

Günlük pratikte antinükleer antikor (ANA) istemleri ve pozitifliklerinin kliniklere göre dağılımı: ANA testi en çok hangi bölümlerden istenmektedir?

Clinical distribution of antinuclear antibody (ANA) requests and positivity in daily practice: which departments request ANA test most frequently?

Döndü Üsküdar Cansu¹, Hava Üsküdar Teke², Eren Gündüz², Cengiz Korkmaz¹

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir;

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir

Özet

Amaç: Primer amacımız, üniversite hastanemizde herhangi bir nedenle istenmiş olan antinükleer antikor (ANA) hasta örneklerinin istenme sıklıklarının ve sonuçlarının klinik bölümlere göre dağılımlarını belirlemek ve sekonder olarak da en sık ANA istenme nedenleri belirleyerek akılcı ANA tetkiki istemine dikkat çekmektir.

Yöntem: Ocak 2014 ile Ağustos 2016 yılları arasında çeşitli nedenlerle istenen ANA test örneklerinin istem sıklık ve sonuçları tetkik kodu girilerek retrospektif olarak tarandı. ANA testi indirekt immunofloresan (IIF) yöntemle değerlendirildi ve sonuçların yorumlanması örneklerde izlenen floresan şiddetine göre yapıldı (+1 pozitif, +2 pozitif, +3 pozitif ve +4 pozitif olarak raporlandı).

Bulgular: 11.407 ANA örneği değerlendirildi. En fazla ANA isteyen ilk 5 bölüm: Nöroloji, dermatoloji, romatoloji, çocuk nefrolojisi ve hematoloji idi. ANA pozitiflik oranları ise nöroloji, dermatoloji, romatoloji ve hematoloji bölümleri için sırasıyla; %14.9, %15.4, %32.6 ve %14.1 idi. ANA testinin +4 pozitiflik oranının en fazla romatoloji bölümünde istenen hastalarda olduğu saptandı (135/262=%51.5) ($p<0.0001$). ANA istenmesi için nedenler ise ICD tanı kodlarına göre nöroloji bölümünde en sık baş ağrısı, serebrovasküler olay ve multipl skleroz, dermatoloji için ürtiker, psöriyazis ve dermatit, romatoloji için sistemik lupus eritematozus (SLE), artrit-artalji ve fibromiyalji iken hematoloji için ise anemi ve trombositopeni idi.

Sonuç: Çalışmamızda en çok ANA isteyen bölüm nöroloji olmasına rağmen en yüksek negatiflik oranı da yine nöroloji bölümüne aitti. Pozitiflik oranını ise en fazla romatoloji bölümünde saptadık. Sonuç olarak akıllı laboratuvar tetkiki seçimi (*choosing wisely*) açısından ANA testinin hangi hastalarda tarama testi olarak kullanılması gerektiği iyi bilinmeli, uygunsuz istemlerden kaçınmak için ANA testi konusunda daha fazla bilgilendirme yapılmalı ve farkındalık artırılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Antinükleer antikor, indirekt immunofloresan testi, romatoloji, akıllı laboratuvar seçimi

Summary

Objective: In this study, our primary aim was to determine the order frequency of antinuclear antibody (ANA) test according to special departments and its results in a university-based hospital. The second aim was to determine the most common cause of ANA test orders and to highlight the importance of “choosing wisely”.

Methods: The frequency and results of ANA tests ordered for various reasons by clinicians between January 2014 and August 2016 were retrospectively screened by using ANA test code. ANA test was evaluated by indirect immunofluorescence test (IIF) method and reported as +1 positive, +2 positive, +3 positive, +4 positive according to fluorescent grade.

Results: 11,407 of ANA test results were taken into consideration. The first five department requiring the most ANA test was neurology, dermatology, rheumatology, pediatric nephrology and hematology. The rate of ANA positivity according to departments including neurology, dermatology, rheumatology and hematology was 14.9%, 15.4%, 32.6% and 14.1%, respectively. It was determined that the rate of +4 positivity of ANA test was the most in patients ordered by rheumatology department. (135/262=%51.5) ($p<0.0001$). The most reasons for ANA test according to ICD codes were headache, cerebrovascular events and multiple sclerosis for neurology department; urticaria, psoriasis and dermatitis for dermatology; systemic lupus erythematosus (SLE), arthritis, arthralgia, and fibromyalgia for rheumatology; anemia and thrombocytopenia for hematology.

Conclusion: Although neurology was the department that most frequently ordered ANA test in daily clinical practice in our hospital, negativity rate of ANA test was also high in neurology department. The rate of high positivity of ANA test was found by rheumatology department. As a result, in terms of “choosing wisely, when and in which patients ANA test be required must be well known. Awareness must be raised through information sharing on ANA test in order to avoid inappropriate ANA test request.

Keywords: Antinuclear antibody, indirect immunofluorescence test, rheumatology, choosing wisely

İletişim / Correspondence:

Doç. Dr. Döndü Üsküdar Cansu. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir.
e-posta: ducansu@hotmail.com

Geliş tarihi / Received: Temmuz / July 14, 2018, Kabul tarihi / Accepted: Temmuz / July 25, 2018

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.romatolojidergisi.org
doi:10.2399/raed.19.52714
Karekod / QR code:



Anti nükleer antikor (ANA), memelilerin çekirdekli hücrelerinin elemanlarına karşı gelişen çeşitli otoantikordur. ANA testi için kullanılan standart Hep-2 hücreleri ile gerçekleştirilen indirekt immunfloresan (IIF) yöntemi, ANA saptanmasında kullanılan en duyarlı ve altın standart olarak kabul edilir.^[1] ANA testi; sistemik lupus eritematosus (SLE), skleroderma, inflamatuvar miyozitler gibi otoimmün bağ dokusu hastalıklarında pozitif olması beklenirken otoimmün hepatit, multipl skleroz, idiopatik trombotopenik purpura, otoimmün tiroid hastalığı gibi non-romatolojik otoimmün hastalıklarda da pozitif saptanabilir. Günümüzde, klinik uygulamalar sırasında, bazı bilim dallarından daha fazla olmak üzere hemen hemen her bölümden ANA testi istenmektedir. Son dönemlerde akıllı laboratuvar seçimi konusu popülerdir. Otoimmün hastalıkların tarama testi olarak kullanılmakta olan ANA bazen uygunsuz/gereksiz istenebilmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre laboratuvar testlerinin yaklaşık %20'si uygunsuz istenmektedir. Uygunsuz istenen testler, hem yanlış pozitiflik nedeniyle iş gücü kaybı ve gereksiz tanı (*overdiagnosis*) riski taşımakta hem de istenen tetkikler maliyeti artırmaktadır.^[2,3] “*Choosing wisely*” olarak adlandırılan akıllı tetkik seçimini de içeren uluslararası çabalar bu tetkiklerin aşırı kullanımını azaltmaya yönelik önemli çabaları içermektedir. Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) de 5 öneride bulunmuştur. Bu öneri setinde, “otoimmün hastalık şüphesi yokken ve ANA pozitif değilken ANA alt grupları istenmemelidir” önerisi yapılmıştır. Yine Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneğinin yayınladığı “İç hastalıkları uzmanları için akıllı seçimler” önerisinde, ACR önerisi “ANA pozitifliği saptanmadan veya immün kökenli hastalık şüphesi olmadan ANA alt grupları çalışılmamalıdır” şeklinde sunulmuştur.^[4-7] Bunun dışında ANA testi istemi ile ilgili kılavuzlar da yayınlanmıştır.^[8-10] Bütün bu önerilere ve yayınlara rağmen ANA veya ANA subgruplarının günlük pratikte gereksiz (*overuse*) kullanımı çok yaygındır.^[2] Amacımız, üniversite hastanemizde herhangi bir nedenle istenmiş olan ANA hasta örneklerinin klinik bölümlere göre dağılımlarını, sonuçlarını belirlemek ve en sık istenen nedenleri de belirleyerek akıllı ANA tetkiki istemine dikkat çekmekti.

Hastalar ve Yöntem

ANA Örneklerinin ve Hastaların Belirlenmesi

Ocak 2014 ile Ağustos 2016 yılları arasında çeşitli nedenlerle istenen, Hematoloji laboratuvarında çalışılan ANA testi, 62003 kodu ile bilgi işlem tarafından kodlanarak tarandı. Bu tarihler arasında istenen 11.407 ANA testinin hangi bölümlerden istendiği, hastaların yaşı ve ANA tetkik sonuçları, pozitiflik titreleri ve sonuçları tespit edildi. Kliniklerden servis veya polikliniklerden yapılan istem-

lere ve klinik bölümlere göre istemlerin dağılımı belirlendi. En sık ANA isteyen ilk 5 bölüm belirlendi ve sonuçlar ayrıntılı olarak analiz edildi (Çocuk hastalıkları değerlendirme dışı tutuldu). Bölümlere göre ANA istenme oranları yanında ANA negatif ve pozitif sonuçların dağılımı da saptandı. Ayrıca en çok ANA istenen 4 klinik bölümden ANA istenirken kullanılan ICD tanı kodu da belirlenerek en sık ANA isteme gerekçeleri değerlendirildi.

ANA Testinin Değerlendirilmesi

Toplam 11.407 ANA örneği değerlendirildi. ANA testi IIF yöntemiyle epitel kanser (Euroimmun AG, Lübeck, Germany, 2013) hücreleri ile hazırlanan preparatlar kullanılarak değerlendirildi. Hasta serum örnekleri fosfat tamponlu izotonik solüsyon (PBS) ile 1/100 oranında dilüe edildi. Slayt üzerindeki her bir kuyucuğa 30 µl dilüe edilmiş serum ilave edildi ve otuz dakika oda ısısında inkübe edildi. İnkübasyon sonunda slaytlar beş dakika aralıklarla iki defa fosfat tamponlu tuzlu su (PBS) ile yıkandı. Floresan işaretli 25 µl anti-human immünoglobulin (konjugat) ile kuyucuklar tekrar dolduruldu ve 30 dakika oda ısısında inkübe edildi. İkinci inkübasyonun ardından kuyucuklar PBS ile tekrar yıkandı. Kuyucuklara 30 µl kapatma solüsyonu doldurularak lamel ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar 200× ve 400× büyütmede EurostarIII (Euroimmun AG, Lübeck, Germany) floresan mikroskopunda değerlendirildi. Her örnek değerlendirmesi için pozitif ve negatif kontroller kullanıldı. Sonuçların yorumlanması örneklerde izlenen floresan şiddetine göre yapıldı ve pozitifliklerin değerlendirilmesi 1/100–1/320, 1/320–1/1000, 1/1000–1/3200 ve >1/3200'e karşılık gelecek şekilde sırası ile +1 pozitif, +2 pozitif, +3 pozitif ve +4 pozitif olarak raporlandı.

Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Sürekli veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı (bölüm) iki olan durumlar için bağımsız örnek t testi analizi, grup sayısı (bölüm) üç ve üzerinde olan durumlar için tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren grupların (bölüm) çoklu karşılaştırılmasında, iki ve üzeri gruplar için Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların (bölüm) karşılaştırılmasında, grup sayısı (bölüm) iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi, grup sayısı (bölüm) üç ve üzerinde olan durumlar için Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 programından

(SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter kabul edilmiştir.

Bulgular

Ocak 2014 ve Ağustos 2016 arasında istenen 11.407 ANA örneği değerlendirildi. Bu testlerin 8185'inin (%71.7) polikliniklerden, 3169'inin (%27.8) servislerden ve 53'ünün (%0.5) ise yoğun bakım ünitelerinden istenmiş olduğu görüldü. Bölümlere göre istenen ANA testi değerlendirildiğinde ise sıklık sırasına göre en fazla ANA isteyen ilk 5 bölüm şöyleydi: Nöroloji 1917 (%24.7), dermatoloji 1825 (%23.6), romatoloji 1574 (%20.3), çocuk nefrolojisi 1404 (%18.1) ve hematoloji (%13.3) idi. Tüm klinik bölümler içinde en çok ANA isteyen bölümlerin dağılımı **Tablo 1**'de verilmiştir. Tüm çocuk ile ilgilenen bölümlerde ANA test sayısı 2461 ve hastaların yaş ortalaması 12.7 yıl iken tüm erişkin hasta grubunda istenen ANA örnek sayısı ise 8946 ve hastaların yaş ortalaması ise 46.8 yıl idi. En çok ANA istenen erişkin hasta grubunu oluşturan nöroloji, dermatoloji, romatoloji ve hematoloji bölümlerine ait ANA sonuçları ve değerlendirmeler ayrıntılı olarak analiz edildi. Buna göre; romatoloji ve hematoloji bölümünde ANA istenen hastaların yaş ortalaması nöroloji ve dermatoloji bölümlerinde ANA istenen hastalardan daha yüksek idi ($p < 0.0001$). ANA sonuçları değerlendirildiğinde ise en çok ANA istenen bölüm olan nörolojide ANA istenen 1928 hastanın 1630'unda (%85) test negatif idi. Dermatolojide istenen 1825 testin 1525'i (%83.6), romatoloji bölümünde istenen 1574 testin 1053'ü (%66.8) ve hematoloji bölümünde istenen 1064 testin 904'ü (%84.9) negatif idi. İstenen ANA testlerinden tüm çalışma popülasyonu için pozitiflik oranı %20.3 ve sadece erişkin grupta %17.9 iken pozitiflik oranları bölümlere göre ise şöyleydi: nöroloji, dermatoloji, romatoloji ve hematoloji bölümleri için sırasıyla; %14.9, %15.4, %32.6 ve %14.1. Klinikler arası pozitiflik oranı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.0001$). Titre açısından tüm pozitif ANA sonuçları değerlendirildiğinde +1, +2, +3 ve +4 pozitiflik oranları sırasıyla %33.5, %27.8, %22.2 ve %16.3 idi. ANA titre pozitiflik durumuna bakıldığında ise +4 pozitiflik oranının en fazla romatoloji bölümünde izlenen hastalarda olduğu saptandı ($135/262 = \%51.5$) ($p < 0.0001$). Klinik bölümlere göre en fazla ANA isteyen bölümlerin (erişkin hasta ile ilgilenen) ANA örnek sayıları ve pozitiflik dağılımları **Tablo 2**'de, ANA örneklerinin dağılımları, hastaların yaşları ve bölümlere göre ayrıntılı ANA sonuçları **Tablo 3**'de verilmiştir.

En sık ANA isteyen bu 4 bölümde ANA istenmesi için nedenler ise ICD tanı kodlarına göre belirlendi. Buna göre ise; nöroloji bölümünde en sık ANA isteme nedeni baş ağrısı, serebrovasküler olay (SVO) ve multipl skleroz

Tablo 1. Tüm klinik bölümler içinde en çok ANA isteyen bölümlerin dağılımı.

	ANA örnek sayısı (n)	%
1 Nöroloji	1917	24.7
2 Dermatoloji	1825	23.6
3 Romatoloji	1574	20.3
4 Çocuk Nefroloji	1404	18.1
5 Hematoloji	1027	13.3
Toplam	7747	100

iken, dermatoloji için ürtiker, psoriasis ve dermatit, romatoloji için SLE, artrit-artalji ve fibromiyalji iken hematoloji için ise anemi, immun trombositopeni (ITP) ve trombositopeni idi. Klinik bölümlere göre ANA istenme nedenleri olarak ilk 5 neden (ICD kodlarına göre) **Tablo 4**'de verilmiştir. Tüm ANA istenme nedenleri açısından bakıldığında ise nörolojik semptomlar (baş ağrısı, nöropati, SVO), cilt sorunları (ürtiker, psoriasis, dermatit, rozasea), bağ dokusu hastalığı şüphesi, hematolojik anormallik (trombositopeni, anemi, trombofil) ve eklem sorunları en sık nedenlerdi. Total olarak en sık ANA istenme nedenleri **Tablo 5**'de verilmiştir.

Tartışma

ANA testi özellikle otoimmün romatolojik hastalıkların tanısında ve taramasında kullanılırken otoimmün non-romatolojik hastalıklar için de kullanılmaktadır. Özellikle SLE ve sistemik sklerozis tanısı için çok yararlı olmakla birlikte Sjögren sendromu ve inflamatuvar miyozitlerin tanısı için biraz faydalı, juvenil idyopatik artrit ve Raynaud fenomeninin takibi için çok yararlı, ilaç ilişkili lupus, karışık bağ dokusu hastalığı ve otoimmün hepatit tanı kriterleri için kritik öneme sahip iken romatoid artrit, multipl skleroz, tiroid hastalığı, enfeksiyöz hastalıklar, immun trombositopenik purpura ve fibromiyaljinin tanısı, takibi veya prognozu için faydalı bir test değildir.^[10]

Tablo 2. Klinik bölümlere göre en fazla ANA isteyen bölümlerin (erişkin hasta ile ilgilenen) ANA örnek sayıları ve pozitiflik dağılımları.

Klinik bölümler	ANA örnek sayısı	ANA pozitiflik oranı	p değeri
Nöroloji, n, %	1917 (24.7)	288 (14.9)	<0.0001
Dermatoloji, n,%	1825 (23.6)	282 (15.4)	
Romatoloji, n,%	1574 (20.3)	514 (32.6)	
Hematoloji, n,%	1027 (13.3)	151 (14.1)	
Toplam	6343	1235	

Tablo 3. ANA örneklerinin dağılımları, hastaların yaşları ve bölümlere göre ayrıntılı ANA sonuçları.

	Tüm bölümler/ toplam hasta sayısı	Çocuk hasta grubu	Erişkin hasta grubu	Nöroloji	Dermatoloji	Romatoloji	Hematoloji	p değeri
Yaş, ortalama±SD	-	12.7±4.7	46.8±16.2	44.9±13.2	44.4±±17.1	47.8±15.5	48.2±17.5	<0.0001
ANA tetkik sayısı, n	11407	2503	8946	1928	1825	1574	1064	-
ANA negatif hasta sayısı, n	9032	1754	7278	1630	1525	1053	904	<0.0001
ANA pozitif hasta sayısı, n	2322	716	1606	288	282	514	151	<0.0001
+1	749	210	539	117	105	140	59	
+2	643	195	448	92	89	103	36	
+3	562	205	357	57	61	136	28	
+4	368	106	262	22	27	135	28	
ANA pozitif saptanan/ ANA istenen hasta oranı	2322/11.407= %20.3	716/2503= %28.6	1606/8946= %17.9	288/1928= %14.9	282/1825= %15.4	514/1574= %32.6	151/1064= %14.1	<0.0001

Genel olarak bakıldığında ABD’de yapılan bir çalışmada birinci basamak hekimleri haftalık testlerin %72’sinin gereksiz test ve işlemler olduğunu belirtmişlerdir.^[5] Bunun yanında, yapılan diğer bir çalışmada ise ANA testinin en çok romatologlar tarafından değil, birinci basamak hekimleri tarafından (>%75’i) istendiği ortaya konmuştur. ANA pozitif saptanan hastalardan romatolojiye sevk edilen hastaların %80’inin birinci basamak hekimler tarafından gönderildiği saptanmıştır.^[11]

Türkiye’nin sağlık sistemi ABD’den farklıdır ve birinci basamakta ANA testi çalışılmamaktadır. Dolayısıyla benzer bir yorum yapmak mümkün değildir. ANA analizleri ile ilgili literatürdeki yayınlar ağırlıklı olarak 3. basamak verileridir. Ancak 2. ve 1. basamak verilerini içeren yayınlar da vardır.^[12-13] Türkiye’den ANA IIF sonuçlarını klinik bölümlere göre ayrı ayrı değerlendiren sadece bir çalışma varken benzer bir çalışmanın Hollanda’dan yayınlandığı literatürde görülmektedir.^[12,14] Türkiye’de 3. basamak bir hastanede yapılan 2268 örneğin değerlendirildiği çalışmada tüm örnek grubu için ANA pozitiflik oranı %33.3 (n=755) iken en çok ANA isteyen bölümler sırasıyla romatoloji (823,

%36.3), fiziksel tıp ve rehabilitasyon (336, %14.8), dahiliye (289, %12.7), dermatoloji (255, %11.2), nöroloji (161, %7.1) ve gastroenteroloji (159, %7) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada pozitiflik oranına bakıldığında ilk sırayı %37.7 ile romatoloji alırken dermatoloji için bu oran %27.1 ve nöroloji için ise %25.5 idi.^[14] Hollanda’da yapılan ve aile hekimleri (birinci basamak), bölge hastaneleri (ikinci basamak) ve üniversite hastanesini (üçüncü basamak) içeren 3 farklı merkeze ait 2011–2012 yılları arasındaki ANA sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada ise 1. basamakta 1453, 2. basamakta 1621 ve 3. basamakta ise 1168 ANA örneğinin çalışıldığı saptanmış ve üniversite hastanesinde (üçüncü basamak) istenen ANA örneklerinde %16 (n=187) pozitiflik saptanmış ve hastaların yaş ortalaması 57.3 (aralık: 3–84) yıl saptanmıştır. Sırasıyla en çok ANA isteyen bölümler olarak ilk sırada romatoloji, daha sonra ise dermatoloji, iç hastalıkları ve nörolojinin geldiği görülmüş, ANA pozitifliği oranı ise 2. basamak için %10 ve 3. basamak için ise %16 saptanmıştır. Üçüncü basamakta ANA isteklerinin %15.4’ünün romatoloji ünitesinden yapıldığı görülmüştür.^[12] Bölüm ayrımı yapmayan Samancı Aktar ve ark.’nın^[13] çalışmasına göre ise 2. basamak bir has-

Tablo 4. Klinik bölümlere göre ANA istenme nedenleri olarak en sık ilk 5 neden (ICD kodlarına göre).

En sık ANA istenme nedenleri	Nöroloji	Dermatoloji	Romatoloji	Hematoloji
1. N	Baş ağrısı, 718	Ürtiker, 271	SLE, 424	Anemi, 412
2. N	SVO, 404	Psöriazis, 217	Artrit-artralji, 203	ITP, 117
3. N	MS, 198	Dermatit, 147	Fibromiyalji, 103	Trombositopeni, 84
4. N	Epilepsi, 83	Rozasea, 73	Sjögren sendromu, 53	Multipl myelom, 35
5. N	Nöropati, 78	Pruritus, 42	Skleroderma-Raynaud, 42	Emboli-tromboz, 20

ITP: İmmun trombositopeni; MS: Multipl skleroz; SLE: Sistemik lupus eritematozus; SVO: Serebrovasküler olay.

tanede 10.659 örnekte %20 oranında ANA pozitifliği saptanmıştır. Türkiye’den yapılan bir diğer çalışmada ise 3127 örnek incelenmiş ve %15.8 ANA pozitiflik oranı saptanmıştır.^[15] Üçüncü basamak olan üniversite hastanemizde istenen ANA örneklerinin dağılımı açısından baktığımızda ise 11.407 örnekte genel ANA pozitiflik sıklığını %20.3 olarak bulduk. Bu oran literatürdeki 10.659 serum örneğini inceleyen ve %20.3 (n=4363) ANA pozitifliği saptayan Samancı Aktar ve ark.’nın^[13] çalışmasına benzer, Hollanda verilerinden daha yüksek ve Karakeçe ve ark.’nın^[14] çalışmasından daha düşük idi.^[12] Bu fark Karakeçe ve ark.’nın^[14] çalışmasındaki örneklem büyüklüğünün küçük olmasından kaynaklı olabilir. Çocuk hastaların sonuçlarını analiz dışı tuttuğumuzda ise erişkin hastalarda IIF ile ANA pozitiflik oranımız %17.9 olarak daha düşük idi. Yine ANA isteyen bölümlere istem sıklık sıralaması açısından baktığımızda ise Karakeçe ark.’nın^[14] çalışmasından farklı olarak çalışmamızda nöroloji ilk sırada yer alırken romatoloji %20.3 ile 3. sırada yer almaktaydı. Birinci, ikinci ve üçüncü basamak verilerini değerlendiren Avery ve ark.’nın^[12] çalışmasında üçüncü basamakta en çok ANA isteyen bölümler olarak sırasıyla romatoloji, dermatoloji, iç hastalıkları ve nöroloji saptanmıştır. Bu bölümler için üçüncü basamakta romatoloji bölümünde pozitiflik oranı yaklaşık olarak romatoloji için %20–25 (n=180), dermatoloji için %20 (n=93), iç hastalıkları için %16 (n=296) ve nöroloji için ise %14 (n=220) civarında saptanmıştır. Biz de pozitiflik oranını %32.6 ile en fazla romatolojide saptamışken, nöroloji için %14.9, dermatoloji için %15.4 ve hematoloji için ise %14.1 saptadık. Bu sonuçlara göre Avery ve ark.’nın^[12] çalışmasına kıyasla dermatoloji için daha düşük pozitiflik oranımız varken nöroloji için ise literatüre benzer oranda pozitiflik saptamışken Karakeçe ve ark.’nın^[14] Türkiye’deki çalışmasına göre ise romatoloji için pozitiflik oranı benzer iken dermatoloji ve nöroloji için pozitiflik oranımız daha düşük idi. Hematoloji için Türkiye veya yurtdışı makaleye ait veri bulunamadı.

ANA isteyen bölümler içinde literatürdeki tüm çalışmalarda nöroloji yer almaktadır. Çalışmamızda da Türkiye’den Karakeçe ve ark.’nın^[14] çalışmasında olduğu gibi en çok ANA isteyen bölüm nörolojiydi. Sadece nöroloji bölümünde ANA sonuçlarını değerlendiren bir çalışmada ANA pozitif saptanan 309 hastanın verileri incelenmiş ancak kaç hastada ANA bakıldığı belirtilmemiştir. Buna göre ANA pozitif saptanan hastalarda ANA istenen tanı kodu; demiyelinizan hastalıklar, başağrısı-baş dönmesi, inme ve polinöropati olarak saptanmıştır.^[16] Bizim çalışmamızda da nöroloji bölümünde en sık ANA isteme nedeni literatüre benzer şekilde baş ağrısı, inme, multipl skleroz ve nöropati idi. Ancak epilepsi bu çalışmada 8. sırada iken bizim verilerimize göre en sık ANA istenme nedenleri arasında epilepsi 4.

Tablo 5. Total olarak en sık ANA istenme nedenleri.

	İstenen ANA örneği (n)	%
Cilt sorunları (ürtiker, psoriasis, rozasea, dermatit vb.)	708	6.2
Hematolojik anormallik (ITP, sitopeni, trombofili vb.)	633	5.5
Bağ dokusu hastalığı şüphesi	519	4.5
Nörolojik semptom (baş ağrısı, SSS vaskülit, nöropati vb.)	454	3.9
Eklemler sorunları	306	2.6
Eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği vb.	35	0.3

ITP: İmmün trombositopeni; SSS: Santral sinir sistemi.

sırada idi. Nöroloji kliniklerinde ANA testi demiyelinizan hastalık ayırıcı tanısında, polinöropati ve bazı miyopatilerde etyolojiyi ortaya çıkarmak için genç yaş serebrovasküler olgularda ise etyolojiyi aydınlatılmak için istenmektedir. Literatüre bakıldığında nörolojik hastalık grubu içinde multipl skleroz, ANA testinin değerlendirildiği hastalık gruplarının başında yer almaktadır. Bu hastalıkta ANA pozitifliği %22.5–26 arasında değişebilmektedir.^[17,18] Özen Barut ve ark.’nın^[16] çalışmasında da en sık ANA pozitifliği demiyelinizan hastalıklarda saptanmışken bizim çalışmamızda ise ANA istenme nedenleri arasında nöroloji kliniğinde multipl skleroz 3. en sık neden olmuştur. Bununla birlikte çalışmamızda en yüksek negatiflik oranına sahip klinik bölüm yine nöroloji idi (%85).

Dermatoloji klinikleri de otoimmün hastalıklar ile ilgilenmesi nedeniyle pratikte sıklıkla ANA testini kullanmaktadırlar. Avery ve ark.’nın^[12] çalışmasında en sık ANA isteyen 2. bölüm dermatoloji idi ve bu çalışmada ANA pozitiflik oranı %20 saptanmıştı. 2014 yılında yayınlanan ve 2268 örneğin değerlendirildiği başka bir çalışmada dermatoloji kliniğinde ANA pozitifliği %27.1 olarak saptanmışken bizim çalışmamızda ise bu oran %15.4 olacak şekilde daha düşük oranda saptanmıştır.^[14] Bu farklılık alınan çalışma büyüklüğünden kaynaklı olabilir. Literatürde dermatoloji kliniklerinde ANA istenme nedenlerinin dağılımını gösteren bir çalışmaya rastlayamadık. Çalışmamızda ise dermatoloji bölümünce istenen ANA testleri için en sık tanımlar ürtiker, psoriasis, dermatit, rozasea ve pruritus idi.

Hematoloji pratiğinde ise özellikle trombositopenili hastalarda ITP tanısı ve hemolitik anemili hastalarda otoimmün hemolitik anemi tanısı için ANA testi istenmektedir. ITP’li hastaların yaklaşık %10–40’unda ANA pozitif beklenirken bu hastaların %5’inde de SLE saptanır.^[9] Bu-

nun dışında hematoloji pratiğinde poliklonal gammopati ve eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği durumunda bağ dokusu hastalığı ayırıcı tanısı için de ANA testi istenmektedir. Çalışmamızda en sık ANA istenme nedenleri hematoloji bölümü için anemi, ITP, trombositopeni ve multipl myelomdu (anemi ve eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği nedeniyle istendiği düşünüldü).

Klasik olarak ANA pozitifliği SLE ile ilişkilendirilse de diğer otoimmün hastalıklarda da ANA pozitif beklenir. En sık ANA isteyen klinik bölümün romatoloji olması beklenirse de ANA konusunda göreceli daha fazla bilgi ve deneyim olması nedeniyle, bu oranın diğer klinik bölümlerden daha az olabileceği tarafımızca beklenmekteydi. Tüm ANA istemleri içinde en sık ANA isteyen bölümler sıralamasında romatoloji 1053 istem ile 3. sırayı almaktaydı ve bu durum sürpriz değildi. İspanya'da yapılan bir çalışmada 9478 örneğin 2426'sı (%25.5) romatoloji ünitesinden istenmiş ve istemlerin %39.7'si (n=965) pozitif saptanmıştır.^[19] Biz de ANA pozitiflik oranını romatoloji bölümü için İspanya'daki çalışmaya yakın sayılabilecek oranda, %32.6 ile genel pozitiflik ortalamasından (erişkin grup için %17.9) ve diğer bölümlerden daha yüksek saptadık. Romatoloji bölümünde SLE başta olmak üzere skleroderma, Sjögren sendromu, inflamatuvar miyozitler, karışık bağ dokusu hastalığı, ilaca bağlı lupus tanıları için pratikte ANA testi sıklıkla kullanılmaktadır. Bir romatoloji ünitesinden beklendiği üzere en sık ANA isteme gerekçesi çalışmamızda da SLE idi. Romatoloji bölümünce istenmiş ANA testlerinin çoğu SLE ön tanısı ile istenmişken 2. sırayı eklem sorunları, 3. sırayı ise fibromiyalji almaktaydı. Fibromiyalji hastalarda ANA pozitifliği sağlıklı kontrolden daha yüksek saptanmıştır. Bu oranın %12–30 olduğu ve fibromiyalji prognoz veya tanısı için ANA kullanmanın yeterli kanıtları olmadığı söylenmektedir.^[10] Bölümümüzde fibromiyalji düşünülen hastalarda ağız veya göz kuruluğu semptomlarının da eşlik etmesi durumunda bağ dokusu hastalığı ayırıcı tanısı için ANA istenmesi bu sıklığın açıklaması olabilir. Karakeçe ve ark.'nın^[14] çalışmasında ANA pozitif saptanan 755 örneğin pozitiflik oranları ise +1, +2, +3 ve +4 için sırasıyla %73.8, %13.8, %8.1 ve %4.1 idi. Bizde ise titre açısından tüm pozitif ANA sonuçları değerlendirildiğinde +1, +2, +3 ve +4 pozitiflik oranları literatüre benzer şekilde giderek azalan biçimde sırasıyla %33.5, %27.8, %22.2 ve %16.3 bulundu. ANA pozitiflik durumuna bakıldığında ise +4 pozitiflik oranının en fazla romatoloji bölümünde izlenen hastalarda olduğu saptandı. İspanya'dan yapılan çalışmada 2010–2012 yılları arasında 9478 örnek incelenmiş ve bunların %25.5'i (n=2426) romatoloji bölümünce istenmiş ve pozitiflik oranı %39.7 (n=965) saptanmıştır. Daha önce başka bölümler tarafından istenmeden sadece romatoloji bölümünce ilk kez istenen 1282 ANA örneğinin %77.1'i (n=989) negatif

ve %28.1'i (n=293) pozitif saptanmıştır.^[19] Yazarlar bu negatiflik oranının romatoloji için sürpriz olduğunu ancak Hollanda çalışmasında üçüncü basamakta romatoloji bölümü için ANA pozitiflik oranı olan %20'den daha yüksek olduğu yorumunu yapmışlardır.^[12,19] Bu çalışmada ilk kez romatoloji bölümünce istenmiş 1282 ANA'dan 293 pozitif olan hastalardan 105'inde sistemik bağ dokusu hastalığı saptanmıştır. ANA titreleri açısından bakıldığında ise 1/1280 titreyi sistemik bağ dokusu hastalığı olanlarda %85, diğer bölümler için ise %38.9 olarak bulmuşlardır.^[12] Çalışmamızda ise ANA titresi +4 ve üzeri olan 368 örneğin 138'i (%36.6) romatoloji bölümünden istenen tetkiklerdi. Bu sonuç da sürpriz değildir, çünkü SLE'yi içeren bağ dokusu hastalıklarının içeren otoimmün hastalıklar ile en fazla ilgilenen bölüm romatolojidir.

Çalışmamızın sınırlılıklarından biri retrospektif olmasıdır. Düşünülen ön tanı ile ICD kodu arasındaki olası uyumsuzluk diğer bir sınırlılıktır.

Sonuç olarak ulaşım kolaylığı da gözönüne alınarak hemen her klinik bilim dalından istenen ANA testi özellikle dahili branşlar tarafından oldukça yaygın bir şekilde talep edilmektedir. Test öncesi hastalık ihtimali yüksek ise ANA testinin önemli olduğu, aksine klinik bulguların yetersiz olması yani hastalık ihtimalinin düşük olması durumunda ise bu testin sınırlı yararı olduğu bilinmelidir. Akıllı laboratuvar tetkiki seçimi (*choosing wisely*) açısından ANA testinin hangi hastalarda tarama testi olarak kullanılması gerektiği iyi bilinmeli, uygunsuz istemlerden kaçınmak için ANA testi konusunda daha fazla bilgilendirme yapılmalı ve farkındalık artırılmalıdır. Böylece uygunsuz istemlerden, maliyet artışından ve gereksiz hasta değerlendirmelerinden kaçınmak mümkün olabilecektir.

Kaynaklar

1. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: an old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1420–2.
2. Lesuis N, Hulscher ME, Piek E, et al. Choosing wisely in daily practice: an intervention study on antinuclear antibody testing by rheumatologists. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:562–9.
3. Zhi M, Ding EL, Theisen-Toupal J, Whelan J, Arnaout R. The landscape of inappropriate laboratory testing: a 15-year meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e78962.
4. Yazdany J, Schmajak G, Robbins M, et al.; American College of Rheumatology Core Membership Group. Choosing wisely: the American College of Rheumatology's Top 5 list of things physicians and patients should question. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:329–39.
5. Mason DJ. Choosing wisely: changing clinicians, patients, or policies? *JAMA* 2015; 313:657–8.
6. Abeles AM, Abeles M. The clinical utility of a positive antinuclear antibody test result. *Am J Med* 2013;126:342–8.

7. Fritzler MJ. Choosing wisely: review and commentary on anti-nuclear antibody (ANA) testing. *Autoimmun Rev* 2016;15:272–80.
8. Erel P, Baluken F, Yıldız P, Durusu Tanrıöver M, Ünal S. İç hastalıkları uzmanları için akıllı seçimler. Choosing wisely. Ankara: Türk İç Hastalıkları Uzmanları Derneği; 2017.
9. Kavanaugh AF, Solomon DH; American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum* 2002;47:546–55.
10. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH; American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum* 2002; 47:434–44.
11. Fitch-Rogalsky C, Steber W, Mahler M, et al. Clinical and serological features of patients referred through a rheumatology triage system because of positive antinuclear antibodies. *PLoS ONE* 2014;9:e93812.
12. Avery TY, van de Cruys M, Austen J, Stals F, Damoiseaux JG. Anti-nuclear antibodies in daily clinical practice: prevalence in primary, secondary, and tertiary care. *J Immunol Res* 2014;2014: 401739.
13. Samancı Aktar G, Ayaydın Z, Rahmanlı Onur A, Gür Vural D, Temiz H. Bir eğitim ve araştırma hastanesinde İFA yöntemiyle çalışılan otoantikor sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Turk J Immunol* 2017;5:77–81.
14. Karakeçe E, Atasoy AR, Çakmak G, Tekeoğlu İ, Harman H, Çiftci İH. Bir üniversite hastanesinde antinükleer antikor pozitiflikleri. *Turk J Immunol* 2014;2:5–8.
15. Mengeloglu Z, Tas T, Kocoglu E, Aktas G, Karabörk S. Determination of anti-nuclear antibody pattern distribution and clinical relationship. *Pak J Med Sci* 2014;30:380–3.
16. Özen Barut B, Emre U, Demir AS, Ünal A, Tekin İ. Nörolojik hastalıklarda antinükleer antikor (ANA) incelemesinin önemi. *Nobel Med* 2013;9:74–8.
17. Tourbah A, Clapin A, Gout O, et al. Systemic autoimmune features and multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Arch Neurol* 1998;55:517–21.
18. Collard RC, Koehler RPM, Mattson DH. Frequency and significance of antinuclear antibodies in multiple sclerosis. *Neurology* 1997;49:857–61.
19. Menor Almagro R, Rodríguez Gutiérrez JF, Martín-Martínez MA, et al. Association between antinuclear antibody titers and connective tissue diseases in a rheumatology department. *Reumatol Clin* 2017;13:150–5.