

ارتباط فعالیت بیماری لوپوس بر اساس شاخص ارزیابی BILAG با سطح مارگرهای سرولوژیک فعالیت بیماری در بیماران

دکتر منصور کریمی فر^۱، دکتر زهرا سید بنگدار^۲، دکتر سیاوش نصیری^۳

خلاصه

مقدمه: لوپوس اریتماتوس سیستمیک یک بیماری التهابی با علت ناشناخته است که می‌تواند ارگان‌های مختلف بدن را درگیر نماید. با توجه به تفاوت‌هایی که چهره‌ی بیماری در اجتماعات مختلف دارد، بر آن شدیم تا بیماران لوپوس شهر اصفهان را مورد مطالعه قرار دهیم.

روش‌ها: بیماران مبتلا به فرم قطعی بیماری، طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۷ در درمانگاه روماتولوژی بیمارستان الزهراء (س) اصفهان به روش سرشماری مورد بررسی قرار گرفتند. این مطالعه با هدف تعیین ارتباط میان ESR، C3، C4 و Anti-dsDNA و فعالیت بیماری لوپوس و نیز تعیین اعتبار و ارزش شاخص ارزیابی کننده‌ی BILAG جهت ارزیابی فعالیت بیماری در بیماران مبتلا به لوپوس انجام شد. طی یک مطالعه‌ی مقطعی، بیماران مبتلا به لوپوس مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات در مورد فعالیت بیماری لوپوس بر اساس نمرات به دست آمده از شاخص ارزیابی کننده‌ی BILAG مورد بررسی قرار گرفت. میزان سطوح ESR، C3، C4 و Anti-dsDNA و نمرات به دست آمده از شاخص SLEDAI-2k در تجزیه و تحلیل و بررسی اعتبار شاخص استفاده شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از رگرسیون لجستیک ترتیبی انجام شد.

یافته‌ها: از ۱۰۰ بیمار مبتلا به لوپوس ۹۰ درصد زن بودند. میانگین سنی بیماران $31/1 \pm 9/8$ سال بود. افزایش نمره‌ی شاخص ارزیابی کننده‌ی BILAG با افزایش ESR و Anti-dsDNA و کاهش سطوح C3 و C4 و افزایش نمره‌ی SLEDAI-2K همراه بود (عدد P در همه‌ی موارد کمتر از ۰/۰۱ بود).

نتیجه‌گیری: نتایج این مقاله نشان داد که ESR، C3، C4 و Anti-dsDNA باید در ارزیابی و پی‌گیری بیماران مبتلا به لوپوس مورد استفاده قرار گیرد. همچنین نتایج نشان داد که شاخص ارزیابی کننده‌ی BILAG دارای ارزش و اعتبار زیادی در تعیین فعالیت بیماری لوپوس است.

واژگان کلیدی: شاخص فعالیت، لوپوس اریتماتوس سیستمیک، ESR، Anti-dsDNA، BILAG index.

مقدمه

است. لوپوس می‌تواند روی ارگان‌های بدن تأثیر گذار باشد و منجر به ظهور علائم بالینی متفاوت گردد. هیچ آزمایش منفردی که بتواند فعال شدن لوپوس را نشان دهد وجود ندارد؛ از این رو، ترکیب علائم بالینی و آزمایشگاهی در قالب‌های ارزیابی استاندارد برای اثبات فعال شدن لوپوس به کار می‌رود (۱-۲). یکی از نقاط ضعف روش‌های محاسبه‌ی میزان فعالیت لوپوس، ناتوانی آن‌ها در تشخیص تغییرات بالینی بر اساس

لوپوس اریتماتوس سیستمیک یک بیماری مولتی سیستم با علت ناشناخته می‌باشد و با ظهور پدیده‌های اتوایمیون متعدد شامل تولید انواع اتوآنتی‌بادی‌ها، به خصوص علیه آنتی‌ژن‌های هسته‌ای، تشکیل کمپلکس‌های ایمنی در گردش، فعال شدن سیستم کمپلمان و آسیب ارگان‌های بدن همراه می‌گردد. ارزیابی فعالیت بیماری در لوپوس یک چالش جدی

^۱ استادیار روماتولوژی، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ دانشیار روماتولوژی، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ دستیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر منصور کریمی فر، استادیار روماتولوژی، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

فعالیت بیماری لوپوس با سطح آزمایشات فوق ارزیابی گردید. برای تعیین میزان فعالیت بیماری لوپوس، از BILAG Index استفاده گردید. برای انجام آزمایشات ESR، C3، C4 و Anti-dsDNA بیماران به آزمایشگاه معرفی شدند و خون‌گیری به روش استاندارد انجام گرفت. معیارهای خروج از مطالعه شامل باردار بودن، داشتن سن زیر ۱۸ سال، ابتلا به عفونت و عدم رضایت فرد برای شرکت در مطالعه بود. این مطالعه از خرداد ۱۳۸۷ تا پایان اردیبهشت ۱۳۸۸ انجام شد و ارزیابی فعالیت بیماری بر اساس معیار SLEDAI-2K (Systemic Lupus) و Erythematosus Disease Activity Index 2000 انجام شد.

BILAG-INDEX

این پرسش‌نامه بر اساس نحوه دید درمانی پزشک در مورد بیماران طراحی شده است. در این روش، ۹ سیستم اصلی، شامل علائم عمومی، پوستی مخاطی، چشمی، گوارشی، عضلانی اسکلتی، قلبی ریوی، خونی، کلیوی و عصبی روانی را بررسی می‌نماید. نحوه امتیاز دهی بر اساس وضعیت هر یک از سیستم‌های مذکور طی چهار هفته قبل از مراجعه است (۳). به این صورت که شدیدترین درگیری در هر سیستم، به طوری که نیاز به درمان با استروئید با دوز بالا (بیش از ۲۰ mg پردنیزولون روزانه یا معادل آن) یا داروهای سیتوتوکسیک داشته باشد، معادل امتیاز A و برابر نمره ۹ در نظر گرفته می‌شود. درگیری خفیف‌تری که با دوز پایین استروئید، داروهای آنتی‌مالاریا و یا داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) کنترل می‌شود، معادل امتیاز B و برابر نمره ۳ می‌باشد. علائم خفیفی که با علامت درمانی

امتیازات است؛ به این معنی که تغییرات امتیازها برای فعالیت بیماران، الزاماً بیانگر تغییرات بالینی بیمار در همان راستا نمی‌باشد. طی ۱۰ سال اخیر، تست‌های آزمایشگاهی مختلفی برای بررسی بیماری‌های روماتولوژیک معرفی شده‌اند و کاربرد این تست‌ها در کنار علائم بالینی راه‌گشا می‌باشد.

شاخص (British Isles Lupus Assessment Group) به تازگی برای ارزیابی فعالیت لوپوس به کار می‌رود (۳). این ایندکس قادر به ارزیابی ۹ سیستم در بدن انسان و تغییرات شدت علائم بالینی لوپوس می‌باشد (۴). این مطالعه با هدف تعیین اعتبار و ارزش شاخص ارزیابی کننده‌ی BILAG، همچنین تعیین ارتباط میان ESR، C3، C4 و Anti-dsDNA (Anti-double-stranded DNA antibody) با فعالیت بیماری لوپوس بر اساس BILAG Index صورت گرفت.

روش‌ها

این پژوهش مشاهده‌ای، مقطعی به روش سرشماری بر روی بیماران مبتلا به لوپوس مراجعه کننده به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در فاصله‌ی سال‌های ۱۳۸۸-۱۳۸۷ انجام گرفت. بیمارانی که بر اساس معیارهای انجمن روماتولوژی آمریکا (۶-۵) مبتلا به بیماری لوپوس بودند، پس از توضیح در مورد مطالعه و با اخذ رضایت وارد این پژوهش شدند و پس از آن به مدت ۱ سال پی‌گیری گردیدند؛ بر اساس نیاز و فعالیت بیماری لوپوس (در بیماران فعال ماهیانه و در بیماران غیرفعال هر سه ماه یک بار) آزمایشات لازم و ESR، C3، C4 و Anti-dsDNA از آن‌ها چک شد و در پایان ارتباط

این بود که امتیاز بالای BILAG و SLEDAI-2K ارتباط مثبتی با افزایش ESR و Anti-dsDNA و ارتباط منفی با سطح سرمی C3 و C4 دارد.

در مطالعه‌ی حاضر ESR معادل ۳۰-۶۰ mm/h طبیعی، ۳۱-۶۰ mm/h افزایش یافته و بالاتر از ۶۰ mm/h به عنوان افزایش یافته‌ی بارز محسوب گردید. برای سطح C3 و C4 نیز طبیعی، پایین و بسیار پایین (کمتر یا برابر نصف کمترین حد طبیعی) استفاده شد. در مورد Anti-dsDNA هم طبیعی، افزایش یافته و خیلی بالا (بزرگ‌تر از ۵ برابر حد بالای طبیعی) مورد استفاده قرار گرفت؛ در مورد SLEDAI-2K، بیمارانی که $SLEDAI-2K < 6$ داشتند، غیر فعال و آن‌هایی که امتیاز بزرگ‌تر یا مساوی ۶ داشتند، به عنوان فعال در نظر گرفته شدند. آنالیز بار دیگر هنگامی که ESR و SLEDAI-2K به عنوان متغیر پیوسته در نظر گرفته شدند، تکرار شد. برای تعیین ارزش و اعتبار BILAG از رگرسیون لجستیک ترتیبی استفاده شد. برای هر ارزش و اعتبار وضعیت طبیعی یا غیرفعال به عنوان مقایسه‌گر برای وضعیت‌های دیگر مورد استفاده قرار گرفت. از آن جایی که تمام بیماران بیش از یک بار ارزیابی و معاینه شده بودند، نتایج به دست آمده از چند نوبت ویزیت نمی‌توانست برای تعیین واریانس استفاده گردد؛ لذا از تعیین واریانس اساندویچ Huber/White/sandwich variance estimator برای تعیین واریانس استفاده شد (۸). نتایج به صورت Odds ratio (ORs) با ضریب اطمینان ۹۵ درصد گزارش شد.

یافته‌ها

یکصد بیمار مبتلا به لوپوس مورد مطالعه قرار گرفتند.

ساده با داروهای ضد درد (Analgesics) و یا NSAIDها کنترل شوند، معادل امتیاز C برابر نمره‌ی ۱ است. اگر درگیری قبلی وجود داشته باشد ولی اکنون علامتی مشاهده نشود و یا درگیری به طور کلی وجود نداشته باشد، به ترتیب معادل D و E و هر دو برابر نمره‌ی صفر می‌باشند. هر بیمار بسته به میزان فعالیت بیماری می‌تواند از صفر تا نه امتیاز دریافت کند.

SLEDAI-2K

در این سیستم امتیاز دهی فعالیت بیماری در ۲۴ قسمت، که ۱۶ قسمت آن کلینیکی و ۸ قسمت آزمایشگاهی (Castهای ادراری، هم‌اچوری، پروتئینوری، پیوری، سطح کمپلمان‌ها و Anti-dsDNA، ترمبوسیتوپنی و لکوپنی) می‌باشد، ارزیابی می‌گردد (۷). علائم بالینی و آزمایشگاهی، که در ۱۰ روز اخیر به دست آمده است، ملاک امتیاز دهی در این سیستم می‌باشد. در این سیستم امتیاز دهی، امتیاز حداقل صفر و امتیاز حداکثر ۱۰۵ است. بیمارانی که $SLEDAI < 6$ داشتند، غیر فعال و بیماران لوپوسی که $SLEDAI \geq 6$ داشتند، فعال در نظر گرفته شدند.

آنالیز آماری: کلیه‌ی فرآیند آماری به کمک

نرم‌افزار آماری Stata ویرایش شماره‌ی ۸ (Stata Corp., College Station, TX) انجام گردید. برای تفسیر و تجزیه‌ی آماری از شاخص BILAG و برای رتبه بندی از بالاترین رتبه استفاده شد. BILAG ایندکس‌های D و E با هم ترکیب شدند؛ چرا که در هر دو حالت بیماری خاموش بود. بنابراین در نهایت، اسکورهای A، B، C و D حاصل شد.

ارزش و اعتبار

از ESR، C3، C4 و Anti-dsDNA برای ارزش و اعتبار سیستم امتیازدهی BILAG استفاده شد. فرضیه

بود (Freedom Test؛ $P < 0/001$). وقتی ESR به عنوان (متغیر پیوسته) ارزیابی شدند نیز نتایج مشابه بود ($P < 0/001$).
Anti-dsDNA
 ارتباط معنی‌داری بین اسکورهای BILAG و افزایش سطوح Anti-dsDNA وجود داشت (جدول ۳).
 تست Freedom نیز ارتباط معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/004$).

میانگین سنی بیماران $9/8 \pm 31/1$ سال و کمترین و بیشترین سن بیماران به ترتیب ۱۸ و ۵۸ سال بود. توزیع فعالیت بیماری لوپوس و ارزش و اعتبار در این بیماران در جداول شماره‌ی ۱ و ۲ خلاصه شده است.
ESR
 ارتباط معنی‌داری بین افزایش ESR و BILAG وجود داشت (جدول ۳) که نشان‌دهنده‌ی افزایش فعالیت بیماری

جدول ۱. توزیع امتیازات فعالیت بیماری بر اساس ایندکس BILAG و SLEDAI-2K

| تعداد بیماران (درصد) | امتیاز فعالیت بیماری |
|----------------------|------------------------|
| ۳۴ (۳۴) | A (Score 9) |
| ۳۹ (۳۹) | B (Score 3) |
| ۱۶ (۱۶) | C (Score 1) |
| ۱۱ (۱۱) | D (Score 0) |
| ۸۹ (۸۹) | SLEDAI ≥ 6 (فعال) |
| ۱۱ (۱۱) | SLEDAI < 6 (غیرفعال) |

امتیاز کلی بیماران بر حسب ایندکس BILAG
 امتیاز SLEDAI-2K

BILAG: British Isles Lupus Assessment Group

SLEDAI-2K: The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000

جدول ۲. تعیین اعتبار امتیاز BILAG با کمک ESR، C3، C4، Anti-dsDNA و SLEDAI-2K

| امتیاز کلی بیماران بر حسب ایندکس BILAG | | | | اعتبار | شاخص |
|--|----|----|----|------------------------------------|------------------|
| D | C | B | A | | |
| ۶ | ۱۰ | ۱۸ | ۸ | طبیعی (۰-۳۰ mm/h) | |
| ۱ | ۲ | ۱۶ | ۱۲ | افزایش یافته (۳۱-۶۰ mm/h) | ESR |
| ۴ | ۴ | ۵ | ۱۴ | افزایش یافته بارز (> 60 mm/h) | |
| ۴ | ۲ | ۱۲ | ۳ | طبیعی | |
| ۵ | ۱۳ | ۱۶ | ۹ | افزایش یافته | سطح Anti-dsDNA |
| ۲ | ۱ | ۱۱ | ۲۲ | خیلی بالا (بزرگ‌تر از ۵ برابر ULN) | |
| ۹ | ۹ | ۱۹ | ۱۶ | طبیعی | |
| ۰ | ۰ | ۵ | ۸ | خیلی پایین (کمتر یا مساوی نصف LLN) | سطح C3 |
| ۲ | ۷ | ۱۵ | ۱۰ | پایین | |
| ۹ | ۸ | ۲۵ | ۱۲ | طبیعی | |
| ۰ | ۱ | ۶ | ۷ | خیلی پایین (کمتر یا مساوی نصف LLN) | سطح C4 |
| ۲ | ۷ | ۸ | ۱۵ | پایین | |
| ۱۱ | ۰ | ۰ | ۰ | SLEDAI < 6 (غیرفعال) | |
| ۰ | ۱۶ | ۳۹ | ۳۴ | SLEDAI ≥ 6 (فعال) | امتیاز SLEDAI-2K |

BILAG: British Isles Lupus Assessment Group

ULN: Upper limit of normal

LLN: Lower limit of normal

جدول ۳. ارتباط ESR، Anti-dsDNA، C3، C4، و SLEDAI-2K با BILAG

| شاخص | اعتبار | OR (%۹۵ CI) |
|------------------|------------------------------------|--------------------|
| ESR | افزایش یافته (۶۰-۳۱ mm/h) | ۱/۹ (۱/۲-۲/۶) |
| | افزایش یافته بارز (ESR > ۶۰ mm/h) | ۲/۶ (۱/۲-۴/۳) |
| سطح Anti-dsDNA | افزایش یافته | ۱/۴ (۰/۹۹-۲) |
| | خیلی بالا (بزرگ‌تر از ۵ برابر ULN) | ۲/۵ (۱/۴-۳/۶) |
| سطح C3 | خیلی پایین (کمتر یا مساوی نصف LLN) | ۴/۸ (۱/۴-۱۵/۱) |
| | پایین | ۲/۳ (۱/۵-۳/۱) |
| سطح C4 | خیلی پایین (کمتر یا مساوی نصف LLN) | ۴/۱ (۲/۳-۵/۸) |
| | پایین | ۱/۵ (۱/۱-۲/۹) |
| امتیاز SLEDAI-2K | SLEDAI < ۶ (غیرفعال) | ۲/۸ (۱۲/۴-۲۴/۶) |
| | SLEDAI ≥ ۶ (فعال) | ۲۱۵/۶ (۹۹/۸-۳۸۷/۶) |

BILAG: British Isles Lupus Assessment Group

OR: Odds ratio

95% CI: 95% Confidence interval

C3 و C4

Anti-dsDNA عوامل مستقلی نبوده، تأثیر آنها به

عوامل دیگری وابسته است.

ارتباط معنی‌داری بین کاهش سطوح C3 و C4 و افزایش فعالیت بیماری لوپوس بر مبنای BILAG وجود داشت (جدول ۳). تست Freedom نیز ارتباط معنی‌داری را برای هر دو نشان داد ($P < 0/001$).

SLEDAI-2K

SLEDAI-2K به صورت معنی‌داری مرتبط با ایندکس BILAG و نشان دهنده فعالیت بیماری بود (جدول ۳). تست Freedom برای ارتباط بین BILAG و SLEDAI-2K نیز معنی‌دار بود ($P < 0/001$). وقتی SLEDAI-2K به عنوان یک متغیر پیوسته در نظر گرفته شد نیز نتایج مشابهی به دست آمد ($P < 0/001$).

تجزیه و تحلیل چند متغیری

انجام آنالیز رگرسیون چند متغیری جهت تعیین مدل شدت بیماری بر اساس ایندکس BILAG نشان داد که متغیرهای ESR و C4 برای پیش‌گویی فعالیت بیماری در مدل نهایی باقی می‌مانند و C3 و Anti-dsDNA از مدل خارج می‌شوند؛ به این معنی که C3 و

بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر ثابت کرد که ارزش و اعتبار ایندکس BILAG برای ارزیابی فعالیت لوپوس بالاست. این ارزش و اعتبار با توجه به ارتباط BILAG با سطح ESR، C3، C4، Anti-dsDNA و SLEDAI-2K تأیید شد. نتایج آنالیزهای چند متغیری نشان داد که بالا رفتن ESR و Anti-dsDNA بر عکس C3 و C4 مرتبط با افزایش امتیاز BILAG است. از آن جا مطالعه‌ی ما به صورت مقطعی انجام شد، این مسأله که چرا افزایش فعالیت بیماری با ایندکس BILAG با کاهش C4 همراهی داشت، اما ارتباطی با کاهش C3 نداشت، روشن نگردید. البته باید توجه داشت که کاهش سطح C4 پیشتر به عنوان یک فاکتور پیش‌گویی کننده‌ی شعله‌ور شدن نفريت کلیوی معرفی شده بود (۹). از این گذشته، کاهش C4 مرتبط با ظهور Anti-Ro و کمپلکس‌های اصلی

انجام گرفت، ایندکس BILAG دارای ارزش و اعتبار بالایی بود (۲۱). مطالعه‌ی حاضر نیز این مطلب را تأیید نمود.

در مطالعه‌ی دیگری، که روی ۹۳ بیمار مبتلا به لوپوس انجام گردید، مشخص شد که SLEDAI-2K یک ایندکس قابل اعتماد برای ارزیابی فعالیت بیماری لوپوس است ولی این ایندکس نسبت به BILAG کمتر قادر به تعیین بیماری فعال که نیاز به افزایش دز داروها دارد، می‌باشد (۲۲).

نتیجه این که ESR، C3، C4 و Anti-dsDNA تست‌های بسیار مفیدی در ارزیابی فعالیت بیماری لوپوس هستند. مطالعه‌ی حاضر نشان داد که از این فاکتورها می‌توان در ارزیابی فعالیت بیماری و نیز پاسخ به درمان بهره گرفت؛ به علاوه سیستم امتیازدهی BILAG یک معیار معتبر برای ارزیابی فعالیت بیماری است. بنابراین ما BILAG را برای مطالعه روی بیماران لوپوسی و بررسی سرانجام این بیماران توصیه می‌نماییم.

سازگاری نسبی انسان B8، DR2، C4AQ0 و DQ2 که شخص را مستعد بیماری پوستی، ریوی و عصبی می‌کند، می‌باشد (۱۵-۱۰). همان طور که می‌دانید، هیچ تست منفردی نمی‌تواند پیش بینی کننده‌ی سیر بیماری لوپوس باشد (۱۸-۱۶). مجموعه‌ی آزمایش‌های ESR، C3، C4، Anti-dsDNA و CRP به طور مرسوم برای ارزیابی فعالیت لوپوس، به خصوص هنگام درگیری کلیه، استفاده می‌شود (۲۰-۱۸). باید به خاطر داشت که بعضی افراد با لوپوس خاموش، دارای آزمایشات غیر طبیعی هستند؛ لذا تطبیق آزمایشات با علایم کلینیکی ضروری است. پی‌گیری با دقت بیماران جهت ارزیابی عملکرد کلیه و سایر ارگان‌های حیاتی و در صورت نیاز بیوپسی کلیه، مهم‌ترین جنبه‌های ارزیابی فعالیت بیماری و پاسخ به درمان است. در سایر مطالعات، که در خصوص ارزیابی ایندکس BILAG صورت گرفته نیز نتایج مشابهی به دست آمده است.

در یک مطالعه که روی ۳۶۹ بیمار مبتلا به لوپوس

References

1. Liang MH, Socher SA, Roberts WN, Esdaile JM. Measurement of systemic lupus erythematosus activity in clinical research. *Arthritis Rheum* 1988; 31(7): 817-25.
2. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(7): 902-6.
3. Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg DA, Maddison P, Snaith ML, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1993; 86(7): 447-58.
4. Yee CS, Farewell V, Isenberg DA, Prabu A, Sokoll K, Teh LS, et al. Revised British Isles Lupus Assessment Group 2004 Index: a reliable tool for assessment of systemic lupus erythematosus activity. *Arthritis Rheum* 2006; 54(10): 330-5.
5. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25(11): 1271-7.
6. Hochberg MC. For the Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American College of Rheumatology. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [letter]. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
7. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002; 29(2): 288-91.
8. Williams RL. A note on robust variance estimation for cluster-correlated data. *Biometrics* 2000; 56(2): 645-6.
9. Illei GG, Takada K, Parkin D, Austin HA, Crane M, Yarboro CH, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive thera-

- py: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2002; 46(4): 995-1002.
10. Davies EJ, Hillarby MC, Cooper RG, Hay EM, Green JR, Shah S, et al. HLA-DQ, DR and complement C4 variants in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993; 32(10):870-875.
 11. Price P, Witt C, Allcock R, Sayer D, Garlepp M, Kok CC, et al. The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological diseases. *Immunol Rev* 1999; 167: 257-74.
 12. Schotte H, Willeke P, Tidow N, Domschke W, Assmann G, Gaubitz M, et al. Extended haplotype analysis reveals an association of TNF polymorphisms with susceptibility to systemic lupus erythematosus beyond HLA-DR3. *Scand J Rheumatol* 2005; 34(2): 114-21.
 13. Hartung K, Ehrfeld H, Lakomek HJ, Coldewey R, Lang B, Krapf F, et al. The genetic basis of Ro and La antibody formation in systemic lupus erythematosus. Results of a multicenter study. The SLE Study Group. *Rheumatol Int* 1992; 11(6): 243-9.
 14. Provost TT, Talal N, Bias W, Harley JB, Reichlin M, Alexander EL. Ro(SS-A) positive Sjogren's/lupus erythematosus (SC/LE) overlap patients are associated with the HLA-DR3 and/or DRw6 phenotypes. *J Invest Dermatol* 1988; 91(4): 369-71.
 15. Batchelor JR, Fielder AH, Walport MJ, David J, Lord DK, Davey N, et al. Family study of the major histocompatibility complex in HLA DR3 negative patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 1987; 70(2): 364-71.
 16. Guzman J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol* 1992; 19(10): 1551-8.
 17. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Bombardier C, Isenberg D, et al. Cross-cultural validation and reliability of 3 disease activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19(4): 608-11.
 18. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Bombardier C, Isenberg D, et al. Sensitivity to change of 3 Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Indices: international validation. *J Rheumatol* 1994; 21(8): 1468-71.
 19. Wollaston SJ, Farewell VT, Isenberg DA, Gordon C, Merrill JT, Petri MA, et al. Defining response in systemic lupus erythematosus: a study by the Systemic Lupus International Collaborating Clinics group. *J Rheumatol* 2004; 31(12): 2390-4.
 20. Davas EM, Tsirogianni A, Kappou I, Karamitsos D, Economidou I, Dantis PC. Serum IL-6, TNFalpha, p55 srTNFalpha, p75srTNFalpha, srIL-2alpha levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1999; 18(1): 17-22.
 21. Yee CS, Farewell V, Isenberg DA, Rahman A, Teh LS, Griffiths B, et al. British Isles Lupus Assessment Group 2004 index is valid for assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56(12): 4113-9.
 22. Yee CS, Isenberg DA, Prabu A, Sokoll K, Teh LS, Rahman A, et al. BILAG-2004 index captures systemic lupus erythematosus disease activity better than SLEDAI-2000. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(6): 873-6.

Correlation of Lupus Activity Based on British Isles Lupus Assessment Group Index with Serologic Markers of Lupus Activity in Patients of Rheumatology Clinic

Mansoor Karimifar MD¹, Zahra Sayed Bonakdar MD², Siavash Nasiri MD³

Abstract

Background: This study aimed to determine the correlation between of ESR, C3, C4, anti-dsDNA, and lupus activity and also the construct and criterion validity of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) index for assessing disease activity in systemic lupus erythematosus (SLE).

Methods: Patients with SLE were recruited into a cross-sectional study. Data were analyzed for estimating of SLE disease activity [scores on the BILAG index and Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K)]. Overall BILAG scores were determined by the highest score achieved in any of the individual systems in the respective index. Erythrocyte sedimentation rates (ESRs), C3 levels, C4 levels, anti-double-stranded DNA (anti-dsDNA) levels, and SLEDAI-2K scores were used in the analysis of construct validity. Statistical analyses were performed using ordinal logistic regression for construct validity.

Findings: Of the 100 patients with SLE, 90% were women. Their mean \pm SD age was 31.1 ± 9.8 years. Increasing overall scores on the BILAG index were associated with increasing ESR level, decreasing C3 levels, decreasing C4 levels, and elevated anti-dsDNA levels, and increasing SLEDAI-2K scores (all $P < 0.01$).

Conclusion: These findings showed that the ESR, C3, C4, and anti-dsDNA should be used in the evaluation and management of patients with SLE. Also the results show that the BILAG Index has construct validity.

Key words: Systemic lupus erythematosus, ESR, C3, C4, Anti-dsDNA, BILAG index, The systemic lupus erythematosus disease activity index.

¹ Assistant Professor, Department of Rheumatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Associate Professor, Department of Rheumatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Mansoor Karimifar MD, Email: karimifar@med.mui.ac.ir