

Plazma Goblet Hücre ve Ekzokrin Pankreas Antikor Sıklığının Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit Ayırımındaki Klinik Değeri

Yusuf Erzin¹, Aykut F. Çelik¹, Belma Karatoka², Mustafa Aslan², Bekir Kocazeybek²

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Amaç: Crohn Hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) insidansı artmakla birlikte bazı olgularda iki hastalığın ayırıcı tanısı güç olabilmektedir. Literatürde pankreatik (PAB) ve goblet hücre antikorları (GAB) sırasıyla CH ve ÜK için spesifik ancak düşük sensitiviteli bildirilen testler olmakla birlikte ülkemizde bununla ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı PAB ve GAB'ın CH ve ÜK ayırıcı tanısındaki değerini ortaya koymaktır.

Yöntem: Yaş ve cins olarak eşlendirilmiş 130 sağlıklı kontrol (K) ve İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) polikliniği'nde takip edilen 102 ÜK, 63 CH hastasının serum örneklerinde immun fluoresan antikor (İFA) yöntemiyle PAB ve GAB sıklığı incelenmiştir.

Bulgular: GAB sıklığı K, ÜK, CH için sırasıyla 22/130 (%17), 27/102 (%27), 8/63 (%13), PAB sıklığı ise sırasıyla 1/130 (%0.8), 2/102 (%2), 8/63 (%13) bulunmuş olup tüm gruplar birbirleriyle ayrı ayrı karşılaştırıldığında PAB sıklığı CH'da K grubuna ($\chi^2=13.503$; $p=0.000$), ve ÜK grubuna oranla ($p=0.007$) anlamlı yüksek bulunurken, ÜK grubunda ise CH'a oranla GAB sıklığı anlamlı olarak fazla ($\chi^2=4.420$; $p=0.036$) bulunurken, kontrol grubundan farkı yoktu. GAB(+)/PAB(-) olgu K'da 22/130 (%17), ÜK'de 26/102 (%25), CH'da 6/63 (%10) bulunurken bu kombinasyonun CH ile karşılaştırıldığında ÜK belirteci olarak sensitivitesi 0.25, spesifitesi ise 0.84 saptandı. GAB(-)/PAB(+) olgu K'da 1/130 (%0.7), ÜK'de 1/102 (%1), CH'da 6/63 (%10) saptanırken ÜK ile karşılaştırıldığında CH belirteci olarak sensitivitesi 0.10, spesifitesi ise 0.99 saptandı. CH'da PAB'ın ÜK'te ise GAB'ın tutulum alanı, klinik aktivite, rezeksiyon varlığı, akut faz reaktanları, yaş ve cins gibi parametrelerle anlamlı korelasyonu saptanmadı.

Sonuç: GAB ve PAB pozitiflikleri spesifik kolitlerin bir kısmında daha yüksek bulunsun da her iki belirtecin birlikte değerlendirildiğinde ortaya çıkan düşük duyarlılık ÜK ve CH'nin birbirinden ayırımında rutin klinik kullanımının uygun olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: inflamatuvar barsak hastalığı, PAB, GAB

Cerrahpaşa Tıp Derg 2008; 39: 27-32

The clinical impact of plasma goblet cell and exocrine pancreas antibodies in discriminating Crohn's disease and ulcerative colitis

Abstract

Objectives: Despite the increasing incidence of inflammatory bowel diseases (IBD) it may be challenging sometimes to discriminate Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Although antibodies to exocrine pancreas (PAB) and Goblet cells (GAB) have been reported to have a low sensitivity and specificity for IBD no study has been performed yet in our country. Our aim was to determine the clinical importance of PAB and GAB in discriminating CD and UC.

Methods: Sera of age- sex matched 130 healthy controls (HC), 102 UC, 63 CD patients followed-up at Istanbul University, Cerrahpaşa Medical Faculty weekly IBD outpatient clinic were analysed. PAB and GAB were detected by indirect immunofluorescence assay (IFA).

Results: The prevalence of GAB was 22/130 (17%), 27/102 (27%), 8/63 (13%) and the prevalence of PAB was 1/130 (0.8%), 2/102 (2%), 8/63 (13%) in HC, UC, CD patients, respectively. When all groups were compared to each other the prevalence of PAB was significantly higher in CD patients compared to HC ($\chi^2=13.503$; $p=0.000$), and UC patients ($p=0.007$), whereas the prevalence of GAB was significantly higher among UC patients compared to CD patients ($\chi^2=4.420$; $p=0.036$). No significant difference regarding GAB was observed between UC patients and HC. The prevalence of GAB(+)/PAB(-) profile was 22/130 (17%), 26/102 (25%), 6/63 (10%) in HC, UC, CD patients, respectively. When CD patients were compared to UC patients the sensitivity, and specificity of this profile as a marker of CD was 0.25, and 0.84, respectively. The prevalence of GAB(-)/PAB(+) profile was 1/130 (0.7%), 1/102 (1%), 6/63 (10%) in HC, UC, CD patients, respectively. When UC patients were compared to CD patients the sensitivity, and specificity of this profile as a marker of UC was 0.10, and 0.99, respectively. No significant correlations were observed between PAB, and GAB and location, clinical activity, the presence of prior resections, acute phase reactants, age, and sex in CD, and UC patients.

Conclusion: Although the prevalences of GAB and PAB may vary in different IBD subgroups, the low sensitivity of both markers make them an useless tool in discriminating CD and UC.

Key words: Inflammatory bowel disease, PAB, GAB

Cerrahpaşa J Med 2008; 39: 27-32

Alındığı Tarih: 10 Ocak 2008

Yazışma Adresi (Address): Yard. Doç. Dr. Yusuf Erzin

Hürriyet Cad. 9/1 34153 Florya

Bakırköy, İstanbul

e-posta: dryusuferzin@yahoo.com - dryusuf@doruk.net.tr

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) sindirim sistemini tutan ve en önemli iki temsilcisi olan hastalıklar grubu için kullanılan genel terimdir [1]. İBH genellikle gençlerde ortaya çıkar, ömür boyu sürer ve ciddi bir se-

yir gösterebilir. Etiyolojisi hala anlaşılamamış olmakla birlikte genetik olarak yatkınlığı olan kişilerde otoimmün zeminde geliştiğine inanılmaktadır. Gelişen farklı immunolojik yanıt nedeniyle normal barsak florasına toleransın kaybolması ve süregelen bir iltihabi aktivite sonucu İBH geliştiği düşünülmektedir. Bu hipotezi CH'da mikrobiyal antijenlere karşı antikolar bulunması ve CARD15 geninin CH'a yatkınlık yarattığını saptanması da desteklemektedir [1]. CARD15 bakteriyel dokuların tanınması ve bunlara karşı nükleer factor-B yoluyla cevap oluşmasını sağlamaktadır.

CH tutulum alanına bağlı olarak farklı semptomlarla ortaya çıkmakla birlikte, en sık görülen belirtiler karın ağrısı ve ishaldir. Hastalarda sıklıkla perianal fistül ve ülserler de görülebilmektedir. Takibinde C-reaktif protein (CRP) değerli bir göstergesi olup özellikle uzun süre yüksek giden CRP düzeyleri gelecekte rezeksiyon gerekebileceğini düşündürür [2]. ÜK hastaları ise rektal tutulum nedeniyle genellikle kanama, ishal ve tenezm gibi şikayetlerle hekime başvururlar. Her iki hastalık arasında ciddi yapısal farklılıklar olup, ÜK'te hemen daima rektumdan başlayarak kesintisiz olarak proksimale doğru uzanan ancak kolonla ve mukoza katmanıyla sınırlı bir tutulum görülürken CH sindirim sisteminin her bölümünü kesintili olarak tam kat tutabilmekte dolayısıyla fissür, abse, fistül ve stirikütürlerle seyredilmektedir [3]. Patolojik incelemede granülom varlığı CH'nın önemli bir özelliği olmakla birlikte olguların sadece yarısında görülebilmektedir. İrritabl barsak sendromu, Salmonella, Campylobacter, Shigella gibi bakterilerin neden olduğu infeksiyöz kolitler, iskemik kolit, radyasyon koliti, kolon maligniteleri ayırıcı tanıya girmekle birlikte genellikle anamnez, muayene ve kolonoskopik inceleme sonrası İBH teşhisi konulup, CH ve ÜK ayırıcı tanısı da kolayca yapılabilir [3,4].

Hastaların yaklaşık %10'unda ise rezeksiyon yapılsa dahi ayırıcı tanı yapılamamakta ve "indetermine kolit" tanısı konulmaktadır [5]. Aslında bu geçici bir tanı olup hastaların büyük bir bölümüne takip altındayken CH ya da ÜK tanılarında biri koyulacaktır ancak ayırıcının zor olduğu hastalarda sıklıkla kullanılan yardımcı tanı araçlarından biri de serolojik belirteçlerdir. Bu serolojik göstergelerden PAB ve GAB daha önce yapılan çalışmalarda düşük sensitiviteli testler olarak saptanmış olup ülkemizde İBH'da bu göstergelerin tanısallık değeri araştırıl-

mamıştır. Amacımız düzenli takibimiz altında olan İBH hastalarımızda PAB ve GAB'ın hastalık tanısı ve CH-ÜK ayırıcı tanısındaki önemini belirlemek olmuştur.

Gereç ve Yöntem

Hasta grubu İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nın haftalık İBH polikliniğine kayıtlı hastalardan oluşturuldu. ÜK ve CH tanısını kesinleştirmek amacıyla tüm hasta dosyaları yeniden gözden geçirildi. İndetermine kolitli ya da İBH tanısı tam olarak kesinleştirilememiş hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı. İBH tanısı daha önce tanımlanmış klinik, endoskopik ve histolojik bulgulara göre konuldu [6-7]. ÜK hastalarında klinik aktivite indeksi >150 [8] CH'da ise Crohn hastalığı aktivite indeksi >150 [9] bulunması halinde hastalık aktif dönemde olarak kabul edildi. Yaş ve cins olarak eşlendirilmiş 130 K, 102 ÜK, 63 CH hastasından Mart 2003-Ağustos 2004 tarihleri arasında alınan serum örnekleri çalışıldığı tarihe kadar -80 °C'de saklandı.

Her hasta ile ilgili yaş, hastalığın başladığı yaş, cins, hastalık süresi, tutulum alanı, rezeksiyon hikayesi, kan örneği alındığı andaki klinik aktivite, kullanılan ilaçlar gibi demografik detaylarını içeren bir kayıt tutuldu. Tüm sağlıklı kontroller kronik diyare, kramp tarzında karın ağrısı, tekrar eden rektal kanama gibi semptomlar açısından sorgulandı. Bu semptomlardan birinin varlığı ya da daha önce tanısı konmuş İBH varlığında kişi kontrol grubuna dahil edilmedi. Sağlıklı kontrollerin yaş, cins gibi demografik bilgileri kayıt edildi.

Saklanan serumlar oda ısısında çözündürüldükten sonra mikroimmünfloresan (MIF) yöntemiyle (Euroimmun Labordiagnostica, Lübeck, Almanya) beş alan içeren slaytlar kullanılarak, serum örneklerinde pankreas ve goblet hücrelerine karşı oluşan IgG antikor titresi ölçülmüştür. Kitte katı fazda maymun intestinal goblet hücreleri, maymun pankreas hücreleri içeren antijenler kullanılmıştır.

Serumları sulandırmak için distile su ile kit içinde bulunan Phosphate-Buffered Saline (PBS) -Tween karışımını kullanılmıştır. Pozitif, negatif kontroller ve 1/10 oranında sulandırılmış serumlar ile birlikte 25'er µl lamlar

üzerindeki bölümlere koyularak 30 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra önce tween'li PBS ile yıkanıp, sonra tween'li PBS bulunan şalelerde 5 dk bekletilmiştir. Daha sonra şalelerdeki lamalar çıkarılıp kurutularak kuyucuklara IgG konjugatlarından 25 µl konulduktan sonra, direkt güneş ışığından etkilenmeyecek şekilde 30 dk inkübe edilmiştir. İnkübasyonun sonunda yukarıda tarif edildiği gibi yıkanarak lamalar kurutulmuştur. Lamalara kit içinde bulunan gliserol damlatılarak üzerleri lamel kapatılmıştır. Bu şekilde hazırlanan tüm lamalar floresan mikroskopunun (Zeiss-Axioskop 40, Almanya) 40'lık objektifinde incelenmiştir. 1/10 ve üzerindeki titrelerde elde edilen sonuçlar pozitif kabul edilmiştir.

Bilgiler hazır istatistik programına (SPSS 11, for Windows) yüklendikten sonra gruplar arası değişkenlerin sıklığı χ^2 ve Fisher's testi ile karşılaştırılırken parametrik olmayan korelasyonların varlığı Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastalar ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 1'de ayrıntılı olarak sunulmuştur. Tüm gruplar birbirleriyle ayrı ayrı karşılaştırıldığında yaş ortalaması ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. CH

Tablo 1. Çeşitli hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri, PAB ve GAB statüleri.

| | Kontrol (n=130) | CH (n=63) | ÜK (n=102) | p değeri |
|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Yaş (yıl)# | 40.89 ± 12.69 | 37.56 ± 12.65 | 40.72 ± 13.44 | NS |
| Bayan yüzdesi (%) | 58 | 62 | 50 | NS |
| Hastalık süresi (yıl)# | | 3.32 ± 3.98 | 4.55 ± 5.36 | NS |
| Tutulmuş n (%) | | | | |
| İleal | | 21 (34) | | |
| İleokolonik | | 36 (58) | | |
| Kolonik | | 6 (8) | | |
| Pankolit | | | 40 (39) | |
| Sol kolon | | | 43 (42) | |
| Rektosigmoid | | | 19 (19) | |
| Rezeke olgu n (%) | | <u>10 (16)</u> | <u>3 (3)</u> | <u>0.005</u> |
| İlaçlar (%) | | | | |
| Steroid | | 17.7 | 15.7 | NS |
| 5-ASA | | 12.9 | 58.8 | NS |
| Sulfasalazin | | <u>4.8</u> | <u>13.7</u> | <u>0.000</u> |
| Azathioprine | | <u>40.3</u> | <u>7.8</u> | <u>0.000</u> |
| Anti-TNF-α | | 1.6 | 0 | NS |
| Aktif olgu sayısı (%) | | <u>21 (37.5)</u> | <u>16 (16.3)</u> | <u>0.003</u> |
| GAB (+) olgu (%) | 22 (17) | <u>*8 (13)</u> | <u>*27 (27)</u> | <u>*0.036</u> |
| PAB (+) olgu (%) | <u>†1 (0.8)</u> | <u>*†8 (13)</u> | <u>*2 (2)</u> | <u>†0.000; *0.007</u> |
| GAB(+)/PAB(-) (%) | 22 (17) | <u>*6 (10)</u> | <u>*26 (25)</u> | <u>*0.012</u> |
| GAB(-)/PAB(+) (%) | <u>†1 (0.7)</u> | <u>*†6 (10)</u> | <u>*1 (1)</u> | <u>†0.005; *0.013</u> |

Değerler ortalama±SD olarak verilmiştir. CH= Crohn hastalığı; ÜK= Ülseratif kolit; 5-ASA= mesalazin; GAB= goblet hücre antikor; PAB= pankreas ekzokrin antikor; NS= İstatistiksel anlamlı değil. İstatistiksel anlamlı sonuçlar kalın, altı çizili ve italik olarak işaretlenmiştir. * ve † istatistiksel anlamlı çiftleri göstermektedir.

ve ÜK gruplarının ortalama hastalık süreleri arasında da anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Rezeke olgu yüzdesi CH grubunda %16 ÜK grubunda ise %3 olup istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur ($p= 0.005$). Aktif olgu yüzdesi CH'da %37.5, ÜK'de %16.3 olup anlamlı farklılık saptandı ($\chi^2=8.752$; $p= 0.003$).

GAB sıklığı K, ÜK, CH için sırasıyla 22/130 (%17), 27/102 (%27), 8/63 (%13), PAB sıklığı ise sırasıyla 1/130 (%0.8), 2/102 (%2), 8/63 (%13) bulunmuş olup tüm gruplar birbirleriyle ayrı ayrı karşılaştırıldığında PAB sıklığı CH'da K grubuna ($\chi^2=13.503$; $p= 0.000$), ve ÜK grubuna oranla ($p= 0.007$) anlamlı yüksek bulunurken, ÜK grubunda ise CH'a oranla GAB sıklığı anlamlı olarak fazla ($\chi^2=4.420$; $p= 0.036$) bulunurken, kontrol grubundan anlamlı farkı yoktu.

GAB(+)/PAB(-) profile sahip olgu sayısı K'da 22/130 (%17), ÜK'de 26/102 (%25), CH'da 6/63 (%10) olarak bulundu. Bu profilin sıklığı açısından sadece CH ve ÜK grubu arasında anlamlı fark mevcut idi ($\chi^2=6.351$; $p= 0.012$). CH ile karşılaştırıldığında ÜK belirteçi olarak sensitivitesi 0.25, spesifitesi ise 0.84 saptandı.

GAB(-)/PAB(+) olgu K'da 1/130 (%0.7), ÜK'de 1/102(%1), CH'da 6/63 (%10) olarak saptanırken CH ve ÜK ($\chi^2=6.997$; $p= 0.008$), CH ve K grubu arasında ($p= 0.005$) bu profilin prevalansında anlamlı farklılık bulundu. Ayrıca bu profilin, ÜK ile karşılaştırıldığında CH belirteçi olarak sensitivitesi 0.10, spesifitesi ise 0.99 saptandı.

CH ve ÜK gruplarında PAB'ın ve GAB'ın tutulum alanı, klinik aktivite, rezeksiyon varlığı, kullanılan ilaçlar, akut faz reaktanları, yaş, cins ve hastalık süresi gibi parametrelerle anlamlı korelasyonu saptanmamıştır.

Tartışma

Bu çalışmanın amacı öncelikle İBH hastalarında PAB ve GAB'ın CH-ÜK ayırımındaki tanılal performansını değerlendirmek olmuştur. Aynı zamanda bu belirteçlerin seropozitiflikleri ile hastalıkların klinik özellikleri (süresi, tanı sırasındaki yaş, lokalizasyon, aktivite) ve tedavi seçenekleri arasındaki olası ilişkiler araştırılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla ülkemizde bu belirteçlerle

yapılan ilk çalışma olup oldukça geniş bir hasta ve kontrol grubu kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

İBH'nın ayırıcı tanısında çeşitli serolojik belirteçler sıklıkla kullanılmakta olup en sık başvuru yöntem anti-*Saccharomyces cerevisiae* antikorları (ASCA) ve perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik otoantikoları (pANCA)'nın kombine değerlendirilmesidir ki bu kombinasyon CH, ÜK ve indetermine kolitin ayırıcı tanısında kabul görmüş bir tanı aracıdır [10-12]. Benzer şekilde pankreas salgısı ve ekzokrin pankreasa karşı antikorlar (PAB) da CH belirteçleri olarak gösterilmekle birlikte bu antikorların bugüne kadar CH'da pankreatit gelişimi ile ilgisi gösterilememiş, hastalık patogenezinde direkt etkileri kanıtlanamamış ve bozulmuş mukozal immun yanıt nedeniyle barsak florasına karşı gelişen çarpaz reaksiyon neticesinde oluştuğu düşünülmüştür [13]. Bu otoantikoların CH tanısında duyarlılıkları oldukça düşük olup hastaların ancak %27-%40'ında pozitif saptanmaktadır [14-17]. Bu çalışmada da olduğu gibi PAB ile hastalık aktivitesi, lokalizasyonu ya da kullanılan ilaçlar arasında ilişki saptanmamıştır [15-17]. Bazı çalışmalarda hastalığın fenotipik özelliklerini saptamada faydalı olmadığı, bazılarında ise bunun tersi bildirilmiştir [16,17]. Klebl ve ark. [16] PAB'ın CH için oldukça spesifik bir belirteç olduğu bildirmiş ancak Koutarakis ve ark. [17] PAB'ın sadece CH değil ÜK'te de yüksek prevalansına işaret ederek (sırasıyla %41.6-%24.7) PAB'ın CH'dan çok İBH dışı intestinal inflamasyona neden olan hastalıkların İBH'dan ayırımında kullanılması gerektiğini savunmuşlardır.

Bu çalışmada PAB'ın CH'da prevalansı yukarıda atfedilen çeşitli çalışmalara oranla oldukça düşük (%13) saptanmakla birlikte kontrol grubu ve ÜK hastalarında sırasıyla %0.8 ve %1 saptanması bu çalışmalarla uyumlu olup bu belirteçin CH için yine de oldukça spesifik olduğunu göstermiştir. Çalışmamız göreceli yeterli hasta sayısı ile yürütülmüş olup her serum örneği iki defa İFA çalışmasına tabi tutulmuş olduğuna göre metodolojik hata riskinin de çok düşük olduğunu düşünürsek CH kohortumuzda önceki çalışmalardan yaklaşık iki kat daha düşük oranda PAB pozitifliği saptanması ilginç bir sonuçtur. Gerçi aynı çalışmada farklı etnik grupları içeren büyük bir seride CH'da etnik gruplar arasında çok

farklı PAB seropozitiviteyi saptanmış olmakla birlikte (%46'ya karşı %22), biz bu sonucun daha geniş hasta sayısı ve çok merkezli ulusal çalışmalarla doğrulanması gerektiğini düşünmekteyiz [18].

GAB'ın İBH patogeneziindeki rolü ise hala belirsiz olup yapılan çalışmalarda İBH'da GAB prevalansı ile ilgili oldukça farklı sonuçlar bildirilmiştir (CH %0-%33, ÜK %29-%39, sağlıklı kontrollerde %0-%2 arasında) [15,19,20]. Bir çalışmada GAB'ın İBH dışı intestinal inflamasyonlar ve sağlıklı kontrollerde çok düşük bulunmasına rağmen İBH hastalarının birinci derecede akrabalarında da yüksek prevalansa sahip olduğu belirtilerek GAB'ın İBH sınıflaması değil İBH tanısı koymak için kullanılması gerektiği ve genetik bir yatkınlığa işaret edebileceği savunulmuştur [19]. GAB bazı çalışmalarda CH-ÜK ayırımında anlamlı bir belirteç olarak kabul edilirken, bazılarında ise prevalansında iki hastalık arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır [15,19,20]. Bizim çalışmamızdaki bir diğer ilginç sonuç ise ÜK ve CH arasında GAB seropozitivitesi açısından anlamlı farklılık saptanırken (sırasıyla %27 ve %13) sağlıklı kontrollerde prevalansının %17 gibi yüksek bir değerde bulunması olmuştur. Bu sonuç da bize GAB'ın İBH tanısından ziyade İBH'nın kendi içinde ayırıcı tanısında kullanılması gerektiğini düşündürmektedir.

Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda gerek PAB gerekse de GAB'ın ne CH ne de ÜK'in tanı yaşı, süresi, tutulum alanı, aktivitesi, akut faz reaksiyonları, ne de kullanılan ilaçlarla arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır [15,17]. Bu da her iki otoantikorun hastalık patogeneziindeki rolünü tartışmaya açık hale getirmektedir. Çalışmamızda PAB CH'da gerek kontrol grubu gerekse de ÜK hastalarına oranla anlamlı yüksek bulunmuş ancak ÜK ve kontroller arasında anlamlı fark saptanmamıştır. GAB ise ÜK grubunda CH'na oranla anlamlı yüksek bulunurken kontrollerle arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Tüm bu veriler bu iki otoantikorun İBH patogeneziine katkıda bulunmaktan çok inflamasyondan bağımsız patogenetik olmayan bir epifenomen olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda İBH dışı intestinal inflamasyonu olan hastalıklı bir kontrol grubu bulunmamakla birlikte daha önce yapılan çalışmalarda bu tür gruplarda GAB'ın çok düşük prevalans göstermesi ve longitudinal olarak izleme alınan CH

hastalarında PAB'ın hastalık aktivitesi ve kullanılan ilaçlardan bağımsız stabil bir pattern izlemesi de bu fikri desteklemektedir [15,20].

Bizim çalışmamızda ortaya koyulan en kesin sonuçlar ise PAB'ın CH, GAB'ın ise ÜK için yüksek spesifitede belirteçler olmasına rağmen sensitiviteilerinin oldukça düşük saptanması ve kontrol grubunda sıklık açısından PAB'ın ÜK, GAB'ın ise hem ÜK hem de CH ile anlamlı farkının saptanmamasıdır.

Sonuç olarak bu bilgiler ışığında bu iki otoantikorun İBH tanısında kullanılmaktan çok, rutin olarak değil fakat seçilmiş olgularda, CH-ÜK ayırımının ASCA ve p-ANCA gibi sensitivitesi daha yüksek belirteçlerle yapılmadığı durumlarda, yüksek spesifiteleri nedeniyle ancak yardımcı bir tanı aracı olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603.
2. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 661-665.
3. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1989; 170 (Suppl.): 2-6.
4. Nayar M, Rhodes JM. Management of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2004; 80: 206-13.
5. Vermeire S, Peeters M, Rutgeerts P. Diagnostic approach to IBD. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 44-48.
6. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-266.
7. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989; 298: 82-86.
8. Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Okumura M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 971-976.

9. Best WR, Bechtel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-44.
10. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut* 1998; 42: 788-91.
11. Peeters M, Joossens S, Vermeire S, et al. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 730-734.
12. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, et al. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology* 2002; 122: 1242-7.
13. Fricke H, Birkhofer A, Folwaczny C, Mesiter W, Scriba PC. Characterization of antigens from the human exocrine pancreatic tissue (Pag) relevant as target antigens for autoantibodies in Crohn's disease. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 41-45.
14. Seibold F, Mork H, Tanza S, et al. Pancreatic autoantibodies in Crohn's disease: a family study. *Gut* 1997; 40: 481-484.
15. Seibold F, Weber P, Jenss H, Wiedmann KH. Antibodies to a trypsin sensitive pancreatic antigen in chronic inflammatory bowel disease: specific markers for a subgroup of patients with Crohn's disease. *Gut* 1991; 32: 1192-7.
16. Klebl FH, Bataille F, Huy C, et al. Association of antibodies to exocrine pancreas with subtypes of Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 73-77.
17. Koutroubakis IE, Drygiannakis D, Karmiris K, et al. Pancreatic autoantibodies in Greek patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 2330-2334.
18. Lawrance IC, Hall A, Leong R, et al. comparative study of goblet cell and pancreatic exocrine autoantibodies combined with ASCA and pANCA in Chinese and Caucasian patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 890-897.
19. Folwaczny C, Noehl N, Tschöp K, et al. Goblet cell autoantibodies in patients with inflammatory bowel disease and their first-degree relatives. *Gastroenterology* 1997; 113: 101-106.
20. Hibi T, Ohara M, Kobayashi K, et al. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and immunoprecipitation studies on anti-goblet cell antibody using a mucin producing cell line in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1994; 35: 224-230.