

Nghiên cứu sự biến đổi nồng độ interleukin-6, TNF- α huyết thanh và mối tương quan với chỉ số SLEDAI trên bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống

The serum interleukin 6 and TNF- α concentrations and correlation with SLEDAI in systemic lupus erythematosus patients

Kê Thị Lan Anh*,
Nguyễn Văn Đoàn**,
Đỗ Minh Trung***

*Trường Đại học Y
Dược Hải Phòng,
**Trường Đại học Y
Hà Nội,
***Học viện Quân y

Tóm tắt

Mục tiêu: Tìm hiểu sự biến đổi nồng độ IL-6, TNF- α huyết thanh và mối tương quan với chỉ số SLEDAI trên bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, có so sánh nhóm chứng trên 105 bệnh nhân đợt cấp lupus ban đỏ hệ thống (SLE) nằm điều trị tại Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 4/2014 đến tháng 12 năm 2014 và 31 người khỏe mạnh làm chứng. **Kết quả:** Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân SLE là $30,49 \pm 13,01$ tuổi, nhóm chứng là $33,84 \pm 7,96$ tuổi. Tỷ lệ nữ/nam là 10,66. Chỉ số SLEDAI (mức độ hoạt động của bệnh SLE) > 12 điểm chiếm tỷ lệ 69,53% và SLEDAI từ 6 - 12 điểm chiếm tỷ lệ 29,52%. Nồng độ trung bình của IL-6 huyết thanh nhóm bệnh nhân SLE: $13,06 \pm 21,45$ pg/ml, TNF- α là $52,09 \pm 47,17$ pg/ml cao hơn hẳn so với nhóm chứng IL-6 là $1,3 \pm 1,83$ pg/ml và TNF- α là $5,62 \pm 5,8$ pg/ml, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Có mối tương quan giữa IL-6 và TNF- α với chỉ số SLEDAI, hệ số tương quan lần lượt là $r = 0,3$ và $0,31$ ($p < 0,05$). **Kết luận:** Nồng độ trung bình của IL-6 ($13,06 \pm 21,45$ pg/ml) và TNF- α ($52,09 \pm 47,17$ pg/ml) huyết thanh của bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống đợt cấp cao hơn hẳn so với nhóm chứng (IL-6: $1,3 \pm 1,83$ pg/ml, TNF- α : $5,62 \pm 5,8$ pg/ml). Có mối tương quan giữa nồng độ IL-6 và TNF- α với mức độ hoạt động của bệnh (chỉ số SLEDAI) với $r = 0,3$ và $0,31$.

Từ khóa: Cytokine, interleukin-6, TNF- α , lupus ban đỏ hệ thống (SLE).

Summary

Objective: To describe the kinematic of serum IL-6, TNF- α and the correlation with SLEDAI in systemic lupus erythematosus patients. **Subject and method:** A descriptive study, comparing 105 acute SLE patients who were treated at the Center for Allergy - Clinical Immunology of Bach Mai Hospital from April 2014 to December 2014 with 31 controled healthy individuals. **Result:** The average age of the patients was 30.49 ± 13.01 , and of the healthy controls was 33.84 ± 7.96 . The ratio of females to males was 10.66. The average active disease (SLEDAI score > 12 point) was 69.53%, and strongly active disease (SLEDAI score from 6 to 12 point) was 29.52%. In the SLE patients, the average concentration of IL-6 patients was 13.06 ± 21.45 pg/ml, and of TNF- α was 52.09 ± 47.17 pg/ml, and in the control group, those

Ngày nhận bài: 10/4/2019, ngày chấp nhận đăng: 18/4/2019

Người phản hồi: Kê Thị Lan Anh, Email: kelananh1980@gmail.com - Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

were $1.3 \pm 1.83\text{pg/ml}$ and $5.62 \pm 5.8\text{pg/ml}$ respectively ($p < 0.05$). Pearson's correlation between SLEDAI and IL-6, TNF- α was 0.3 and 0.31 respectively. *Conclusion:* The concentration of IL-6 and TNF- α in SLE patients was higher than that of the controls. There was a correlation between the concentration of IL-6 and TNF- α with the degree of disease activity (SLEDAI).

Keywords: Cytokine, interleukin-6, TNF- α , systemic lupus erythematosus.

1. Đặt vấn đề

Lupus ban đỏ hệ thống (SLE) là một bệnh tự miễn nằm trong nhóm bệnh hệ thống collagen. Sinh bệnh học của SLE rất phức tạp và thường kết hợp của nhiều yếu tố như: Di truyền, miễn dịch, môi trường, hormon giới tính. Hàng năm ở Mỹ, có 1 - 10 trường hợp lupus mới/100.000 người, trong khi tỷ lệ mắc bệnh ước tính là 20 - 150/100.000 người [11]. Bệnh được phát hiện từ những năm 50 của thế kỷ trước với sự phát hiện của rất nhiều các tự kháng thể liên quan đến bệnh, trong đó nhiều loại được chứng minh liên quan đến quá trình viêm tự miễn dẫn đến tổn thương nhiều hệ cơ quan. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy sự có mặt của các cytokine trong bệnh SLE như IL-6, IL-1, TNF- α , IL-10... trong số các cytokine đó, IL-6 và TNF- α có mặt trong tất cả các quá trình bệnh sinh của lupus ban đỏ hệ thống và tăng cao trong các đợt cấp của bệnh [9]. Bên cạnh việc chẩn đoán và điều trị bệnh việc đánh giá và theo dõi mức độ hoạt động của SLE cũng được chú ý trong nhiều năm gần đây cùng với sự ra đời của một loạt các công cụ chuẩn như SLEDAI, BILAG, ECLAM... trong số đó chỉ số SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) là bộ công cụ đơn giản dễ áp dụng hơn trong thực hành lâm sàng hiện nay [7], [8]. Vì vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài nhằm mục tiêu: *Tìm hiểu sự biến đổi nồng độ IL-6, TNF- α huyết thanh và mối tương quan với chỉ số SLEDAI trên bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Đối tượng gồm 105 bệnh nhân đợt cấp SLE điều trị nội trú tại Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 4/2014 đến tháng 12 năm 2014 và 31 người khỏe mạnh làm chứng.

Tiêu chuẩn chẩn đoán SLE

Các bệnh nhân nghiên cứu được chẩn đoán bệnh thống nhất theo tiêu chuẩn chẩn đoán lupus ban đỏ của Hội Thấp học Hoa Kỳ năm 1997 (ACR) bao gồm 11 tiêu chuẩn [6]:

Ban đỏ hình cánh bướm ở mặt.

Ban dạng đĩa.

Da nhạy cảm ánh sáng.

Loét miệng.

Viêm đa khớp.

Viêm màng tim hoặc màng phổi.

Tổn thương thận: Protein niệu > 0,5g/24 giờ, hồng cầu niệu, trụ niệu.

Tổn thương thần kinh - tâm thần.

Rối loạn về máu: Thiếu máu huyết tán, bạch cầu < 4G/l, tiểu cầu < 100G/l.

Rối loạn miễn dịch: Anti ds DNA (+), tế bào Hargraves (+).

Kháng thể kháng nhân dương tính.

Đánh giá đợt cấp dựa vào tiêu chuẩn SLEDAI [2]:

Chỉ số SLEDAI được đánh giá như sau:

Bệnh không hoạt động: 0 điểm.

Bệnh hoạt động mức độ nhẹ ≤ 5 điểm.

Bệnh hoạt động mức độ trung bình: 6 - 12 điểm.

Bệnh hoạt động mức độ nặng: > 12 điểm.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, có so sánh nhóm chứng khỏe mạnh.

Các chỉ tiêu nghiên cứu và cách thu thập: Mỗi bệnh nhân đều được lập 1 bệnh án thống nhất theo mẫu.

Nhóm chứng: Khai thác tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng: Để loại trừ các bệnh cấp tính và mạn tính. Định lượng nồng độ TNF- α , interleukin 6 huyết thanh.

Bệnh nhân: Mỗi bệnh nhân đều được lập 1 bệnh án.

Khai thác bệnh sử và tiền sử của bệnh nhân SLE: Sốt, mệt mỏi, gầy sút cân, đau mỏi các khớp, rụng tóc, số lượng nước tiểu, phù, huyết áp.

Cận lâm sàng: Định lượng nồng độ TNF- α , interleukin 6 như nhóm chứng.

Các xét nghiệm: Được làm tại Bệnh viện Bạch Mai và Trung tâm Nghiên cứu Sinh Y dược học Quân sự - Học viện Quân y.

2.3. Xử lý số liệu

Sau khi thu thập xong số liệu xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm tuổi giới của đối tượng nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu	Chung		Nam		Nữ	
	n	Tuổi	n	Tuổi	n	Tuổi
Nhóm bệnh nhân	105	30,49 $\pm$ 13,01	9	35,44 $\pm$ 16,89	96	30,02 $\pm$ 12,6
Nhóm chứng	31	33,84 $\pm$ 7,96	9	29,89 $\pm$ 7,97	22	35,45 $\pm$ 7,54

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân lupus là 30,49 $\pm$ 13,01 tuổi, nhóm chứng là 33,84 $\pm$ 7,96 tuổi. Tỷ lệ nữ/nam là 10,66.

Bảng 2. Đặc điểm chỉ số SLEDAI

Điểm	$\bar{X} \pm SD$	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
Hoạt động nhẹ (≤ 5 điểm)	5	1	0,95
Hoạt động trung bình (6 - 12 điểm)	9,9 $\pm$ 2,08	31	29,52
Hoạt động mạnh (> 12 điểm)	17,26 $\pm$ 2,99	73	69,53
Tổng	12,77 $\pm$ 4,83	105	100

Nhận xét: Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh SLE theo thang điểm SLEDAI, trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu gặp bệnh nhân SLE đang hoạt động mạnh chiếm tỷ lệ 69,53% và bệnh nhân hoạt động mức độ trung bình là 29,52%.

Bảng 3. Đặc điểm nồng độ IL-6 huyết thanh trên các đối tượng nghiên cứu

Cytokine	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	p
	$\pm SD$	$\pm SD$	
IL-6 (pg/ml)	13,06 $\pm$ 21,45	1,3 $\pm$ 1,83	<0,05
	Min: 0, Max: 92,23	Min: 0, Max: 5,44	

Nhận xét: Nồng độ trung bình của IL-6 huyết thanh nhóm bệnh nhân SLE là 13,06 $\pm$ 21,45pg/ml cao hơn hẳn so với nhóm chứng (1,3 $\pm$ 1,83pg/ml), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Bảng 4. Đặc điểm nồng độ TNF- α huyết thanh trên các đối tượng nghiên cứu

Cytokine	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	p
	$\pm SD$	$\pm SD$	

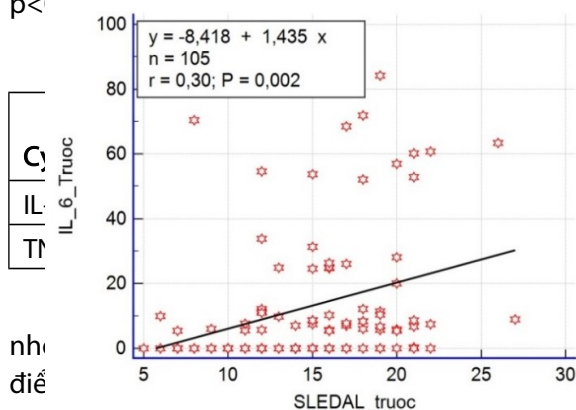
TNF- α (pg/ml)	52,09 $\pm$ 47,17	5,62 $\pm$ 5,8	<0,05
	Min: 12,87, Max: 279,32	Min: 0, Max: 14,91	

Nhận xét: Nồng độ trung bình của TNF- α huyết thanh nhóm bệnh nhân SLE là 51,09 $\pm$ 47,17pg/ml cao hơn hẳn so với nhóm chứng ($p < 0,05$).

Bảng 5. Đặc điểm IL-6 và TNF- α huyết thanh theo số năm mắc bệnh

Cytokine	Số năm	Lần đầu (n = 53)	Tiền sử lupus (n = 52)	p
		$\pm$ SD	$\pm$ SD	
IL-6 (pg/ml)		8,13 $\pm$ 16,15	18,08 $\pm$ 24,92	<0,05
TNF- α (pg/ml)		50,14 $\pm$ 40,83	54,09 $\pm$ 53,2	>0,05

Nhận xét: Nồng độ trung bình của IL-6 huyết thanh nhóm bệnh nhân lần đầu tiên được chẩn đoán SLE là 8,13 $\pm$ 16,15pg/ml, thấp hơn so với nồng độ IL-6 của nhóm mắc bệnh lupus từ trước (18,08 $\pm$ 24,92pg/ml), $p < 0,05$. Nồng độ trung bình của TNF- α huyết thanh không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.



IL-6 và TNF- α huyết thanh theo SLEDAI

n (n = 31)	> 12 điểm (n = 73)	p
SD	$\pm$ SD	
16,33	15,58 $\pm$ 23,05	<0,05
37,5	59,13 $\pm$ 49,63	<0,05

8 $\pm$ 23,05pg/ml) và TNF- α (59,13 $\pm$ 49,63pg/ml) huyết thanh cao hơn so với các nhóm bệnh nhân có chỉ số SLEDAI < 12

Nhận xét: Có mối tương quan giữa IL-6 và TNF- α với mức độ hoạt động của bệnh tính theo chỉ số SLEDAI, hệ số tương quan lần lượt là $r = 0,3$ và $0,31$ ($p < 0,05$).

4. Bàn luận

Về giới tính và độ tuổi trung bình: Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh SLE giới nữ gặp chủ

yếu 96/105 bệnh nhân chiếm tỷ lệ cao 91,42%, trong khi đó nam chỉ có 8,58%. Tỷ lệ nữ/nam trong nhóm bệnh nhân SLE là 10,66. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 30,49 $\pm$ 13,01 tuổi.

Các nghiên cứu trước đây đã cho thấy một đặc điểm cơ bản về dịch tễ học của bệnh SLE là bệnh chủ yếu gặp ở nữ giới, đặc biệt là nữ giới trong

độ tuổi sinh đẻ. Nguyên nhân của vấn đề này là do liên quan đến sự tăng đáng kể của các estrogen và sự thiếu hụt androgen trong sinh bệnh học của SLE. Các tác giả Frances Rees, Michael Doherty, Matthew J Grainge và cộng sự đã nghiên cứu dịch tễ về tỷ lệ bệnh SLE trên toàn thế giới năm 2017 cho thấy tỷ lệ dao động về giới tính từ 2 : 1 đến 15 : 1. Ở Anh là 7,89/100.000 người /năm (95%CI: 7,46 - 8,31) đối với nữ giới so với 1,53/100.000 người /năm (95%CI: 1,34 - 1,71) đối với nam giới [3]. Các nghiên cứu về bệnh lupus ban đỏ của nhiều tác giả trong nước cũng cho thấy một tỷ lệ phân bố về giới có xu hướng tương tự. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thu Hương (2010) trên 78 bệnh nhân SLE điều trị tại Khoa Cơ xương khớp và Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai tỷ lệ bệnh nhân nữ là 94,87%, nam 5,13%, tuổi trung bình 32,06 tuổi [1].

Nhiều thang điểm được sử dụng trên lâm sàng để đánh giá đợt cấp của lupus ban đỏ hệ thống như SLAM, ECLAM và SLEDAI. Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng thang điểm SLEDAI. Đánh giá độ hoạt động của bệnh lupus theo thang điểm SLEDAI trong nghiên cứu của chúng tôi gặp nhiều nhất là nhóm bệnh nhân SLE hoạt động mạnh chiếm tỷ lệ 69,53%, nhóm bệnh nhân hoạt động mức độ trung bình chiếm tỷ lệ 29,52%, chỉ có 0,95% bệnh nhân có SLEDAI hoạt động mức độ nhẹ. Khi điểm số SLEDAI càng cao thì bệnh hoạt động càng mạnh, như vậy đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều ở tình trạng bệnh đang hoạt động từ mức độ trung bình đến mạnh, điểm SLEDAI trung bình là $12,77 \pm 4,83$, nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hương (2010) điểm SLEDAI trung bình là $15,94 \pm 6,98$ [1].

Cơ chế bệnh sinh của SLE cho đến nay vẫn đang là một khám phá đầy bí ẩn và hấp dẫn đối với các nhà lâm sàng trên thế giới, ngoài những cơ chế đã được biết đến thì nhiều nghiên cứu đã cho thấy cytokin đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh. Cytokin là một yếu tố hòa tan đóng vai trò then chốt trong sự biệt hóa, sự trưởng thành và kích hoạt các tế bào miễn dịch khác. TNF- α , IL-1 và IL-6 hoạt động hiệp đồng với nhau tạo ra rất nhiều thay đổi toàn thân và tại chỗ, khởi động lên phản ứng viêm. Tác giả Feng Qiu và cộng sự nghiên

cứu trên 30 bệnh nhân SLE có SLEDAI > 10 điểm thu được kết quả như sau: Nồng độ trung bình của IL-6 huyết thanh là $1,56 \pm 1,18$ pg/ml, cao hơn hẳn nồng độ trung bình của nhóm chứng là $0,7 \pm 0,05$ pg/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, nồng độ trung bình của TNF- α nhóm bệnh nhân là $89,59 \pm 20,27$ ng/ml, cũng cao hơn nồng độ trung bình của nhóm chứng là $37,46 \pm 11,63$ ng/ml ($p < 0,05$) [4]. Kết quả cứu của chúng tôi cho thấy, nồng độ trung bình của IL-6 huyết thanh bệnh nhân là $13,06 \pm 21,45$ pg/ml và TNF- α là $52,09 \pm 47,17$ pg/ml cao hơn hẳn so với nồng độ trung bình của IL-6 nhóm chứng là $1,3 \pm 1,83$ pg/ml và TNF- α nhóm chứng là $5,62 \pm 5,8$ pg/ml, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Nghiên cứu chúng tôi chia các nồng độ của IL-6 và TNF- α theo nhiều nhóm như nhóm bệnh lần đầu tiên chẩn đoán SLE và nhóm bị bệnh nhiều năm thì thấy nồng độ trung bình của IL-6 huyết thanh nhóm bệnh nhân bị bệnh nhiều năm ($18,08 \pm 24,92$ pg/ml) cao gấp 2,2 lần so với nồng độ trung bình của nhóm bệnh nhân lần đầu tiên được chẩn đoán SLE ($8,13 \pm 16,15$ pg/ml) với $p < 0,05$, còn TNF- α ở 2 nhóm không có sự khác biệt. Khi chia theo thang điểm SLEDAI thì thấy nồng độ trung bình của IL-6 ($15,58 \pm 23,05$ pg/ml) và TNF- α ($59,13 \pm 49,63$ pg/ml) ở nhóm SLEDAI > 12 điểm cao hơn hẳn so với nồng độ trung bình của IL-6 và TNF- α ở nhóm SLEDAI ≤ 12 điểm ($p < 0,05$). SLEDAI là một thang điểm được sử dụng rộng rãi và phổ biến để đánh giá mức độ hoạt động của bệnh SLE điểm càng cao chứng tỏ bệnh càng đang hoạt động mạnh, từ đó chúng tôi muốn phân tích xem liệu các cytokine này có mối tương quan với mức độ hoạt động của bệnh hay không?. Tác giả M.Karimifar và cộng sự nghiên cứu 86 bệnh nhân SLE năm 2007 thấy mối tương quan giữa TNF- α với chỉ số SLEDAI ($r = 0,4$, $p < 0,001$), nghiên cứu cũng cho thấy mối tương quan nghịch giữa C3, C4 và TNF- α [10]. Trong nghiên cứu của Helena Idborg năm 2018 trên 437 bệnh nhân SLE được làm rất nhiều các dấu ấn sinh học trong đó có TNF- α và IL-6, Kết quả nghiên cứu cho thấy mối tương quan giữa IL-6 và TNF- α với chỉ số SLEDAI ($r = 0,24$ và $r = 0,32$ với $p < 0,01$) [5]. Vinod Umare và cộng sự nghiên cứu về

ảnh hưởng của các cytokine ((IL-6, TNF- α , and IL-1 β) đối với mức độ hoạt động của bệnh SLE trên 145 bệnh nhân, dựa trên điểm số SLEDAI, bệnh nhân được chia thành hai nhóm: Nhóm hoạt động (SLEDAI $\geq$ 11) có 110 bệnh nhân và nhóm không hoạt động (SLEDAI $\leq$ 11) có 35 bệnh nhân. Nghiên cứu cho thấy cả ba cytokine đều có mối tương quan nhưng ở mức độ yếu với điểm SLEDAI (IL-6 $r = 0,20$; TNF- α $r = 0,27$; IL-1 β $r = 0,38$). Các bệnh nhân trong nhóm hoạt động cũng cho thấy mối tương quan giữa nồng độ cytokine (IL-6 $r = 0,10$; TNF- α $r = 0,20$; IL-1 β $r = 0,25$) [12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy có mối tương quan giữa IL-6 và TNF- α với mức độ hoạt động của bệnh tính theo chỉ số SLEDAI, hệ số tương quan giữa TNF- α và IL-6 với chỉ số SLEDAI lần lượt là 0,31 và 0,3 ($p < 0,001$), hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả trên.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 105 bệnh nhân SLE đợt cấp chúng tôi rút ra kết luận sau:

Nồng độ trung bình của IL-6 ($13,06 \pm 21,45$ pg/ml) và TNF- α ($52,09 \pm 47,17$ pg/ml) huyết thanh của bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống đợt cấp cao hơn hẳn so với nhóm chứng (IL-6 là $1,3 \pm 1,83$ pg/ml; TNF- α là $5,62 \pm 5,8$ pg/ml), $p < 0,05$.

Có mối tương quan giữa nồng độ IL-6 và TNF- α với chỉ số mức độ hoạt động của bệnh (chỉ số SLEDAI) với $r = 0,3$ và $0,31$ ($p < 0,05$).

Vì vậy chúng tôi xin đề xuất cần tiến hành những đề tài quy mô lớn hơn nữa để khẳng định mối tương quan giữa các cytokin với mức độ hoạt động của bệnh, để có thêm xét nghiệm làm công cụ đánh giá mức độ hoạt động của bệnh trên lâm sàng và mở ra hướng nghiên cứu cho các thử nghiệm lâm sàng thuốc kháng IL-6 và TNF- α trên bệnh nhân lupus tại Việt Nam.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Thị Thu Hương (2010) *Đánh giá hoạt động bệnh lupus ban đỏ theo chỉ số SLEDAI và so sánh với một số chỉ số khác*. Hà Nội, Luận văn thạc sĩ y học.
2. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus

Response Criteria (2004) *The American college of rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials*. Arthritis & Rheumatism 50(11): 3418-3426.

3. Frances R, Michael D, Matthew JG et al (2017) *The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies*. Rheumatology 56: 1945-1961.
4. Feng Q, Lijun S, Feng D, Huaxiang L et al (2013) *Expression level of the growth factor progranulin is related with development of systemic lupus erythematosus*. Diagnostic Pathology 8(88): 1-7.
5. Helena I, Susanna E, Susanne P, Johanna TG, Agneta Z et al (2018) *TNF- α and plasma albumin as biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus*. Lupus Science & Medicine 5: 1-11.
6. Iraj Salehi Abari (2015) *2015 ACR/SLICC Revised criteria for diagnosis of systemic lupus Erythematosus*. Autoimmune Diseases and Therapeutic Approaches 2(1): 1-4/114.
7. Jamal Mikdashi and Ola Nived (2015) *Measuring disease activity in adults with systemic lupus erythematosus: the challenges of administrative burden and responsiveness to patient concerns in clinical research*. Arthritis Research & Therapy 17(183).
8. JO Sato JE Corrente and C Saad-Magalhaes (2016) *Correlation between the modified systemic lupus erythematosus disease activity Index 2000 and the european consensus lupus activity measurement in juvenile systemic lupus erythematosus*. Lupus 0: 1-6.
9. Melissa EM, Evan SV, Joel MG et al (2014) *Pro-inflammatory adaptive cytokines and shed tumor necrosis factor receptors are elevated preceding systemic lupus erythematosus disease flare*. Arthritis Rheumatol 66(7): 1888-1899.
10. M Karimifar, F Gharibdoost, M Akbarian (2007) *Triglyceride and high-density lipoprotein levels as the markers of disease activity and their association with TNF- α and TNF receptor system in systemic lupus erythematosus*. Journal of Rheumatology 10: 221-226.
11. Sokratis AA, Linda AL et al (2011) *The dysregulation of cytokine networks in systemic*

lupus erythematosus. Journal of Interferon & Cytokine Research 31(10): 769-779.

12. Vinod Umare, Vandana Pradhan, Milind Nadkar, Anjali Rajadhyaksha, et al (2014) *Effect of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- α and IL-1 β) on clinical manifestations in indian SLE patients*. Mediators of Inflammation: 1-8.