

**KORELASI ANTARA JUMLAH CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ SEL TREG
DENGAN DERAJAT AKTIFITAS PENYAKIT PADA PASIEN
LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK DI RSUP
DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**



KARYA TULIS AKHIR

NURUL RAMADHANI UMARETA

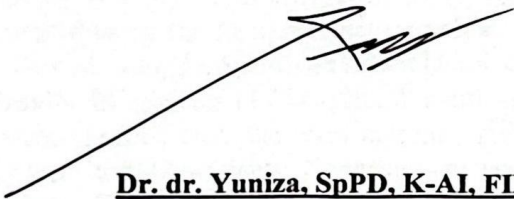
**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1
ILMU PENYAKIT DALAM FK UNSRI/RSMH
PALEMBANG
2025**

**KORELASI ANTARA JUMLAH CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ SEL TREG
DENGAN DERAJAT AKTIFITAS PENYAKIT PADA PASIEN
LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK DI RSUP
DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

NURUL RAMADHANI UMARETA

Telah disetujui oleh:

PEMBIMBING I



Dr. dr. Yuniza, SpPD, K-AI, FINASIM
NIP. 196606091998032002

PEMBIMBING II



Dr. dr. Legiran, M. Kes
NIP. 197211181999031002

KETUA BAGIAN



Dr. dr. Taufik Indrajaya, SpPD, K-KV, FINASIM
NIP. 196402021989031006

KETUA PROGRAM STUDI Sp1



dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI, FINASIM
NIP. 196497221989032003

ABSTRAK

KORELASI ANTARA JUMLAH CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ SEL TREG DENGAN DERAJAT AKTIFITAS PENYAKIT PADA PASIEN LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMIK DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Nurul Ramadhani Umareta¹, Yuniza¹, Legiran², Nova Kurniati¹, Eddy Mart Salim¹

¹Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang

²Bagian Anatomi, FK Universitas Sriwijaya, Palembang, Sumatera Selatan

Latar Belakang: Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun kompleks yang ditandai dengan keberadaan autoantibodi terhadap inti sel serta melibatkan berbagai sistem organ tubuh. Sel T regulator (Treg) memiliki peran penting dalam menjaga keseimbangan sistem imun dan mengatur toleransi imun dengan cara menghambat peradangan dan menekan respons autoimun. Disregulasi dan gangguan aktivitas sel Treg telah diidentifikasi pada beberapa penyakit autoimun, termasuk LES. Oleh karena itu, kelainan pada sel Treg dianggap sebagai salah satu aspek penting dalam patogenesis LES.

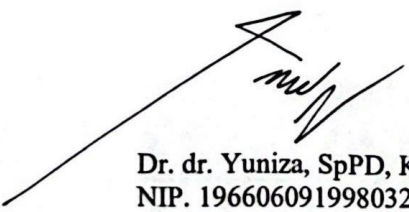
Metode: Penelitian ini merupakan studi observasional analitik korelatif yang dilakukan pada 40 pasien LES dengan derajat aktivitas ringan, sedang, dan berat, berusia di atas 18 tahun, tidak dalam kondisi infeksi akut atau berat, dan tidak menderita penyakit autoimun lain. Subjek berasal dari poli rawat jalan Alergi Imunologi Penyakit Dalam dan bangsal rawat inap RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada bulan Juni-Agustus 2024. Derajat aktivitas penyakit dinilai menggunakan skor Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (MEX-SLEDAI). Jumlah sel Treg CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ diukur menggunakan metode flow cytometry. Analisis korelasi antara MEX-SLEDAI dan sel Treg dilakukan dengan uji korelasi Spearman.

Hasil: Dari 40 subjek adalah 39 wanita dan 1 laki-laki dengan rata-rata usia $\pm 37,5$ tahun. Manifestasi klinis yang paling sering ditemukan adalah mukokutan yaitu 38 subjek. Nefritis dan kelainan hematologi paling banyak ditemukan pada derajat aktivitas berat. Terdapat koefisien korelasi (R) sebesar -0,72 antara jumlah sel Treg dengan derajat aktivitas penyakit, menunjukkan korelasi negatif yang signifikan ($p = 0,000$).

Kesimpulan: Terdapat korelasi negatif yang kuat antara jumlah sel Treg CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ dengan derajat aktivitas penyakit LES. Semakin berat aktivitas penyakit LES, maka jumlah sel Treg cenderung semakin rendah.

Kata kunci: Sel Treg CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺, Lupus Eritematosus Sistemik, MEX-SLEDAI

Pembimbing


Dr. dr. Yuniza, SpPD, K-AI
NIP. 196606091998032002

Ketua Program Studi Sp1
Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri


dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI
NIP. 196407221989032003

ABSTRACT

CORRELATION BETWEEN CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ TREG CELLS AND MEX SLEDAI DISEASE ACTIVITY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS

Nurul Ramadhani Umareta¹, Yuniza¹, Legiran², Nova Kurniati¹, Eddy Mart Salim¹

¹Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Sriwijaya
Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang

²Department of Anatomy, Faculty of Medicine, University of Sriwijaya,
Palembang, Sumatera Selatan

Background Systemic lupus erythematosus (SLE) is a complex autoimmune disease characterized by the presence of autoantibodies against the cell nucleus and involves many organ systems in the body. Treg cells have an important role in maintaining the balance of the immune system and regulating immune tolerance by inhibiting inflammation and dampening the autoimmune response. Dysregulation and disruption of Treg cell activity have been identified in several autoimmune diseases, including SLE. Therefore, Treg cell disorders are considered as an aspect of SLE pathogenesis

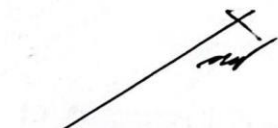
Methods This correlative analytical observational study conducted 40 samples of Systemic Lupus Erythematosus patients with mild, moderate, and severe degrees of activity older than 18 years who are not in acute and severe infection and do not have other autoimmune diseases in the internal medicine allergy immunology outpatient and inpatient ward of Dr. Mohammad Hoesin general hospital in July-October 2024. The degree of disease activity was assessed using the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (MEX-SLEDAI) score. The number of CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ Treg cells was assessed using the flow cytometry method. The correlation between MEX-SLEDAI and Treg cells was evaluated using the Spearman's correlation test.

Results 40 subjects (39 women, 1 man) aged ± 37.5 years were recruited in the study. Arthritis and mucocutaneous were the most common manifestations found in all degrees of severity, with results 34 subjects and 38 subjects. Nephritis and hematology were most commonly found in severe degrees of activity. The correlation between CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ Treg cells and the degree of disease activity obtained a correlation coefficient (R) of 0.72. A significant correlation between Treg cells and MEX-SLEDAI was observed ($p = 0.000$)

Conclusion There is a significant negative correlation between CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ Treg cells and the degree of SLE disease activity. The more severe the degree of SLE activity, the lower the number of Treg cells.

Keywords: CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ Treg, Systemic lupus erythematosus, MEX-SLEDAI

Pembimbing


Dr. dr. Yuniza, SpPD, K-AI
NIP. 196606091998032002


Ketua Program Studi Sp1
Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri
dr. Nova Kurniati, SpPD, K-AI
NIP. 196407221989032003

**SURAT KETERANGAN PENGECEKAN
SIMILARITY**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : dr. Nurul Ramadhani Umareta

NIM : 04042782125008

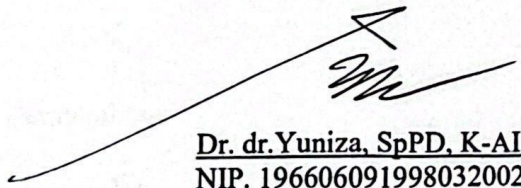
Prodi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan bahwa benar hasil pengecekan *similarity* tesis penelitian yang berjudul Korelasi antara jumlah CD4⁺ CD25⁺ FOX3⁺ Sel Treg dengan derajat aktifitas penyakit pada pasien lupus eritematosus sistemik di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Diccek oleh operator *: 1. Dosen Pembimbing
2. UPT Perpustakaan

Demikianlah surat keterangan ini saya buat dengan sebenarnya dan dapat saya pertanggung jawabkan.

Menyetujui
Dosen pembimbing,


Dr. dr. Yuniza, SpPD, K-AI
NIP. 196606091998032002

Palembang, 2 September 2025
Yang menyatakan,



dr. Nurul Ramadhani Umareta
NIM. 04042782125008

*Lingkari salah satu jawaban, tempat anda melakukan pengecekan Similarity

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat karunia -Nya sehingga karya tulis akhir ini dapat diselesaikan. Karya tulis akhir ini merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I dibidang Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

Prof. Dr. H. **Ali Ghanie**, SpPD, K-KV, FINASIM, Guru besar Ilmu Penyakit Dalam Divisi Kardiologi, dimana beliau tidak pernah bosan-bosannya memberikan bimbingan, petunjuk, motivasi, dan inspirasi selama penulis menjalani pendidikan serta bimbingan dalam penelitian ini.

Dr. H. A. **Fuad Bakry**, SpPD, K-GEH, FINASIM, mantan Ketua Departemen dan staf Divisi Gastro Entero Hepatologi. Terima kasih atas bimbingan ilmu, nasehat, dan petunjuk serta motivasi yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. Dr. H. **Eddy Mart Salim**, SpPD, K-AI, FINASIM, staf Divisi Alergi Imunologi dan guru besar Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih atas bimbingan ilmu dan akhlak, nasehat, motivasi selama pendidikan, serta menjadi tauladan dan inspirasi penulis untuk menjadi insan yang berilmu.

Dr. H. **Ian Effendi**, SpPD, K-GH, FINASIM, Staf Divisi Ginjal Hipertensi. Terima kasih telah memberikan arahan, bimbingan ilmu, motivasi, inspirasi kepada penulis dalam menjalani pendidikan.

Prof. Dr. H. **Hermansyah**, SpPD, K-R, FINASIM, Ketua Divisi Rheumatologi dan guru besar Ilmu Penyakit Dalam, terima kasih telah memberikan petunjuk, bimbingan ilmu, motivasi dan arahan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. H. **Syadra Bardiman**, SpPD, K-GEH, FINASIM, Staf Divisi Gastroenterohepatologi yang telah memberikan petunjuk, bimbingan, semangat, motivasi, dan arahan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. H. **Alwi Shahab**, SpPD, K-EMD, FINASIM, Staf Divisi Endokrin Metabolik Diabetes. Terima kasih atas petunjuk, bimbingan dan arahan, dan panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. H. **Ahmad Rasyid**, SpPD, K-P, FINASIM, staf Divisi Pulmonologi, sekaligus penguji saya. Terima kasih telah mendidik saya, memberikan ilmu, nasehat, motivasi, dan bantuan selama penulis menjalani pendidikan.

DR. Dr. H. **Zulkhair Ali**, SpPD, K-GH, FINASIM. Ketua Staf Medik Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Divisi Ginjal Hipertensi. Terimakasih atas bimbingan, petunjuk, motivasi dan arahan serta semua ilmu yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. Hj. **Mediarty Syahrir**, SpPD, K-HOM, FINASIM, mantan Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang, Staf Divisi Hematologi onkologi medik. Terima kasih atas bimbingan ilmu, arahan, nasehat dan motivasi yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. **Suyata**, SpPD, K-GEH, FINASIM, Ketua Divisi Gastroenterohepatologi. Terima kasih telah memberikan arahan, bimbingan, motivasi, inspirasi serta bantuan kepada penulis dalam menjalani pendidikan.

Dr. H. **Zen Ahmad**, SpPD, K-P, FINASIM, Ketua PAPDI Cabang Sumsel, Ketua Divisi Pulmonologi dan mantan Ketua Program Studi SpI Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah memberikan arahan, bimbingan, motivasi, inspirasi serta bantuan kepada penulis selama menjalani pendidikan.

DR. Dr. H. **Taufik Indrajaya**, SpPD, K-KV, FINASIM, Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNSRI/RSMH Palembang, Ketua Divisi Kardiologi. Terima kasih atas motivasi, petunjuk dan bimbingan, serta semua ilmu yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

DR. Dr. Hj. **Yenny Dian Andayani**, SpPD, K-HOM, Ketua Divisi Hematologi dan Onkologi Medik. Terima kasih telah memberikan arahan, bimbingan, motivasi, inspirasi serta bantuan kepada penulis selama menjalani pendidikan.

Dr. Hj. **Nova Kurniati**, SpPD, K-AI, FINASIM, Ketua Program Studi Sp I Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Staf Divisi Alergi Imunologi serta sekaligus sebagai penguji dan moderator saya. Terimakasih banyak atas bimbingan, nasehat dan motivasi yang telah diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

DR. Dr. **Yulianto Kusnadi**, SpPD, K-EMD, FINASIM, Ketua Program Studi Sp II Ilmu Penyakit Dalam serta Ketua Divisi Endokrin Metabolik dan Diabetes. Terima kasih telah banyak mendidik saya, serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

Prof. DR. Dr. **Radiyah Umi Partan**, SpPD, K-R, M.Kes, FINASIM, Staf Divisi Reumatologi serta guru besar Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah banyak mendidik saya, memberikan ilmu, akhlak, nasehat, motivasi, dan arahan serta menjadi panutan selama penulis menjalani pendidikan.

DR. Dr. **Harun Hudari**, SpPD, K-PTI, FINASIM, Ketua Divisi Penyakit Tropik dan Infeksi. Terima kasih telah memberikan petunjuk, bimbingan dan arahan, motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

DR. Dr. **Nur Riviati**, SpPD, K-GER, FINASIM, Ketua Divisi Geriatri. Terima kasih telah memberikan petunjuk, bimbingan dan arahan, motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

DR. Dr. Hj. **Yuniza**, SpPD, K-AI, FINASIM, Staf Divisi Alergi Imunologi, serta sebagai pembimbing karya tulis akhir saya. Terima kasih banyak telah memberikan bimbingan dan arahan, motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. **Rouly Pola Pasaribu**, SpPD, K-P, FINASIM, Staf Divisi Pulmonologi Ilmu Penyakit Dalam, dan Koordinator Pendidikan Tahap 3 Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah memberikan bimbingan dan pengarahan serta motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. **Putri Muthia**, SpPD, K-R; FINASIM, Staf Divisi Reumatologi serta Koordinator Pendidikan Tahap 2 Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah memberikan bimbingan dan pengarahan serta motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. **Ridzqie Dibyantari** SpPD, K-Ger, FINASIM, Staf Divisi Geriatri, serta Koordinator Pendidikan Tahap 1 Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih telah memberikan bimbingan dan pengarahan serta motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. **Syamsu Indra**, SpPD, K-KV, PhD, FINASIM, Staf Divisi Kardiologi Ilmu Penyakit Dalam sekaligus pembimbing akademik saya. Terima kasih telah memberikan petunjuk, bimbingan dan pengarahan serta motivasi selama penulis menjalani pendidikan.

Dr. **Rukiah Chodilawati**, SpPD, K-KV, FINASIM, Staf Divisi Kardiologi Ilmu Penyakit Dalam sekaligus penguji saya. Terima kasih telah memberikan petunjuk, bimbingan dan pengarahan serta motivasi selama penulis menjalani pendidikan

DR. Dr. **Legiran**, M. Kes sebagai pembimbing metodologi karya tulis akhir ini yang dengan sabar telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, contoh, diskusi, dan motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

Penghargaan dan terima kasih yang sebesar besarnya kepada para guru saya di Bidang Ilmu Penyakit Dalam yang tidak pernah lelah dan tanpa pamrih membimbing, mendidik dan mengarahkan penulis untuk menjadi seorang Internis yang baik :

(Alm) Dr. H. **Junaidi**, SpPD, FINASIM; DR. Dr. **Joni Anwar**, SpP; Dr. H. **Ferry Usnizar**, SpPD, K-KV, FINASIM; Dr. H. **Norman Djamaludin**, SpPD, K-HOM, FINASIM; DR. Dr. **Erwin Sukandi**, SpPD, K-KV, FINASIM; Dr. **Vidi Orba Busro**, SpPD, KGEH, FINASIM; Dr. **Imran Saleh**, SpPD, K-KV, FINASIM; Dr. **Imam Suprianto**, SpPD, KGEH, FINASIM; Dr. **Novadian**, SpPD KGH, FINASIM; Dr. H. **Erwin Azmar**, SpPD, K-KV, FINASIM; Dr. **Sudarto**, SpPD, K-P FINASIM; Dr. **Ratna Maila Dewi Anggraini**, SpPD, K-EMD FINASIM; Dr. Hj. **Suprapti**, SpPD, K GH FINASIM; Dr. **Surya Darma**, SpPD, K-R FINASIM; (Alm) Dr. **Muhammad Ali Apriansyah**, SpPD, K-Psi; Dr. **RA. Linda Andriani**, SpPD, K-P; Dr. **Muhammad Reagan**, SpPD, K-R, FINASIM; Dr. **Mega Permata**, SpPD, K-PTI, FINASIM; Dr. **Natalie Duyen**, SpP (K); Dr. **Dini Rizkie Wijayanti**, SpP; Dr. **Ayus Astoni**, SpPD, KGEH, FINASIM; Dr. **Anjab Akmal Sya'roni**, SpPD, K-GEH FINASIM; Dr. **Aisyah Wirdah**, SpPD, K-HOM; Dr. **Mita Adriani**, SpPD, K HOM; Dr. **Erti Sundarita** SpPD, K-HOM, FINASIM; dr. **Yudhie Tanta**, SpPD K KV, Dr. **Nelda Aprilia Salim**, SpPD K-PTI, , FINASIM; Dr. **Kgs. M. Rosyidi**, SpPD, K-HOM, FINASIM yang telah banyak memberikan bimbingan dan pengarahan selama penulis menjalani pendidikan.

Para sesepuh Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH yang telah menyelesaikan pengabdianannya : Dr. H. **Ardaya**, SpPD, K-GH, FINASIM; Dr. **Budi Mulyono**, SpPD, K-HOM; Dr. **Hadi Halim**, SpPD, K-P, FINASIM; (Alm) Dr. H. **Soerasmo**, SpPD, K-EMD dan (alm) Dr. H. **Edwar Oemar**, SpPD; atas semangat beliau dalam memberikan ilmu pengetahuan untuk Bagian Ilmu Penyakit Dalam. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan jajaran Direksi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan.

Juga kepada rekan-rekan sesama peserta didik Sp1, Cihuy Juli 2021: Dr. **Crisnah**, Dr. **Yonis**, Dr. **Murti**, Dr. **Dian**, Dr. **Agus**, Dr. **Ikhsan**, Dr. **Redho**, Dr. **Ady**, Dr. **Fini**, Dr. **Melani**, Dr. **Indah**, Dr. **Birgitta**, Dr. **Deza**, Dr. **Novran**, Dr. **Kris**, Dr. **Faren**, Dr. **Iqbal**, Dr. **Yuris**, Dr.

Agam, Dr. **Elzan**, Dr. **Risfandi** atas bantuan, motivasi, kerjasama, rasa kekeluargaan dan persaudaraan selama penulis menjalani pendidikan dan selama proses penyusunan karya tulis akhir ini.

Rasa terima kasih dan kasih sayang yang tidak terhingga kepada orang tua saya, ayah saya, Prof. Dr. Ir. **Rujito Agus Suwignyo**, M. Agr, dan ibu saya, Dra. **Sri Rahayu** yang telah mengasuh, mendidik, memberi nasihat, memotivasi, begitu banyak pengorbanan yang telah diberikan baik materi dan non materi serta doa yang tiada henti kepada saya. Kepada Saudara saya, **Rifki Nurfaiz**, S.Kom, M.SM, **Naufal Muhammad Irfan**, S.T, **Alviani Risti**, S.Pd, M.Pd, terima kasih atas semua doa, kebersamaan, bantuan, dan dukungan baik moril maupun materilnya selama ini. Kepada kedua mertua, **K. Marzuki Ali** dan Almh. **Lisa Eka Darmuyanti**, SE, terima kasih atas kasih sayang, pengertian dan keikhlasannya. Semoga Allah SWT selalu memberikan limpahan kasih sayang, keberkahan -Nya.

Teristimewa untuk suamiku tercinta **K. Rendra Mirza Dwi Putra**, S.T terima kasih yang setulusnya atas segala pengertian, kasih sayang, keikhlasan, kesabaran, pengorbanan, dukungan, dan dorongan semangat serta doa tulus tiada henti yang senantiasa menemani penulis selama menempuh pendidikan ini, semoga Allah SWT selalu menguatkan ikatan kasih sayang, melimpahkan keberkahan -Nya kepada kita semua.

Semoga Allah SWT Yang Maha Pengasih dan Penyayang memberikan balasan pahala kepada semua pihak yang penulis tidak dapat sebutkan satu persatu atas segala bantuan selama penulis mejalani pendidikan dan menyelesaikan karya tulis akhir ini.

Akhirnya dengan segala keterbatasan yang dimiliki, saya mohon maaf apabila masih banyak kekurangan dalam karya tulis akhir ini. Oleh sebab itu, saya mengharapkan saran dan kritik dari semua pihak demi kesempurnaan karya di masa yang akan datang. Semoga ini dapat bermanfaat serta dapat menjadi rujukan bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

Palembang, Juli 2025

Penulis

Nurul Ramadhani Umareta

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
ABSTRAK.....	iii
ABSTRACT.....	iv
SURAT KETERANGAN SIMILARITY.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Hipotesis Penelitian	3
1.4 Tujuan Penelitian.....	3
1.4.1 Tujuan Umum	3
1.4.2 Tujuan Khusus	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
1.5.1 Manfaat Akademis	4
1.5.2 Manfaat Praktis	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Lupus Eritematosus Sistemik.....	5
2.1.1 Definisi Lupus Eritematosus Sistemik	5
2.1.2 Epidemiologi.....	5
2.1.3. Patogenesis.....	5
2.1.4. Diagnosis.....	8
2.1.5. Derajat aktifitas.....	10
2.1.6. Penatalaksanaan.....	12

2.2. Fisiologi Sel Treg.....	15
2.3. Sel Treg pada Lupus Eritematosus Sistemik.....	22
2.4. Penelitian mengenai Sel Treg terhadap derajat aktifitas penyakit LES...	28
2.5. Kerangka Teori	31
2.6. Kerangka Konsep	32
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN.....	33
3.1. Jenis Penelitian	33
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	33
3.3 Populasi, Sampel, Kriteria Inklusi dan Eksklusi, dan Besar Sampel	33
3.4 Variabel Penelitian	34
3.5. Definisi Operasional	34
3.6. Cara Kerja	36
3.7 Cara Pengumpulan Data	39
3.8. Persyaratan Etik	39
3.9. Alur Penelitian	40
3.10. Pengolahan dan Analisis Data	40
BAB. IV. HASIL PENELITIAN	44
4.1. Karakteristik Subjek Penelitian	44
4.1.1. Karakteristik demografik subjek penelitian dan hubungannya terhadap derajat aktivitas penyakit LES.....	45
4.1.2. Karakteristik klinis subjek penelitian dan hubungannya terhadap derajat aktivitas penyakit LES.....	47
4.1.3. Distribusi jumlah subjek berdasarkan manifestasi organ yang terlibat.....	49
4.2. Korelasi kadar CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ sel Treg dan derajat aktifitas penyakit pada pasien Lupus Eritematosus Sistemik.....	50
4.3 Variabel yang berhubungan dengan derajat aktivitas LES	51
BAB V. PEMBAHASAN.....	53
5.1. Karakteristik Subjek Penelitian	53
5.1.1. Karakteristik demografik subjek penelitian dan hubungannya terhadap	53

derajat aktivitas penyakit LES.....	
5.1.2. Karakteristik klinis subjek penelitian dan hubungannya terhadap	55
derajat aktivitas penyakit LES.....	
5.1.3. Distribusi Jumlah Subjek berdasarkan Organ yang terlibat.....	59
5.2. Korelasi Kadar CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ Sel Treg dan Derajat Aktivitas Penyakit	60
pada Pasien LES.....	
5.3. Keterbatasan Penelitian.....	63
BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN.....	65
6.1. Simpulan.....	65
6.2. Saran.....	65
DAFTAR PUSTAKA	66
LAMPIRAN.....	72

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Imunopatogenesis LES.....	6
Gambar 2.2 Alur Diagnosis LES menurut ACR EULAR 2019	8
Gambar 2.3. Penatalaksanaan LES non renal berdasarkan tingkat keparahan.....	13
Gambar 2.4 Perubahan yang berbeda pada subkelompok sel T manusia seiring bertambahnya usia di berbagai lokasi jaringan, pembuluh darah dan limfa.....	15
Gambar 2.5 Representasi skema morfogenesis dan perkembangan Treg.	16
Gambar 2.6 Mekanisme kerja sel Treg.....	19
Gambar 2.7. Peran aktif Treg pada toleransi	20
Gambar 2.8. Beberapa mekanisme immunosupresif oleh Treg untuk mengontrol sistem imun	21
Gambar 2.9. Keseimbangan sistem imun pada keadaan sehat dan sakit.....	23
Gambar 2.10. Mekanisme Treg menekan T efektor, sel B dan APC/ sel dendritik.....	24
Gambar 2.11. Treg pada LES bekerja pada lingkungan inflamasi yang dominan..	26
Gambar 2.12. Mekanisme patogenesis overaktivasi sel T pada LES.....	27
Gambar 4.1. Korelasi kadar sel Treg CD4+ CD25+ FOXP3 dengan derajat aktifitas penyakit LES.....	51
Gambar 5.1.A. Jumlah sel T regulator (Treg) yang tinggi pada pasien dengan aktivitas penyakit lupus eritematosus sistemik (LES) yang ringan.	61
Gambar 5.1.B. Jumlah sel Treg yang rendah pada pasien dengan aktivitas penyakit LES yang berat.....	61

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Penilaian derajat aktifitas penyakit menurut kriteria MEX- SLEDAI	11
Tabel 2.2 Perbedaan TTreg dan p Treg.....	17
Tabel 3.3. Definisi Operasional	34
Tabel 4.1. Distribusi data demografi dan derajat aktifitas penyakit LES pada subjek penelitian.....	45
Tabel 4.2. Distribusi data klinis dan derajat aktifitas penyakit LES pada subjek penelitian.....	47
Tabel 4.3. Distribusi jumlah subjek berdasarkan organ yang terlibat.....	49
Tabel 4.4. Korelasi kadar CD4 ⁺ CD25 ⁺ , FOXP3 ⁺ sel Treg dan derajat aktifitas penyakit LES.....	50
Tabel 4.5. Analisis multivariat CD4 ⁺ CD25 ⁺ , FOXP3 ⁺ sel Treg dan variabel perancu terhadap derajat LES.....	52

DAFTAR SINGKATAN

ACR	<i>American College of Rheumatology</i>
ANI	<i>Anifrolumab</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
aPL	<i>Antibodi Antifosolipid</i>
APS	<i>Antifosfolipid sindrom</i>
AZA	<i>Azathioprine</i>
Bcl-2	<i>B- cell lymphoma 2</i>
BILAG	<i>British Isles Lupus Assessment Group</i>
BEL	<i>Belimumab</i>
cAMP	<i>Adenosin monofosfat siklik</i>
CaMKIV	<i>Calcium-/Calmodulin-Dependent Protein Kinase IV</i>
CD25	<i>Cluster Differentiation 25</i>
CNI	<i>Calcineurin Inhibitor</i>
CYC	<i>Siklofosamid</i>
CD4	<i>Cluster Differentiation 4</i>
CD25	<i>Cluster Differentiation 25</i>
C1q	<i>Complement component 1 q</i>
cGR	<i>cytosolic Glucocorticoid Receptor</i>
DNA	<i>Deoxyribobonucleic acid</i>
DPJP	<i>Dokter Penanggung Jawab Pasien</i>
EULAR	<i>European Alliance of Associations for Rheumatology</i>
Fc γ	<i>Fc receptor γ</i>
FOXP3 ⁺	<i>Forkhead box P3</i>
GC	<i>Glukokortikoid</i>
GC-cGR	<i>Glucocorticoid–cytosolic Glucocorticoid Receptor</i>
HCQ	<i>Hydroxiqloroquine</i>
IL-7	<i>Interleukin 7</i>

IgM	<i>Immunoglobulin M</i>
IgG	<i>Immunoglobulin G</i>
IFN- α .	<i>Interferon alpha</i>
iTreg	<i>Induced in cell culture Treg</i>
IFN- α .	<i>Interferon alpha</i>
LES	<i>Lupus Eritematosus Sistemik</i>
MEX-SLEDAI	<i>Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
MHC	<i>Major Histocompatibily Complex</i>
MMF	<i>Mikofenolat mofetil</i>
MTX	<i>Metotreksat</i>
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
PBMC	<i>Peripheral Blood Mononuclear Cell</i>
PD-1	<i>Programmed death receptor</i>
PI3K	<i>Phosphoinositide 3-kinases</i>
RTX	<i>Rituximab</i>
SLAM	<i>The Systemic Lupus Activity Measure</i>
SLAMF4	<i>Signaling lymphocytic activation molecule family member</i>
SLEDAI	<i>Systemic lupus erythematosus disease activity index</i>
STAT 3	<i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>
TGF-B	<i>Transforming Growth Factor Beta</i>
Treg	<i>Tregulator</i>
TCR	<i>T Cell Receptor</i>
Tr1	<i>Type 1 Tregulator (Jenis Treg)</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun kompleks yang ditandai oleh adanya autoantibodi terhadap inti sel dan melibatkan banyak sistem organ dalam tubuh. Mortalitas penyakit ini cukup tinggi. LES dapat terjadi pada berbagai kelompok usia dan jenis kelamin, namun paling sering dijumpai pada wanita usia produktif yaitu 20-40 tahun, dengan rasio perempuan terhadap laki-laki sekitar 9:1. Di Indonesia, data tahun 2016 melaporkan terdapat 2.166 pasien rawat inap yang terdiagnosis LES, dimana 550 diantaranya dilaporkan meninggal dunia.^{1,2,3,4}

Berdasarkan derajat keparahannya, LES dapat dikategorikan menjadi ringan, sedang, dan berat. Dalam perjalanannya, LES dapat mengalami kondisi eksaserbasi dan remisi sehingga diperlukan pemantauan yang ketat terhadap aktivitas penyakitnya. Salah satu indeks yang digunakan untuk menilai aktivitas penyakit LES adalah MEX-SLEDAI^{2,3}

Pada penyakit LES, terjadi produksi autoantibodi yang tidak normal ditandai oleh hilangnya toleransi imun terhadap antigen diri. Hal ini disebabkan oleh aktivasi berlebihan dari sel B dan sel T yang autoreaktif dan menyebabkan terjadinya pelepasan mediator proinflamasi berlebihan yang dapat merusak jaringan. Kejadian ini dapat merusak berbagai organ dan menyebabkan peradangan lokal yang berkepanjangan serta gangguan fungsi organ. Sel Treg adalah bagian dari sel T CD4⁺ yang mempertahankan sistem imun dengan menekan limfosit yang autoreaktif pada LES. Sel Treg memiliki peran penting dalam menjaga keseimbangan sistem imun dan mengatur toleransi imun dengan cara menghambat peradangan dan meredam respon autoimun. Disregulasi dan gangguan aktivitas sel Treg telah diidentifikasi dalam beberapa penyakit autoimun, termasuk LES. Oleh karena itu, gangguan pada sel Treg dianggap

sebagai aspek patogenesis LES. Secara spesifik, Treg menjaga regulasi sistem imun melalui regulasi dominan negatif pada sel imun yang lain. Sel Treg diklasifikasikan menjadi dua, yaitu sel Treg timus (tTreg) dan Treg perifer (pTreg). FOXP3⁺ CD4⁺ dan CD25⁺ merupakan bentuk matur dari Treg yang akan menekan dan meredam aktifitas penyakit dan dapat diperiksa secara klinis.^{5,6,7}

Didapatkan hasil penelitian yang berbeda mengenai jumlah dan fungsi sel Treg dalam patogenesis LES. Terdapat peneliti yang meyakini bahwa semakin menurunnya jumlah sel Treg mengakibatkan aktifnya derajat aktifitas penyakit yang berat pada LES. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Wen Li et al yaitu hilangnya Sel Treg berhubungan dengan patogenesis LES yang aktif. Keadaan ini menunjukkan peran penting sel Treg dalam proses inflamasi dan menyiratkan bahwa berkurangnya frekuensi sel Treg dapat dikaitkan dengan perkembangan dan eksaserbasi penyakit LES yang disebabkan karena ketidakseimbangan produksi IL-2 yang merupakan sitokin penting bagi diferensiasi dan fungsi Treg.⁶ Sedangkan menurut penelitian oleh Boneli M. et al terdapat peningkatan sel Treg pada pasien LES yang aktif yang diyakini bahwa pada LES yang aktif Treg berusaha ditingkatkan jumlahnya dan meskipun kadarnya tinggi, tetapi fungsinya sering kali terganggu. Hal ini menyebabkan ketidakmampuan Treg untuk menekan respon imun yang berlebihan. Saat ini para peneliti sedang berupaya melakukan penelitian untuk meningkatkan jumlah sel Treg pada penyakit autoimun salah satunya pada LES. Penelitian yang dilakukan oleh Zhou H. et al (2022) yaitu dengan cara pemberian sitokin IL-2 dosis rendah dan didapatkan hasil peningkatan Treg yang signifikan^{8,9,10,11}

Penelitian mengenai jumlah sel Treg pada LES masih kontradiktif, terutama yang membahas mengenai korelasi Sel T reg dengan derajat aktifitas penyakit pada LES di dunia masih terbatas. Di Indonesia, penelitian mengenai sel Treg dan LES belum spesifik dihubungkan dengan derajat aktifitas penyakit. Oleh karena itu, peneliti ingin melakukan penelitian mengenai Korelasi antara jumlah sel Treg dengan aktifitas derajat penyakit LES di RSUP Mohammad Hoesin Palembang.

1.1 Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara jumlah $CD4^+$ $CD25^+$ FOXP3⁺ sel Treg dengan derajat aktifitas penyakit pasien LES di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.2 Hipotesis Penelitian

Terdapat korelasi negatif antara jumlah $CD4^+$ $CD25^+$ FOXP3⁺ sel Treg terhadap derajat aktivitas LES.

1.3 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara jumlah $CD4^+$ $CD25^+$ FOXP3⁺ sel Treg dengan derajat aktifitas penyakit pasien LES di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur karakteristik pasien berdasarkan derajat aktivitas penyakit LES di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengukur jumlah $CD4^+$ $CD25^+$ FOXP3⁺ sel Treg serum pada pasien LES di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Menganalisis korelasi $CD4^+$ $CD25^+$ FOXP3⁺ sel Treg serum dengan derajat aktifitas penyakit LES di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.5.1 Akademis

1. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan teori bahwa jumlah serum CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ sel Treg berpengaruh terhadap derajat aktifitas penyakit LES di RSUP Mohammad Hoesin Palembang
2. Memberikan sumbangan data dan pengetahuan mengenai korelasi jumlah CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ sel Treg serum dan derajat aktivitas penyakit pada pasien LES di RSMH Palembang.

1.5.2 Klinis

Hasil penelitian ini dapat menjadi landasan teori untuk pengembangan terapi yang berfokus pada CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ sel Treg sebagai cara untuk mengelola aktivitas penyakit LES.

DAFTAR PUSTAKA

1. I Nyoman Suarjana. *Imunopatogenesis Lupus Eritematosus SIstemik*. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi Keenam, Jilid III. Interna Publishing. Juli 2014.
2. Ameer MA., et al. *An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Pathogenesis, Classification, and Management*. Cureus 14(10): e30330. DOI 10.7759/cureus.30330. 2022.
3. Tsokos GC, Lo MS, Reis PC, Sullivan KE. *New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus*. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(12):716-730. doi:10.1038/nrrheum.2016.186
4. Pusdatin. “Situasi Lupus di Indonesia”, Infodatin. 2017, Kemenkes RI.
5. Singh R.P., David S.B., Bevra H.H, *CD8+ Tregulatory cells in lupus*. Rheumatology and Immunology Research. 2021.
6. Li W., Chuiwen D., Hanbo Y., Guochun W., *The Regulatory T Cell in Active Systemic Lupus Erythematosus Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis*. Frotiers in Immunology. February 2019.
7. Sawla P., Awiad H., Bevra H., Ram P.S. *Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus (SLE); Role of peptide tolerance*. *Autoimmunity Reviews*. 2011 Published by Elsevier B.V.
8. Bonelli M., et al. *Phenotypic and Functional Analysis of CD4 CD25 Foxp3 T Cells in Patients with Systemic Lupus Erythematosus*. The Journal of Immunology. 2009
9. Yang X., et al. *Significant association of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells with clinical findings in patients with systemic lupus erythematosus*. *Ann Transl Med* 2019;7(5)
10. El- Maraghy N et al. *CD4+CD25-Foxp3+ T cells as a marker of disease activity and organ damage in systemic lupus erythematosus patients*. *Arc Med Science*. 2018. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.63597>
11. Zhou H., et al. *Low-dose IL-2 mitigates glucocorticoid-induced Treg impairment and promotes improvement of SLE*. *Signal Transduction and Targeted Therapy* (2023) 8:141
12. Tian J., Dingyao Z, Xu Y, Yaqing H, Qianjin L. *Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study*. *Ann Rheumatology Disorder*. 2023.
13. Ameer M.A et al. *An Overview of Systemic Lupus Erythematosus (SLE)*

Pathogenesis, Classification, and Management. Cureus. 14(10). 2022.

14. Tsokos GC, Lo MS, Reis PC, Sullivan KE. *New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus*. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(12):716-730. doi:10.1038/nrrheum.2016.186
15. Hahn BV. *Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Budd RC, and Sargent JS. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9th ed. Vol 1. W.B. Saunders Company. 2013. p. 1089-1104.
16. Hahn BV. *Systemic Lupus Erythematosus*. In: *Harrisons's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. Vol 1. p 2515- 2526.
17. Tutuncu ZN, Kalunian KC. *The Definition and Classification of Systemic Lupus Erythematosus*. In: Wallace DJ, Hahn BV, eds. *Dubois' lupus erythematosus*. Philadelphia: Williams & Wilkins 2007. p. 15-20.
18. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. *Diagnosis dan Pengelolaan Lupus Eritematosus Sistemik*. 2019.
19. Khanna S, Pal H, Pandey RM, Handa R. *The Relationship Between Disease Activity and Quality of Life in Systemic Lupus Erythematosus*. *Rheumatology*. 2004; 43: 1536-40.
20. Faniuriakis A., et al. *EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update*. *Ann Rheumatology Disease*. 2023.
21. Baratawidjaja K.G., Iris R. *Imunologi dasar*. Fakultas kedokteran Universitas Indonesia. Edisi ke 12. Jakarta. 2018.
22. Miyara M, Gorochoy G, Ehrenstein M, Musset L, Sakaguchi S, Amoura Z "Human FoxP3+ regulatory T cells in systemic autoimmune diseases". *Autoimmunity Reviews*. **10** (12): 744–55. October 2011.
23. Kumar B.K., Thomas C., Donna L.F. *Human T cell development, localization, and function throughout life*. *Immunity*. 2018 February 20; 48(2): 202–213. doi:10.1016/j.immuni.2018.01.007
24. Dhawan M. et al. *Regulatory T Cells (Tregs) and COVID-19: Unveiling the Mechanisms, and Therapeutic Potentialities with a Special Focus on Long COVID*. *Vaccines*. 2023.
25. Shevach,E.M.; Thornton, A.M.tTregs, pTregs, and iTregs: *Similarities and Differences*. *Immunol. Rev*. 2014, 259, 88–102.
26. Liu, W.; Putnam, A.L.; Xu-yu, Z.; Szot, G.L.; Lee, M.R.; Zhu, S.; Gottlieb, P.A.; Kapranov, P.; Gingeras, T.R.; de St. Groth, B.F.; et al. *CD127 Expression Inversely Correlates with FoxP3 and Suppressive Function of Human CD4+ Treg Cells*. *J. Exp. Med*. 2006, 203, 1701–1711.

27. Wang,Y.;Zheng,J.; Islam, M.S.; Yang, Y.; Hu, Y.; Chen, X. *The Role of CD4+FoxP3+ Regulatory T Cells in the Immunopathogenesis of COVID-19: Implications for Treatment*. Int. J. Biol. Sci. 2021, 17, 1507–1520.
28. McRitchie, B.R.; Akkaya, B. *Exhaust the Exhausters: Targeting Regulatory T Cells in the Tumor Microenvironment*. Front. Immunol. 2022, 13, 5820
29. Xu, Z.; Jiang, X.; Dai, X.; Li, B. *The Dynamic Role of FOXP3+ Tregs and Their Potential Therapeutic Applications During SARS-CoV-2 Infection*. Front. Immunol. 2022, 13, 916411
30. Akkaya,B.; Shevach, E.M. *Regulatory T Cells: Master Thieves of the Immune System*. Cell. Immunol. 2020, 355, 104160
31. Scherlinger, M. et al. *Selectins impair regulatory T cell function and contribute to systemic lupus erythematosus pathogenesis*. Sci. Transl Med. 13, eabi4994 (2021)
32. Giang S., Antonio L.C. *Regulatory T Cells in SLE: Biology and Use in Treatment*. Curr Rheumatol Rep 2016. 18:67.
33. Yu Y, Liu Y, Shi FD, Zou H, Hahn BH, La Cava A. *Tolerance induced by anti-DNA Ig peptide in (NZB×NZW)F1 lupus mice impinges on the resistance of effector T cells to suppression by regulatory T cells*. Clin Immunol. 2012;142:291–5. doi:10.1016/j.clim.2011.11.004.
34. Onishi Y, Fehervari Z, Yamaguchi T, Sakaguchi S. *Foxp3+ natural regulatory T cells preferentially form aggregates on dendritic cells in vitro and actively inhibit their maturation*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105:10113–8. doi:10.1073/pnas.0711106105.
35. Fueyo AS., Sean J.B., George CT. *T cells in systemic Lupus Erythematosus*. Curr Opin Immunol. 2017.(24)
36. Talaat RM, Mohamed SF, Bassyouni IH, Raouf AA. *Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: Correlation with disease activity*. Cytokine. 2015; 72:146–153. [PubMed: 25647269]
37. Choi J-Y, et al. *Circulating follicular helper-like T cells in systemic lupus erythematosus: association with disease activity*. Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ. 2015; 67:988–999.
38. Xu H, Liu J, Cui X, Zuo Y, Zhang Z, Li Y, Tao R, Li Y, Pang J. *Increased frequency of circulating follicular helper T cells in lupus patients is associated with autoantibody production in a CD40L dependent manner*. Cell. Immunol. 2015; 295:46–51. [PubMed: 25748125]

39. Zhang X, et al. *Circulating CXCR5+CD4+helper T cells in systemic lupus erythematosus patients share phenotypic properties with germinal center follicular helper T cells and promote antibody production*. *Lupus*. 2015; 24:909–917.
40. Kato H, Perl A. *Mechanistic target of rapamycin complex 1 expands Th17 and IL-4+ CD4–CD8– double-negative T cells and contracts regulatory T cells in systemic lupus erythematosus*. *J. Immunol. Baltim. Md 1950*. 2014; 192:4134–4144.
41. Ohl K, Tenbrock K. *Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus*. *Eur. J. Immunol*. 2015; 45:344–355. [PubMed: 25378177]
42. Koga T, Hedrich CM, Mizui M, Yoshida N, Otomo K, Lieberman LA, Rauen T, Crispín JC, Tsokos GC. *CaMK4-dependent activation of AKT/mTOR and CREM- α underlies autoimmunity associated Th17 imbalance*. *J. Clin. Invest*. 2014; 124:2234–2245.
43. Wong CK, Lit LC, Tam LS, Li EK, Wong PT, Lam CW. *Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: implications for Th17-mediated inflammation in autoimmunity*. *Clin Immunol*. 2008;127:385–93. doi:10.1016/j.clim.2008.01.019.
44. Tsai Y.G., et al. *Pathogenesis and novel therapeutics of regulatory T cell subsets and interleukin-2 therapy in systemic lupus erythematosus*. doi: 10.3389/fimmu.2023.1230264
45. Kalekar LA, Schmiel SE, Nandiwada SL, Lam WY, Barsness LO, Zhang N, et al. *CD4+ T cell anergy prevents autoimmunity and generates regulatory T cell precursors*. *Nat Immunol*. 2016;17: 304–14. doi:10.1038/ni.3331.
46. Ohkura N, Kitagawa Y, Sakaguchi S. *Development and maintenance of regulatory T cells*. *Immunity*. 2013;38:414–23. doi:10.1016/j.immuni.2013.03.002.
47. Kalim H., et al. *Hubungan Jumlah Vitamin D Dengan Jumlah Sel Tregulator Pada Pasien Lupus Eritematosus Sistemik*. *Research Journal of Life Science*. April 2015. 02:01.
48. Wulandari J., Yuniza. *Pengaruh Pemberian Sinbiotik terhadap TGF-B Serum dan derajat aktivitas penyakit pada subjek Lupus Eritematosus Sistemik di RSUD Moh. Hoesin Palembang*. 2024. Thesis hal 59. . Universitas Sriwijaya.
49. Farianty A, Eddy MS, Erial B. *Hubungan Antara Short Chain Fatty Acids (SCFA) Mikrobiota Usus Dengan Interleukin-10 Terhadap Derajat Aktivitas Lupus Eritematosus Sistemik Pada Penderita Lupus Eritematosus Sistemik Di*

- RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. 2021. Thesis. hal 77-85. Universitas Sriwijaya.
50. Kristinawati. Efektivitas Pemberian Probiotik Terhadap IL-10 dan Derajat Keparahan Penyakit pada Penderita SLE di RSUP Dr. Moh Hoesin Palembang [Thesis]. [Palembang]: Universitas Sriwijaya; 2018
 51. Zhao J, Peng W, Wu S, Wang W. Evaluation of Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus Using Standard Deviation of Lymphocyte Volume Combined with Red Blood Cell Count and Lymphocyte Percentage. *Sci Rep* 2024;1-13. doi: 10.1038/s41598-024-72977-w.
 52. Chaigne B, Chizzolini C, Perneger T, Trendelenburg M, Uyen HD, Dayer E, et al. Impact of Disease Activity on health-Related Quality of Life in Systemic Lupus Erythematosus—A Cross-Sectional Analysis of the Swiss Systemic Lupus Erythematosus Cohort Study (SSCS). *BMC Immunology*. 2017;1-9. doi:10.1186/s12865-017-0200-5
 53. Fatoye F., Tadesse G., Chidozie M. Global and regional prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in low-and-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*. (2022) 42:2097–2107 <https://doi.org/10.1007/s00296-022-05183-4> (17)
 54. Barber., MRW et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 September; 17(9): 515–532. doi:10.1038/s41584-021-00668-1.
 55. Weckerle C.E., dan Timothy B.N. The Unexplained Female Predominance of Systemic Lupus Erythematosus: Clues from Genetic and Cytokine Studies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011 February; 40(1): 42–49. doi:10.1007/s12016-009-8192-4.
 56. Shandrianti A. Efektivitas pemberian probiotik terhadap TGF- β serum dan derajat keparahan penyakit pada penderita lupus eritematosus sistemik di RS DR. Mohammad Hoesin Palembang. Thesis. Universitas Sriwijaya. 2018.
 57. Joneri A. Korelasi antara kadar interleukin-10 serum dan derajat aktivitas penyakit pada pasien LES di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. (Thesis). (Palembang). Universitas Sriwijaya. 2024
 58. Belinda SN. Pengaruh Pemberian Sinbiotik Terhadap Il-10 Serum dan Derajat Aktivitas Penyakit pada Pasien lupus Eritematosus Sistemik di RSUP Moh. Hoesin Palembang [Thesis]. [Palembang]: Universitas Sriwijaya; 2024
 59. Porta S., et al. Glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus. Ten Questions and Some Issues. *J. Clin. Med. MDPI*. 2020, 9, 2709; doi:10.3390/jcm9092709.

60. He Jing dan Zhanguo L. Dilemma of immunosuppression and infection risk in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 2023, 62, i22–i29 <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac678>
61. Porta S., et al. Glucocorticoids in Systemic Lupus Erythematosus. Ten Questions and Some Issues. *J Clin Med*. 2020 Aug 21;9(9):2709. doi: [10.3390/jcm9092709](https://doi.org/10.3390/jcm9092709)
62. Mir N., et al. Genomic and Non-Genomic Actions of Glucocorticoids on Adipose Tissue Lipid Metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 8503. <https://doi.org/10.3390/ijms22168503>
63. Sawah S.A et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus—the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus science and medicine*. 2015;2:e000066. doi:10.1136/lupus-2014-000066.
64. Mathian A., et al. Regulatory T Cell Responses to High-Dose Methylprednisolone in Active Systemic Lupus Erythematosus. *PLOS ONE*. DOI:10.1371/journal.pone.0143689 December 2,2015
65. Teruya H., et al. Body weight in systemic lupus erythematosus is associated with disease activity and the adaptive immune system, independent of type I IFN. *Frontiers in Immunology*. 2025. February. DOI 10.3389/fimmu.2025.1503559
66. Realpozo P.M, et al. Systemic lupus erythematosus and hypertension. *Autoimmunity reviews*. 2019. October. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102371>
67. Li H., et al. Correlation between body mass index and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus from China. *Research Square*. December 24th, 2024
68. Liu, J.L. et al. Treatment patterns and control of hypertension in systemic lupus erythematosus (SLE): a cross- sectional study. *BMJ Open* 2021;11:e048384. doi:10.1136/bmjopen-2020-048384
69. A. Angel et al. Systemic Lupus Erythematosus. *National Library of Medicine*. Last update August 4, 2023
70. Zabinska M., et al. CD4+CD25+CD127² and CD4+CD25+Foxp3⁺ Regulatory T Cell Subsets in Mediating Autoimmune Reactivity in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* (2016) 64:399–407.