



Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı Ayırımında Serolojik Belirteçlerin Tanısal Değeri

Diagnostic Value of Serological Markers in Discriminating Ulcerative Colitis and Crohn's Disease

Mehmet BAKIRTAŞ¹, Gökhan TAZEGÜL², Esvet MUTLU³, Meral GÜLTEKİN³, Bülent YILDIRIM⁴

¹Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Polatlı Duatepe Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

⁴Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Gökhan TAZEGÜL

Ankara Polatlı Duatepe Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

E-posta: drgtazegul@gmail.com

Geliş tarihi \ Received : 20.05.2020

Kabul tarihi \ Accepted : 12.06.2020

Elektronik yayın tarihi : 04.03.2021

Online published

Bu makaleye yapılacak atıf:

Cite this article as:

Bakirtaş M, Tazegül G, Mutlu E, Gültekin M, Yıldırım B. Ülseratif kolit ve crohn hastalığı ayırımında serolojik belirteçlerin tanısal değeri. Akd Tıp D 2021; 7(1):96-102.

Mehmet BAKIRTAŞ

ORCID ID: 0000-0003-3216-482X

Gökhan TAZEGÜL

ORCID ID: 0000-0002-0737-9450

Esvet MUTLU

ORCID ID: 0000-0001-8808-9182

Meral GÜLTEKİN

ORCID ID: 0000-0002-5488-6375

Bülent YILDIRIM

ORCID ID: 0000-0002-9253-5568

ÖZ

Amaç: İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının (İBH) tanısında noninvazif serolojik belirteçlerin rolü artmaktadır. Bu çalışmada, ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) hastalığı tanı hastalarda dört farklı otoantikörün ayırıcı tanıda kullanımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 122 İBH tanı hasta dahil edildi. Hastaların 70'i (%57,3) ÜK, 52'si (%42,7) CH tanılıydı. Hastaların demografik ve klinik verileri kaydedildi, anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), anti-intestinal goblet antikor (AİGA), anti Saccharomyces cerevisiae antikor (ASCA) ve anti-ekzokrin pankreatik antikor (AEPA) immünflörensans yöntemi ile çalışıldı ve değerlendirildi. Veriler SPSS 17.0 programı ile analiz edildi.

Bulgular: ANCA, ASCA ve AEPA antikorları ayırıcı tanıda yüksek özgüllüğe (sırası ile %96,1, %94,2 ve %98,5) sahiptir. En yüksek test doğruluğu %73,7 ile ASCA'da izlenmekte olup, en düşük test doğruluğu %55,7 ile ANCA'da izlenmiştir. Ayrıca, ANCA pozitif ÜK hastalarının, ANCA negatif hastalardan (ANCA pozitif 7,61±3,3 atak, ANCA negatif 4,98±3,3 atak); ASCA pozitif CH hastaların da ASCA negatiflere oranla daha fazla sayıda atak geçirdiği (ASCA pozitif 5,04±3,5 atak, ASCA negatif 3,3±1,9 atak) izlenmektedir.

Sonuç: ÜK ve CH ayırıcı tanısında ANCA, ASCA ve AEPA yüksek özgüllük ve pozitif prediktif değerlere sahiptir. Ancak, antikorların hasta popülasyonlarında pozitiflik oranlarının düşük olması nedeniyle klinik kullanımları kısıtlıdır. ANCA ve ASCA antikorlarının pozitifliği aynı zamanda ÜK ve CH atak sayısı ile ilişkili bulunmuş olup, şiddetli hastalık seyri hakkında prognostik öneme sahip olabilir.

Anahtar Sözcükler: Ülseratif kolit, Crohn Hastalığı, İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, Otoantikörler, Ayırıcı tanı

ABSTRACT

Objective: The role of noninvasive serological markers is increasing in the diagnosis of inflammatory bowel diseases (IBD). In this study, we aimed to evaluate the use of four different autoantibodies in the differential diagnosis in patients diagnosed with ulcerative colitis (UC) and Crohn's Disease (CD).

Material and Methods: 122 patients with IBD were included in the study. Seventy patients (57.3%) were diagnosed with UC and 52 (42.7%) were diagnosed with CD. Demographic and clinical data were recorded; anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), anti-intestinal goblet antibody (AIGA), anti Saccharomyces cerevisiae antibody, (ASCA) and anti-exocrine pancreatic antibody (AEPA) were studied using immunofluorescence. Data were analyzed with the SPSS 17.0 program.

Results: ANCA, ASCA and AEPA antibodies had high specificities (96.1%, 94.2% and 98.5%, respectively). The highest test accuracy was seen in ASCA with 73.7%, and the lowest test accuracy was seen in ANCA with 55.7%. In addition, ANCA-positive UC patients had experienced more attacks than ANCA-negative patients (ANCA-positive 7.61±3.3 attacks, ANCA-negative 4.98 ± 3.3 attacks); similarly, ASCA positive CD patients also had more attacks than ASCA negatives (ASCA positive 5.04±3.5 attacks, ASCA negative 3.3±1.9 attacks).

DOI: 10.17954/amj.2021.2821

Conclusion: ANCA, ASCA and AEPA have high specificity and positive predictive values in the differential diagnosis of UC and CD. However, their clinical use is limited due to the low positivity rates of antibodies in patient populations. The positivity of ANCA and ASCA antibodies has also been associated with the number of UC and CH attacks, and may have prognostic significance for the course of severe disease.

Keywords: Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, Inflammatory bowel diseases, Autoantibodies, Differential diagnosis

GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), karmaşık etiyolojiye sahip, ataklar ile seyreden, ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki ana grupta incelenen hastalıklar bütünüdür (1). Aynı grup hastalık olarak sınıflandırılmakla beraber, ÜK ve CH birbirinden tanı, medikal tedavi ve cerrahi tedavi, prognoz açısından ciddi farklılıklara sahiptir. Bu nedenle İBH tanısı almış bir hastada, ÜK veya CH tanısının netleştirilmesi klinik önem ifade etmektedir.

İBH tanısında klinik, laboratuvar, endoskopik ve radyolojik bulgular önemlidir. Ancak bütün bu uygulamalara rağmen İBH hastalarının %10'luk bir grubu iki ana grup içerisinde (ÜK ve CH) yanlış sınıflandırılmakta, diğer bir %10'luk grup ise sınıflandırılmayan İBH olarak kalmaktadır (2,3). Bu nedenle, ayırıcı tanıyı sağlayabilmek adına, çeşitli serolojik yöntemler kullanılmaktadır. Son yıllarda CH ve ÜK ayırımı için; ÜK hastalarında daha yüksek sıklıkla rastlanılan anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ve anti-intestinal goblet antikor (AİGA); CH'da daha sık rastlanılan anti-Saccharomyces cerevisiae antikor (ASCA) ve anti-ekzokrin pankreatik antikorunun (AEPA) tanısallık ve prognostik önemi üzerine yayınlar artmaktadır. Ancak bütün bu belirteçlerin henüz tanısallık ve prognostik ilişkisi net belirlenmemiştir (4).

Bu çalışmada, ÜK ve CH hastalığı tanısı almış hasta popülasyonumuzda, ANCA, AİGA, ASCA ve AEPA antikorlarının pozitiflik sıklığının belirlenmesi; ayırıcı tanıda tek başına ve kombine kullanımlarında duyarlılık, özgüllük, prediktif değer ve doğruluk düzeylerinin ortaya konulması; hastalık tutulum alanları, şiddet ve atak sayısı ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu kesitsel çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (09.04.2014/203). Hasta dosyalarına erişim için Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Başhekimliği'nden onay alınmıştır. Hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır. Çalışma, Helsinki Deklarasyon ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür. Çalışmamızda araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

Sosyodemografik ve klinik veriler

Belirlenen çalışma süresinde Gastroenteroloji polikliniğine ardarda başvuran 122 inflamatuvar bağırsak hastalığı tanımlı

hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 70'i (%57,3) ÜK, 52'si (%42,7) CH tanıydı. Hastaların cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi, alkol ve sigara kullanımı ve ailede İBH öyküsü tıbbi öykülerinden edinildi. İBH atağı; klinik, endoskopik ve/veya laboratuvar bulgularına dayandırılarak kayıt altına alındı ve geçirilmiş atak sayıları not edildi. Hastaların ilk semptom başlangıcından, ÜK veya CH tanısının endoskopik ve/veya patolojik sonuçlara dayandırılarak netleştirilmesine geçen zaman, tanı anına kadar geçen ay olarak kayıt altına alındı. Hastalık şiddeti, ÜK hastalarında Mayo skoruna göre remisyon, hafif, orta ve ağır (5), CH hastalarında ise Crohn Hastalığı Aktivite indeksine (CDAI) göre (6) remisyon, hafif-orta, orta-ağır, ağır-fulminan olarak sınıflandırıldı. Hastalık tutulum alanları, ÜK için sol kolona kadar tutulum olan hastalarda proktokolit, sol kolon ve daha ileri tutulumu olan hastalarda sol kolit veya pankolit olarak; CH tanımlı hastalarda ise ileit, ileokolit, kolit veya diğer tutulumlar olarak tanımlandı.

Analiz kolaylığı sağlaması açısından, sosyodemografik ve klinik değişkenlerden yaş 45 altı, 45 ve üzeri; eğitim durumu lise altı, lise ve üzeri; sigara ve alkol kullanımı hiç kullanmamış, kullanıyor veya bırakmış; hastalık şiddeti ÜK için remisyon veya hafif, orta, ağır, CH için remisyon veya hafif-orta, orta-ağır, ağır-fulminan; tutulum alanları ise ÜK için proktokolit ve ekstensif (lavmanın ulaşabileceği bağırsak alanını geçen) kolit, CH için ileit, ileokolit veya kolit olarak sınıflandırıldı.

Antikor örneklerinin incelemeye hazırlanması

Hastaların başvuru anında jelli tüp içinde gönderilen 10 mL kan örnekleri, 2500 rpm'de 10 dakika santrifüj ardından, serumlar ayrıştırılarak -20°C'de donduruldu ve çalışmaya dek saklandı. -20°C'den çıkarılarak oda ısısında çözündürülen örnekler, indirekt immüno Floresan testi ile üretici firmanın önerileri doğrultusunda (CIBD Profile, Euroimmun, Germany) çalışıldı. Çözündürülen örneklerin serolojik tüplerde PBS-Tween çözeltisi ile 1:10, 1:100 ve 1:1000 konsantrasyonda olacak şekilde seri dilüsyonları yapıldı. Seri dilüsyon şu şekilde yapıldı: Üç tüpe 100'er µL PBS-Tween çözeltisi pipetlendi. İlk tüpe 11,1 µL serum örneği eklendi, elde edilen 1:10'luk karışım vortekslenildi içinden 11,1 µL alınarak 2. tüpe aktarıldı ve 1:100'lük karışım elde edildi, aynı şekilde 2. tüpten alınan örnek 3. tüpe pipetlendi.

En son 3. tüp de vortekslenerek 11,1 µL'si dışarı atıldı ve 1:1000 oranında dilüsyon elde edildi. Dilüe edilen örnek tüplerinden (pankreas antijenleri, intestinal goblet hücreleri ve ANCA IgG antikorları için 1:10'luk, *Saccharomyces cerevisiae* antikor IgG için 1:1000'lik dilüsyon tüplerinden olmak üzere) 30'ar µL alınarak kalıp olarak kullanılan lamalar üzerine pipetlendi. Dört örneğin çalışılabildiği 10 çukurlu lamalar kullanıldı. Her çalışmaya kullanıma hazır olan pozitif kontrol (CUZD1 IgG ve ASCA IgA) ve negatif kontrol örnekleri de dahil edildi. Pipetleme işlemi bittikten sonra dokuları içeren BIOCHIP lamı kalıp lamın üzerine kapatıldı ve örneklerin doku ile teması sağlandı. 30 dakika oda ısısında (18°C-20°C) inkübe edildi. İnkübasyon sonunda BIOCHIP lamalar kalıp üzerinden kaldırılarak PBS-Tween içeren solüsyonla yıkandı ve 5 dakika oda ısısında solüsyon içinde inkübe edildi. Kalıp lamalardaki çukurlara 25'er µL floresan işaretli (FITC) anti insan IgG globülünü pipetlendi ve üzerlerine yıkanan BIOCHIP lamalar kapatıldı. Bu şekilde 30 dakika oda ısısında inkübe edildi. İnkübasyon sonunda yıkama işlemi tekrarlandı. Lamel üzerine mounting medium damlatılarak, yıkanan BIOCHIP lamalar lamellerin üzerine kapatıldı. Lamalar floresan mikroskop ile değerlendirildi.

Antikor örneklerinin değerlendirilmesi

Granülosit sitoplazmasında bulunan antijenlere karşı oluşan antikorları araştırmada substrat olarak etanolle ve formalinle fikse edilmiş granülositler kullanılmıştır. Etanolle fikse edilmiş nötrofillerde pANCA (perinükleer ANCA) ve cANCA (sitoplazmik ANCA) paternleri araştırılmıştır. cANCA paterninde tüm granülosit sitoplazmasında dağılık granüller şeklinde, pANCA paterninde özellikle çekirdek membranı etrafında kurdele tarzında yoğunlaşmış floresan boyanma beklenmektedir.

İntestinal goblet hücrelerine karşı oluşan antikor (AİGA) araştırmada doku olarak daha önceden bakterilere veya başka antijenlere maruz kalmamış primat intestinal dokusu kullanıldı. Goblet hücrelerinde yünsü floresan boyanma gözlemlendiğinde pozitif olarak kabul edildi.

Saccharomyces cerevisiae'ya (ASCA) karşı antikor araştırmada antijen olarak *S. cerevisiae* kullanıldı. Mayaların kenarlarında daha belirgin olmak üzere homojen floresan boyanma pozitif olarak kabul edildi.

Ekzokrin pankreas antijenlerine [rPAG1 (CUZD1) ve rPAG2 (GP2)] karşı antikor (AEPA) araştırmada substrat olarak transfekte hücreler kullanıldı. Sitoplazmada granüller floresan boyanma, nükleusta zayıf boyanma rPAG1'e karşı antikor pozitifliği; sitoplazmada perinükleer bölgede homojenden granülere kadar değişen paternlerde floresan boyanma rPAG2'ye karşı antikor pozitifliği olarak tanımlandı.

İstatistik uygulamaları

Veriler SPSS 17.0 programı ile analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler ise sayısal değerleri ve yüzdelerle ifade edildi. Kategorik verilerin ki-kare testi, sürekli değişkenlerin gruplar arası dağılımları Mann-Whitney-U testi ile değerlendirildi. Antikorların ÜK ve CH ayırt etmede duyarlılık ve özgüllüğü, pozitif prediktif değeri (PPD), negatif prediktif değeri (NPD) ve doğruluğu hesaplandı. Tüm istatistik testler için p<0,05 istatistiksel anlamlılık sınırı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 122 hastanın 70'i (%57,3) ÜK, 52'si (%42,7) CH hastasıydı. Hastaların cinsiyet, yaş, eğitim düzeyi, alkol ve sigara kullanımı, ailede İBH öyküsü, geçirdikleri atak sayısı, tanı alana kadar geçirdikleri süre, hastalık şiddeti ve hastalık tutulum alanları Tablo I'de karşılaştırmalı olarak özetlenmiştir. ÜK hastalarında sigara kullanımı daha nadirken (ÜK %35,7, CH %55,8, p=0,02, ki-kare testi), alkol kullanımı daha sıklıkla (ÜK %41,1, CH %21,2, p=0,01, ki-kare testi). Geçirilen atak sayısı ÜK hastalarında daha fazla olmakla beraber (ÜK 5,6 atak, CH 4,1 atak, p=0,002, Mann-Whitney-U testi), CH hastalarının ilk şikayetten tanı konulana kadar geçirdiği süre daha uzundu (ÜK 3,6 ay, CH 4,1 ay, p=0,03). Çalışmaya alınan CH hastalarının karşılaştırmalı hastalık şiddeti ÜK hastalarından daha az şiddetliydi (CH %53,8, ÜK %21,4, p=0,001, ki-kare testi).

Çalışmaya alınan tüm hastaların antikor pozitiflik oranları Tablo II'de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. AİGA pozitif olan sadece 2 ÜK hastası olması, ve bu hastalarda aynı zamanda ANCA da pozitif saptanmış olması nedeniyle anti-intestinal goblet antikoruna ile ilgili istatistik analiz gerçekleştirilememiştir. CH'da AEPA ve ASCA, ÜK'da ANCA daha sık pozitif saptanmıştır.

Sosyodemografik ve klinik özellikler ile antikorlar arasındaki ilişki incelendiğinde, ANCA pozitif ÜK hastalarının, ANCA negatif ÜK hastalarına göre daha fazla sayıda atak geçirdiği (ANCA pozitif 7,61±3,3 atak, ANCA negatif 4,98±3,3 atak, p=0,02, Mann-Whitney-U testi); benzer şekilde, ASCA pozitif CH hastalarının da ASCA negatif hastalara oranla daha fazla sayıda atak geçirdiği (ASCA pozitif 5,04±3,5 atak, ASCA negatif 3,3±1,9 atak) izlendi. Diğer sosyodemografik ve klinik özellikler ile ANCA, ASCA ve AEPA antikorları arasında ilişki saptanmadı.

ANCA, ASCA ve AEPA antikorlarının CH/ÜK ayırıcı tanısındaki tanısallık güçleri (ANCA için ÜK'dan CH ayrımı, ASCA ve AEPA için CH'nın ÜK ayrımı) değerlendirildiğinde, üç antikorun da yüksek özgüllüğe, ancak düşük duyarlılıklara sahip olduğu izlenmektedir. En yüksek test doğruluğu %73,7 ile ASCA'da izlenmekte olup, ANCA'nın

Tablo I: CH ve ÜK hastalarının sosyodemografik ve klinik özellikleri.

		ÜK n=70 (%)	Crohn n=52 (%)
Cinsiyet	Kadın	26 (37,1)	21 (40,4)
	Erkek	44 (62,9)	31 (59,6)
Yaş	45 yaş altı	31 (44,3)	30 (57,7)
	45 ve üstü	39 (55,7)	22 (42,3)
Eğitim düzeyi	Lise altı	33 (47,1)	16 (30,8)
	Lise ve üzeri	37 (52,9)	36 (69,2)
Alkol kullanımı	Hiç Kullanmamış	41 (58,6)	41 (78,8)
	Kullanıyor/Bırakmış	29 (41,4)	11 (21,2)
Sigara kullanımı	Hiç Kullanmamış	45 (64,3)	23 (44,2)
	Kullanıyor/Bırakmış	25 (35,7)	29 (55,8)
Ailede İBH	Yok	55 (78,6)	40 (76,9)
	Var	15 (21,4)	12 (23,1)
Geçirilen atak sayısı		5,6±3,5	4,1±2,9
Taniya geçen süre (ay)		3,6±2,5	4,1±2,0
Hastalık Şiddeti	Remisyonunda-Hafif	15 (21,4)	
	Orta	40 (57,1)	
	Ağır	15 (21,4)	
	Remisyonunda, Hafif-orta		28 (53,8)
	Orta-Ağır		22 (42,3)
	Ağır-Fulminan		2 (3,8)
Tutulmuş alanı	Proktokolit	43 (61,4)	
	Ekstensif kolit	27 (38,6)	
	İleit		23 (44,2)
	İleokolit ve Kolit		29 (55,8)

ÜK: Ülseratif kolit, CH: Crohn Hastalığı.

Tablo II: CH ve ÜK hastalarının antikor pozitiflik sıklıkları.

	ÜK n=70 (%)	Crohn n=52 (%)
ANCA	18 (25,7)	2 (3,8)
AİGA	2 (2,8)	0 (0)
ASCA	4 (5,7)	24 (46,1)
AEPA	1 (1,4)	15 (28,8)

ÜK: Ülseratif kolit, CH: Crohn Hastalığı, ANCA: Anti nötrofil-sitoplazmik antikor, AİGA: Anti intestinal goblet hücre antikoruna, ASCA: Anti-Saccharomyces cerevisiae antikoruna, AEPA: Anti-ekzokrin pankreas antikoruna.

test doğruluğu %55,7 izlenmiştir. ANCA testinin, ASCA veya AEPA ile beraber kullanımında da benzer duyarlılık ve özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler ve doğruluk izlenmektedir (Tablo III).

TARTIŞMA

İnflamatuar bağırsak hastalıklarının tanısında klinik, laboratuvar, endoskopik ve radyolojik bulgular önemlidir (1).

Son yıllarda ANCA, ASCA, AİGA ve AEPA gibi nonin-vazif serolojik belirteçlerin inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tanısında rolü artmaktadır. Bu antikorların tanısallık rolüne ek olarak, hastalık şiddeti ve prognoz göstergesi olarak kullanım konusunda da yayınlar mevcuttur (7).

Çalışmamızda, ANCA, ASCA, AİGA ve AEPA antikorlarının ÜK ve CH hastalarında ayırıcı tanıdaki rolü değerlendirildi.

Tablo III: İBH ayırıcı tanısında ASCA, AEPA ve ANCA'nın tanısal test değerlendirmeleri.

	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	Doğruluk
ASCA	%46,1	%94,2	%85,7	%70	%73,7
AEPA	%28	%98,5	%93,5	%65	%68,8
ANCA	%25,7	%96,1	%90	%49	%55,7
ASCA+ANCA	%34,4	%95	%87,5	%59	%64,7
AEPA+ANCA	%27	%97,5	%91,6	%57,2	%62,3

İBH: İnflamatuar bağırsak hastalığı, **PPD:** Pozitif prediktif değer, **NPD:** Negatif prediktif değer, **ASCA:** Anti-Saccharomyces cerevisiae antikor, **AEPA:** Anti-ekzokrin pankreas antikor, **ANCA:** Anti nötrofil-sitoplazmik antikor.

dirilmiştir. AİGA pozitif olan sadece 2 ÜK hastası olması, ve bu hastalarda aynı zamanda ANCA da pozitif saptanmış olması nedeniyle AİGA ile ilgili istatistikî analiz yapılamamıştır. ÜK ve CH ayırıcı tanısında ANCA, ASCA ve AEPA yüksek özgüllük ve pozitif prediktif değerlere, ancak düşük duyarlılıklara sahip saptanmıştır. Ek olarak, ANCA ve ASCA antikorlarının pozitifliği aynı zamanda ÜK ve CH atak sayısı ile ilişkili bulunmuştur.

ANCA pozitifliği, tüm İBH'da görülebilmekle beraber, ÜK ile daha sıklıkla ilişkilendirilmektedir. Literatürde ANCA pozitifliği, Crohn hastalarında %6-38 oranında, ÜK hastalarında %41-73 sıklıklar ile bildirilmiş, diğer gastrointestinal hastalıklarda %8, sağlıklı kontrollerde ise %0-8 arasında bildirilmiştir (8-12). Çalışmamızda, ANCA pozitifliği ÜK tanılı hastalarda %25,7, CH tanılı hastalarda ise %3,8 oranında saptanmıştır. Bu oranın literatürdeki diğer çalışmalara göre daha düşük olmasının olası nedenleri, kullanılan yöntem ve hasta popülasyonu farklılıkları olabilir. Ek olarak, ANCA pozitif ÜK hastalarının ANCA negatif hastalara göre daha fazla atak geçirmiş olduğu ortaya konulmuştur. ANCA pozitif olan hastaların ANCA negatif hastalara oranla daha yüksek relaps oranları, daha agresif ve kolektomi gerektiren ÜK seyri ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (4).

ÜK tanısı ve seyri ile ilişkilendirilen bir başka antikor olan AİGA, çalışmamızda sadece iki ÜK hastasında saptanmıştır, bu hastalar aynı zamanda ANCA pozitif saptanmıştır. Literatürde AİGA ile ilgili, özellikle sınıflandırılmamış İBH hastalarının ÜK'dan ayırıcı tanısında kullanımı ile ilgili veriler mevcut olmakla beraber, çalışmaya alınan hastalarda pozitifliğin çok düşük olması ve pozitif hastaların aynı zamanda ANCA pozitif olması, çalışma sonucumuza ek katkı sağlamamıştır (13).

ASCA, CH için yüksek spesifiteye sahip olan bir serolojik belirteç, CH'da %59,7, ÜK'da %13,2, inflamatuvar bağırsak hastalığı olmayanlarda %10,8 ve sağlıklı kontrollerde %3,2 sıklıkla bildirilmiştir (9,14,15). Çalışmamızda, CH tanılı hastalarda ASCA pozitifliği %46,1, ÜK tanılı hastalarda %5,7 bulunmuştur. Bu sıklıklar literatür ile uyumlu olarak yorumlanmıştır. Ek olarak, ASCA pozitif CH hasta-

larında ASCA negatif hastalara oranla daha fazla atak geçirmiş olduğu gösterilmiştir. ASCA pozitifliğinin CH tanılı hastalarda ileokolik tutulumu, fistülizan hastalık gelişimini ve erken dönemde cerrahi girişim olasılığını tahmin edebileceği ile de literatürde bildirilmektedir (4).

CH tanısı ve seyri ile ilişkilendirilen bir başka antikor, AEPA, CH tanılı hastalarda %4-40 gibi geniş bir aralıkta bildirilmektedir (16). Türkiye'den bir başka benzer çalışmada ise AEPA sıklığı CH'da %6,9, ÜK'da %3,2 bildirilmiştir (17). Çalışmamızda, literatür ile uyumlu olarak, CH hastalarının %28,8'inde, ÜK hastalarında ise %1,4'ünde AEPA pozitif saptanmıştır. AEPA ile CH aktivitesi arasında çalışmamızda bir ilişki gösterilememiştir. Bu bulgu literatürdeki diğer çalışmalar ile de desteklenmektedir, AEPA pozitif ve negatif CH hastaları arasında hastalık şiddet ve atak sıklığı, fistülizan hastalık gelişme sıklığı gibi faktörler arasında kuvvetli bir ilişki daha önce gösterilememiştir (8,18).

Çalışmamızda, ANCA, ÜK'nın CH'dan ayırıcı tanısında %96,1 özgüllük ve %90 pozitif prediktif değerinde bulunmuştur. Literatürde de ANCA'nın ÜK/CH ayırıcı tanısında duyarlılık ve özgüllüğü %52 ve %91 olarak bildirilmiştir (14,19). Mokhtarifar ve ark. (20) çalışmasında ANCA'nın ise ÜK için %86 özgüllüğe ve %78 pozitif prediktif değere sahip olduğu göstermiştir. Tatar ve ark. çalışmasında da benzer değerler bildirilmektedir (17). AEPA, CH'nın ÜK'dan ayırıcı tanısında %95,5 özgüllük ve %93,5 pozitif prediktif değerinde; ASCA ise %94,2 özgüllük ve %85,7 pozitif prediktif değerinde bulunmuştur. Özgüllük ve pozitif prediktif değerleri daha düşük olmakla beraber, çalışma grubunda ASCA pozitiflik frekansı, AEPA pozitifliğinden daha sıktır. ASCA pozitifliğinin ÜK/Crohn ayırıcı tanısında duyarlılık ve özgüllüğü literatürde %72 ve %82 olarak bildirilmiştir (21). Mokhtarifar ve ark. tarafından da ASCA'nın Crohn hastalığı için %97 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (20). AEPA için de Erzin ve ark. %99'a varan yüksek özgüllük bildirmiştir (18). Çalışma sonuçlarımız, ÜK ve Crohn ayırıcı tanısında ANCA, ASCA ve AEPA antikorlarının tanısal testlerinin literatürde bildirilmiş değerler ile benzerdir.

Literatürde, antikorların tanısal kullanımında, tek bir antikorun kullanımının kısıtlı değeri olduğu, birden fazla antikorun kullanımının özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri artırabileceği ifade edilmektedir (1,22). Bu konuda çalışmalar ANCA ile ASCA'nın birlikte kullanımının tanısal karmaşayı çözümlenmede faydalı olduğu yönünde yoğunlaşmaktadır, ve bu ikili kullanımı bir altın standart kabul etmektedir (12,23). Çalışmamızda, ÜK ve CH ayırıcı tanısında ANCA ve ASCA/AEPA'nın birlikte kullanımının tanısal test değerleri tek kullanımlarına benzer değerler gösterdiği bildirilmiştir. Kuna (4), bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak, ASCA ve ANCA'nın kombine kullanımı %40-50 duyarlılık ve %90 özgüllük ile ÜK/CH ayırıcı tanısı için kullanılabilirliğini ifade etmiştir.

Ayrıca, klinik olarak belirgin ÜK ile Crohn hastalığının serolojik tetkiklerle ayırıcı tanısına her zaman gerek duyulmayabilir. Tüm tanısal yaklaşımlara rağmen, hastaların %5-15'i sınıflandırılmamış İBH tanısı almaktadır. ASCA ve ANCA'nın pozitif değerleri pre-test/post-test olasılığını orta derecede artırmakta olup negatif değerleri klinik olarak anlamsızdır. Bu nedenle tarama açısından antikorların taranması anlamsız olup, antikorlar tanısal karmaşayı çözümlenmede faydalı olabilir (4). Bu fikirden yola çıkarak, sınıflandırılmamış İBH ile ilgili yapılan bir çalışmada, ASCA ve ANCA'nın pozitifliğinin Crohn ve ÜK'yi sınıflandırılmamış İBH'dan ayırımında kullanılabilirliği belirtilmiştir; ancak bu anlamda ASCA ve ANCA'nın negatif prediktif değerleri düşük bulunmuştur. Dolayısıyla sadece ASCA ve ANCA'nın pozitifliği olduğu durumlarda ayırıcı tanı açısından fayda sağlayacağı ve bu pozitiflik oranlarının İBH popülasyonunda kısıtlı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (24). Yine sınıflandırılmamış İBH hastaları üzerinde Mutar Mahdi ve ark. tarafından yapılan çalışmada, sınıflandırılmamış İBH ile ÜK ayırıcı tanısında AİGA, AEPA ve ASCA'nın kullanılabilirliği gösterilmiştir (13).

ANCA, ASCA ve AEPA antikorlarının ÜK ve CH ayırıcı tanısında kullanılabilirliği çalışmamızda gösterilmek-

le beraber, sadece immünfloresan inceleme kullanılmış olması; kısıtlı sayıda sınıflandırılmamış İBH hastası olması nedeni ile antikorların ÜK ve CH hastalarının, sınıflandırılmamış İBH hastalarından ayırımı açısından değerlendirilmek üzere çalışmaya dahil edilememiş olması; AİGA antikorunun çalışma popülasyonunda sadece 2 hastada pozitif çıkması nedeniyle ileri analiz yapılamamış olması çalışmamızın genel kısıtlılıklarıdır.

SONUÇ

ÜK ve CH ayırıcı tanısında ANCA, ASCA ve AEPA yüksek özgüllük ve pozitif prediktif değerlere sahiptir. Ancak, antikorların hasta popülasyonlarında pozitiflik oranlarının düşük olması nedeniyle klinik kullanımları kısıtlıdır. ANCA ve ASCA antikorlarının pozitifliği aynı zamanda ÜK ve CH atak sayısı ile ilişkili bulunmuş olup, şiddetli hastalık seyri hakkında prognostik öneme sahip olabilir. Bu çalışma klinik tanısı kesin olan hastalarda yapılmış olsa da, literatürde sınıflandırılmamış İBH hastalarında da bu antikorların pozitifliklerinin CH veya ÜK lehine sınıflandırma sağlayabileceğine dair yayınlar mevcut olup, sınıflandırılmamış İBH hastalarında da bu antikorların kullanımı ile ilgili ileri çalışmalar gereklidir.

Etik Komite Onayı: Bu kesitsel çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (09.04.2014/203). Hasta dosyalarına erişim için Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Başhekimliği'nden onay alınmıştır. Hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır.

Araştırma desteği: Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2015.04.0103.001 numaralı proje numarası ile desteklenmiştir.

Çıkar çatışması: Yoktur.

Geçmiş yayın veya sunum bilgisi: Bu araştırma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Tıpta Uzmanlık tezi projesi olarak gerçekleştirilmiştir.

Yazarların Katkısı: **MB, GT, EM, MG, BY:** Çalışmanın konsepti ve dizaynı, **MB, GT, EM:** Verilerin toplanması ve işlenmesi, **MB, GT, EM, MG, BY:** Verilerin analizi ve yorumlanması, **MB, GT:** Literatür araştırması, **MB, GT:** Makalenin yazımı, **MB, GT, EM, MG, BY:** Kritik gözden geçirme, **MB, GT, EM, MG, BY:** Yayınlanacak versiyonun nihai onayı.

KAYNAKLAR

1. Escher JC, Dias JA, Bochenek K, Buderus S, de Mesquita MB, Bujanover Y, Buller HA, Chong SKF, Cucchiara S, Fell JME, Henker J, Hildebrand H, Hugot JP, Jedynek U, Jenkins H, Kolaček S, Koletzko S, Lazowska I, Levine A, Lionetti P, Maly J, Montgomery SM, Murch SH, Murphy MS, Paerregaard A, Sandhu BK, Sawczenko A. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: Recommendations for diagnosis-the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41(1):1-7.

2. Jung SA. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: What is the role of colonoscopy? *Clin Endosc* 2012; 45(3):254-62.
3. Papadakis KA, Tabibzadeh S. Diagnosis and misdiagnosis of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin* 2002; 12(3):433-49.
4. Tesija Kuna A. Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochem Med (Zagreb)* 2013; 23(1):28-42.

5. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(12):1660-6.
6. Yoshida EM. The Crohn's disease activity index, its derivatives and the inflammatory bowel disease questionnaire: A review of instruments to assess Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1999; 13(1):65-73.
7. El-Matary W, Dupuis K, Sokoro A. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody titres correlate well with disease activity in children with Crohn's disease. *Acta Paediatr* 2015; 104(8):827-30.
8. Koutroubakis IE, Drygiannakis D, Karmiris K, Drygiannakis I, Makreas S, Kouroumalis EA. Pancreatic autoantibodies in Greek patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2005; 50(12):2330-4.
9. Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(3):730-4.
10. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, Charrier G, Targan SR, Colombel JF, Poulain D. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: Prevalence and diagnostic role. *Gut* 1998; 42(6):788-91.
11. Mokrowiecka A, Daniel P, Slomka M, Majak P, Malecka-Panas E. Clinical utility of serological markers in inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 2009; 56(89):162-6.
12. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, Darzi AW, Orchard TR, Fazio VW, Tekkis PP. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(10):2410-22.
13. Mutar Mahdi B. Auto-antibodies in patients with inflammatory bowel disease unclassified. *Iran J Immunol* 2011; 8(3):189-94.
14. Zhou G, Song Y, Yang W, Guo Y, Fang L, Chen Y, Liu Z. ASCA, ANCA, ALCA and many more: Are they useful in the diagnosis of inflammatory bowel disease? *Dig Dis* 2016; 34(1-2):90-7.
15. Vermeire S, Joossens S, Peeters M, Monsuur F, Marien G, Bossuyt X, Groenen P, Vlietinck R, Rutgeerts P. Comparative study of ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae antibody) assays in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001; 120(4): 827-33.
16. Roggenbuck D, Reinhold D, Schierack P, Bogdanos DP, Conrad K, Laass MW. Crohn's disease specific pancreatic antibodies: Clinical and pathophysiological challenges. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52(4):483-94.
17. Tatar E, Çekiç C, İpek S, Vatansever S, Demir S, Topal F, Ersil Soysal D, Ünsal B. Anti-pankreatik antikor, antinötrofil sitoplazmik antikor ve anti-Saccharomyces cerevisiae antikorlarının inflamatuvar barsak hastalıklarındaki tanısal değeri ve hastalık aktivitesi ile ilişkilerinin değerlendirilmesi. *Akad Gastroenteroloji Derg* 2013; 12(2):69-73.
18. Erzin Y, Çelik AF, Karatoka B, Aslan M, Kocazeybek B. Plazma goblet hücre ve ekzokrin pankreas antikor sıklığının Crohn hastalığı ve ülseratif kolit ayırımındaki klinik değeri. *Cerrahpaşa Tıp Derg* 2008; 39(1):27-32.
19. Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(7):1340-55.
20. Mokhtarifar A, Ganji A, Sadrneshin M, Bahari A, Esmailzadeh A, Ghafarzadegan K, Nikpour S. Diagnostic value of ASCA and atypical p-ANCA in differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Middle East J Dig Dis* 2013; 5(2):93-7.
21. Annese V, Andreoli A, Andriulli A, D'Inca R, Gionchetti P, Latiano A, Lombardi G, Piepoli A, Poulain D, Sendid B, Colombel JF. Familial expression of anti-saccharomyces cerevisiae mannan antibodies in Crohn's disease and ulcerative colitis: A GISC study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(8):2407-12.
22. Schulte-Pelkum J, Radice A, Norman GL, López Hoyos M, Lakos G, Buchner C, Musset L, Miyara M, Stinton L, Mahler M. Novel clinical and diagnostic aspects of antineutrophil cytoplasmic antibodies. *J Immunol Res* 2014; 2014:185416.
23. Papp M, Altorjay I, Lakos G, Tumpek J, Sipka S, Dinya T, Palatka K, Veres G, Udvardy M, Lakatos PL. Evaluation of the combined application of ethanol-fixed and formaldehyde-fixed neutrophil substrates for identifying atypical perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16(4):464-70.
24. Birimberg-Schwartz L, Wilson DC, Kolho K-L, Karolewska-Bochenek K, Afzal NA, Spray C, Romano C, Lionetti P, Hauer AC, Martinez-Vinson C, Veres G, Escher JC, Turner D, Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. pANCA and ASCA in children with IBD-unclassified, Crohn's colitis, and ulcerative colitis-a longitudinal report from the IBD Porto Group of ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22(8):1908-14.