



Hubungan Kadar Interleukin 6 (IL-6) dengan Derajat Aktivitas Penyakit (SLEDAI-2K) dan Manifestasi Kerusakan Renal-Non-Renal Penderita Lupus Eritematosus Sistemik

Yesanopa Sianturi¹, Deske Muhadi Rangkuti², Andi Raga Ginting³

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, ^{2,3}Divisi Reumatologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun kronis yang bersifat heterogen dan kompleks. Beberapa penelitian mengaitkan kadar interleukin 6 (IL-6) dan LES. Penelitian ini mencari hubungan kadar IL-6 terhadap derajat aktivitas penyakit dan manifestasi kerusakan renal-non-renal pada LES. **Metode:** Penelitian retrospektif *cross-sectional* pada 67 orang terdiagnosis LES berdasarkan kriteria SLICC 2012/ACR EULAR 2019 minimal 6 bulan di Poliklinik Reumatologi RS Adam Malik selama bulan Juni hingga Agustus 2023 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Penilaian manifestasi kerusakan renal-non-renal menggunakan *SLICC damage index-SDI score* dan derajat aktivitas penyakit diukur menggunakan SLEDAI-2K. **Hasil:** Median kadar IL-6 tertinggi dengan nilai 87,32 pg/mL didapat pada kelompok pasien remisi, sedangkan median kadar IL-6 terendah dengan nilai 46,05 pg/mL didapat pada pasien derajat ringan. Tidak ditemukan hubungan signifikan antara kadar IL-6 dan derajat aktivitas penyakit LES ($p = 0,158$). Nilai median interleukin-6 kelompok subjek dengan kerusakan renal adalah 71,95 pg/mL, pada kelompok subjek dengan kerusakan non-renal adalah 53,05 pg/mL. Terdapat hubungan signifikan antara kadar interleukin-6 dan kerusakan renal pada pasien SLE ($p = 0,045$). **Simpulan:** Tidak ditemukan hubungan antara kadar IL-6 dan derajat aktivitas penyakit ($p = 0,158$), namun terdapat hubungan signifikan antara kadar IL-6 dan kerusakan renal ($p = 0,045$).

Kata Kunci: Derajat aktivitas penyakit, kadar interleukin-6, kerusakan renal-non-renal, lupus eritematosus sistemik.

ABSTRACT

Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic, heterogeneous, and complex autoimmune disease. Several studies have linked IL-6 levels and SLE. This study sought to investigate the relationship between IL-6 levels and degree of disease activity and manifestations of renal-non-renal damage in SLE. **Methods:** A retrospective *cross-sectional* study of 67 SLE patients based on the SLICC 2012/ACR EULAR 2019 criteria for at least 6 months at the Rheumatology Polyclinic of AM General Hospital, Medan from June to August 2023 who met the inclusion and exclusion criteria. Assessment of renal-non-renal damage used the SLICC Damage Index-SDI score and the degree of disease activity was measured with SLEDAI-2K. **Results:** The highest median IL-6 level of 87.32 pg/mL was found in the remission group, while the lowest median IL-6 level of 46.05 pg/mL was found in patients with mild disease. No significant relationship between IL-6 levels and the degree of SLE disease activity ($p = 0.158$). The median interleukin-6 value in the group of subjects with renal damage was 71.95 pg/mL, while in the group of subjects with non-renal damage it was 53.05 pg/mL. No correlation was found between IL-6 levels and disease activity ($p = 0.158$), but there was a significant correlation between IL-6 levels and renal damage ($p = 0.045$). **Conclusion:** No relationship between IL-6 levels and the degree of disease activity ($p = 0.158$), but a significant relationship between IL-6 levels and renal damage ($p = 0.045$). **Yesanopa Sianturi, Deske Muhadi Rangkuti, Andi Raga Ginting. Relation of Interleukin 6 (IL-6) Level with Degree of Disease Activity (SLEDAI-2K) and Renal-Non-Renal Damage among Systemic Lupus Erythematosus Patients.**

Keywords: Degree of disease activity, interleukin-6 levels, renal-non-renal damage, systemic lupus erythematosus.

DOI: <https://doi.org/10.55175/cdk.v53i01.1596>



Mermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Alamat Korespondensi elliorapasaribu@gmail.com



PENDAHULUAN

Lupus eritematosus sistemik (LES) atau *systemic lupus erythematosus* (SLE) merupakan penyakit autoimun kronis dengan prevalensi dan insiden tertinggi pada perempuan usia muda; penyakit ini bersifat heterogen, kompleks, dan multisistem, dengan morbiditas dan mortalitas signifikan.^{1,2} Hingga saat ini penyebabnya belum diketahui pasti, mekanisme autoantibodi yang menyebabkan kerusakan jaringan dan inflamasi sistemik diduga memegang peranan kunci.^{3,4}

Kurangnya *biomarker* untuk menilai aktivitas penyakit, pemilihan terapi, prediksi *flare*, serta untuk evaluasi pengobatan dan prognosis menjadi tantangan dalam tata laksana LES.^{5,6} Interleukin 6 (IL-6) merupakan salah satu sitokin yang memiliki aktivitas pro- dan antiinflamasi yang dapat meningkat pada kondisi inflamasi seperti penyakit autoimun, didukung dengan beberapa penelitian terkait hubungan IL-6 dan LES.^{7,8} Peningkatan kadar IL-6 menyebabkan peningkatan risiko kerusakan permanen organ yang mengancam jiwa,⁹ beberapa penelitian menilai hubungan kadar IL-6 terhadap aktivitas penyakit dan

kerusakan ginjal.^{9,10} Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan kadar IL-6 terhadap derajat aktivitas penyakit (SLEDAI-2K) dan kerusakan renal sebagai gambaran prognosis LES.

METODE

Penelitian retrospektif dengan desain *cross-sectional* pada 67 penderita LES di Poliklinik Reumatologi RS AM selama bulan Juni hingga Agustus 2023 yang memenuhi kriteria inklusi meliputi berusia minimal 18 tahun, terdiagnosis LES berdasarkan kriteria SLICC 2012/ACR EULAR 2019 minimal 6 bulan sebelum penelitian, bersedia menjadi subjek penelitian, serta kriteria eksklusi meliputi sedang dalam kondisi hamil dan menyusui, sedang terinfeksi kecuali dikaitkan dengan perjalanan penyakit atau efek pengobatan, trauma atau cedera akut, dan belum mendapat pengobatan LES. Sebanyak 67 sampel penelitian dilakukan pengambilan sampel vena dan diukur kadar IL-6 dengan metode ELISA (*human FGF-23 ELISA Kit*) dan diolah menggunakan mesin Esco Swift TM Maxi Thermal Cycler, Esco Technologies Inc di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran

USU. Manifestasi kerusakan renal-non-renal dinilai menggunakan instrumen penilaian *SLICC damage index-SDI score*,^{9,11} kerusakan organ diukur berdasarkan telaah rekam medik minimal dalam 6 bulan terakhir. Derajat aktivitas penyakit diukur menggunakan Skoring SLEDAI 2K^{10,12,13} dinilai berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan telaah rekam medik saat sampel dilibatkan dalam penelitian.

Data dianalisis menggunakan analisis deskriptif, normalitas data diuji dengan uji Kolmogorof Smirnov. Tes korelasi menggunakan uji Kruskal Wallis untuk menilai hubungan derajat aktivitas penyakit terhadap kadar interleukin 6, mengetahui perbedaan median atau *mean* 2 kelompok bebas dengan skala data ordinal menggunakan uji Mann Whitney. Analisis menggunakan SPSS 23 dengan interval kepercayaan 95%, $p < 0,05$ dinyatakan signifikan secara statistik. Penelitian telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Pelaksanaan Penelitian Kesehatan no. 463/KEPK/USU/2023.

HASIL

Tabel 1. Karakteristik demografi, klinis pasien, dan *domain* kerusakan organ lupus eritematosus sistemik ($n = 67$).

Karakteristik	Jumlah Pasien (n)	%
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	4	6
Perempuan	63	94
Usia, Tahun		
Mean $\pm$ SD	35,3 $\pm$ 9,775	
IMT		
<i>Underweight</i>	12	17,9
<i>Normoweight</i>	45	65,7
<i>Overweight</i>	8	13,4
Obesitas	2	3
Komorbid		
DM Tipe 2	2	2,98
Hipertensi	27	40,29
Dislipidemia	3	4,5
Gagal Ginjal Kronik	2	2,98
Gangguan Tiroid	2	2,98

DISKUSI

Pada penelitian ini mayoritas subjek penelitian adalah perempuan (94%) dengan *mean* usia 35,3 $\pm$ 9,775 tahun (**Tabel 1**). Bakshi, et al., (2018) menyatakan LES mengenai perempuan 9 kali lebih banyak dibandingkan laki-laki, dengan prevalensi usia antara 20–40 tahun.¹⁴ Kono, et al., (2021) menyebutkan frekuensi obesitas lebih tinggi pada populasi LES dibandingkan populasi normal karena peranan vitamin D dan adipokines, seperti leptin dan adiponektin, terhadap imunitas *innate* dan *adaptive* membuat individu tersebut lebih rentan mengalami sindrom metabolik,¹⁵ namun penelitian ini berbeda dengan data yang didapatkan mayoritas *normoweight* (65,7%). Shamekhi, et al., (2017) menilai gambaran komposisi tubuh dan laju metabolisme basal pada 74 perempuan LES, hasilnya median (minimal–maksimal) IMT 26,3 (21,2–28,3) dan tidak ada perbedaan IMT yang signifikan antara pasien dengan SLEDAI tinggi ataupun rendah.¹⁶

Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa komorbiditas tertinggi pasien LES adalah hipertensi sebanyak 27 orang (40,29%). Mathis, et al., (2013) dalam sebuah studi



Karakteristik	Jumlah Pasien (n)	%
Gagal Jantung	1	1,5
SLEDAI-2K		
Median (minimal–maksimal)	6 (0–16)	
Derajat Aktivitas Penyakit		
Remisi	3	4,5
Ringan	25	37,3
Sedang	28	41,8
Berat	11	16,4
Lama Terdiagnosis, Bulan		
Median (minimal–maksimal)	35 (6–183)	
Pengobatan		
HCQ	1	1,5
HCQ dan steroid	4	6
Imunosupresan non-steroid dan steroid	19	28,4
HCQ, imunosupresan non-steroid dan steroid	34	50,7
HCQ dan imunosupresan non-steroid	8	11,9
Imunosupresan non-steroid	1	1,5
Kerusakan Organ		
Ginjal	26	38,8
Paru	7	10,4
Muskuloskeletal	5	7,5
Mata	11	16,4
Kardiovaskular	6	9
Neuropsikiatrik	11	16,4
Gonad	2	3
Kulit	3	4,5
Pembuluh Darah	3	4,5
Keganasan	2	3
DM Tipe 2	2	3

Keterangan: IMT: Indeks massa tubuh; DM: Diabetes melitus; SLEDAI-2K: *Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000*; SDI: *Systemic lupus international collaborating clinics damage index*; HCQ: *Hydroxychloroquine*.

Tabel 2. Kadar interleukin 6 pasien lupus erimatosus sistemik.

Interleukin 6, pg/mL	Jumlah Pasien (n = 67)
Median (minimal–maksimal)	63,3932 (8,88–5966,67)

eksperimental pada tikus menunjukkan tekanan darah meningkat signifikan pada LES

dibandingkan kontrol, hal ini erat kaitannya dengan kontribusi persarafan renal,¹⁷ namun

review Zucchi, et al., (2023) menyatakan kompleksitas LES tidak hanya menyangkut keterlibatan multiorgan, tetapi keterlibatan penyakit penyerta yang muncul sebelum atau selama perjalanan penyakit LES,¹⁸ sehingga dapat disimpulkan bahwa penyakit penyerta dapat menjadi faktor yang memperberat atau merupakan komplikasi LES.

Pada penelitian ini median skor SLEDAI adalah 6 (10–16) (**Tabel 1**) dengan mayoritas derajat aktivitas sedang (41,8%), diikuti derajat ringan (37,3%), berat (16,4%), dan remisi (4,5%), sehingga dapat disimpulkan mayoritas subjek penelitian dalam kondisi aktif. Median (minimal–maksimal) durasi terdiagnosis LES 35 (6–183) bulan dan median (minimal–maksimal) skor SDI penelitian ini adalah 1 (0–5), kerusakan organ terbanyak adalah ginjal sebanyak 38,8%, diikuti domain mata dan neuropsikiatrik (NPSLE) masing-masing 16,4%; hal ini sejalan dengan penelitian Bruce, et al., (2016), bahwa manifestasi ginjal merupakan keterlibatan organ yang paling sering dan paling berat pada lupus khususnya ras Asia.¹² Toksisitas retina merupakan salah satu efek samping HCQ yang berkaitan dengan durasi penggunaan, biasanya jarang terjadi pada 5 tahun pertama penggunaan HCQ dengan dosis < 6,5 mg/kgBB/hari dan hanya terjadi 1% pada 10 tahun pertama.¹⁹ Pada penelitian ini, dosis HCQ < 6,5 mg/kgBB/hari dengan durasi penggunaan HCQ bervariasi, tidak dilakukan analisis lama penggunaan HCQ dengan toksisitas retina. Katarak juga merupakan salah satu kerusakan organ yang meningkat insidennya terutama setelah 5 tahun perjalanan penyakit, baik yang diperberat komorbid lainnya maupun sebagai efek samping penggunaan steroid jangka panjang.²⁰ Gangguan neuropsikiatrik biasanya terjadi dalam 5–15 tahun perjalanan penyakit.²¹

Jenis pengobatan terbanyak pada penelitian ini adalah kombinasi regimen HCQ + imunosupresan non-steroid + steroid sebanyak 34 kasus (50,7%). Jenis pengobatan yang dicatat pada studi ini adalah pengobatan terakhir (telaah rekam medik) saat dilibatkan dalam penelitian tanpa melihat riwayat pengobatan sebelumnya. Penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa ada pengaruh derajat aktivitas, durasi terdiagnosis, komorbid, pengobatan khususnya steroid



Tabel 3. Hubungan kadar interleukin-6 dengan derajat aktivitas penyakit pada pasien lupus erimatosus sistemik.

Derajat Aktivitas Penyakit	Jumlah Pasien (n)	Interleukin-6	Nilai p
		Median (Minimal–Maksimal)	
Remisi	3	87,32 (13,11–2431,12)	0,158*
Ringan	25	46,05 (9,68–2010,84)	
Sedang	28	78,76 (8,88–5966,67)	
Berat	11	48,3 (25,31–2776,3)	

*Uji Kruskal Wallis

Tabel 4. Hubungan IL-6 dengan kerusakan renal pada pasien lupus erimatosus sistemik.

Kerusakan Renal	Jumlah Pasien (n)	Interleukin-6	Nilai p
		Median (Minimal–Maksimal)	
Renal	26	71,95 (25,13–5966,67)	0,045*
Nonrenal	41	53,05 (8,88–2431,12)	

*Uji Mann Whitney

terhadap kerusakan organ.²² Pada penelitian ini tidak dijumpai hubungan kadar IL-6 terhadap aktivitas penyakit; hal ini bisa terjadi karena ada beberapa *item* laboratorium dan pemeriksaan penunjang (protein urin per 24 jam, komplemen, *DNA binding*, kreatinin kinase) yang termasuk item penilaian aktivitas penyakit LES menggunakan skoring SLEDAI diperiksa saat subjek dilibatkan dalam penelitian, sehingga skoring bisa tidak adekuat (lebih tinggi).

Pada penelitian ini, median (minimal–maksimal) kadar interleukin 6 adalah 63,3932 pg/mL (8,88–5.966,67) (**Tabel 2**). Grebenciucova, *et al.*, (2023) menyatakan IL-6 merupakan sitokin pleiotropik, yaitu reaktan fase akut, yang memengaruhi limfosit B, limfosit T, permeabilitas sawar otak, inflamasi sinovial, dan hematopoiesis yang dihasilkan oleh sel limfosit B, limfosit T, makrofag, sel dendritik sebagai respons inflamasi, infeksi, ataupun stres dengan kadar normal < 7 pg/mL.²³ Jacob, *et al.*, (2011) menyatakan bahwa kadar serum IL-6 memiliki korelasi terhadap aktivitas penyakit LES dan respons terapi, IL-6 juga memiliki kaitan spesifik terhadap manifestasi klinis seperti pada LES dengan psikosis dijumpai peningkatan kadar IL-6 cairan serebrospinal, dan pada LES dengan komplikasi renal dijumpai peningkatan kadar IL-6 pada urin.²⁴

Sebuah studi longitudinal menunjukkan derajat aktivitas penyakit memiliki peranan dalam kerusakan organ, hal ini tidak lepas dari faktor-faktor lain seperti komorbid, dan terapi yang juga berpengaruh terhadap risiko kerusakan organ.¹² Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan signifikan antara kadar IL-6 dengan derajat aktifitas penyakit LES ($p = 0,158$), median kadar IL-6 tertinggi dijumpai pada kelompok derajat aktivitas sedang (**Tabel 3**).

Ding, *et al.*, (2020) dalam sebuah studi meta-analisis menunjukkan kadar IL-6 lebih tinggi pada populasi LES dibandingkan populasi normal dan berkorelasi positif terhadap aktivitas penyakit; tetapi jika SLEDAI-2K > 4 (didefinisikan sebagai *active disease*), tidak dijumpai korelasi kadar IL-6 dengan aktivitas penyakit. Berdasarkan hal ini dapat disimpulkan definisi aktivitas penyakit mungkin menjadi sumber heterogenitas korelasi kadar IL-6 dengan aktivitas LES.⁸ Kondisi ini dapat disebabkan subjektivitas pengukuran skor SLEDAI-2K dan tidak lengkapnya kriteria laboratorium dalam penghitungan SLEDAI-2K.

Hasil analisis domain kerusakan organ dan komorbid yang terbanyak adalah ginjal pada 26 orang (38,8%) diikuti mata dan neuropsikiatrik masing-masing pada 11 orang (16,4%) dan paru pada 7 orang (10,4%).

Pada penelitian Mak, *et al.*, (2007) yang menilai kerusakan ginjal pada 287 pasien LES menggunakan *SLICC/ACR damage index*, hampir 52% menunjukkan keterlibatan renal. Nefritis lupus (LN) adalah manifestasi berat LES yang ditandai dengan pengendapan kompleks imun subendotel dan/atau subepitel pada ginjal, mengakibatkan cedera luas dan hilangnya nefron selama fase akut dan akhirnya kerusakan kronis ireversibel dan gangguan fungsi ginjal jika tidak diobati secara efektif.²⁵

Nilai median interleukin-6 pada kelompok subjek dengan kerusakan renal adalah 71,95, sedangkan pada kelompok subjek dengan kerusakan nonrenal lebih rendah dengan median 53,05 (**Tabel 4**). Uji Mann Whitney menunjukkan terdapat hubungan signifikan antara kadar interleukin-6 dan kerusakan renal pada pasien SLE ($p = 0,045$). Studi observasional Salido, Reyes (2010) menunjukkan keterlibatan renal merupakan komorbiditas signifikan, ditemukan pada > 50% pasien diikuti serositis dan manifestasi neurologis (40%).²⁶ Hal ini sejalan dengan *review* Zucchi, *et al.*, (2023) bahwa keterlibatan renal merupakan manifestasi terberat dan berpotensi mengancam jiwa.¹⁸ Hal ini juga disampaikan oleh Barber, *et al.*, (2021) yang menyatakan mortalitas tinggi di Asia terkait dengan insiden lupus nefritis.² Menurut Idborg, *et al.*, (2021), kadar IL-6 tinggi berkaitan dengan keterlibatan ginjal, sendi (arthritis), *cutaneous lupus erythematosus*, dan sistem saraf pusat.²⁷

Meskipun diketahui bahwa respons pengobatan baik bila terdeteksi dini, prediktor awal terhadap gangguan fungsi ginjal masih kurang, dan biopsi ginjal masih menjadi kendala di beberapa situasi. Dengan demikian, *biomarker* menjadi kebutuhan penting untuk prediksi kelainan renal. Dari studi ini dapat disarankan kadar interleukin 6 sebagai salah satu indikator kerusakan renal pada penderita LES.

SIMPULAN

Ditemukan adanya hubungan yang signifikan antara kadar IL-6 dan kerusakan renal pada pasien lupus erimatosus sistemik. Namun, tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara kadar IL-6 dan derajat aktivitas penyakit.



DAFTAR PUSTAKA

1. Jordan N, D'Cruz D. Key issues in the management of patients with systemic lupus erythematosus: latest developments and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015;7(6):234–46. doi: 10.1177/1759720X15601805.
2. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, Hoi A, Mak A, Kow NY, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(9):515–32. doi: 10.1038/s41584-021-00668-1.
3. Zhu JL, Black SM, Chong BF. Role of biomarkers in the diagnosis and prognosis of patients with cutaneous lupus erythematosus. *Ann Transl Med*. 2021;9(5):429. doi: 10.21037/atm-20-5232.
4. Sachinidis A, Xanthopoulos K, Garyfallos A. Age-associated B cells (ABCs) in the prognosis, diagnosis and therapy of systemic lupus erythematosus (SLE). *Mediterr J Rheumatol*. 2020;31(3):311. doi: 10.31138/mjr.31.3.311.
5. Aringer M, Johnson SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. *Rheumatology* 2020;59(Suppl 5):v4–11. doi: 10.1093/rheumatology/keaa379.
6. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis*. 2022;ard-2022-223035. doi: 10.1136/ard-2022-223035.
7. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):a016295–a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295.
8. Ding J, Su S, You T, Xia T, Lin X, Chen Z, et al. Serum interleukin-6 level is correlated with the disease activity of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clinics*. 2020;75:e1801. doi: 10.6061/clinics/2020/e1801.
9. Ghazali WSW, Daud SMM, Mohammad N, Wong KK. SLICC damage index score in systemic lupus erythematosus patients and its associated factors. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(42):e12787. doi: 10.1097/MD.00000000000012787.
10. Familia AC, Yuliasih Y, Rahmawati LD. Correlation between serum IL-6 level and Th17/Treg ratio with systemic lupus erythematosus disease activity. *Biomol Health Sci J*. 2019;2(2):107. doi: 10.20473/bhsc.v2i2.15768.
11. Kambayana G, Pulcheria M, Widiana IGR. Correlation between serum interleukin-6 with glomerular filtration rate in systemic lupus erythematosus. *J Penyakit Dalam Udayana*. 2019;3(1):22–5. <https://doi.org/10.36216/jpd.v3i1.65>.
12. Bruce IN, Urowitz M, van Vollenhoven R, Aranow C, Fettiplace J, Oldham M, et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus*. 2016;25(7):699–709. doi: 10.1177/0961203315625119.
13. Fanouriakis A, Adamichou C, Koutsovi S, Panopoulos S, Staveri C, Klagou A, et al. Low disease activity—irrespective of serologic status at baseline—associated with reduction of corticosteroid dose and number of flares in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: A real-life observational study *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Dec;48(3):467–474. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.02.014.
14. Bakshi J, Segura BT, Wincup C, Rahman A. Unmet needs in the pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2018;55(3):352–67. doi: 10.1007/s12016-017-8640-5.
15. Kono M, Nagafuchi Y, Shoda H, Fujio K. The impact of obesity and a high-fat diet on clinical and immunological features in systemic lupus erythematosus. *Nutrients* 2021;13(2):504. doi: 10.3390/nu13020504.
16. Shamekhi Z, Habibagahi Z, Ekramzadeh M, Ghadiri A, Namjoyan F, Saki Malehi A, et al. Body composition and basal metabolic rate in systemic lupus erythematosus patients. *Egypt Rheumatol*. 2017;39(2):99–102. <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2016.10.004>.
17. Mathis KW, Venegas-Pont M, Flynn ER, Williams JM, Maric-Bilkan C, Dwyer TM, et al. Hypertension in an experimental model of systemic lupus erythematosus occurs independently of the renal nerves. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305(7):R711–9. doi: 10.1152/ajpregu.00602.2012.
18. Zucchi D, Silvagni E, Elefante E, Signorini V, Cardelli C, Trentin F, et al. Systemic lupus erythematosus: one year in review 2023. *Clin Exp Rheumatol* 2023;41(5):997–1008. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/4uc7e8>.
19. Muller R. Systemic toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine: prevalence, mechanisms, risk factors, prognostic and screening possibilities. *Rheumatol Int*. 2021;41(7):1189–202. doi: 10.1007/s00296-021-04868-6.
20. Gonzalez LA, Santamaría-Alza Y, Alarcon GS. Organ damage in systemic lupus erythematosus. *Rev Colomb Reumatol*. 2021;28:66–81. doi: 10.1016/j.rcreu.2021.01.008.
21. Fujieda Y. Diversity of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Immunol Med*. 2020;43(4):135–41. doi: 10.1080/25785826.2020.1770947.



22. Arnaud L, Tektonidou MG. Long-term outcomes in systemic lupus erythematosus: trends over time and major contributors. *Rheumatology*. 2020;59(Suppl_5):v29–38. doi: 10.1093/rheumatology/keaa382.
23. Grebenciucova E, VanHaerents S. Interleukin 6: at the interface of human health and disease. *Front Immunol*. 2023;14:1255533. doi: 10.3389/fimmu.2023.1255533.
24. Jacob N, Stohl W. Cytokine disturbances in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):228. doi: 10.1186/ar3349.
25. Mak A, Mok CC, Chu WP, To CH, Wong SN, Au TC. Renal damage in systemic lupus erythematosus: a comparative analysis of different age groups. *Lupus*. 2007;16(1):28–34. doi: 10.1177/0961203306074469.
26. Osio-Salido E, Manapat-Reyes H. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Asia. *Lupus*. 2010;19(12):1365–73. doi: 10.1177/0961203310374305.
27. Idborg H, Oke V. Cytokines as biomarkers in systemic lupus erythematosus: value for diagnosis and drug therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11327. doi: 10.3390/ijms222111327.