

NÖROLOJİK HASTALIKLARDA ANTİNÜKLEER ANTİKOR (ANA) İNCELEMESİNİN ÖNEMİ

Banu Özen Barut,¹ Ufuk Emre,¹ Ayşe Semra Demir,² Aysun Ünal,³ İshak Tekin⁴

¹ Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Zonguldak

² Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Aile Hekimliği AD, Zonguldak

³ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Tekirdağ

⁴ Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmunoloji AD, Zonguldak

ÖZET

Amaç: Nöroloji pratiğinde antinükleer antikor (ANA) tetkiki nörolojik semptomlarla seyreden otoimmün bir hastalığın tanısının konulmasında yardımcı olmaktadır. ANA Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Sjögren hastalığı, romatoid artrit gibi nörolojik semptomlara neden olabilecek bağ dokusu hastalıklarında pozitif olabileceği gibi, Multiple Skleroz (MS), Myastenia Gravis gibi patogenezinde otoimmünitenin sorumlu olduğu nörolojik hastalıklarda ya da ilaç kullanımı, yaş gibi faktörlerden etkilenerek de pozitif olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı ANA incelemesinin pozitif olabileceği nörolojik durumları araştırmak ve bu tetkikin tarama testi olarak etkinliğini incelemektir.

Materyal ve Metod: Nöroloji polikliniğinde ANA is-

tenen ve sonucu pozitif olarak gelen 309 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelenmiştir. Bu olguların ön tanıları ve elde edilen ANA paternleri belirlenmiştir.

Bulgular: ANA en çok demyelinizan hastalık düşünülen grupta pozitif bulunmuştur. Ancak ANA testi demyelinizan hastalık grubu dışında çok farklı ve geniş bir nörolojik hastalık grubunda da pozitif olarak bulunmuştur.

Sonuç: Bu sonuç ANA pozitifliğinin nörolojik hastalıklarda klinik ve diğer laboratuvar bulgular ile beraber değerlendirildiğinde faydalı olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Antinükleer antikor, demyelinizan hastalık, otoimmünite Nobel Med 2013; 9(2): 74-78

THE IMPORTANCE OF EXAMINING ANTINUCLEAR ANTIBODY (ANA) IN NEUROLOGICAL DISEASES

ABSTRACT

Objective: In neurological clinical practice screening test for ANA (Anti-nuclear antibody) is helpful in the diagnosis of autoimmune diseases which have neurological involvement. ANA investigation tests might be positive both in connective tissue disorders with neurological symptoms, such as Systemic Lupus Erythematosus, Sjogren's disease, Rheumatoid Arthritis and also in neurological diseases in the which autoimmune system is responsible such as Multiple Sclerosis (MS) and Myastenia Gravis. In addition drug usage and older age are the factors which might cause positive results in ANA screening tests. In this study we aimed to investigate the neurological diseases which are associated with positive ANA tests and to understand the efficiency of this screening test in neurological practice.

Material and Method: The patients who were followed up in neurology outpatient clinic with positive ANA test were investigated. The medical records of 309 patients with positive ANA results were evaluated. The most common neurological diseases with positive ANA and ANA patterns were determined.

Results: The patients who were thought to be demyelinating disease had the highest number of positive ANA results. However, positive ANA results were also found with different and non specific neurological symptoms.

Conclusion: As a result of the diagnosis of neurological diseases, positive ANA results might be beneficial in patients with supportive medical history and laboratory findings.

Key Words: Antinuclear-antibody, demyelinating disease, autoimmunity Nobel Med 2013; 9(2): 74-78

GİRİŞ

Antinükleer antikor (ANA) hücrenin nükleer ve sitoplazmik yapılarına karşı gelişmiş antikörlere verilen genel bir isimdir. Romatolojik ve romatolojik olmayan otoimmün bir hastalığı düşündüren durumlarda tarama testi olarak kullanılmaktadır. Antijen kaynağı olarak Hep-2 olarak adlandırılan insan epitelium tümör hücre soyları kullanılır.¹ Spesifik hücre paternleri DNA, nükleoprotein, histon, nükleer ribonükleoprotein ve diğer nükleer yapılarıdır. Günümüzde en sık kullanılan ölçme metodu floresan mikroskopisidir.² Son zamanlarda ELISA yöntemi ile de ölçümler yapılmaktadır.³ Genel olarak 1:160 titre ve üzeri anlamlı pozitif olarak kabul edilir. Daha düşük titrelerdeki ANA pozitifliği ileri yaşlarda ve bazı sağlıklı bireylerde görülebilir.^{4,5} Sağlıklı bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada çalışma grubunun üçte birinde ANA 1/40 titrede, %15 olguda 1/160 ve %3,3 olguda 1/320 pozitif olarak bulunmuştur.⁶ Nörolojik hastalıklar birçok farklı klinik bulgularla ortaya çıkan, santral ve periferik sinir sisteminin etkilendiği ve etiyolojilerinde pek çok farklı durumun yer aldığı hastalıklardır. Bu etiyolojik nedenler arasında otoimmün hastalıklar önemli yere sahiptir. Multiple skleroz başta olmak üzere, miyastenia gravis, santral sinir sistemi vaskülitleri gibi birçok hastalığın patogenezinde otoimmün mekanizmalar yatarken, spesifik romatolojik ve romatolojik olmayan otoimmün hastalıkların seyri sırasında ya da başlangıç bulgusu olarak nörolojik tabloları görebiliriz. Hem hastalıkların ayırıcı tanısı hem birlikteliklerin saptanması amacı ile nöroloji kliniklerinde ANA başta olmak üzere birçok marker değerlendirilmektedir. Yaygın olarak bilinmesi ve değerlendirilmesine rağmen, literatürde nörolojik hastalıklarda ANA varlığı ile ilişkili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışmada, nöroloji kliniğine başvuran ve ANA pozitifliği saptanan hastaların demografik özellikleri ile ANA patern tipleri, oranları ve nörolojik tanıların retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

Çalışmada 2002-2011 tarihleri arasında hastanemiz nöroloji polikliniğine başvuran ve IFA tekniği ile ANA düzeyleri çalışılan ve pozitif saptanan 309 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Hastanesi Etik kurulundan onay alındı. Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, nörolojik tanıları, ANA paternleri (granüler, homojen, nükleolar, sentriol, sitoplazmik, golgi, midbody, spindle, Jo, Lamin, Scl-70, tropomyozin, fibrilamin ve aktin) ve oranları kayıt edildi. ANA 1/160 ve üstü değerler pozitif olarak kabul edildi.

İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirme SPSS 18.0 (SPSS, Inc., Chicago,

Hastalık	n	%
Demyelinizan hastalıklar	77	24,9
Baş ağrısı-baş dönmesi	71	23,0
İnme	57	18,4
Sınıflandırılmayanlar	36	11,7
PNP (Polinöropatiler)	22	7,1
Vaskülitler	15	4,9
Miyopati	13	4,2
Epilepsi	8	2,6
Enfeksiyon (SSS)	4	1,3
Hareket bozukluğu	3	1,0
Nörodegeneratif hastalık	3	1,0
Toplam	309	100

PNP; Polinöropati, SSS; Santral sinir sistemi enfeksiyonu

ANA paterni	n	%
Granüler	123	39,8
Homojen	74	23,9
Nükleolar	58	18,8
Sitoplazmik	17	5,5
Sentriol	10	3,2
Midbody	9	2,9
Golgi	7	2,3
Spindle	3	1,0
Tropomyozin	2	0,6
Jo	2	0,6
Lamin	1	0,3
Scl-70	1	0,3
Fibrilamin	1	0,3
Aktin	1	0,3
Toplam	309	100

IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar ve değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile incelendi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Değerlendirmeye alınan ve ANA pozitif olan 309 hastanın 111'i (%35,9) erkek, 198'i (%64,1) kadın, yaş ortalamaları 42,50±14,66 (min:18, max:84) olarak saptandı. Antinükleer antikor pozitif olan hastaların nörolojik hastalık dağılımı Tablo 1'de özetlenmiştir. Buna göre ANA pozitifliği en sık demyelinizan hastalık ayırıcı tanısı yapılan grupta görülmüştür.

ANA paternlerinin dağılımı değerlendirildiğinde, tüm→

Tablo 3: Yaş gruplarına göre ANA paternlerinin dağılımı

YAŞ	Granüler	Homojen	Nükleolar	Sentriol	Sitoplazmik	Diğer	Toplam n (%)
18-34	39	27	20	3	2	11	102 (%33)
35-49	53	30	21	4	7	6	121 (%39,2)
50-64	21	11	11	2	7	9	61 (%19,7)
65 üstü	10	6	6	1	1	1	25 (%8,1)
Toplam n (%)	123 (%39,8)	74 (%23,9)	58 (%18,8)	10 (%3,2)	17 (%5,5)	27 (%8,7)	309 (%100)

Tablo 4: Cinsiyetlere göre ANA paternlerinin dağılımı

	Granüler n (%)	Homojen n (%)	Nükleolar n (%)	Sentriol n (%)	Sitoplazmik n (%)	Diğer n (%)	Toplam n (%)
Erkek	48 (%43,2)	15 (%13,5)	28 (%25,2)	6 (%5,4)	5 (%4,5)	9 (%8,1)	111 (%100)
Kadın	75 (%37,9)	59 (%29,8)	30 (%15,2)	4 (%2)	12 (%6,1)	18 (%9,1)	198 (%100)
Toplam	123 (%39,8)	74 (%23,9)	58 (%18,8)	10 (%3,2)	17 (%5,5)	27 (%8,7)	309 (%100)

tanı gruplarında %39,8 ile en yüksek oranda granüler paternin olduğu saptandı bunu %23,9 ile homojen patern takip etmiştir. ANA paternlerinin dağılımı Tablo 2'de belirtilmiştir.

Hastalar 18-34, 35-49, 50-64 ve 65 üstü olacak şekilde dört yaş grubuna ayrıldı. Antinükleer antikor pozitif tespit edilen hastaların yaş gruplarına göre en sık görülen ilk 5 ANA patern dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir. Yaş bakımından ANA paternleri arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,466$).

En sık görülen ilk 5 ANA paterni ile cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde, cinsiyetler bakımından ANA kategorileri arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0,008$) (Tablo 4). Bu fark homojen gruptan kaynaklanmaktaydı. Diğer bir deyişle, ANA paterninin homojen olduğu grupta kadın sayısı erkeklerden anlamlı düzeyde fazla idi.

Nörolojik hastalıklardaki ANA paternlerinin dağılımına bakıldığında, tüm tanı gruplarında en yaygın görülen granüler patern idi (Tablo 5). ANA pozitif olarak bulunan dört nörolojik ön tanı grubundaki ANA paternleri ve bunların klinik tanı ile olan ilişkisi araştırıldığında, bu dört grup arasında ANA paterni açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001$).

TARTIŞMA

Nöroloji pratiğinde, farklı belirti ve bulgularla başvuran hastalarda ayırıcı tanıda ilişkili olabilecek otoimmün hastalıkların değerlendirilmesi önemlidir. Bu hastalıkların çeşitliği göz önüne alındığında, birçok marker ve test klinik pratikte kullanılmaktadır. Bu nedenle birçok otoimmün hastalığın tanısında ANA testi yaygın kullanımı ile ilk sırada yer alır ve belli titrenin üzerinde pozitif olması anlamlıdır. ANA SLE hastalarının %95-100'de, ilaca bağlı lupus gelişen hastaların ve mikst bağ dokusu hastalıklarının %100'ünde, Sjögren sendromu olan hastaların %80'inde ve romatoid artriti olan hastaların %40-60'ında pozitif olarak bulunmaktadır.⁷ Bu hastalıkların birçoğunda nörolojik komplikasyonlar oluşabileceği göz önüne alındığında bu tetkikin nöroloji pratiğindeki önemi ortaya çıkmaktadır.

Nöroloji kliniklerinde, ANA tetkiki, demiyelinizan hastalık ayırıcı tanısında, polinöropati ve bazı myopatilerde etyolojiyi ortaya çıkarmak amacı ile, genç yaş serebrovasküler olgularda etyolojiyi araştırmak amacı ile sıklıkla istenmektedir. Ancak ANA testinin, sağlıklı bireylerde de pozitif olabilmesi, yaşla pozitif saptanma olasılığının artması, farklı durumlarda pozitifliği (kansere, sitotoksik ilaç kullanımı gibi), farklı patern özellikleri ve titrelerdeki farklılıklar nedeni ile klinik uygulamada zaman zaman kafa karışıklığına neden olmaktadır.

Literatüre bakıldığında nörolojik hastalık grubu içinde Multiple Skleroz (MS), ANA testinin değerlendirildiği hastalık gruplarının başında yer almaktadır. Tourbah ve arkadaşlarının 161 MS hastası ile yaptıkları çalışmada hastaların %26'sında ANA, %6,2'sinde ise antifosfolipid antikorları pozitif saptanmıştır.⁸ Başka bir çalışmada ise MS hastalarında ANA pozitifliği %22,5 oranında bulunmuş ve yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalık durumu ile ANA pozitifliği arasında ilişki saptanmamıştır.⁹ Solomon ve ark.'nın derlemesinde ise MS hastalarının %25'inde ANA pozitifliği olduğu ve yeterli veri olmamakla birlikte özellikle MS ile SLE ayırıcı tanısında önem taşıdığı belirtilmiştir.⁵ Başka bir çalışmada, 150 relapsing remitting MS hastasının %26,7'sinde, primer progresif MS'li 23 hastasının %30,4'ünde ANA pozitifliği saptanmış ve bu hastalarda klinik olarak başka bir otoimmün hastalık saptanmamıştır.¹⁰ ANA testinin de dahil olduğu, otoimmün anormallliği olan ve olmayan MS hastalarının karşılaştırıldığı takip çalışmasında, her iki grup arasında hastalık özellikleri açısından (hastalık başlangıç yaşı, semptomları, hastalık durumu gibi) fark saptanmamıştır.⁸

Çalışmamızda en fazla demiyelinizan hastalık ayırıcı tanısı yapılan grupta grubunda ANA testini pozitif saptadık. Bu durum hastalık grubu içinde demiyelinizan hastalıkların ayırıcı tanısında daha fazla ANA test istemi ile ilişkili olabilir. MS hastalarında ANA testi, vaskülitlerin ayırıcı tanısında sıklıkla istenmektedir. Ancak MS hastalığının kendisinde de ANA testinin pozitif saptanması ayırıcı tanıda tek başına yardımcı olmamakta, öykü, fizik muayene ve diğer laboratuvar

bulguları gözden geçirilerek bu pozitifliğin yorumlanması önem taşımaktadır.¹¹ ANA tetkikinin pozitif olması durumunda, Anti-Ds DNA ve anti-ENA adı verilen ekstrakte edilebilir nükleer antijenlere karşı gelişen antikörlerin değerlendirilmesi gerekmektedir.²

Çalışmamızda ANA paternleri açısından baktığımızda tüm hastalık gruplarında granüler patern en yaygın saptanan paterndir. ANA paternlerinin subgruplarının farklı hastalıklarla ilişkisi olabilir. Örneğin nükleolar patern sıklıkla skleroderma ve polimiyozit ile ilişkili olurken, rim patern SLE ile, diffuz homojen patern romatoid artrit, SLE ve ilaç ilişkili lupus ile, sitoplazmik paterndeki otoantikörlerden anti-Ro (SSA), ribozomal P, SRP ve tRNA sentetaz ve antimitokondiyal antikörlerin çoğu polimiyozit ile ilişkilidir.^{11,12} ANA incelemesinin en çok pozitif olduğu dört nörolojik hastalık grubunda ANA paternleri ile tanı grupları arasında ilişki araştırdığımızda bu dört grupta ANA paternlerinin anlamlı olarak farklı olduğu tespit edilmiş ve bu farkın diğer diye sınıfladığımız nadir görülen ANA paternlerinden kaynaklandığı izlenmiştir. Bu grubun özellikle demyelinizan hastalık ön tanısı ile incelenen grupta daha çok pozitif olduğu görülmüştür. Demyelinizan hastalık ayırıcı tanısı yapılan grupta otoimmün bağ dokusu hastalıklarının da ayırıcı tanısı yapıldığı düşünüldüğünde, nadir görülen ANA paternlerinin pozitif olduğu hastaların daha dikkatli araştırılması gerektiği düşünülmüştür.

İnflamatuvar kas hastalıklarına ait belirti ve bulguları olan ANA pozitif hastalarda, polimiyozit ve dermatomyozite ait düşük oranda kanıt olması nedeni ile bu hastalıkların tanısında çok faydalı olmadığı belirtilmektedir.⁵ Demyelinizan ve inflamatuvar kas hastalıklarının dışında farklı nörolojik hastalıklarda da ANA testi değerlendirilmektedir. Örneğin, Peltola ve ark.'nın epilepsi hastalarında yaptığı çalışmada, anti-fosfolipid ve ANA düzeylerini yüksek oranda pozitif saptanmış ve bu artmış antikör prevalansının anti-epileptik ilaçlardan çok epilepsi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu durum immün disregülasyon ile epilepsi ilişkisine işaret edebilir.¹³

Santral sinir sistemi vaskülit tablosu ile ilişkili olabilecek otoimmün hastalıkların (SLE, Sjogren sendromu, sistemik skleroz, vs.) dışında otoimmün hepatit, idiyomatik trombositopenik purpura, otoimmün tiroid hastalığı, romatoid artrit ve fibromiyalji gibi birçok hastalıkta da ANA'nın pozitif saptanabileceği belirtilmektedir.¹²

Hastalıkların dışında sağlıklı bireylerde de ANA pozitif olabilir. Sağlıklı bireylerde 1/40 ANA pozitifliğinin %25-30, %10-15'inde 1/80, %5'inde ise 1/160 ve üstünde pozitif olduğu belirtilmektedir.⁵ ANA pozitifliği ayrıca enfeksiyonlarda, kadın cinsiyette, ileri yaş ve bazı ilaç kullanımı ile ilişkili olabilir.¹⁴ Tan ve arkadaş-

Tablo 5: En sık ANA pozitif olan dört Nörolojik tanı grubunda farklı ANA paternlerinin görülme sıklığı

ANA PATER Nİ	Demyelinizan n (%)	BA+BD n (%)	İNME+VASKÜLİT n (%)	PNP n (%)
Granüler	28 (%36,4)	27 (%38,0)	31 (%43,1)	12(%54,5)
Homojen	16 (%20,8)	21 (%29,6)	14 (%19,4)	3 (%13,6)
Sentriol	4 (%5,2)	4 (%5,6)	-	1 (%4,5)
Nükleolar	12 (%15,6)	17 (23,9)	13 (%18,1)	5 (%22,7)
Sitoplazmik	3 (%3,9)	2 (%2,8)	7 (%9,7)	-
Diğer*	14 (%18,2)	-	7 (%9,7)	1 (%4,5)

BA+BD:Baş ağrısı ve baş dönmesi, PNP: polinöropati *Diğer başlığı altında midbody, golgi, spindle, tropomyozin, jo, lamin, SCI-70, fibrilamin ve aktin paternleri yer almaktadır.

larının yaptığı çalışmada sağlıklı toplumda 1/40 dilüe edilmiş serumda ANA %31,7 oranında pozitif bulunmuştur. Bu nedenle tanının sadece ANA pozitifliği ile konulmadığı, titremetrik inceleme ile yüksek titrelerde (>160) pozitif saptanmasının klinik açıdan gerektiği belirtilmektedir.¹⁵ ANA testinin normal bireylerde pozitif olmasının yanı sıra daha az oranda otoimmün hastalığın varlığında negatif olabileceğini akıld tutmak gerekir. Örneğin SLE tanısında büyük öneme sahip ANA, %1 oranda negatif saptanabilir. Özellikle beklenmeyen durumlarda saptanan ANA pozitifliğinde, testin ve hastanın öykü, klinik bulgularının tekrar gözden geçirilmesi gerektiği belirtilmektedir.¹⁶

Birçok sistemik otoimmün hastalık tanısında yaygın olarak kullanılan ANA testinin değerlendirilmesi, negatif ya da pozitif sonuca göre bir sonraki basamakta neler yapılması gerektiğine dair veriler kılavuzlarda belirtilmektedir. Bu kılavuzlarda özellikle diğer branştaki klinisyenlerin bu sonuçları yorumlamada dikkatli olmaları gerektiği, maliyeti yüksek tetkiklerden önce basit ve ayrıntılı öykü, muayenenin yorumlanmasının uygun olacağı vurgulanmaktadır. Başka önemli bir noktada laboratuvarlarda ANA testinin inceleme yöntemini seçerken (ELİSA, IIF) yöntemin spesifite ve sensitivitesi ile maliyetinin dikkate alınması gerektiğine işaret edilmektedir.^{17,18} En sensitif yöntemin Hep2 hücrelerinin kullanıldığı IIF yönteminin olduğu belirtilmektedir.¹⁸

Çalışmamızın kısıtlılıkları, hasta verilerinin geriye dönük taranması nedeni ile sistemik hastalık ve ilaç kullanım öykülerinin yeteri kadar detaylı incelenememesidir. ANA pozitif olan hastalarda bu sonucun klinik tanı ile ilişkisinin yeteri kadar detaylı incelenmemesi de elde edilen sonuçların verifikasyonu açısından bir eksiklik oluşturmaktadır.

Ayrıca ANA pozitif olan hastaların etiyolojisine baktığımızda %11,6'luk orana sahip olan sınıflandırılmayan adı altında bir grup bulunmaktadır ve bu grupta yer alan hastalar herhangi bir şekilde ANA incelemesinin gerekli olmayacağı farklı hasta gruplarını içermektedir ki bu da ANA testinin belli bir algoritmden bağımsız olarak istenmiş olması ile açıklanabilir. →

SONUÇ

Sonuç olarak, nöroloji pratiğinde demiyelinizan hastalık ön tanısı başta olmak üzere birçok otoimmün ilişkili hastalık tanısı ya da birlikteliklerini değerlendirmek amacı ile istenen ANA testinin değerlendirilmesi sırasında, normal popülasyonda ve primer nörolojik hastalığın kendisi ile ilişkili olarak da bu tetkikin pozitif olabileceği akılda bulundurulmalıdır. ANA pozitifliği

saptanan her hastada otoimmün bir hastalık düşünmeden önce, hastanın yaşı, cinsiyeti, enfeksiyon varlığı, kanser öyküsü, ilaç kullanımının da gözden geçirilmesi önemli olabilir. Hastalardan gerek olmadıkça bu incelemelerin istenmemesi, tek başına ANA sonucuna göre bir hastalık tanısı koydurmadığı, yüksek titrede ve özellikle belli paternlerin pozitifliği durumunda klinik öykü ve muayene bulguları göz önüne alınarak bu tetkikin yorumlanması uygun olacaktır.

i	İLETİŞİM İÇİN: Banu Özen Barut Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji AD, Esenler Köyü, Koşlu, Zonguldak banuozenbarut@gmail.com
✓	GÖNDERDİĞİ TARİH: 05 / 03 / 2012 • KABUL TARİHİ: 21 / 09 / 2012

KAYNAKLAR

1. Reichlin M. Diagnosis criteria and serology. In: Clinical Management of Systemic Lupus Erythematosus. Schur, PH (Ed), Grune and Stratton, New York 1983: 49.
2. Phan TG, Wong RCW, Adelstein S. Autoantibodies to Extractable Nuclear Antigens: Making Detection and Interpretation More Meaningful. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology 2002; 9: 1-7.
3. Reichlin M, Arnett FC Jr. Multiplicity of antibodies in myositis sera. Arthritis Rheum 1984; 27: 1150.
4. Rosenberg AM. Clinical associations of antinuclear antibodies in juvenile rheumatoid arthritis. Clin Immunol Immunopathol 1988; 49: 19.
5. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. Arthritis Rheum 2002; 47: 434.
6. Volkman ER, Taylor M, Ben-Artzi A. Using the Antinuclear Antibody Test to Diagnose Rheumatic Diseases: When Does a Positive Test Warrant Further Investigation? South Med J 2012; 105: 100-104.
7. Michielsen B, Walravens M, Vermeylen J, Carton H. Diagnostic significance of antinuclear antibodies in neurological patients. Acta Neurol Scand 1991; 84: 102-106.
8. Tourbah A, Clapin A, Gout O, et al. Systemic Autoimmune Features and Multiple Sclerosis. A 5-Year Follow-up Study. Arch Neurol 1998; 55: 517-521.
9. Collard RC, Koehler RPM, Mattson DH. Frequency and significance of antinuclear antibodies in multiple sclerosis. Neurology 1997; 49: 857-861.
10. Barnd S, Goodman AD, Mattson DH. Frequency of anti-nuclear antibodies in multiple sclerosis. Neurology 1995; 45: 384-385.
11. Sheldon J. Laboratory testing in autoimmune rheumatic diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004; 18: 249-269.
12. Wanchu A. Antinuclear antibodies: clinical applications. J Postgrad 2000; 46: 144-148.
13. Peltola JT, Haapala A, Isojärvi JJ, et al. Antiphospholipid and antinuclear antibodies in patients with epilepsy or new-onset seizure disorders. Am J Med 2000; 109: 712-717.
14. Yılmaz Ö, Karaman M, Ergon MC, Bahar İH, Yuluğ N. Konnektif Doku Hastalıklarının Tanısında Antinükleer (ANA) ve Anti-Double Stranded DNA (Anti-dsDNA) Antikollarının Önemi. T Parazit Derg 2005; 29: 287-290.
15. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in healthy individuals. Arthritis Rheum 1997; 40: 1601-1611.
16. Bagnasco M, Grassia L, Pesce G. The management of the patient with unexpected autoantibody positivity. Autoimmunity Reviews 2007; 6: 347-353.
17. Wiik AS, Gordon TP, Kavanaugh AF, et al. Cutting Edge Diagnostics in Rheumatology: The Role of Patients, Clinicians, and Laboratory Scientists in Optimizing the Use of Autoimmune Serology. Arthritis Rheum 2004; 51: 291-298.
18. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. Review. Arthritis Res Ther 2003; 5: 80-93.