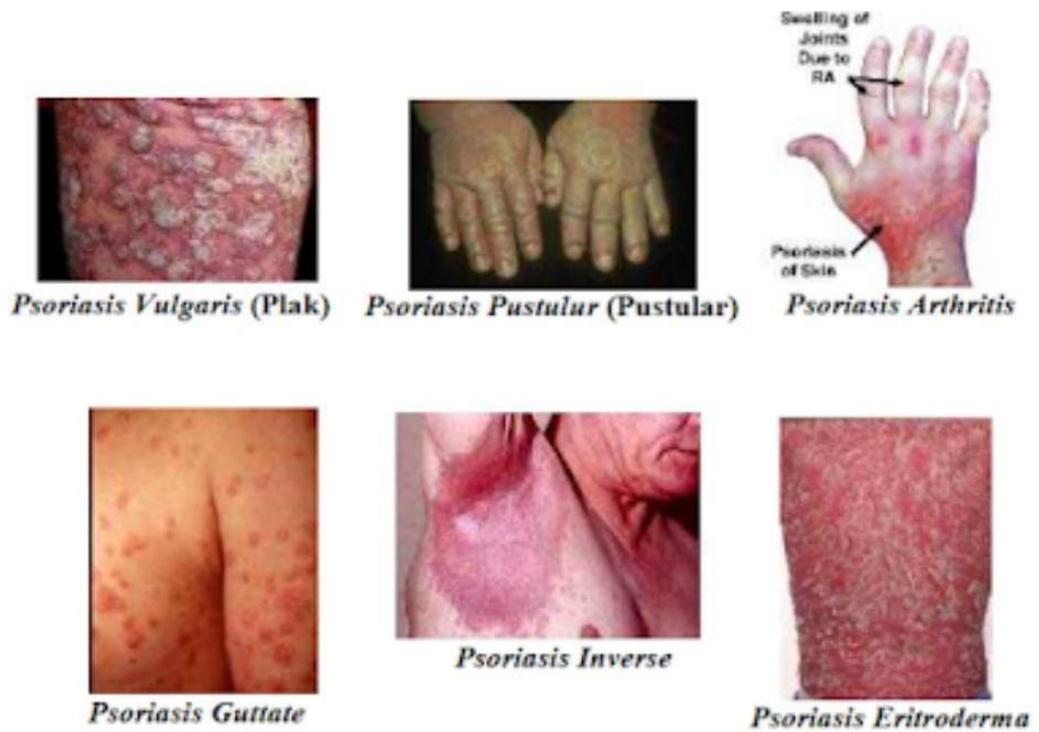
*Psoriasis* merupakan kondisi peradangan kulit yang berlangsung lama, yang ditandai oleh bercak merah yang jelas, kulit bersisik kasar, dan bercak putih keperakan yang berlapis, terutama di bagian siku, lutut, kulit kepala, punggung, daerah sekitar pusar, dan punggung bawah. *psoriasis* dianggap sebagai penyakit yang berkaitan dengan pertumbuhan *keratinosit* dan perkembangan yang tidak normal. Namun, penelitian terbaru menunjukkan bahwa *hiperkeratosis* dan *parakeratosis* disebabkan

oleh sel T, sehingga psoriasis dipandang sebagai penyakit autoimun. Penegakan diagnosis psoriasis dapat dilakukan melalui tampilan klinis.

Pemeriksaan fisik perlu mencakup evaluasi lesi utama serta area lain yang terpengaruh oleh *psoriasis*, termasuk kulit kepala. Selain itu, kuku dan sendi juga harus diperiksa untuk mengecek adanya perubahan yang berkaitan dengan *psoriasis*; riwayat keluarga pun harus ditanyakan untuk memperjelas diagnosis lebih lanjut. Diagnosis juga dapat diperkuat dengan adanya fenomena tetesan lilin, *auspitz*, dan *kobner (isomorfik)* yang merupakan tanda-tanda *psoriasis*. Fenomena *auspitz* dan tetesan lilin dianggap klasik, sementara *kobner* dinilai tidak biasa karena dapat terjadi pada kondisi lain seperti *likem planus dan veruka plana juvenileis*, dan hanya sekitar 47% kasus menampilkan hasil positif (Putra, dkk., 2019).

Pemeriksaan hematologi berguna untuk memeriksa jumlah serta jenis sel darah, seperti sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit. Tes albumin dan kreatinin dilakukan untuk menilai fungsi organ hati dan ginjal. Pemeriksaan kadar lemak dalam darah, seperti LDL, HDL, dan kolesterol total, penting karena penderita psoriasis berisiko mengalami gangguan metabolik. Tes ureum digunakan untuk mengevaluasi fungsi ginjal, sementara SGOT bermanfaat untuk melihat kondisi hati. Seluruh

pemeriksaan ini membantu dokter dalam menilai keadaan pasien dan menentukan penanganan yang sesuai (Annisa, dkk., 2025).



Gambar 2.7 Penyakit *Prosiasis*

### C. Tabel perbandingan

**Tabel 2.1 Tabel Perbandingan**

| No | Nama Peneliti  | Judul Peneliti   | Metode Peneliti  | Hasil Peneliti   |
|----|--|--|--|--|
| 1. | Adnan, Vivi Alna Nur Afriani   | Profile clinica l outcomes of drug therapy for systemic lupus erythematosis patients in yogyakarta health services | Jenis penelitian ini adalah deskriptif observasional. Data yang digunakan bersifat retrospektif, yaitu berasal dari rekam medis pasien SLE yang menjalani perawatan rawat jalan dan rawat inap di RS Panti Rapih yogyakarta selama periode 2017-2022 | Prevalensi SLE di Indonesia pada 2007 tercatat 4 kasus per 100.000 penduduk. Kasus rawat inap meningkat dari 1.169 (2014) menjadi 2.166 (2016), sementara angka kematian melonjak dari 110 (2015) menjadi 550 (2016). Sekitar 25% pasien rawat inap meninggal, menandakan perlunya penanganan SLE yang lebih serius.   |
| 2. | Diantini, D, M, A., Ulandari, N, L., Wirandani, N, K, N, S., Niruri, R., & Kumara, | Angka kejadian penyakit autoimun pada anak di RSUP Sanglah Denpasar.   | Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan rancangan penelitian observasional dengan jenis penelitian <i>cross sectional</i> dan mereka menggunakan 'rekam medis, dan buku registrasi anak yang ada di RSUP Sanglah Denpasar.                       | Pada periode Januari 2015 hingga Juni 2016, tercatat 50 kasus penyakit autoimun pada anak di RSUP Sanglah Denpasar, dari total 22.881 pasien anak, yang menghasilkan persentase kejadian sebesar 0,22%. Di antara penyakit autoimun, <i>Systemic Lupus Erythematosis</i> (SLE) merupakan jenis yang paling banyak ditemukan, dengan 25 dari 50 pasien mengalaminya. Mayoritas pasien berusia di atas 10 tahun, dan prevalensi penyakit ini lebih tinggi pada Perempuan |