



Hubungan antara kadar interleukin 1 serum dan laju filtrasi glomerulus pada lupus eritematosus sistemik

Gus De Janardhana^{1*}, Pande Ketut Kurniari², Gede Kambayana²



DOI : 10.36216/jpd.v6i2.181

Background: The clinical symptoms of systemic lupus erythematosus (SLE) exhibit large variability, with underlying autoimmune processes. Interleukin-1 (IL-1) is a pleiotropic cytokine that has been linked to both the immunopathogenesis of SLE and the severity of the illness and its consequences. Furthermore, it has been shown that IL-1 plays significant roles in lupus nephritis.

Objective: To determine the relationship between glomerular filtration rate (GFR) and interleukin 1 (IL-1) serum in patients with SLE.

Methods: From January to March 2018, an observational analytical cross-sectional study was carried out in the Internal Medicine outpatient clinic and inpatient ward at Sanglah Hospital Denpasar in Bali, Indonesia. Female SLE patients who were above 18 years old, not in menopause, and willing to participate were involved in the study. An enzyme-linked immunosorbent test (ELISA) with high sensitivity was used to measure the blood IL-1 levels. Age, Body Mass Index (BMI), MEX-SLEDAI score, serum creatinine, and Glomerular Filtration Rate (GFR) data were gained from the interview and review of medical records.

Result: This study included 54 participants, with a median age of 28.43 ± 6.58 . Serum IL-1 levels were determined to be $0.16 (0.06-0.95)$ pg/ml on average. IL-1 and GFR were shown to be significantly correlated ($r=0.338$; $P=0.012$).

Conclusion: The findings of this study demonstrate a favorable connection between serum IL-1 and GFR in inactive SLE.

Keywords: *Systemic lupus erythematosus, Interleukin-1, glomerular filtration rate.*

¹Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia;
²Divisi Rematologi Departemen/KSM Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia;

*Korespondensi:
Gus De Janardhana;
Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia;
janardhanagusde@gmail.com

Tanggal diterima : 24 Agustus 2022
Tanggal Disetujui : 1 November 2022
Tanggal Diterbitkan : 30 Desember 2022

Latar Belakang: Gejala klinis lupus eritematosus sistemik (LES) menunjukkan variabilitas yang besar, dengan proses autoimun yang mendasarinya. Interleukin-1 (IL-1) adalah sitokin pleiotropik yang telah dikaitkan dengan imunopatogenesis SLE dan tingkat keparahan penyakitnya. Selain itu, telah ditunjukkan bahwa IL-1 memainkan peran penting dalam nefritis lupus.

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan antara laju filtrasi glomerulus (LFG) dan interleukin 1 (IL-1) serum pada pasien SLE.

Metode: Dari Januari hingga Maret 2018, sebuah studi potong lintang analitik observasional dilakukan di poliklinik penyakit dalam dan bangsal rawat inap di Rumah Sakit Sanglah Denpasar di Bali, Indonesia. Pasien SLE perempuan yang berusia di atas 18 tahun, tidak dalam masa menopause, dan bersedia berpartisipasi dilibatkan dalam penelitian ini. Tes imunosenes terkait-enzim (ELISA) dengan sensitivitas tinggi digunakan untuk mengukur kadar IL-1 darah. Usia, Indeks Massa Tubuh (BMI), skor MEX-SLEDAI, kreatinin serum, dan Glomerular Filtration Rate (GFR) data diperoleh dari wawancara dan tinjauan catatan medis.

Hasil: Studi ini melibatkan 54 peserta, dengan usia rata-rata $28,43 \pm 6,58$. Kadar IL-1 serum ditentukan rata-rata $0,16 (0,06-0,95)$ pg/ml. IL-1 dan GFR terbukti berkorelasi secara signifikan ($r=0,338$; $P=0,012$).

Simpulan: Penelitian ini menunjukkan hubungan antara IL-1 serum dan laju filtrasi glomerulus pada LSE yang tidak aktif.

Kata kunci: *Lupus eritematosus sistemik, interleukin-1, laju filtrasi glomerulus.*



PENDAHULUAN

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan suatu penyakit autoimun kompleks yang ditandai dengan adanya antibodi terhadap inti sel dari banyak sistem organ tubuh.¹ Lupus nephritis (LN) terjadi pada pasien LES sebesar hampir 60% dan kejadian ini meningkatkan secara signifikan morbiditas dan mortalitasnya. Rasio mortalitas LES pada kejadian LN adalah 8 kali lebih besar dibandingkan pasien LES tanpa gangguan ginjal. Penyakit ginjal kronik (PGK) akan terjadi pada 17% pasien LN dan dapat terjadi ESRD (*end stage of renal disease*). Secara klinis sebagian besar pasien LN tidak menunjukkan adanya gejala/ asimtomatik oleh karena progresifitas penurunan fungsi ginjal berjalan lambat. Laju filtrasi glomerulus (LFG) dan proteinuria merupakan penanda yang digunakan untuk mendiagnosis penurunan fungsi ginjal.⁴

Berbagai sitokin baik proinflamasi maupun antiinflamasi berperan dalam proses gangguan terhadap fungsi ginjal ini.¹ Disregulasi produksi beberapa sitokin termasuk kelompok IL-1 memiliki peranan penting pada penyakit LES dalam halnya aktivasi sistem imun. Dalam kelompok IL-1, IL-18 merupakan yang paling sering diteliti pada penderita LES.⁴ IL-1 berperan penting pada proses inflamasi dan aktifitas biologisnya diatur oleh reseptor spesifik IL-1Ra yang ditemukan pada pasien dengan penyakit inflamasi. Secara struktur, IL-1Ra menyerupai IL-1, reseptor ini disekresikan oleh monosit/makrofag dan neutrofil, berikatan dengan reseptor IL-1 secara kompetitif tanpa menimbulkan respon biologis.⁵ Pada pasien lupus nephritis, IL-1B terdeteksi pada ginjal dengan hasil biopsi sesuai dengan WHO (*World Health Organization*) klas IV. Temuan ini menandakan adanya hubungan antara IL-1B dengan lupus nephritis. Studi mengenai patogenesis dan efek terapi IL-1B sampai saat ini masih belum banyak dilaporkan.⁶

Kadar *tumor necrosis factor* (TNF)- α dan reseptornya meningkat pada pasien LES. Kadar TNF ini berhubungan juga dengan aktifitas penyakit dan menunjukkan terjadinya lupus nephritis. Peningkatan autoantibodi dan eksaserbasi LES oleh sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 dan IL-6 disebabkan oleh TNF- α .⁷

Regulasi ketat aktifitas IL-1 mampu menurunkan kemampuan potensial aktifitas inflamasi sehingga diperlukan kontrol baik untuk menghindari kejadian patologi yang tidak diinginkan. Aktifitas IL-1 yang sangat besar merupakan dasar dari banyak penyakit (penyakit autoimun, degeneratif, kardiovaskuler, dan sebagainya).⁴

Studi mengenai hubungan antara IL-1 dengan LFG pada pasien LES masih sangat sedikit dan jarang dilaporkan secara spesifik. Studi ini bermaksud memberikan data dan penjelasan lebih lanjut mengenai hubungan antara IL-1 dengan LFG pada pasien LES.

METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik potong lintang. Penelitian dilakukan di poliklinik dan bangsal rawat inap Penyakit Dalam RSUP Sanglah Denpasar. Penelitian ini akan dilakukan bulan Januari hingga Maret 2018. Populasi target adalah semua penderita SLE yang menjalani perawatan. Populasi terjangkau adalah semua penderita SLE yang menjalani perawatan di Poliklinik dan Ruang Rawat Inap Penyakit Dalam RSUP Sanglah Denpasar. Penderita SLE berjenis kelamin wanita yang berusia lebih dari 18 tahun dan belum mengalami menopause serta bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent* diikutsertakan dalam penelitian ini. Penderita SLE dengan penyakit diabetes melitus, keganasan, penyakit jantung koroner, penyakit ginjal kronik stadium V dengan hemodialisis (HD), obesitas, infeksi, menopause, dan tidak bersedia mengikuti penelitian dieksklusi pada penelitian ini. Lupus eritematosus sistemik didiagnosis dengan anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang sesuai kriteria ARA yang dimodifikasi tahun 1997 berdasarkan data primer atau rekam medis.¹ Laju filtrasi glomerulus dihitung menggunakan tes klirens kreatinin dengan perhitungan memakai rumus *Cockcroft Gault* : Klirens kreatinin (mL/mnt) : (140-umur) x BB (kg)/ (72 x serum creatinin (mg/dl)) (x 0,85 untuk perempuan).²

Besar sampel pada penelitian ini sebesar 54 sampel, dengan kesalahan tipe 1 (α) ditetapkan sebesar 5%, kesalahan tipe 2 (β) ditetapkan sebesar 20%. Variabel independen adalah kadar interleukin-1 serum, sedangkan variabel dependen adalah laju filtrasi glomerulus.

Kadar IL-1 serum adalah interleukin-1 manusia yang diperiksa dengan menggunakan metode high sensitivity ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) dan kit IL-1 HS (*eBioscience*), dinyatakan dengan satuan pg/mL.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik Unit Penelitian dan Pengembangan, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Sanglah Denpasar dengan nomor 2017/UN14.2.2.VII.14/LP/2018 serta ijin penelitian di RSUP Sanglah Denpasar dengan nomor LB.02.01/XIV.2.2.1/34316/2018.

Analisis Statistik

Data dianalisis menggunakan piranti lunak *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) version 24.0. Analisa deskriptif bertujuan untuk menggambarkan karakteristik subjek penelitian dan keseluruhan variabel penelitian. Variabel yang berskala data numerik, jika berdistribusi normal ditampilkan menggunakan rerata dan standar deviasi. Jika tidak berdistribusi normal ditampilkan menggunakan median dan maksimum-minimum. Data nominal dan ordinal

akan ditampilkan dalam bentuk frekuensi. Uji normalitas Kolmogorov-Smirnov digunakan untuk mengetahui data berdistribusi normal dengan nilai p diatas 0,05 menunjukkan distribusi normal.

Uji korelasi bertujuan untuk menilai korelasi antara kadar IL-1 yang berskala numerik dengan LFG yang juga berskala numerik. Uji korelasi menggunakan uji korelasi Pearson bila data berdistribusi normal atau uji korelasi Spearman jika sebaran berdistribusi tidak normal. Koefisien korelasi akan diperoleh dari hasil uji korelasi untuk menunjukkan arah dan kuatnya korelasi antar variabel. *Confidence Interval* (CI) yang digunakan dalam penelitian ini adalah CI 95%.

Backward multiple regression analysis digunakan untuk menguji efek beberapa variabel lain (usia dan IMT) terhadap variabel LFG. *Standar coefficient beta* (β) digunakan untuk mengukur kekuatan pada korelasi *backward multiple regression analysis*. Tingkat kemaknaan nilai $p < 0,05$ dikategorikan signifikan secara statistik.

HASIL

Karakteristik Subjek Penelitian

Sebanyak 54 subjek didapatkan dalam penelitian ini dengan keseluruhan jenis kelamin adalah perempuan (100%) dengan keseluruhan data variabel yang diteliti didapatkan dengan baik. Rerata usia dari subjek penelitian adalah $28,43 \pm 6,58$ tahun. Rerata IMT pada subjek penelitian ini adalah $21,73 \pm 3,25$ kg/m² dengan rerata LFG adalah $109,32 \pm 30,30$ mL/menit. Median dari IL-1 adalah 0,16 pg/mL (0,06- 0,95) yang secara keseluruhan akan ditampilkan pada [tabel 1](#).

Korelasi IL-1 serum dan LFG

Pada penelitian ini didapatkan bahwa kadar IL-1 serum tidak terdistribusi normal yaitu $p < 0,05$ pada uji Kolmogorov-Smirnov, sehingga uji korelasi yang digunakan untuk mengetahui korelasi antara kadar IL-1 serum dan LFG adalah uji korelasi Spearman. Berdasarkan hasil uji korelasi Spearman pada penelitian ini, terdapat korelasi positif antara kadar serum IL-1 dan LFG ($r = 0,338$; $p = 0,012$). Hasil uji korelasi ini menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar IL-1 maka, LFG akan semakin tinggi juga pada pasien SLE. Korelasi tersebut ditunjukkan pada [tabel 2](#) dan juga digambarkan dalam *Scatter plot* seperti ditunjukkan pada [Gambar 1](#).

Korelasi Antara IL-1, Variabel Perancu, dan LFG Secara Multivariat

Uji beberapa variabel lain dilakukan untuk mengetahui efek variabel- variabel lain terhadap LFG secara multivariat dengan cara *backward multiple regression analysis*. Variabel-variabel yang memenuhi syarat adalah dengan $p < 0,25$ yaitu IMT, usia dan IL-1. Pada analisis multivariat tersebut variabel IL-1 tidak berkorelasi secara bermakna dengan LFG ($\beta = 0,211$; $p = 0,94$). Variabel usia berkorelasi negatif terhadap LFG ($\beta = -0,382$; $p = 0,004$) sedangkan variabel IMT berkorelasi positif terhadap LFG ($\beta = 0,381$; $p = 0,005$).

DISKUSI

Studi ini melibatkan 54 pasien LES yang secara kebetulan seluruhnya adalah perempuan berobat ke poliklinik rematologi RSUP Sanglah Denpasar. Studi oleh Praptama dkk memiliki karakteristik yang sama dengan studi kami dari 45 pasien LES, 44 (97,8%) merupakan perempuan.² Studi oleh

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian.

Karakteristik	Mean $\pm$ SD	Median (minimal-maksimal)	Frekuensi (%)
Usia (tahun)	28,43 $\pm$ 6,58		
Jenis Kelamin (L/P)			0 (0%) / 54 (100%)
Serum Kreatinin (mg/DL)		0,66 (0,41- 1,53)	
IMT (Kg/m ²)	21,73 $\pm$ 3,25		
LFG (mL/menit)	109,32 $\pm$ 30,30		
MEX-SLEDAI		0 (0-7)	
IL-1 serum (pg/mL)		0,16 (0,06- 0,95)	

SD: Standar Deviasi, mg/dL: milligram/ desiliter; IMT: Indeks Massa Tubuh, Kg/m²: Kilogram/ meter persegi, pg/mL: pikogram/ mililiter, IL-1: Interleukin- 1, LFG: laju filtrasi glomerulus

Tabel 2. Uji korelasi Spearman Korelasi IL-1 serum dan LFG.

IL-1 serum	Korelasi Spearman	LFG
	Sig. (2-tailed)	0,338
		0,012

IL-1: Interleukin- 1, LFG: laju filtrasi glomerulus



Italiana dkk pada tahun 2018 menunjukkan pasien didominasi perempuan 64%.⁷ Rerata usia pada studi oleh Praptama dkk lebih tinggi dibandingkan dengan studi yang kami lakukan 32,23±10,95 tahun.³ Rerata usia pasien LES pada studi oleh Wolf dkk adalah 29,2±1,66 tahun.⁸ Studi yang kami lakukan memiliki rerata usia 28,43 lebih rendah bila dibandingkan dengan studi Praptama dkk dan Wolf dkk, namun masih merupakan usia puncak kejadian LES. Studi oleh Brugos dkk menemukan pasien LES memiliki LFG 102,87±15 mL/menit dengan pasien yang mengalami aktif LN memiliki LFG sebesar 90,2 ±14,2 mL/ menit.⁹ Rerata LFG pada studi oleh Wolf dkk, pada 103 pasien LES adalah 97,2 ±4,32 mL/menit.⁸ Studi yang kami lakukan mendapatkan rerata yang lebih tinggi dibandingkan dengan kedua studi diatas (LFG sebesar 109,32 mL/menit). Kadar LFG yang lebih tinggi ini dipengaruhi oleh usia subjek pada studi kami lebih muda sehingga mempengaruhi LFG.

Median IL-1 pada studi kami adalah 0,16 (0,06- 0,95) pg/mL jauh lebih rendah bila dibandingkan dengan studi oleh Cigni dkk, pada tahun 2014 yang memiliki median IL-1 adalah 1,0 pg/mL pada kelompok pasien LES aktif yang tidak diberikan terapi; 0,8 pg/mL pada kelompok pasien LES tanpa gangguan ginjal; 0,7 pg/mL pada kelompok pasien LES dengan LN dan 0,25 pg/mL pada kontrol orang sehat.¹⁰ Studi

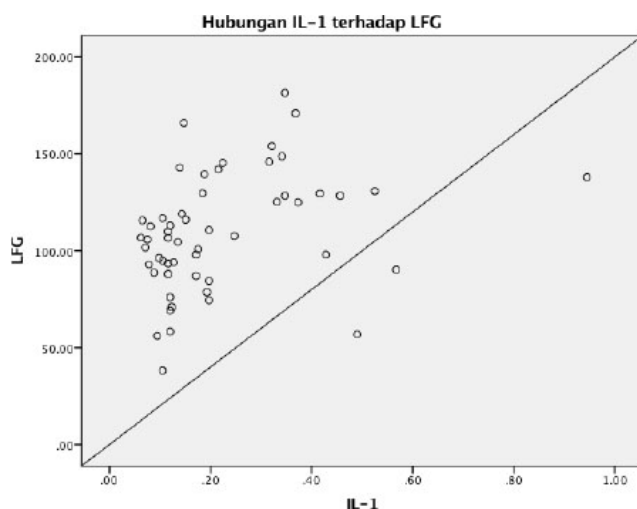
yang dilakukan oleh Ruchakorn dkk mendapatkan median dari IL-1 adalah 1,39 pg/mL pada pasien LES aktif maupun tidak aktif.¹¹ Penelitian ini tidak membandingkan antara kadar IL-1 pada populasi LES dan populasi umum.

Studi kami menunjukkan adanya korelasi positif yang signifikan antara IL-1 dengan LFG ($r=0,338$; $p=0,012$). Studi mengenai hubungan langsung antara IL-1 dengan LFG pada pasien LES masih sangat jarang sehingga kami tidak mendapatkan studi pembandingan untuk korelasi antara IL-1 dengan LFG. Studi oleh Cigni dkk menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna pada kadar serum IL-1 pasien LES dengan LN bila dibandingkan populasi kontrol (sehat) ($p < 0,05$). Kadar IL-1 pada pasien LES dengan LN adalah 0,7 pg/mL sedangkan pada populasi kontrol adalah 0,25 pg/mL. Studi oleh Cigni dkk tersebut juga menyatakan bahwa IL-1 merupakan sitokin satu- satunya yang berhubungan dengan aktivitas penyakit LES.¹⁰

Amdur dkk pada studi CRIC (*Chronic Renal Insufficiency Cohort*) menyatakan pada populasi dengan LFG antara 20- 70 mL/menit, didapatkan korelasi positif antara IL-1 dengan penurunan LFG.¹² Pasien LES dengan glomerulonephritis, akan terdeteksi kadar IL-1a dan IL-1b pada antibodi poliklonal dengan IL-1a terdeteksi pada pasien glomerulonephritis kelas IV (*class IV GN*). Ekspresi IL-1 paling banyak muncul pada monosit/makrofag, namun beberapa IL-1 terlihat pada epitel visceral glomerular dan sel mesangial.¹² Kadar IL-1 dan IL-1b akan meningkat pada pasien dengan LN dan dapat menjadi penanda biologis pada pasien LES.¹⁴

Uji *backward multiple regression analysis* digunakan untuk menguji efek beberapa variabel lain (usia dan IMT) terhadap variabel LFG. Pada uji tersebut didapatkan bahwa usia dan IMT memiliki korelasi signifikan yang konstan terhadap LFG bila dibandingkan dengan IL-1. Hasil tersebut juga sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Yip dkk¹⁵ dan Costenbader dkk¹⁶ dimana peningkatan IMT sejalan dengan penurunan LFG pada pasien lupus dewasa.

Hasil dari studi ini menemukan korelasi positif antara IL-1 dan LFG dikarenakan populasi subjek pasien LES dalam keadaan inaktif/ tidak mengalami *flare*. Profil sitokin pada pasien dengan LES telah dipelajari secara luas. Mereka berperan penting dalam patogenesis LES namun perannya masih kontroversial, dan keseimbangannya ditengarai dalam



Gambar 1. Scatter plot menunjukkan korelasi positif antara kadar Interleukin- 1 serum dan LFG ($r=0,338$ dan $P=0,012$).

Tabel 3. Backward multiple regression analysis dengan IL-1, usia dan IMT sebagai variabel bebas dan LFG sebagai variabel terikat.

Variabel	β	nilai p
Usia (tahun)	-0,382	0,004 [†]
IL-1 (pg/mL)	0,211	0,094
IMT (kg/m ²)	0,381	0,005 [†]

IL-1: interleukin-1; IMT: Indeks Masa Tubuh; * hasil akhir multivariat; [†] bermakna secara signifikan



menentukan aktivitas penyakit.⁹ Studi lanjutan diperlukan dengan membandingkan gangguan ginjal yang terjadi pada pasien dengan kadar IL-1 yang rendah dan kadar IL-1 yang tinggi atau membandingkan kadar IL-1 pada setiap stadium gagal ginjal kronis.

Studi ini memiliki beberapa kelemahan. Studi ini tidak membandingkan kadar IL-1 serum dan laju filtrasi glomerulus dengan individu sehat. Keterbatasan studi ini adalah perlu adanya pemeriksaan kadar IL-1 serum dan laju filtrasi glomerulus pada kontrol orang sehat sebagai pembanding.

SIMPULAN

Terdapat korelasi positif yang signifikan antara kadar IL-1 serum dengan LFG pada pasien LES inaktif.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

ETIKA DALAM PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Unit Penelitian dan Pengembangan, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Sanglah Denpasar dengan nomor 2017/UN14.2.2.VII.14/LP/2018 serta ijin penelitian di RSUP Sanglah Denpasar dengan nomor LB.02.01/XIV.2.2.1/34316/2018.

PENDANAAN

Pendanaan dalam penulisan ditanggung sepenuhnya oleh penulis dan tidak memperoleh bantuan dari pihak manapun.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam laporan penelitian ini baik dari penyusunan kerangka konsep, pengumpulan data, analisis data, hingga interpretasi hasil penelitian dalam bentuk publikasi ilmiah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Suarjana IN. Imunopatogenesis Lupus Eritematosus Sistemik. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata MK, Setiyohadi B, Syam

- AF, penyunting. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Edisi ke-6. Jakarta: Interna Publishing; 2014: h 3331- 3345.
2. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
3. Praptama S, Aini YH, Ghazali M, dkk. 24-Hour Proteinuria Weakly Correlated With Estimated Glomerular Filtration Rate In Lupus Nephritis Patients. *Indonesian Journal of Rheumatology*. 2016; 8(2): h 28-31.
4. Italiani P, Manca ML, Angelotti F, dkk. IL-1 Family Cytokines and Soluble Receptors in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*. 2018; 20: h 27- 37.
5. Sturfelt G, Roux-Lombard P, Wollheim FA, dkk. Low Levels of Interleukin-1 Receptor Antagonist Coincide With Kidney Involvement In Systemic Lupus Erythematosus. *British Journal of Rheumatology*. 1997; 36: h 1283- 1289.
6. Iwata Y, Furuichi K, Kaneko S, dkk. The Role of Cytokine in The Lupus Nephritis. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2017. doi:10.1155/2011/594809
7. Tahernia L, Namazi S, Rezaei N, dkk. Cytokines in Systemic Lupus Erythematosus: Their Role In Pathogenesis Of Disease And Possible Therapeutic Opportunities. *Rheum Res*. 2017; 2(1): h 1-9.
8. Wolf BJ, Spainhour JC, Arthur JM, dkk. Development Of Biomarker Model to Predict Outcomes in Lupus Nephritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2016; 68(8): h 1955- 1963.
9. Brugos B, Kiss E, Dul C, dkk. Measurement Of Interleukin-1 Receptor Antagonist in Patients With Systemic Lupus Erythematosus Could Predict Renal Manifestation Of The Disease. *Human Immunology*. 2010; 71: h 874- 877.
10. Cigni A, Pileri PV, Faedda R, dkk. Interleukin 1, Interleukin 6, Interleukin 10, And Tumor Necrosis Factor A In Active And Quiescent Systemic Lupus Erythematosus. *Journal Of Investigative Medicine*. 2014; 62(5): h 825- 829.
11. Ruchakorn N, Ngamjanyaporn P, Suangtamai T, dkk. Performance Of Cytokine Models in Predicting SLE Activity. *Arthritis Research and Therapy*. 2019; 21: h 287- 297.
12. Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, dkk. Inflammation and Progression Of CKD: The CRIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11(9): h 1546- 1556.
13. Aringer M, Smolen JS. Cytokine Expression in Lupus Kidneys. *Lupus*. 2005; 14: h 13- 18.
14. Rojas M, Rodriguez Y, Leon KJ, dkk. Cytokines And Inflammatory Mediators in Systemic Lupus Erythematosus. *EMJ Rheumatology*. 2018; 5(1): h 83- 92.
15. Yip TC-F, Saria S, Petri M, dkk. Predictors of the start of declining eGFR in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2021;30(1):15-24.
16. Costenbader KH, Desai A, Alarcón GS, dkk. Trends in the incidence, demographics, and outcomes of end-stage renal disease due to lupus nephritis in the US from 1995 to 2006. *Arthritis Rheum*. 2011;63(6):1681-8.



This work is licensed under a
[Creative Commons Attribution 4.0
International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).