

İnflamatuvar barsak hastalıklarında anti-nötrofilik sitoplazmik antikörün özellikleri

The characteristics of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease

Dr. Ahmet TEZEL¹, Dr. Ülkü DAĞLI¹, Dr. Hülya (Över) HAMZAOĞLU¹, Dr. Klara DALVA², Dr. Çağlar BAYSAL¹, Dr. Azmi SERİN¹, Dr. Aysel ÜLKER¹

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği¹, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı., Hematoloji Kliniği², Ankara

ÖZET: Çalışmamıza alınan 46 ülseratif kolit (ÜK) hastasının 29'unda (%63), 13 Crohn hastasının 3'ünde (%23) antinötrofilik sitoplazmik antikör (ANCA) pozitifliği saptanırken, kontrol grubundaki 15 hastanın hiçbirinde ANCA varlığı saptanmadı. Kontrol grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı ölçüde fark vardı ($p < 0.0001$). Aktif ÜK ile aktif Crohn hastalığı (CH) arasında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.49$). ÜK hastalarındaki 29 ANCA'nın 22'si p-ANCA (%75), 7'si c-ANCA (%25) tipi boyanma özelliğindedi. CH'daki ANCA boyanma paterni pozitif 3 vakada da p-ANCA tipindeydi. ÜK aktivitesi, lokalizasyonu, hastalığın süresi ve tedavi şeması ile p-ANCA pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki yoktu. (Sırasıyla $p = 0.06$, $p = 0.36$, $p = 0.59$, $p = 0.84$). Yirmiiki p-ANCA pozitifliğinin 1'inde (%4) miyeloperoksidaz'a yönelik anti MPO antikoru saptandı. p-ANCA; ÜK aktivitesi, lokalizasyonu, hastalığın süresi ile ilişkisi olmayan ama tanıda yardımcı olabilecek bir markerdir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar barsak hastalığı, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, ANCA

ÜLSERATİF kolit ve Crohn hastalığını, İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) olarak aynı başlık altında toplamak mümkün olmasına rağmen, etyopatogeneze yönelik çalışmalardan elde edilen veriler; ÜK ve CH'nın morfolojik özelliklerinin örtüştüğü, heterojen hastalık grupları olduğunu düşündürmektedir (1).

İBH'nın nedenleri hala karanlıkta kalmasına rağmen, immünolojik, genetik ve çevresel faktörlerin kompleks ilişkileri söz konusudur (2-4). Bir çok çalışmada; daha önce vaskülitlerde saptanan nötrofillere yönelik bir otoantikörün varlığı İBH'da da gösterilmiştir (1-5). Antinötrofilik sitoplazmik antikör (ANCA), ÜK ve bağılantılı sklerozan kolanjitte önemli oranda, CH da ise daha düşük oranda saptanmıştır. Bu bulgu en azından ÜK etyopatogenezinde otoimmünitenin varlığını düşündürmektedir (5).

SUMMARY: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) were found positive in 29 of 46 (63%) ulcerative colitis (UC) patients and in 3 of 13 (13%) Crohn's Disease (CD) patients whereas none of the controls were found ANCA positive. The differences were statistical positive in both groups when compared with control group ($p < 0.0001$). Among 29 ANCA positive UC patients 22 (75%) patients had positive p-ANCA and 7 (25%) had positive c-ANCA. All three of ANCA positive CD patients showed p-ANCA pattern. No correlation were found between activity, localisation, duration and the management of UC and ANCA positivity ($p = 0.06$, $p = 0.36$, $p = 0.59$, $p = 0.84$ respectively). One of the p-ANCA positive UC patients had anti MPO antibody against myeloperoxidase.

Key Words: Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, ANCA

Çalışmamızda; izlediğimiz İBH olgularında, ANCA pozitifliği ve ANCA tiplerinin belirlenmesi, ANCA pozitifliği ile hastalık aktivitesi, hastalığın lokalizasyonu, tedavi biçimi ve hastalığın süresi ile ANCA pozitifliği arasındaki ilişkiyi, ANCA (+) ÜK hastalarında başta primer sklerozan kolanjit (PSK) olmak üzere hepatobiliyer komplikasyonların ilişkisini, İBH olgularımızda cerrahi girişim uygulananlarda ANCA pozitifliğini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kasım 1994 - Temmuz 1995 tarihleri arasında Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji servisinde yatan ve İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Polikliniğinde izlenen 46 Ülseratif Kolit, 13 Crohn hastası ve 15 gönüllü sağlıklı kan verici çalışmaya alındı.

Tüm hastalarda tanı klinik, endoskopik, radyolojik ve histolojik olarak doğrulanmıştı. Gaitanın mikroskopik incelenmesi ve gaita kültürü yapılarak aktivasyona yol açabilecek infeksiyon ya da infestasyon ajanı saptanan hastalar çalışma dışı tutuldular. Ayrıntılı öykü alınarak; hastalık süre-

Tablo 1. ÜK olgularımızın genel özellikleri

	Aktif ÜK (n=27)	Remisyon ÜK (n=19)
Yaş (yıl)	40.8	47.3
(dağılım)	19-72	20-59
Cinsiyet (K/E)	16/11	12/7
Hastalık süresi (ay)	45.8	33.2
(dağılım)	2-324	2-120
Lokalizasyon		
distal	6	5
sol tip	10	2
ekstensif kolit	2	4
pankolit	7	7
bilinmeyen	2	1
EAI*	7.72	2.21
KA		
ağır	6	-
orta	12	-
hafif	11	-
Tedavi protokolü		
tedavisiz	-	5
5-ASA/SZP	15	13
steroid ± 5-ASA/SZP	12	1

*p<0.05. EAI: endoskopik aktivite indeksi KA: klinik aktivite

si, günlük defekasyon sayısı, kıvamı, kan ve mukus varlığı, ateş, karın ağrısı gibi hastanın gözlemleri, uygulanmakta olan tedavi şeması kaydedildi.

Çalışmaya alınan ÜK'li hastalar Truelove ve Witts kriterlerine göre klinik (6), rektoskopik veya kolonoskopik bulgulara göre Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi (EAI) (7) kullanılarak aktif ve remisyon gruplarına ayrıldı. Crohn hastaları değerlendirilirken Harvey basit klinik indeksi kullanıldı (8).

ANCA saptama yöntemleri

ANCA ve ANCA subtiplerini tayin için; Ethanol fixed ANCA slides PS 016 (The Binding Site Limited, England) ve formalin fixed ANCA slides PS 017 (The Binding Site Limited, England) kitleri kullanıldı.

Serum örneklerinde önce indirekt immunfloresan (İİF) yöntemle ANCA taraması yapıldı. Pozitif boyanan hücreler yeşil floresans verdiler. Sitoplazmik ANCA (c-ANCA)'da boyanma biçimi sitoplazmaya yayılan diffüz granüler bir görünüm iken, perinükleer ANCA (p-ANCA)'da daha çok nükleer bölgede yoğunlaşan bir boyanma şekli görülmekteydi. Formalin ile fikse nötrofiller ile çalışılırken

Tablo 2. Crohn olgularımızın genel özellikleri

	Aktif CH (n=8)	Remisyon CH (n=5)
Yaş (yıl)	31.4	31
(dağılım)	23-37	26-40
Cinsiyet (K/E)	6/2	3/2
Hastalık süresi (ay)	54.4	55.2
(dağılım)	9-120	12-84
Lokalizasyon		
ileitis	1	1
ileokolitis	3	2
granüloamatöz kolitis	4	1
bilinmeyen	-	1
Tedavi protokolü		
tedavisiz	-	1
5-ASA/SZP	-	-
steroid±5-ASA/SZP	8	4

pozitif ve negatif kontroller yanında ANA pozitif kontrol de konularak olası bir ANA pozitifliğinin gözden kaçırılmaması amaçlandı.

p-ANCA pozitif olgularda hedef antijen olarak miyeloperoksidaz (MPO)'a yönelik antikorlar (anti-MPO) araştırıldı. Bu amaçla ELISA yönteminden yararlanıldı. 10 EU'nin altı (ELISA ünitesi) negatif, 15 EU'nin üzeri pozitif, 10-15 EU ise sınır vakalar olarak kabul edildiler.

İstatistiksel Yöntem

Gruplar arasında homojenliğin analizinde ki-kare testi kullanıldı. p değeri 0.05'in altındaki sonuçlar anlamlı olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Genel Özellikler

Çalışmaya alınan 46 ÜK'li hastanın 28'i kadın, 18'i erkek olup ortalama yaş 40.4 yıldır (dağılım 19-72 yıl). Olgularımızın 27'si aktif, 19'u remisyonunda olarak değerlendirildi. ÜK olgularımıza ait genel özellikler tablo 1'de özetlenmiştir.

Çalışmaya alınan 13 Crohn olgumuzun; 9'u kadın, 4'ü erkek olup, ortalama yaş 31.2 yıldır (dağılım 23-40 yıl). Harvey klinik indeksine göre 8'i aktif, 5'i remisyonunda bulundu. Crohn olgularımızla ilgili genel özellikler tablo 2'de özetlenmiştir.

Çalışmamıza 15 sağlıklı gönüllü kan vericisi kontrol grubu olarak alındı. Kontrol grubunun ortalama yaşı 38 yıl (dağılım 21-58 yıl) olup; 3'ü kadın,

12'si erkekti. Bu grupta sadece ANCA ve ANCA subtipleri araştırıldı

Olgularımız ve ANCA pozitifliği

Total ANCA ve p-ANCA pozitifliği açısından incelendiğinde; ÜK gurubunda 46 hastanın 29'unda (%63), CH gurubunda 13 hastanın 3'ünde (%23) ANCA pozitif olarak saptandı. Kontrol gurubunda ise 15 hastanın hiçbirinde ANCA saptanamadı (%0). Kontrol gurubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fark vardı ($p<0.0001$).

46 ÜK olgumuzun 29'unda ANCA pozitif bulundu (%63). 29 pozitif ANCA'nın 22'si p-ANCA (%75), 7'si c-ANCA (%25) tipindeydi. Aktif ÜK'li 27 hastanın 16'sında (%59) ve remisyonda bulunan 19 hastanın 6'sında (%31) p-ANCA pozitif bulundu. Gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.06$). Saptanan 7 c-ANCA'nın 3'ü aktif, 4'ü ise remisyon gurubunda idi.

ÜK lokalizasyonu ile p-ANCA pozitifliği arasındaki ilişki araştırıldı; 11 distal kolitli hastanın 5'inde, 12 sol tip kolitli hastanın 9'unda, 6 ekstensif tip hastanın 2'sinde, 14 pankolit'li hastanın 4'ünde, 3 lokalizasyonu belli olmayan hastanın 2'sinde p-ANCA pozitif bulunmuştu ve gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.36$).

ÜK olgularımıza uygulanan tedavi protokolü ile p-ANCA pozitifliği arasındaki ilişki araştırıldı; 5-ASA/SZP tedavisi uygulanan 28 hastanın 15'inde, steroid ve/veya 5-ASA/SZP kombinasyonu uygulanan 13 olgunun 5'inde, tedavisiz 5 olgunun 2'sinde p-ANCA pozitif bulundu. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0.84$).

ÜK'te hastalığın yaşı (ay) ile p-ANCA pozitifliği arasındaki ilişki araştırıldı; 0-24 aylık 22 olgunun 12'sinde, 24-48 aylık 10 olgunun 4'ünde, 48-72 aylık 7 olgunun 2'sinde, 72-96 aylık bir olguda, 96,120 aylık 6 olgunun 3'ünde p-ANCA pozitif bulundu. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ($p=0.59$).

Çalışmamıza 3'ü toksik megakolon ya da perforasyon, biri tedaviye dirençli kronik kontinü, biri de high grade displazi nedeniyle total kolektomi yapılan 5 hasta da alındı. Bu 5 hastanın ikisinde p-ANCA pozitif bulundu. Ancak bu hastaların operasyon öncesi p-ANCA pozitifliği ve titresi bilinmiyordu.

Çalışmamızda, tüm viral belirleyicilerin, ANA, AMA, SMA gibi otoantikorlarının negatif olduğu

ve sürekli iki katını aşan alkalen fosfataz (AP) ve GGT yüksekliği ve safra yollarına ait spesifik ERCP bulgularının olduğu vakalar primer sklerozan kolanjit olarak kabul edildi (9). Bu özellikleri taşıyan bir hastamız mevcuttu ve bu hastada p-ANCA pozitif olarak bulundu.

Çalışmamızda pozitif p-ANCA serum örnekleri ELİSA yöntemi ile miyeloperoksidaza karşı olup olmadığı araştırıldı. Yirmiiki pozitif p-ANCA'lı ÜK olgusunun 1'inde (%4) miyeloperoksidaz'a (MPO) karşı oluşmuş p-ANCA saptandı, bu hastada anti MPO titresi 26 EU idi, 3 hastada ise (%13) anti MPO titresi sınır değer olan 10-15 EU arasında idi. Üç pozitif Crohn hastasının hiçbirinde anti-MPO saptanamadı.

Crohn hastalarımızı gözden geçirdiğimizde; toplam 13 hastanın 3'ünde ANCA (%23) pozitif bulundu. Bu üç örneğin hepsi p-ANCA tipindeydi. Dokuz aktif Crohn hastasının 2'sinde ve 4 remisyondaki hastanın 1'inde p-ANCA pozitif bulundu. Bu 3 vaka ileokolit lokalizasyonlu olarak belirlendi. Fakat vaka sayımız yetersiz olduğu için; CH'da aktivite, tedavi protokolleri, lokalizasyon ile p-ANCA pozitifliği arasındaki ilişkiyi ortaya çıkara-cak istatistiksel değerlendirilme yapılamadı.

Ancak aktif ÜK ve aktif Crohn hastalarındaki p-ANCA pozitifliği arasındaki ilişki incelendi ve istatistiksel olarak bir fark saptanamadı ($p=0.49$).

TARTIŞMA

İBH'nda iki hipotez temeldeki immünolojik bozukluğu açıklamaya çalışmaktadır. Bunlardan ilki hücrel immünite bozukluğu, ikincisi otoimmünitedir (10). İBH'da hücrel immünite disfonksiyonu nedeniyle mukozal immün sistemin aktivasyonunu gösteren bulgular; supresor T hücrelerinin uyarılamaması (11), mukozal interlökin-1 ve interlökin-1 reseptörlerinde dengesizliktir (12). Mukozal T hücresi anormal aktivasyonunun İBH'da immün aktivasyon genlerinin artmış ekspresyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (13).

Otoimmün hipotezi destekleyen bulgular; kolonik epitelyal hücrelere yönelik sirkülan otoantikorlar ve sirkülan lenfositotoksik antikorlardır (14,15). 1990 yılında Das ve arkadaşları (16) ÜK'de kolon epiteli, deri ve biliyer ağaçta 40 kD'luk bir antijenin varlığını tanımlamışlar ve ÜK ile ekstraintestinal belirtilerin birlikteliğini açıklamaya çalışmışlardır. Son yıllarda nötrofil granülositlere yönelik bir otoantikoron (ANCA) varlığının saptanması otoimmün hipotezi daha da kuvvetlendirmiştir (5).

İBH'da ANCA sıklığı hakkında geniş çalışmalar; ÜK'de %40-88, CH'da %10-40 gibi çok değişik rakamlar bildirilirken sağlıklı kişilerde ANCA pozitifliği %0-5 arasında saptanmaktadır (5,17-21). Çalışmamızda ÜK'li 46 hastanın 29'unda (%63), CH tanısı almış 13 hastamızın 3'ünde (%25) ANCA saptanırken, 15 sağlıklı gönüllünün hiçbirinde (%0) ANCA'ya rastlanmamıştır. Hastalarda aynı zamanda antinükleer antikor (ANA) çalışılmış, olası bir pozitiflik ve bunun getireceği sonuçlarda yanlış değerlendirmenin önüne geçilmiştir. Hiçbir hastamızda ANA varlığı saptanmamıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda sonuçlarımız ileri derecede anlamlıdır ($p<0.0001$). İBH'ında ANCA varlığının sağlıklı bireylerden anlamlı ölçüde farklı hastalığın otoimmün karakterini göstermesi yanında, tanıda ek bir marker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

İBH'da ANCA'nın İİF tekniğinde temel boyanma şekli p-ANCA'dır (5,18-21,22-24). Ancak etanolde fikse nötrofillerde perinükleer boyanma şekli gözlenirken, formalin ile fikse nötrofillerde ise sitoplazmik boyanma özelliği saptanır. CH olgularımızın 3'ünde saptanan ANCA'nın tümü p-ANCA şeklindeydi. ÜK olgularımızda saptanan 29 ANCA pozitifliğinin 22'si (%75) perinükleer boyanma özelliği verirken, 7 olgu (%25)'i sitoplazmik boyanma paterni verdiler, daha sonra formalinde fikse nötrofiller kullanılarak yapılan incelemede hepsi sitoplazmik boyanma özelliği gösterdiler, bu özelliği ile ANA'dan farklı bir karakter taşımaktaydılar. Nötrofillerin havada kurutulması veya etanolde fiksasyonu sırasında artefakt olarak proteinlerin çekirdek etrafında toplanması, formalin ile fiksasyonda ise böyle bir olayın gelişmediği bildirilmektedir (23). ANCA pozitif olgularımızdan 7'sinde sitoplazmik boyanma şekli göstermiştir. Bu durumun tam bir açıklamasını yapmak mümkün değildir. Ancak İBH'da zaman zaman atipik boyanma şekli de gösteren ANCA pozitifliğinden söz edilmektedir (22).

ANCA pozitifliğinin İBH'nın aktivite, lokalizasyon, tedavi şekilleri, hastalığın süresi ile ilişkisi geniş ölçüde incelenmiştir. Fakat aralarında hiçbir ilişki bulunamamıştır (18-21, 23). Çalışmamızdaki 22 p-ANCA pozitif hastanın 16'sı aktif, 6'sı remisyon gurubundaki idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.06$). Yedi c-ANCA pozitif olgumuzun ise 3'ü aktif, 4'ü remisyon gurubuna aitti. Sayı azlığı nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılamadı. ÜK'li hastalarımızın lokalizasyonu, tedavi rejimleri ve hastalık

süresi ile p-ANCA pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Roth ve arkadaşlarının (24) az sayıda vaka içeren ve daha sonra da doğrulanmayan; uzun süre steroid kullanımı ile p-ANCA'nın negatifleştiğini bildiren bir çalışması dışında, yapılan tüm çalışmalarda tedavi ile p-ANCA pozitifliği arasında ilişki kurulamamıştır. Zaten İBH'da temel patogeneze aydınlatılamadığı için tedavi; nedene yönelik olmaktan çok, inflamatuvar sürecin her hangi bir basamağını etkileyip durdurma amacını taşımaktadır. Otoimmün mekanizma ve tetikleyicileri bilinmediği için ANCA pozitifliğinin devam etmesi ve tedaviden etkilenmemesi, süre ve lokalizasyon ile ilişkisinin olmaması doğaldır. Saxon ve arkadaşları (17) yaptıkları bir çalışmada CH'da sadece ince barsak lokalizasyonlu hiçbir hastada ANCA saptanmaz iken, kolonik lokalizasyonlu olgularda %34 oranında ANCA pozitifliği bulmuşlardır. Bizim de 3 pozitif ANCA olgumuz ileokolonik lokalizasyonlu idi. Bu saptama da ANCA'nın aracılık ettiği inflamatuvar sürecin hedef organlarından başlıcasının kolon olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda ÜK ve CH ayırıcı tanısında ANCA pozitifliğinin belirleyici olup olmadığı araştırıldı. Kırkaltı ÜK hastamızın 29'unda (%63) ve 13 CH'lı olgumuzun 3'ünde (%25) ANCA pozitif bulundu. İki grup arasında anlamlı bir fark vardı ($p<0.005$). Aktif ÜK ve aktif CH dikkate alındığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ($p=0.49$). Broekroelofs ve arkadaşlarının (19) yaptığı bir çalışmada aktif ÜK ve aktif CH'da p-ANCA titrasyonları araştırılmış, aktif ÜK hastalarında p-ANCA titrelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Mulder ve arkadaşları (23) İBH spektrumunu içinde ÜK'de CH'na göre daha yüksek p-ANCA prevalansı saptamışlar ve gerek titrasyon, gerekse pozitiflik olarak p-ANCA varlığının ÜK tanısında yardımcı bir marker olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda sadece ANCA varlığı araştırılıp, titrasyona bakılmadığı için her hangi bir yorum yapamıyoruz. Ancak p-ANCA pozitifliğinin saptanması en azından ÜK lehine yorumlanabilir diye düşünüyoruz.

ÜK'de PSK sıklığı %5-10 arasında değişmektedir. ÜK ve birlikte PSK olan hastalarda ANCA %50-88 gibi yüksek düzeyde pozitif olarak saptanmaktadır (25-27). Duerr ve arkadaşları (28) İİF ve ELISA ile PSK için ANCA varlığını %65 sensitif, %100 spesifik bulmuşlardır. Seibold ve arkadaşları (27) PSK'li olgularda p-ANCA titrasyonunu diğer olgu-

lara göre daha yüksek bulmuşlardır. Her iki çalışmada da p-ANCA düzeyi ile klinik aktivite arasında bir ilişki saptanamamıştır. Çalışmamızda bir olgumuza klinik, laboratuvar ve ERCP ile PSK tanısı kondu. Bu olgu klinik olarak aktif ve p-ANCA pozitif olarak saptandı.

Total kolektomi sonrası ve PSK nedeniyle yapılan karaciğer transplantasyonu sonrası bile İBH'da p-ANCA pozitif olarak saptanmıştır (21,29). Bu gözlem İBH'da hedef organın sadece kolon olmadığını göstermesi açısından ilginçtir. Toksik megakolon, perforasyon, tedaviye cevapsızlık ve "high grade displazi" nedeniyle total kolektomi yapılan 5 hastamızdan ikisinde p-ANCA saptanmıştır. Fakat bu hastaların daha önceki p-ANCA varlığı ve titrasyonları bilinmediği için yorum yapamıyoruz. Yine de iki hastada operasyon sonrası bile p-ANCA varlığının saptanması, p-ANCA'nın kolektomiden etkilenmediğini göstermektedir.

İBH'da p-ANCA nötrofildeki hedef antijeni hakkında birçok çalışma yapılmıştır. İBH'da p-ANCA klasik anti-MPO'dan farklılık göstermektedir. Parafinde, ya da formolde fiks edilen nötrofillerde sitoplazmik boyanma vermektedir (22). Çalışmaların büyük çoğunluğunda proteinaz 3 ve MPO karşı p-ANCA saptanamamıştır (20). Buna karşın laktoferrine yönelik p-ANCA %10-25 gibi daha yüksek bir oranda saptanmıştır (22,30). Katepsin G'ye yö-

nelik p-ANCA ise iki çalışmada %39 ve %68 gibi daha yüksek değerlerde bulunmuştur (31). Bu çalışmada ANCA'nın multispesifik olduğu savunulmuştur. Bütün bu çalışmaların aksine, Cambridge ve arkadaşları (20) ÜK'li olgularda %54 ve CH'da %10 oranında p-ANCA saptamış, ancak araştırmacılar hiçbir spesifik hedef antijen bulamamışlardır. Schumacher ve arkadaşları (32) ise çalışmalarında artmış anti betaglukuronidaz antikorları saptamışlardır, betaglukuronidaz azurofil granüllerden MPO ile paralel salınmaktadır. Yazarlar genetik olarak eğilimli bireylerde artmış enzim salınımının, kendisine karşı otoimmüniteyi tetiklediğini ileriye sürmüşlerdir. Çalışmamızda p-ANCA pozitif olgularda hedef antijen olarak sadece MPO'ya yönelik antikorlar araştırılmış, sadece bir hastada (%4) anti MPO saptanmıştır. İki vakada sınır değerlerde anti MPO bulunmuştur.

İBH'da p-ANCA'nın hedefi olan proteazlar ilgi çekici bir araştırma konusudur. Yapılan yayınların tümünde tatmin edici bir sonuca ulaşılamadığı bellidir. p-ANCA'nın tek bir hedef antijenden çok birden fazla antijene yönelik olduğu düşünülmektedir. Nötrofil granüllerindeki proteazların intravasküler alanda ya da hedef dokuların yüzeyinde yer almasına neden olan mekanizma da açık değildir. Bu yönde yapılacak araştırmalar öncelikle İBH'nın patogenezi daha sonrada yeni tedavi şekillerini belirleyecektir.

KAYNAKLAR

- Kirsner J B. Overview of etiology pathogenesis and epidemiology of inflammatory bowel disease. Bockus Gastroenterology. Saunders Company Philadelphia 1995; 5th edition. 1923-1311.
- Thayer R W, Chitnavis V. The case for an infectious etiology. Inflammatory bowel disease. The Medical Clinics of North America 1994; (78) 6:1233-41.
- Lashner B, Brzezinski A. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease. Curr Opin Gastroenterol 1994; 10:374-83.
- Satsangi J, Rosenberg W, Jewel D. The prevalence of inflammatory bowel disease in relatives of patients with Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994; 6:413-6.
- Patel R, Pall A, Stokes R, et al. Autoantibody prevalence and association in inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994; 6(8):706-9.
- Stenson WF, Mc Dermott R. Inflammatory Bowel Disease. Textbook of Gastroenterology. Lippincott Comp. Philadelphia. 1991; 1588-1639.
- Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomized trial. Br Med J 1989; 298:82-6.
- Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. Lancet 1980; 8:514-5.
- Boberg KM, Schrupf E, Fausa O. Hepatobiliary disease in ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1994; 29:744-52.
- Shanahan F. Pathogenesis of ulcerative colitis. Lancet 1993; 2:407-11.
- Mayer L, Eisenhart D. Lack of induction of suppressor T cells by intestinal cells from patients with inflammatory bowel disease. J Clin Invest 1990; 86:1255-60.
- Cominelli F, Fiocchi C, Eisenberg SP, et al. Imbalance of IL-1 and IL-1 receptor antagonist in the intestinal mucosa of Crohn's disease and ulcerative colitis patients. Gastroenterology 1992; 102:ABs.609.
- Matsuura T, Wesr GA, Youngman KR, et al. Immune activation genes in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1993; 104:448-58.
- Sook JA, Lowes JR, Wu KC, et al. Serum and tissue antibodies to colonic epithelium in ulcerative colitis. Gut 1991; 32:163-6.
- Korsmeyer SJ, Williams RC Jr, Wilson ID. Lymphocytotoxic antibody in inflammatory bowel disease. A family study. N Eng J Med 1975; 293:1117-20.
- Das KM, Vecchi M, Sakamaki S.A shared and unique epitope(s) on human colon, skin and biliary epithelium detected by a monoclonal antibody. Gastroenterology 1990; 98:464-9.
- Saxon A, Shanahan F, Landers C, et al. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with inflammatory bowel disease. J Allergy Clin Immunol

- 1990; 86:202-10.
18. Pool M, Ellebroek PM, Ridwan BU, et al. Serum antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease are mainly associated with ulcerative colitis. a correlation study between perinuclear antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and clinical parameters, medical and surgical treatment. *Gut* 1993; 34:46-50.
19. Broekroelofs J, Mulder AHL, Nelis GF. antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in sera from patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1994; 39(3):545-9.
20. Cambridge G, Rampton DS, Stevens TRJ, et al. Antineutrophil antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut* 1992; 33:668-74.
21. Seibold F, Slametschka D, Gregar M, et al. Neutrophil autoantibodies: a genetic marker in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 107:532-6.
22. Hagen C, Ballieux EPB, Leendert A von ES, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: a review of the antigens involved, the assays and the clinical and possible pathogenic consequences. *Blood* 1993; 81(8):1996-2002.
23. Mulder AHL, Broekroelofs J, Harst G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in inflammatory bowel disease; characterization and clinical correlates. *Clin Exp Immunol* 1994; 95:490-7.
24. Roth M, Rump JA, Gross WL, et al. A new type of antineutrophil antibodies in sera from patients with ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology* 1991; 100:A244.
25. Harmatz A. Hepatobiliary manifestation of inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1994; 78:1387-98.
26. Schlenker T, Apenberg S, Reads K, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in chronic inflammatory bowel disease. *Dtsch Med Wschr* 1992; 112:1463-8.
27. Seibold F, Weber P, Klein R, et al. Clinical significance of antibodies against neutrophils in patients with inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1992; 33:657-62.
28. Duerr RH, Targan RS, Landers CJ, et al. Neutrophil cytoplasmic antibodies; a link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100:1385-91.
29. Patel RT, Stokes R, Brich D, et al. Influence of total colectomy on serum antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Br J Surg* 1994; 81:724-6.
30. Hausschild S, Schmarting K, Csernok E, et al. ANCA fine specificities and disease activity in IBD. 5th International ANCA Workshop 1993; vol 93, sup. 1:46.
31. Halbwachs LM, Nusbaum P, Noel LH, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) directed against Cathepsin G in ulcerative colitis, Crohn's disease and primary sclerosing cholangitis. *Clin Exp Immunol* 1992; 90:79-84.
32. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B, et al. Circulating granulocyte antibodies in first attacks of colitis. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:157-163.