

Çocuk Romatoloji Polikliniğine Anti-Nükleer Antikor (ANA) Pozitifliği ile Yönlendirilen Hastaların Özellikleri

Characteristics of Patients Referred to the Pediatric Rheumatology Polyclinic with Anti-Nuclear Antibody (ANA) Positivity

Ezgi Deniz BATU, Hafize Emine SÖNMEZ, Yelda BİLGİNER

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



ÖZET

Amaç: Anti-nükleer antikor (ANA), hücre çekirdeği yapısında yer alan yapılara karşı gelişen antikorlardır. Otoimmün hastalıklarda sıklıkla pozitif olabildiği gibi sağlıklı bireylerde de saptanabilir. Çalışmamızda, kliniğimize ANA pozitifliği ile yönlendirilen hastaların son tanılarını ve klinik izlemde romatolojik hastalık geliştirip geliştirmediğini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: 2014-2016 yılları arasında Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'na ANA pozitifliği nedeniyle yönlendirilen 0-18 yaş arası olgular dahil edildi.

Bulgular: Çalışmaya 43 olgu dahil edildi. Yönlendirilen hastaların ilk başvuru yakınmaları sırasıyla; 19'unda (%44.2) eklem bulguları, 13'ünde (%30.2) mukokütanöz bulgular, 6'sında (%14) hematolojik bulgular, 3'ünde (%7) nörolojik bulgular, 2'sinde (%4.6) Raynaud fenomeni idi. Hastaların 34'ünde (%79) ANA 1/160 ve üzerinde titrede pozitifliği; 9'unda (%21) ise anlamlı olmayan düşük titrelerde saptanmıştı. Hastaların 23'üne (%53.4) romatolojik hastalık tanısı konulurken; 20 hastada romatizmal hastalık olmadığı saptanmıştır. ANA pozitif (n=34) olan hastalarla ANA negatif (n=9) olan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Romatolojik hastalık tespit edilen ile edilmeyen hastalar karşılaştırıldığında, romatolojik hastalığı olanlarda artralji, artrit ve Raynaud fenomeni anlamlı olarak daha fazla, otoantikor varlığı daha sık ve akut faz reaktan düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti. Hastaların medyan (minimum-maksimum) takip süresi 24 (6-37) aydı.

Sonuç: ANA testinin, özellikle romatolojik hastalığı telkin eden klinik bulgular varlığında istenmesinin daha uygun olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Anti-nükleer antikor, Juvenil idiyopatik artrit, Romatolojik hastalık, Sistemik lupus eritematozus

ABSTRACT

Objective: Anti-nuclear antibodies (ANA) develop against the structures found in the cell nucleus. These antibodies can be positive in the autoimmune disorders, but they can be also detected in healthy people. The objective of our study was to determine the definitive diagnosis of the patients referred to our clinic due to the ANA positivity and find out whether they develop rheumatologic disorders during the clinical follow-up.

Material and Methods: We have reviewed the medical files of children who were referred to the pediatric rheumatology department between 2014 and 2016 with ANA positivity.

Results: 43 subjects were enrolled in the study. The complaints of the referred patients at first presentation were as follows: joint symptoms in 19 patients (44.2%), mucocutaneous symptoms in 13 patients (30.2%), hematological findings in 6 patients (14%), neurological symptoms in 3 patients (7%), and Raynaud's phenomenon in 2 patients (4.6%). 34 patients (79%) had a positive ANA titer \geq 1/160. The ANA titer level was below 1/160 in 9 patients (21%). 23 patients (53.4%) were diagnosed with a rheumatologic disease, while 20 patients did not have any rheumatologic disorder. There was no significant difference between the ANA-positive (n=34) and ANA-negative (n=9) patients with regards to the clinical and laboratory characteristics. The comparison of the patients with and without a rheumatologic disorder revealed that the presence of auto-antibodies was more common and acute phase reactant levels were higher in the disease group for arthralgia, arthritis and Raynaud's phenomenon.

Conclusion: We conclude that ANA testing should preferably be requested in the presence of clinical findings associated with rheumatologic disorders.

Key Words: Anti-nuclear antibody, Juvenile idiopathic arthritis, Rheumatologic disease, Systemic lupus erythematosus

GİRİŞ

Anti-nükleer antikor (ANA); hücre çekirdeği yapısında yer alan DNA, histon, sentromer gibi yapılara karşı gelişen antikorlardır. Özellikle kas iskelet sistemi yakınmaları ya da cilt bulguları olan hastalarda otoimmün hastalık taraması için oldukça sık kullanılan bir laboratuvar testidir. Ancak herhangi bir hastalık belirtisi olmayan; sağlıklı kişilerde de ANA pozitif olabilir. Ayrıca malign hastalıklar ve enfeksiyon hastalıklarında da pozitif olarak saptanabilir.

Romatizmal hastalıklar birçok sistemi etkileyen hastalıklar olup spesifik tanı yöntemleri yoktur. Hastaların tanıları ayrıntılı öykü, klinik inceleme ve laboratuvar bulguları ile desteklenerek konulmaktadır. Bu hastalıklar hakkında farkındalığın giderek artması tanı gecikmesinin önüne geçerken, bilgi eksikliği ise gereksiz laboratuvar testlerine, zaman, enerji kaybına ve maddi kayıplara neden olabilmektedir. ANA testi oldukça sık kullanılan bir testtir. ANA testi romatolojik hastalık düşünülen hastalarda oldukça yaygın olarak istenen bir tetkiktir. Ama halen testin yorumlanmasında çoğu klinisyenin yeterli deneyim sahibi olmadığı gözlenmiştir. ANA testinin pozitif olması her zaman romatolojik bir hastalık işareti olmadığı gibi; ileri testlerin yapılması için klinik olarak hastaların ayrıntılı sorgulanması gerekmektedir (1).

Antinükleer antikor; testi 'enzyme-linked immunosorbent assay' (ELISA) yöntemi ile çalışılabildiği gibi, insan epitelyoma Tip 2 (HEp-2) hücrelerinin substrat olarak kullanıldığı immün florasan tekniği de kullanılabilir. ANA pozitifliği dilüsyonel olarak ölçülür; buna göre 1:40, 1:80, 1:160, 1:320, 1:640 veya 1:1000 gibi dilüsyonlarda pozitifliklerine bakılır. 1:160 titre ve üzeri pozitif olarak değerlendirilir. Ayrıca boyanma şekline göre, periferik, homojen, granüler, diffüz, nükleolar ve benekli (speckled) olarak adlandırılır. Boyanma şekli ile bazı otoimmün hastalıklar arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Örneğin; homojen nükleer boyanma modeli, histon, dsDNA ve/veya nükleozomlara (histon-DNA kompleksi) karşı otoantikorların varlığını gösterir ve sistemik lupus eritematozus (SLE)'da gözlenebilir (2). Son yıllarda tanımlanan yoğun ince benekli 'anti-dense fine speckled antigen70 antibodies' (anti-DFS70) boyanma modelinde ise nükleoplazma yoğun ince benekli tarzda boyanır. Bu antikor, özellikle sağlıklı kişilerde görülebilmektedir (3).

Anti-nükleer antikor pozitifliğinin en sık ilişkili olduğu hastalık SLE olup bu hastaların %97-100'ünde ANA pozitifliği saptanır. Ayrıca juvenil sistemik sklerodermada %81-97, juvenil dermatomyozitte %40-63 oranında ANA pozitifliği bildirilmiştir (4-9). Juvenil idiyopatik artrit (JİA) hastalarının ise %39'unda ANA pozitifliği görüldüğü bilinmektedir (10). Sağlıklı erişkinlerde düşük titrede (1/40) ANA pozitifliği %36 oranında olabilirken, 1/160 ve üzeri titrelerde ise %5 oranında saptanabilir. Sağlıklı çocuklarda ise ANA pozitifliğinin %5-18 olduğu bildirilmiş, yine Türkiye'den yapılan bir çalışmada ise bu oran sağlıklı çocuklarda %4 olarak bulunmuştur (11).

Çalışmamızda çocuk romatoloji polikliniğine ANA pozitifliği ile yönlendirilen hastaların son tanıları ve klinik izlemede romatolojik hastalık geliştirip geliştirmediğini ortaya koymayı planladık. Bu sayede çocuk hekimlerinin romatizmal testleri ne ölçüde doğru istediğini gözlemlemek ve sonuçların nasıl değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koyarak laboratuvar tetkiklerinin daha akılcı istenmesi konusundaki bilgi birikimini artırmayı planladık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya 2014-2016 yılları arasında Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'na ANA pozitifliği nedeniyle yönlendirilen (konsülte edilen) 0-18 yaş arası olgular dahil edildi. Araştırmaya başlamadan önce Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu'ndan çalışma için onay alındı. ANA pozitifliği nedeniyle yönlendirilen olguların elektronik ve arşiv dosyaları geriye dönük taranarak ANA titreleri ve paternlerinin yanı sıra hastaların demografik (yaş, cinsiyet, tanı yaşı), klinik (cilt, kas-iskelet sistemi, gastrointestinal, renal, pulmoner, santral sinir sistemi tutulumu) özellikleri ve başvuru anındaki laboratuvar bulguları [tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), kreatinin, idrar analizi, ekstrakte nükleer antijen antikorları (ENA), anti-çift sarmal DNA (antidsDNA), antikardiyolipin immünglobulin (IgG/IgM, antibeta2 glikoprotein IgG/IgM)] kaydedildi.

Antinükleer antikor testi, ELISA ile çalışıldı ve 1/160 titre ve üzeri pozitif kabul edildi.

İstatistiksel Yöntem:

SPSS software kullanılarak veri tabanı oluşturuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilks) incelendi. Tanımlayıcı analizlerde, normal dağılıma uymayan ve ordinal değişkenler için ortanca (minimum-maksimum) değer kullanıldı. Gruplar arası sürekliliği değerlerin karşılaştırmasında Mann Whitney U; oran karşılaştırmasında ise Ki-kare veya Fisher testi (hücrelerde gözlenen değerler Ki-kare testi varsayımlarını sağlamadığı için) kullanıldı. P değerinin <0.05 olması anlamlılık sınırı olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya %72'si (n=31) kız olmak üzere 43 olgu dahil edildi. Olguların polikliniğimize yönlendirilme yaşı ortanca (minimum-maksimum) 12 (4.5-17)'di. Bu hastaların 28'i (%65.1) genel çocuk, 6'sı (%14) çocuk alerji, 6'sı (%14) çocuk hematoloji, 3'ü (%7) ise çocuk nöroloji polikliniğinden yönlendirilmişti. Yönlendirilen hastaların ilgili polikliniklere ilk başvurdukları esnada; 19'unda (%44.2) eklem bulguları, 13'ünde (%30.2) mukokütanöz bulgular, 6'sında (%14) hematolojik bulgular (4 hastada trombositopeni, 2 hastada lökopeni), 3'ünde (%7) nörolojik bulgular (1 hastada ellerde uyuşma, 1 hastada

baş ağrısı, 1 hastada baş dönmesi), 2'sinde (%4.6) Raynaud fenomeni vardı. Hastaların 34'ünde (%79) ANA 1/160 ve üzerinde titrede pozitif; 9'unda (%21) ise anlamlı olmayan düşük titrelere saptanmıştı. 19 (%44.2) hastada homojen patern, 17'sinde (%39.5) granüler benekli patern, 6'sında (%14) anti-DFS70 ve bir hastada ise sitoplazmik boyanma paterni izlenmişti. Hastaların 23'üne (%53.4) (12 JİA; 4 SLE; 3 juvenil dermatomyozit/polimiyozit, 3 Raynaud fenomeni, 1 skleroderma) romatolojik hastalık tanısı konulurken; 20 hastada romatizmal hastalık olmadığı (5 kronik ürtiker; 5 benign hiper mobilite sendromu; 5 immün trombositopenik purpura; 3 vitiligo; 2 lumbosakral psödoatroz; 1 trigofaranging sendrom; 1 tuzak nöropati; 1 viral enfeksiyon; 1 sağlıklı) saptanmıştır. Romatolojik hastalığı olan hastaların (n=23), 13'ünde (%56.6) homojen patern; 7'sinde (%30.4) granüler patern, 3'ünde anti-DFS70, romatolojik hastalığı olmayan hastalarda (n=20) ise 10'unda (%50) granüler patern ve 6'sında (%30) granüler patern, 3'ünde (%15) anti-DFS70 ve 1'inde (%5) sitoplazmik patern izlenmiştir. Anti-DFS70 antikor pozitif olan 6 hastanın, 3'ünde romatolojik hastalık (hepsi JİA) mevcuttur.

ANA pozitif (n=34) olan hastalarla ANA negatif (n=9) olan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo I ve II'de özetlenmiştir. Bu iki grup arasında klinik ve laboratuvar bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Romatolojik hastalık tespit edilen (n=23) ile edilmeyen (n=20) hastalar Tablo III ve IV'te karşılaştırılmıştır. Romatizmal hastalığı olanlarda olmayanlara göre artralji, artrit ve Raynaud fenomeni anlamlı olarak daha sıkı (sırasıyla; 14'e karşı 4; p=0.007, 14'e karşı 0; p<0.001, 6'ya karşı 0; p=0.023). Hematolojik bulgular ise romatolojik hastalığı olmayan grupta anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0.016). Romatolojik hastalığı olan hastalarda ANA titresi anlamlı olarak yüksek (p=0.022) iken yine bu hastalarda anti-ds DNA, ENA, lupus antikoagulanı ve antifosfolipid antikor

pozitifliği anlamlı olarak daha sıkı. Romatizmal hastalığı olmayan hastaların hiç birinde diğer otoantikor pozitifliği saptanmamıştı. Romatizmal hastalığı olanların ESH ve CRP düzeyleri (sırasıyla; 28'e karşı 9.5; 14 p<0.001, 1.26'a karşı 0.24; p<0.001) anlamlı olarak daha yüksekti. Hastaların medyan (minimum-maksimum) takip süresi 24 (6-37) aydı. Her iki grup arasında takip süresi açısından anlamlı fark yoktu.

TARTIŞMA

Otoimmün hastalıkların zamanında tanı alması kadar erken dönemde öncül belirteçlerinin tespit edilip edilmeyeceği önemli bir tartışma konusudur. Çalışmamızda ANA pozitifliği ile yönlendirilen hastaların %53.4'ünde romatolojik hastalık tespit edilmişti. Romatizmal hastalığı olmayan ve ANA pozitifliği olan hastalarda ise en sık kronik ürtiker ve benign hiper mobilite sendromu olduğu bildirilmiştir. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada erişkin popülasyonda ANA pozitif olan hastaların %1'inden azında SLE geliştiği bildirilmiştir (12). Cabral ve ark. (13) ise çocukluk yaş grubunda yaptıkları çalışmalarında ANA pozitifliği nedeniyle yönlendirilen hastaların %22'sinde otoimmün bir hastalık olmadığını ve beş yıllık izlem sürecinde de herhangi bir otoimmün hastalık geliştirmediklerini saptamışlardır. Deane ve ark. (14) ANA pozitifliği nedeniyle yönlendirilen 113 hastanın 72'sinde (% 64) otoimmün bir hastalık olduğunu, 31'inin (%27) dermatolojik yakınmalar, hiper mobilite, fibromiyalji gibi otoimmünite ile ilişkili olmayan hastalıkları olduğu, 10 (%9) hastanın ise izlemde ANA pozitifliğinin kaybolduğunu saptamışlardır. Yine aynı çalışmada, otoimmün hastalığa bağlı başka klinik bulgular olmayan hastalarda ANA testi yapmanın yeni teşhisler ortaya koymadığı gibi, gereksiz laboratuvar zamanına ve masrafına neden olduğu bildirilmiştir (14).

Tablo I: Anti-nükleer antikor pozitifliği nedeniyle Çocuk Romatoloji Polikliniği'ne yönlendirilen hastaların klinik özellikleri.

Özellikler	Tüm hastalar (n=43)	ANA pozitif olanlar (n=34)	ANA negatif olanlar (n=9)	p
Cinsiyet, kız	31 (72.1)	26 (76.5)	5 (55.6)	0.230
Konsülte edildiği yaş, yıl	12 (4.5-17)	11 (4.5-17)	13 (4.5-17)	0.690
Oral aft varlığı, n (%)	3 (7)	2 (5.9)	1 (11.1)	0.510
Cilt bulgusu varlığı, n (%)	15 (34.9)	14 (41.2)	1 (11.1)	0.129
Ürtiker varlığı, n (%)	6 (13.9)	5 (14.7)	1 (11.1)	1.000
Artralji varlığı, n (%)	18 (41.9)	15 (44.1)	3 (33.3)	0.710
Artrit varlığı, n (%)	14 (32.6)	12 (35.2)	2 (22.2)	0.690
Raynaud varlığı, n (%)	6 (13.9)	6 (17.6)	0 (0)	0.310
Hematolojik bulgu varlığı, n (%)	5 (11.6)	3 (8.8)	2 (22.2)	0.270
Kalp tutulumu	1 (2.3)	1 (2.9)	0 (0)	1.000
Kalp tutulumu tipi	Libman-sacks endokarditi	Libman-sacks endokarditi	-	-
Periferik sinir tutulumu	1 (2.3)	1 (2.9)	0 (0)	1.000
Periferik sinir tutulumu tipi	Tuzak nöropati	Tuzak nöropati	-	-
Romatolojik hastalık olması	23 (53.5)	19 (55.9)	4 (44.4)	0.710

*Sayısal parametreler, medyan (range); nominal parametreler ise sayı (%) olarak sunulmuştur.

Tablo II: Anti-nükleer antikor pozitifliği nedeniyle Çocuk Romatoloji Polikliniği'ne yönlendirilen hastaların laboratuvar özellikleri.

Özellikler	Tüm hastalar (n=43)	ANA pozitif olanlar (n=34)	ANA negatif olanlar (n=9)	p
ANA titresi	320 (100-1000)	320 (160-1000)	100	0.320
ANA pozitifliği ($\geq 1/160$)	34 (79.1)			
Hb, g/dL	13.1 (9.6-15.3)	13 (9.6-15)	13.2 (10-15.3)	0.810
Anemi, n (%)	6 (13.9)	3 (8.8)	3 (33.3)	0.095
BK, $X10^3/mm^3$	7700 (3800-12700)	7200 (3800-12700)	8800 (3800-12600)	0.400
Lökopeni, n (%)	2 (4.7)	1 (2.9)	1 (11.1)	0.370
Plt, $X10^3/mm^3$	316000 (14000-418000)	304500 (8800-418000)	324000 (14000-385000)	0.810
Trombositopeni, n (%)	4 (9.3)	2 (5.9)	2 (22.2)	0.180
C3, U/L	102.5 (24-170)	106 (24-170)	94.5 (66-103)	0.590
C4, U/L	18 (3.21-75)	18 (3.21-75)	17 (9.5-20.2)	1.000
Hipokomplementemi, n (%)	3/28 (10.8)	2/24 (8.3)	1/4 (25)	0.230
ESH, mm/saat	16 (2-61)	12 (2-61)	18 (7-42)	0.810
ESH yüksekliği, n (%)	14 (32.6)	10 (29.4)	4 (44.4)	0.440
CRP, mg/dL	0.42 (0.1-4.3)	0.42 (0.1-4.3)	0.36 (0.16-2.86)	0.810
CRP yüksekliği, n (%)	14 (32.6)	10 (29.4)	4 (44.4)	0.440
Anti-dsDNA	6/34 (17.6)	6/29 (20.6)	0/5 (0)	0.093
ENA	2/29 (6.9)	2/25 (8)	0/4 (0)	0.220
Lupus antikoagulanı	2/24 (8.3)	2/21 (9.5)	0/3 (0)	0.280
Anti-beta2 glikoprotein IgG	1/26 (3.8)	1/21 (4.7)	0/3 (0)	0.290
Anti-beta2 glikoprotein IgM	1/26 (3.8)	1/23	0/3 (0)	0.160

ANA, antinükleer antikor; BK, beyaz küre; CRP, C-reaktif protein; ENA, ekstrakte nükleer antijen antikor; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı; Hb, hemoglobin; Plt, platelet.

*Sayısal parametreler, medyan (range); nominal parametreler ise sayı (%) olarak sunulmuştur.

Tablo III: Romatolojik hastalığı olan olgularla diğer olguların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

Özellikler	Romatolojik hastalığı olanlar (n=23)	Romatolojik hastalığı olmayanlar (n=20)	p
Cinsiyet	17 (73.9)	14 (70)	0.770
Konsülte edildiği yaş, yıl	14 (4.5-17)	10 (4.5-17)	0.150
Fotosensitivite	4 (17.4)	0 (0)	0.110
Oral aft	0 (0)	3 (15)	0.090
Cilt bulgusu	8 (34.8)	7 (35)	0.980
Ürtiker	2 (8.7)	4 (20)	0.220
Artralji	14 (60.9)	4 (20)	0.007
Artrit	14 (60.9)	0 (0)	<0.001
Raynaud	6 (26.1)	0 (0)	0.023
Hematolojik bulgu	0 (0)	5 (25)	0.016
Kalp tutulumu	1 (4.3)	0 (0)	1.000
Kalp tutulumu tipi	Libman-Sacks endokardit	-	-
Periferik sinir tutulumu	0 (0)	1 (5)	0.460
Periferik sinir tutulumu tipi	-	Tuzak nöropati	-

*Sayısal parametreler, medyan (range); nominal parametreler ise sayı (%) olarak sunulmuştur.

Tablo IV: Romatolojik hastalığı olan olgularla diğer olguların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.

Özellikler	Romatolojik hastalığı olanlar (n=23)	Romatolojik hastalığı olmayanlar (n=20)	p
ANA titresi	320 (100-1000)	320 (100-320)	0.022
ANA pozitifliği (≥1/160)	19 (82.6)	15 (75)	0.710
Hb, g/dL	12.8 (9.6-13.8)	13.2 (10-15.3)	0.170
Anemi	4 (17.4)	2 (10)	0.660
BK, X10 ³ /mm ³	8400 (4900-12600)	6800 (3800-12700)	0.160
Lökopeni	0 (0)	2 (10)	0.210
Plt, X10 ³ /mm ³	318000 (216000-418000)	295000 (14000-385000)	0.620
Trombositopeni	0 (0)	4 (20)	0.039
C3, U/L	106 (24-170)	99 (66-133)	0.440
C4, U/L	20.2 (3.21-75)	18 (9.5-20.4)	0.053
Hipokomplementemi	2/11 (18.1)	1/16 (6.25)	0.002
ESH, mm/sa	28 (2-61)	9.5 (2-20)	<0.001
ESH yüksekliği	14 (60.9)	0 (0)	<0.001
CRP, mg/dL	1.26 (0.1-4.3)	0.24 (0.12-0.8)	<0.001
CRP yüksekliği	14 (60.9)	0 (0)	<0.001
AntidsDNA	6/15 (40)	0/19 (0)	0.001
ENA	2/12 (16.6)	0/17 (0)	0.016
Lupus antikoagulanı	2/8 (25)	0/16 (0)	0.002
Anti-beta2 glikoprotein IgG	1/8 (12.5)	0/16 (0)	0.005
Anti-beta2 glikoprotein IgM	1/10 (11)	0/16 (0)	0.023

ANA, antinükleer antikor; BK, beyaz küre; CRP, C-reaktif protein; ENA, ekstrakte nükleer antijen antikor; ESH, eritrosit sedimentasyon hızı; Hb, hemoglobin; Plt, platelet.

*Sayısal parametreler, medyan (range); nominal parametreler ise sayı (%) olarak sunulmuştur.

Menor Almagro ve ark.(15) yüksek titrede ANA testinin sistemik konnektif doku hastalığı varlığı ile korele olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda, romatoloji polikliniğine ANA pozitifliği ile yönlendirilen hastaların 9'unda ANA titresi 1/160'tan düşüktü ve bu hastalar takip sürecinde otoimmün bir hastalık geliştirmediler. Yine romatolojik hastalığı olan hastaların ANA titreleri romatolojik hastalığı olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Çalışmamızda romatizmal hastalığı olanlarda olmayanlara göre artralji, artrit ve Raynaud fenomeni anlamlı olarak daha sık olduğu ayrıca yine bu hastaların akut faz reaktan düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. ANA testi tek başına romatizmal bir hastalığın varlığının kanıtı değildir. Güneş ışığına hassasiyet, döküntü, artrit, Raynaud fenomeni gibi klinik bulguların varlığında ya da rutin yapılan ve ucuz olan ESH ve CRP gibi laboratuvar testlerin yüksekliği durumunda istenebilir. Daha önceki çalışmalarda da ANA pozitifliği olan fakat romatizmal hastalığı olmayan bireylerde laboratuvar anormalliklerin ve artrit, Raynaud fenomeni gibi klinik bulguların nadir olduğu bildirilmiştir (13, 14).

Her ne kadar özgüllüğü çok yüksek olmasa da ANA'nın boyanma paterni hastalıklar hakkında ipucu verebilir. Örneğin, homojen nükleer patern SLE'de, ince granüler benekli patern

Sjögren hastalığında görülebilir (15). Ayrıca anti-DSF70 antikorunun, otoimmün hastalığı olanlarla olmayan bireyleri ayırmada önemli bir belirteç olabileceği savunulmuştur. Gündin ve ark.in (16) yaptıkları 10 yıllık izlem çalışmasında anti-DSF70 antikor pozitif olan hiçbir olguda sistemik otoimmün hastalık tespit edilmemiş ve bu antikorun kullanılmasının, diğer ileri tetkiklerin önüne geçeceğinden oldukça maliyet-etkin olacağını bildirilmişlerdir. Çalışmamızda ise, romatizmal hastalığı olan hastalarla olmayanlar arasında, anti-DFS70 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu durum hasta sayımızın az ve izlem süremizin diğer çalışmaya göre daha kısa olması ile ilişkili olabilir.

Son yıllarda yayınlanan kılavuzlar, güneş ışığına hassasiyet, malar raş, artrit gibi romatizmal hastalığı işaret eden bir bulgusu olmayan hastalarda ANA testinin rutin olarak yapılmaması gerektiğini önermektedir (1). Çalışmamızda da benzer şekilde, ANA pozitifliği yüksek titrede olan hastalarda, özellikle eşlik eden ve romatolojik hastalık düşündürülen belirtiler varlığında, ANA pozitifliğinin romatolojik bir hastalığa işaret ediyor olabileceğini saptadık. Sonuç olarak ANA testinin, özellikle romatolojik hastalığı telkin eden klinik bulgular varlığında istenmesinin daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Fritzler MJ. Choosing wisely: Review and commentary on anti-nuclear antibody (ANA) testing. *Autoimmun Rev* 2016;15:272-80.
2. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:71-81.
3. Watanabe A, Kodera M, Sugiura K, Usuda T, Tan EM, Takasaki Y, et al. Anti-DFS70 antibodies in 597 healthy hospital workers. *Arthritis Rheum* 2004;50:892-900.
4. Martini G, Foeldvari I, Russo R, Cuttica R, Eberhard A, Ravelli A, et al. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients in an international database. *Arthritis Rheum* 2006;54:3971-8.
5. Scalapino K, Arkachaisri T, Lucas M, Fertig N, Helfrich DJ, Londino AV Jr, et al. Childhood onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease. *J Rheumatol* 2006;33:1004-13.
6. Kishi T, Miyamae T, Hara R, Nakajima S, Imagawa T, Mori M, et al. Clinical analysis of 50 children with juvenile dermatomyositis. *Mod Rheum* 2013;23:311-7.
7. Gowdie PJ, Allen RC, Kornberg AJ, Akikusa JD. Clinical features and disease course of patients with juvenile dermatomyositis. *Int J Rheum Dis* 2013;16:561-7.
8. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deschênes G, Koné-Paut ,et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr* 2005;146:648-53.
9. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: A longitudinal study. *J Pediatr* 2008;152:550-6.
10. Berntson L, Andersson Gare B, Fasth A, Herlin T, Kristinsson J, Lahdenne P, et al. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J Rheumatol* 2003;30:2275-82.
11. Kasapcopur O, Ozbakir F, Arisoy N, Ingol H, Yazici H, Ozdogan H. Frequency of antinuclear antibodies and rheumatoid factor in healthy Turkish children. *Türk J Pediatr* 1999;41:67-71.
12. Aho K, Koskela P, Makitalo R, Heliövaara M, Palosuo T. Antinuclear antibodies heralding the onset of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:1377-9.
13. Cabral DA, Petty RE, Fung M, Malleson PN. Persistent antinuclear antibodies in children without identifiable inflammatory rheumatic or autoimmune disease. *Pediatrics* 1992;89:441-4.
14. Deane PM, Liard G, Siegel DM, Baum J. The outcome of children referred to a pediatric rheumatology clinic with a positive antinuclear antibody test but without an autoimmune disease. *Pediatrics* 1995;95:892-5.
15. Menor Almagro R, Rodriguez Gutierrez JF, Martin-Martinez MA, Rodriguez Valls MJ, Aranda Valera C, de la Iglesia Salgado JL. Association between antinuclear antibodies titers and connective tissue diseases in a Rheumatology Department. *Reumatol Clin* 2017;13-150-5..
16. Gundin S, Irure-Ventura J, Asensio E, Ramos D, Mahler M, Martinez-Taboada V, et al. Measurement of anti-DFS70 antibodies in patients with ANA-associated autoimmune rheumatic diseases suspicion is cost-effective. *Auto Immun Highlights* 2016;7:10.