

Diagnostic Problem in Systemic Lupus Erythematosus: Ana Test and Other Immunologic Test

I Made Arya Yogiswara Mahayasa^{1*}, Ayu Santia Dewi¹, Febry Gilang Tilana¹, Shafalyn Kalila Roliskana¹, I Gusti Bagus Surya Ari Kusuma¹, Lale Sirin Rifdah Salsabila¹, Indah Sapta Wardhani², Philip Habib²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

²Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Penyakit Dalam RSUD Provinsi Nusa Tenggara Barat, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : October 20th, 2024

Revised : November 10th, 2024

Accepted : November 30th, 2024

*Corresponding Author: **I Made Arya Yogiswara Mahayasa**, Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Mataram, Indonesia;
Email: jb.tropis@unram.ac.id

Abstract: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a complex chronic autoimmune disease that can affect multiple organ systems, with diverse clinical symptoms, disease course and prognosis. This study aims to evaluate the role of antinuclear antibody (ANA) tests and other immunologic tests in supporting the diagnosis of SLE, given the challenges in differentiating SLE from other autoimmune diseases. The method used was a literature review of relevant literature obtained through several databases, such as PubMed, Google Scholar, and ProQuest, which analyzed the accuracy and limitations of ANA tests and other immunological tests in supporting the diagnosis of SLE. The results show that the ANA test has high sensitivity but limited specificity, as positive ANA results can also be found in other autoimmune conditions or even in healthy individuals. Therefore, interpretation of ANA results should be done in the appropriate clinical context to optimize its diagnostic utility. In conclusion, ANA testing plays an important role in the evaluation of SLE and other ANA-related diseases, but should be combined with clinical evaluation and additional investigations to confirm or exclude the diagnosis.

Keywords: Antinuclear antibody (ANA), diagnosis, predictive value, SLE, sensitivity, specificity.

Pendahuluan

Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) adalah suatu kondisi autoimun kompleks yang bersifat kronis dan dapat menyerang berbagai sistem organ dalam tubuh manusia. Kondisi ini menunjukkan gambaran klinis, perjalanan penyakit dan prognosis yang beragam. Tidak hanya itu, kondisi ini juga umumnya berulang (rekuren) dengan episode remisi yang *relative* dan episode *flare-up* (Stojan & Petri, 2018; Molina-Rios *et al.*, 2023). SLE adalah suatu penyakit yang menyerang siapa saja, dan menurut data penelitian sebelumnya didapatkan kecenderungan peningkatan angka kejadian SLE di Asia, dengan data prevalensi SLE di Shanghai

70/100.000 penduduk, sedangkan di India, Jepang, dan Arab Saudi dilaporkan dari 3,2 hingga 19,3/100.000 populasi.

Indonesia sendiri menurut data poliklinik di beberapa rumah sakit menunjukkan peningkatan kunjungan pasien SLE setiap tahunnya, yaitu 17,9-27,2% di tahun 2015; 18,7-31,5% di tahun 2016; dan 30,3-58% di tahun 2017. SLE juga ditemukan mayoritas jenis kelamin perempuan dibandingkan laki-laki dengan perbandingan 15:1 hingga 22:1. Beberapa studi juga menyebutkan SLE umum dialami perempuan berusia 15-44 tahun, studi lainnya juga ada yang menyebutkan awitan gejala SLE biasanya muncul antara usia 9 dan 58 tahun, dengan rentang usia terbesar adalah 21

hingga 30 tahun. Pada orang dewasa, puncaknya terjadi pada usia 28 tahun, sedangkan pada anak-anak, puncaknya terjadi pada usia 13 tahun (Stojan & Petri, 2018; Wei et al., 2015; Selvaraja et al., 2022).

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi peran tes ANA dan tes imunologi lainnya dalam menunjang diagnosis SLE. Mengingat gejala klinis SLE yang beragam dan sulit dibedakan dari penyakit autoimun lainnya, maka diperlukan alat diagnostik yang dapat membantu dalam menentukan diagnosis secara lebih akurat. Manfaat dari penelitian ini adalah memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai efektivitas dan batasan dari penggunaan tes ANA, serta memberikan wawasan baru dalam pendekatan diagnostik untuk kasus SLE. Diharapkan hasil penelitian ini dapat memperbaiki akurasi diagnosis SLE, yang pada akhirnya dapat meningkatkan tatalaksana dan prognosis pasien dengan SLE.

Bahan dan Metode

Penelitian ini merupakan *literature review* yang merupakan analisis dari penelitian yang telah dilakukan terhadap topik terkait peran tes ANA dan tes imunologi lainnya dalam menunjang diagnosis SLE. Metode ini dilakukan dengan menelaah berbagai penelitian yang telah dipublikasikan terkait topik SLE dan proses diagnostik yang digunakan dalam penegakan diagnosis. Analisis dilakukan terhadap masalah-masalah diagnostik yang berkaitan dengan tes ANA, tes imunologi lain, dan efektivitas keduanya dalam mengidentifikasi SLE secara lebih akurat. Data yang digunakan dalam penelitian ini meliputi studi literatur melalui beberapa database, seperti *PubMed*, *Google Scholar*, *ProQuest* dan sumber lain yang relevan.

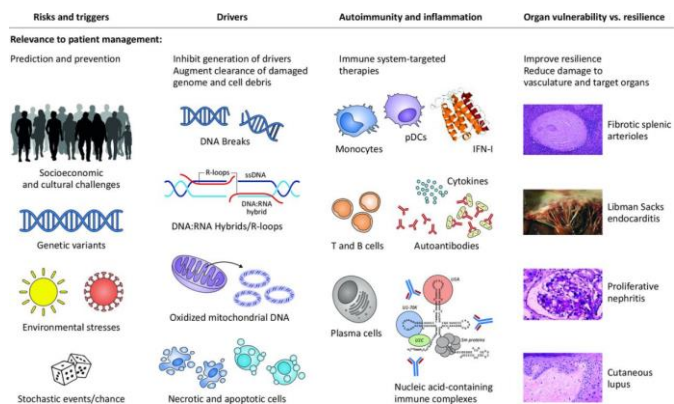
Hasil dan Pembahasan

Patofisiologi SLE

SLE dapat disebabkan oleh sejumlah alasan, termasuk faktor genetik dan lingkungan. Karena intoleransi terhadap komponen tubuh sendiri, SLE ditandai dengan perkembangan autoantibodi patogenik terhadap asam nukleat dan protein yang mengikatnya (self-intolerance)

(Chen et al., 2016; Flechsig et al., 2017; Tayem et al., 2022). Pada SLE juga terdapat keterlibatan sistem imun innate (neutrophil dan sel dendritik) dan adaptif (Sel B, autoantibodi dan Sel T) yang dapat dilihat pada **Gambar 1**. Pada individu dengan kecenderungan genetik, disertai kontribusi dari faktor lingkungan dapat menyebabkan akumulasi sel apoptosis dan aktivasi pembentukan *neutrophil extracellular traps* (NET), oleh neutrofil. Asam nukleat sel kemudian terpapar ke sistem imun dan mengaktifkan sel dendritik melalui *toll-like receptor*, untuk menghasilkan interferon (IFN) tipe-I (Dima et al., 2018; Rekvig, 2015).

Sitokin ini bertanggung jawab untuk aktivasi gen spesifik faktor proinflamasi oleh sel target. Sel dendritik juga menghasilkan *B-cell activating factor* (BAFF), yang diperlukan untuk aktivasi serta pertahanan hidup sel B, dan mengaktifkan sel T, melalui presentasi *self antigen*. Sel B yang *self-reaktif* kemudian diaktifkan untuk menghasilkan antibodi, dan berdiferensiasi menjadi sel plasma berumur panjang (terlokalisasi di sumsum tulang). Autoantibodi membentuk kompleks imun dengan *specific nuclear self-antigens* yang tertanam di jaringan tubuh dan menyebabkan kerusakan organ yang luas. Proses ini termasuk dalam hipersensitivitas tipe III (reaksi kompleks imun) (Tsokos, 2020; Zhang et al., 2023). Patofisiologi SLE dapat dilihat pada **Gambar 1**.



Gambar 1. Patogenesis dari SLE sebagai penyakit yang dimediasi sistem imun

Diagnosis SLE

Gejala klinis dan tes penunjang digunakan untuk mendiagnosis SLE. Diagnosis SLE dapat ditegakkan dengan bantuan kriteria klasifikasi SLE. Tahun 2019 telah diajukan kriteria

klasifikasi baru dari *European League Against Rheumatism and American College of Rheumatology* (EULAR/ACR). ANA positif minimal satu kali merupakan kriteria yang dipersyaratkan dalam kriteria klasifikasi EULAR/ACR 2019 untuk SLE. Kriteria lainnya dibagi menjadi tiga domain imunologi (antibodi antifosfolipid, protein komplemen, antibodi spesifik SLE) dan tujuh domain klinis (konstitusional, hematologi, neuropsikiatri, mukokutan, serosa, muskuloskeletal, dan ginjal), dan diberi bobot dari dua hingga sepuluh.

Kriteria dengan skor tertinggi untuk setiap domain yang dimasukkan dalam skor keseluruhan. SLE diidentifikasi pada pasien dengan skor ≥ 10 poin (Sammaritano, 2020; Zhou *et al.*, 2020). Sensitivitas dan spesifisitas kriteria kategorisasi EULAR/ACR 2019 pada Gambar 2 masing-masing adalah 96,1% dan 93,4%, berbeda dengan sensitivitas dan spesifisitas ACR 1997 masing-masing sebesar 82,8% dan 93,4%, dan masing-masing sebesar 96,7% dan 83,7% dari kriteria Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 (Aringer *et al.*, 2019; Sternhagen *et al.*, 2022; Fanouriakis *et al.*, 2023).

Kriteria entri	
Titer ANA $\geq 1:80$ pada sel Hep-2 atau tes yang ekuivalen	
Jika tidak ada, tidak diklasifikasikan SLE	
Jika ada, lihat kriteria additif	
Kriteria additif	
Jangan dimasukkan ke dalam kriteria jika ada penjelasan lain penyebabnya selain SLE	
Munculnya kriteria sekali sudah dapat dihitung	
Klasifikasi SLE memerlukan setidaknya satu kriteria domain klinis dan ≥ 10 poin	
Kriteria boleh muncul tidak bersamaan	
Dalam setiap domain, hanya kriteria dengan bobot tertinggi dimasukkan ke dalam skor total	
Kriteria dan domain klinis	Bobot
Konstitusional	2
Hematologi	2
Leukopenia	3
Trombositopenia	4
Hemolisis autoimun	4
Neuropsikiatrik	2
Delirium	3
Psikosis	3
Kejang	5
Mukokutan	2
Alopecia tanpa parut	2
Ulkus mulut	2
Lupus kutaneus subakut atau lupus diskoid	4
Lupus kutaneus akut	6
Serosal	5
Efusi pleura atau perikardial	5
Perikarditis akut	6
Muskuloskeletal	6
Keterlibatan sendi	6
Ginjal	4
Proteinuria $>0,5$ gram /24 jam	4
Nefritis lupus kelas II atau kelas V	8
Nefritis lupus kelas III atau kelas IV	10
Total skor:	
Klasifikasi diagnosis SLE jika skor 10 atau lebih dan bila kriteria entri terpenuhi	

Gambar 2. Kriteria Klasifikasi SLE EULAR/ACR 2019

Pemeriksaan ANA

ANA (Anti-Nuclear Antibodies) adalah kumpulan autoantibodi yang menargetkan protein dalam inti sel. Hasil positif dapat menandakan terganggunya toleransi diri dan menandai awal penyakit autoimun, seperti SLE. ANA pasien mungkin positif, namun, dalam berbagai pengaturan lain dan bahkan mungkin ada pada individu yang sehat. Oleh karena itu, kegunaan hasil tes ANA individu sangat bergantung pada presentasi klinis spesifik individu tersebut dan probabilitas pra-tes dari SLE atau penyakit lain yang terkait dengan ANA (Aringer *et al.*, 2019; Dinse *et al.*, 2020; Stojan & Petri, 2018).

Biasanya, ANA dilaporkan sebagai titer, pengukuran kuantitatif dari jumlah antibodi, yang dinyatakan sebagai jumlah pengenceran yang dapat dilakukan oleh sampel dan masih menunjukkan antibodi yang terdeteksi. Sebagai contoh, ANA 1:40 adalah titer rendah yang ditemukan pada banyak orang tanpa penyakit autoimun dan, dalam beberapa laboratorium, dianggap negatif. Kriteria klasifikasi terbaru untuk SLE dari European League Against Rheumatism (EULAR) dan American College of Rheumatology (ACR) mensyaratkan titer setidaknya 1:80 untuk pertimbangan diagnosis. Secara umum, semakin tinggi titer ANA, semakin besar kemungkinan hasil tersebut merupakan indikasi autoimunitas, tetapi titer ANA tidak mencerminkan aktivitas penyakit secara akurat (Aringer *et al.*, 2019; Dinse *et al.*, 2020; Tsokos, 2020; Yang *et al.*, 2019). Tes ANA diklasifikasikan kedalam dua subtipe, yaitu: Autoantibodi pada DNA dan *histones*, serta autoantibodi pada antigen nuklear terekstrak (Chen *et al.*, 2016; Nilsson *et al.*, 2006; Fava and Petri, 2020).

Autoantibodi pada DNA dan *histones*

Pemeriksaan ini menggunakan antibodi terhadap single and double stranded DNA (dsDNA), ditemukan pada tahun 1957 dan memiliki signifikansi untuk mengkonfirmasi diagnosis SLE. Diikuti pada tahun 1971 ditemukannya pemeriksaan histone untuk deteksi SLE induksi obat (Chen *et al.*, 2016; Nilsson *et al.*, 2006)..

Autoantibodi antigen nuklear terekstrak

Autoantibodi juga dapat mendeteksi jenis antigen nuklear lain, yaitu ENA yang diekstrak

dari inti sel menggunakan larutan saline. Pemeriksaan anti-Sm antibodi (autoantibodi anti smith) yang memiliki spesifikasi baik untuk mendiagnosis SLE. Selain anti-Sm terdapat pemeriksaan lain, seperti: *ribonucleoprotein* (RNP), SSA/Ro, SSB/La, Scl-70, Jo-1 dan PM-1 (Chen *et al.*, 2016; Nilsson *et al.*, 2006).

Keterbatasan Pemeriksaan ANA

Menurut analisis meta-regresi terbaru dari tes ANA (96% di antaranya menggunakan imunofluoresensi tidak langsung dengan substrat sel Hep-2), hasil positif ANA pada titer 1:80 memiliki sensitivitas sebesar 98% dan spesifisitas sebesar 75%. Mengingat sensitivitas tinggi ANA untuk SLE, ANA negatif adalah argumen yang kuat menentang diagnosis. Namun, spesifisitas yang sedang berarti bahwa kecuali pengujian sangat selektif (yaitu, terbatas pada pengaturan dengan probabilitas pra-tes yang tinggi), hasil positif palsu umum terjadi; ini merupakan limitasi signifikan dari tes tersebut (Chen *et al.*, 2016; Davis *et al.*, 2015; Nilsson *et al.*, 2006).

ANA dapat digunakan sebagai tes diagnostik untuk mendiagnosis SLE dan penyakit lain, termasuk beberapa kondisi non-reumatologis yang juga dapat menunjukkan hasil ANA positif. Selain SLE, penyakit reumatik di mana ANA positif sering ditemukan meliputi sklerosis sistemik (skleroderma), sindrom sjogren, rheumatoid arthritis, dermatomiositis dan polimiositis, *drug-induced* lupus. Penyakit non-reumatologis yang terkait dengan ANA positif meliputi penyakit autoimun tiroid (seperti tiroiditis Hashimoto), hepatitis autoimun, dan kolangitis bilier primer. Selain itu, banyak infeksi dan kanker terkait dengan disregulasi imun dan pembentukan autoantibodi yang meliputi ANA yang mungkin hadir dalam titer tinggi (Aringer *et al.*, 2019; Irure-Ventura & López-Hoyos, 2022; Correia de Sá *et al.*, 2023).

ANA, dengan spesifisitasnya yang terbatas, sering menunjukkan hasil positif pada orang tanpa penyakit klinis yang relevan. Terdapat lebih dari 25% populasi memiliki ANA positif bahkan tanpa penyakit reumatik atau kondisi terkait ANA lainnya. Prevalensi ANA positif dalam populasi mungkin meningkat di Amerika Serikat, meskipun pentingnya klinis dari hal ini tidak jelas. Insiden hasil positif palsu

yang lebih tinggi mungkin ditemukan pada individu yang berusia atau memiliki anggota keluarga dengan ANA positif atau penyakit autoimun (Irure-Ventura & López-Hoyos, 2022; Lam *et al.*, 2016; Fanouriakis *et al.*, 2021).

Pada pasien tanpa indikasi klinis yang kuat dari SLE atau penyakit yang terkait dengan ANA lainnya biasanya memiliki sedikit signifikansi klinis; namun, hasil yang sama pada pasien dengan ruam malar, artralgia inflamasi, dan hematuria mungkin mencerminkan keberadaan penyakit reumatik sistemik, seperti SLE. Nilai mendeteksi ANA positif pada pasien dengan gejala non-spesifik (seperti malaise, kelelahan, dan nyeri umum) rendah, terutama jika gejala lebih spesifik tidak ada dan studi laboratorium lain, seperti hitung sel darah lengkap, fungsi ginjal, dan urinalisis dan dalam batas normal (Davis *et al.*, 2015; Lam *et al.*, 2016).

Pemeriksaan ANA-IF yang melibatkan berbagai komponen, reagen, substrat dan dilakukan oleh manusia yang berbeda, tentunya memiliki kelebihan dan kekurangan. Sebagai rangkuman adapun kelebihan dari pemeriksaan ini, diantaranya sebagian besar autoantibodi dapat dideteksi menggunakan sel Hep-2, memiliki sensitivitas tinggi (95%-100%) untuk diagnosis SLE, dan dapat menentukan diagnosis penyakit melalui pola pewarnaan yang dihasilkan. Sedangkan kekurangan dari pemeriksaan ini, diantaranya memiliki spesifitas yang rendah pada titer dengan dilusi 1:40 (43%), dan 1:80 (63%), hasil pemeriksaan dapat dipengaruhi oleh banyak hal, diantaranya: kualitas bahan, spesifisitas substrat, konjugat, mikroskop dan pembaca, serta hasil bergantung pada kemampuan dan pengalaman dari laboran (Aringer *et al.*, 2019; Lam *et al.*, 2016; Yang *et al.*, 2019).

Pemeriksaan Antibodi yang Ditujukan Terhadap Autoantigen Spesifik

ANAs dapat menjadi positif karena antibodi yang ditujukan melawan beberapa autoantigen (sering disebut sebagai antibodi inti yang dapat diekstrak). Di antara yang paling umum dan berguna secara klinis termasuk (Aringer *et al.*, 2019; Dinse *et al.*, 2020; Lam *et al.*, 2016; Nilsson *et al.*, 2006):

- Anti-dsDNA dan anti-Sm antibodies, keduanya sangat spesifik untuk SLE. Selain itu, antibodi anti-dsDNA mungkin

- berkorelasi dengan aktivitas penyakit SLE, terutama pada mereka dengan nefritis.
- Antibodi anti-RNP terkait dengan penyakit jaringan ikat campuran dan SLE. Namun, hasil positif antibodi anti-RNP tidak cukup untuk menetapkan diagnosis kedua penyakit tersebut.
- Antibodi anti-Ro (anti-SSA) dan anti-La (anti-SSB) terkait dengan sindrom Sjögren primer dan SLE. Selain itu, antibodi anti-Ro secara kuat terkait dengan perkembangan lupus neonatal.
- Antibodi antihistone hadir pada sekitar setengah pasien dengan SLE tetapi hampir selalu hadir pada lupus yang disebabkan oleh obat.
- Antibodi anti-Scl-70 (anti-topoisomerase 3) dan anti-RNA polymerase sangat spesifik untuk skleroderma.

- Antibodi antisenomere sangat terkait dengan bentuk terbatas dari sklerosis sistemik, atau sindrom CREST (ditandai oleh kalsinosis, fenomena Raynaud, dismotilitas esofagus, sklerodaktili, dan telangiectasia); kadang-kadang hadir pada pasien dengan SLE.

Beberapa antibodi ini sebagai tes diagnostic memiliki sensitivitas yang bervariasi dan spesifisitas yang tinggi (Tabel 1). Pengujian untuk antibodi-antibodi autoimun yang lebih spesifik ini tidak direkomendasikan secara rutin untuk pasien yang ANA-negatif atau yang status ANA-nya tidak diketahui, terutama dalam situasi probabilitas penyakit sebelum pengujian yang rendah (Aringer et al., 2019; Dinse et al., 2020; Lam et al., 2016; Nilsson et al., 2006).

Tabel 1. Specific antinuclear antibodies, associated diseases, sensitivity, and specificity

Specific Antinuclear Antibody	Associated Disease	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Anti-Sm	SLE	40 ²⁴	98.6 ²⁴
Anti-dsDNA	SLE	90 ²⁵	96 ²⁵
Anti-SSA (anti-Ro)	Primary Sjögren syndrome	49 ²⁶	87.5 ²⁶
Anti-SSB (anti-Lo)	Primary Sjögren syndrome	29 ²⁶	95 ²⁶
Anti_RNP	Mixed connective tissue disease	100 ²⁷	84-100 ²⁸
Anti-Scl-70	Systemic sclerosis (scleroderma)	28 ²⁹	100 ²⁹
Anticentromere	Limited scleroderma	33 ³⁰	99.930

Kesimpulan

Tes ANA merupakan bagian penting dari evaluasi pasien dengan kemungkinan SLE. Namun, penting untuk memahami kekuatan dan kelemahan tes ini dan menginterpretasikan hasilnya dalam konteks skenario klinis spesifik yang mengarah pada pengujian sejak awal. ANA terdapat pada hampir semua orang dengan SLE tetapi juga dapat ditemukan pada penyakit rematik lainnya, seperti penyakit tiroid autoimun, dan penyakit hati, serta pada banyak orang yang sehat. Untuk mengoptimalkan kegunaan klinis, ANA harus dilakukan ketika ada kecurigaan klinis yang signifikan terhadap penyakit yang terkait dengan ANA dan hasilnya membantu memastikan atau mengesampingkan kondisi tersebut. Kriteria klasifikasi terbaru untuk SLE memerlukan ANA positif dengan titer minimal 1:80, yang menekankan pentingnya ANA positif

dalam diagnosis. Pengujian ANA berulang jarang membantu. Jika ada kekhawatiran yang cukup tentang kemungkinan SLE (atau penyakit rematik terkait ANA lainnya) untuk meminta tes ANA, umumnya disarankan juga untuk melakukan pemeriksaan darah lengkap dengan diferensial, kreatinin serum, dan urinalisis.

Ucapan TerimaKasih

Penulis mendapat bantuan dari berbagai pihak dalam penyusunan naskah publikasi ilmiah ini. Dengan segenap ketulusan hati yang penuh rasa syukur, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada: Dr. dr. Indah Sapta Wardani, Sp.PD dan dr. Philip Habib, Sp.PD selaku dosen pembimbing dalam penyusunan naskah ini, beserta dr. Stephanie Elizabeth Gunawan, Sp.N, dan dr. Setyawati Asih Putri Sp.N(K), M.Kes, FINA Tim editorial *Jurnal Biologi Tropis*, yang

telah mendukung saya dalam masa-masa penyusunan naskah publikasi ini, beserta seluruh kolaborator dan rekan-rekan terkait yang telah turut berperan dalam penyusunan naskah publikasi ini. Dengan dipublikasikannya naskah ini, penulis berharap segala keilmuan yang telah penulis tuangkan dan segala pengetahuan yang ingin penulis bagikan kepada para pembaca dapat tersampaikan dengan baik.

Referensi

- Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., Smolen, J. S., Wofsy, D., Boumpas, D. T., Kamen, D. L., Jayne, D., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Diamond, B., Gladman, D. D., Hahn, B., Hiepe, F., Jacobsen, S., Khanna, D., ... Johnson, S. R. (2019). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatology*, 71(9), 1400–1412. <https://doi.org/10.1002/art.40930>
- Chen, L., Welsh, K. J., Chang, B., Kidd, L., Kott, M., Zare, M., Carroll, K., Nguyen, A., Wahed, A., Tholpady, A., Pung, N., McKee, D., Risin, S. A., & Hunter, R. L. (2016). Algorithmic Approach with Clinical Pathology Consultation Improves Access to Specialty Care for Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *American Journal of Clinical Pathology*, 146(3), 312–318. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqw122>
- de Sá, A. C., Batista, M., Ferreira, A. L., Casanova, D., Faria, B., & Cotter, J. (2023). Diagnostic Challenges of Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus*, 15(12). 10.7759/cureus.50132.
- Davis, L. A., Goldstein, B., Tran, V., Keniston, A., Yazdany, J., Hirsh, J., Storfa, A., & Zell, J. (2015). Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.ae Applying Choosing Wisely: Antinuclear Antibody (ANA) and Sub-Serology Testing in a Safety Net Hospital System. In *The Open Rheumatology Journal* (Vol. 9).
- Dima, A., Jurcut, C., & Baicus, C. (2018). The impact of anti-U1-RNP positivity: systemic lupus erythematosus versus mixed connective tissue disease. In *Rheumatology International* (Vol. 38, Issue 7, pp. 1169–1178). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4059-4>
- Dinse, G. E., Parks, C. G., Weinberg, C. R., Co, C. A., Wilkerson, J., Zeldin, D. C., Chan, E. K. L., & Miller, F. W. (2020). Increasing Prevalence of Antinuclear Antibodies in the United States. *Arthritis and Rheumatology*, 72(6), 1026–1035. <https://doi.org/10.1002/art.41214>
- Fanouriakis, A., Tziolos, N., Bertsias, G., & Boumpas, D. T. (2021). Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, 80(1), 14–25. 10.1136/annrheumdis-2020-218272.
- Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Andersen, J., Aringer, M., Arnaud, L., Bae, S. C., ... & Boumpas, D. T. (2024). EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the rheumatic diseases*, 83(1), 15–29. 10.1136/ard-2023-224762.
- Fava, A. and Petri, M. (2020) ‘SLE: Diagnosis and clinical management’, *Physiology & behavior*, 176(3), pp. 139–148. doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.001.Systemic.
- Flechsigs, A., Rose, T., Barkhudarova, F., Strauss, R., Klotsche, J., Dähnrich, C., Schlumberger, W., Enghard, P., Burmester, G.-R., Hiepe, F., Biesen, R., Flechsigs, A., Rose, T., Barkhudarova, F., Strauss, R., Klotsche, J., Dähnrich, C., Schlumberger, W., Enghard, P., ... Biesen, R. (2017). What is the clinical significance of anti-Sm antibodies in systemic lupus erythematosus? A comparison with anti-dsDNA antibodies and C3 Clinical significance of anti-Sm antibodies in SSS AA lechsigs et all. In *Clinical and Experimental Rheumatology* (Vol. 35).
- Irure-Ventura, J., & López-Hoyos, M. (2022). The Past, Present, and Future in Antinuclear Antibodies (ANA). In *Diagnostics* (Vol. 12, Issue 3). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/diagnostics12030647>

- Lam, N. V., Ghetu, M. V., & Bieniek, M. L. (2016). Systemic Lupus Erythematosus: Primary Care Approach to Diagnosis and Management (Vol. 94, Issue 4). www.aafp.org/afp.
- Molina-Rios, S., Rojas-Martinez, R., Estévez-Ramirez, G. M., & Medina, Y. F. (2023). Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome after COVID-19 vaccination. A case report. *Modern Rheumatology Case Reports*, 7(1), 43-46. [10.1093/mrcr/rxac018](https://doi.org/10.1093/mrcr/rxac018).
- Nilsson, B. O., Skogh, T., Ernerudh, J., Johansson, B., Löfgren, S., Wikby, A., & Dahle, C. (2006). Antinuclear antibodies in the oldest-old women and men. *Journal of Autoimmunity*, 27(4), 281–288. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2006.10.002>
- Rekvig, O. P. (2015). Anti-dsDNA antibodies as a classification criterion and a diagnostic marker for systemic lupus erythematosus: Critical remarks. *Clinical and Experimental Immunology*, 179(1), 5–10. <https://doi.org/10.1111/cei.12296>
- Sammaritano, L. R. (2020) ‘Antiphospholipid syndrome’, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 34(1), pp. 675–680. doi: [10.1016/j.berh.2019.101463](https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101463).
- Selvaraja, M., Too, C. L., Tan, L. K., Koay, B. T., Abdullah, M., Shah, A. M., ... & Amin-Nordin, S. (2022). Human leucocyte antigens profiling in Malay female patients with systemic lupus erythematosus: are we the same or different?. *Lupus science & medicine*, 9(1), e000554. [10.1136/lupus-2021-000554](https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000554).
- Sternhagen, E., Bettendorf, B., Lenert, A., & Lenert, P. S. (2022). The role of clinical features and serum biomarkers in identifying patients with incomplete lupus erythematosus at higher risk of transitioning to systemic lupus erythematosus: current perspectives. *Journal of inflammation research*, 1133-1145. [10.2147/JIR.S275043](https://doi.org/10.2147/JIR.S275043).
- Stojan, G., & Petri, M. (2018). Epidemiology of systemic lupus erythematosus: An update. *In Current Opinion in Rheumatology* (Vol. 30, Issue 2, pp. 144–150). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000480>
- Tayem, M. G., Shahin, L., Shook, J., & Kesselman, M. M. (2022). A review of cardiac manifestations in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome with focus on endocarditis. *Cureus*, 14(1). [10.7759/cureus.21698](https://doi.org/10.7759/cureus.21698).
- Tsokos, G. C. (2020). Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *In Nature Immunology* (Vol. 21, Issue 6, pp. 605–614). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0677-6>
- Wei, P., Li, C., Qiang, L., He, J., Li, Z., & Hua, H. (2015). Role of salivary anti-SSA/B antibodies for diagnosing primary Sjögren’s syndrome. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 20(2), e156–e160. <https://doi.org/10.4317/medoral.20199>
- Yang, F., He, Y., Zhai, Z., Sun, E., & Guan, Q. (2019). Programmed Cell Death Pathways in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *In Journal of Immunology Research* (Vol. 2019). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2019/3638562>
- Zhang, L., Yin, L., Lv, W., Wang, Y., Liu, Y., Gou, C., Hu, J., & Wang, X. (2023). Clinical analysis of patients with systemic lupus erythematosus complicated with liver failure. *Clinical Rheumatology*, 42(6), 1545–1553. <https://doi.org/10.1007/s10067-023-06524-9>
- Zhou, Z., Wang, F., Sun, Y., Teng, J., Liu, H., Cheng, X., ... & Ye, J. (2022). Correspondence on ‘EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults’. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 81(12), e248-e248. [10.1136/annrheumdis-2020-218950](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218950)