

İnflamatuvar Barsak Hastalığı ve ASCA (Saccharomyces Cerevisiae Antikoru)

İnflamatuvar barsak hastalığı (IBD), barsakların kronik inflamasyonu ile giden hastalıkların genel bir tanımıdır. Amerika ve Avrupada yaklaşık bir milyonun üzerinde kişi IBD'dan şikayetçidir. Crohn's hastalığı (CD) ve ülseratif kolit (UC), IBD'nin iki ana formudur. Erkek ve kadınlarda aynı sıklıkta görülür. Genellikle 15-30 yaşlarında başlangıç yapar ve 50-70 yaş arasında ufak bir artış gösterir. Crohn's hastalığında inflamasyon genellikle ince bağırsağın alt bölümü ile kalın barsağı tutar ve dokunun derinliklerine kadar ilerler. Ülseratif kolitte ise inflamasyon, kalın barsağın mukoza ve submukoza tabakalarını tutarak, yüzeysel olarak seyredir. CD'da inflamasyon asimetrik ve segmentaldir. Buna karşılık UC'de simetrik ve kesintisizdir.

IBD etyolojisi ile ilgili çeşitli teoriler olmasına rağmen henüz kesin bir bilgi yoktur.

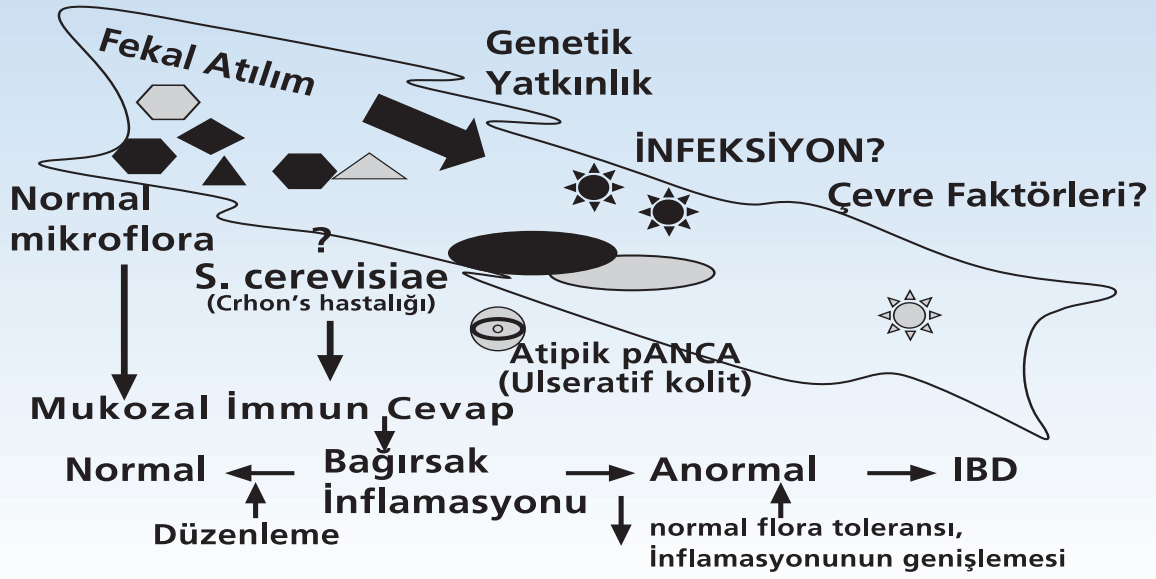
Genetik faktörler IBD'de önemli bir rol oynar. Son çalışmalarda IBD gelişiminde gastrointestinal yoldaki endojen bakterilere karşı gelişen düzensiz bir immün cevabın rol oynadığı bildirilmektedir (Şekil 1). Crohn's hastalığında Saccharomyces Cerevisiae, mycobacteria, bacteroides ve E. Coli'ye karşı serolojik cevap görülmektedir. UC ve CD'da görülen p-ANCA

(perinükleer anti-nötrofil stoplazmik antikor) antikorlarının ise H1 histon, Bacteroides caccae, Pseudomonas fluorescens-bakterial protein I-2, mycobacterial histon 1(Hup B) reaksiyonu ile ilgili olduğu gösterilmiştir (2)

CD ve UC'de semptomlar ve klinik bulgular çok benzer olduğu için ayırıcı tanı oldukça güçtür. Özellikle de pediatrik hastalarda erken dönemlerdeki semptomların spesifik olmaması nedeni ile tanı daha da zordur. Hatta % 10-15 hastada ayırıcı tanı yapılamaz ve "belirsiz form kolit" olarak adlandırılır (1,2). Tanı için detaylı klinik araştırmalar ve endoskopik, histolojik, radyolojik incelemeler gereklidir. Fakat bunlar zaman alan ve invazif girişimlerdir. Bu hastalarda erken tanı ve tedavinin gecikmesi ciddi semptomların gelişimine ve hastalığın ilerlemesine sebep olacaktır. Bu nedenle klinisyeni erken tanıya götürecek, invazif olmayan, ayırıcı tanıda önemli spesifik serolojik testlere ihtiyaç vardır.

IBD'de çok çeşitli serolojik markerlar tanımlanmasına rağmen çoğunun tanısız değeri sınırlıdır. Fakat 2 serolojik marker, ASCA (Saccharomyces Cerevisiae Antikoru) ve spesifik bir tip p-ANCA'nın (perinükleer anti-nötrofil stoplazmik antikor) CD ve UC ayırıcı tanısında önemli bir yeri olduğu anlaşılmıştır.

IBD Patogenizinde Rol Oynayan Faktörler



Şekil 1: ASCA patogenezi

IBD Serolojik Markerları Otoantikolar

Barsak mukoza içeriğine karşı gelişen otoantikoların IBD'de patojenik bir rolü olduğu uzun zamandır düşünülmektedir. IBD'nin bazı formlarında belirli otoantikolar sıklıkla tespit edilmektedir. Yapılan araştırmalarda UC'li hastaların %35'inde ve CD'li hastaların % 30'unda **anti-globet hücre antikoları** bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca UC'li hastaların %36'sında ve CD'li hastaların % 13'ünde **anti-colon hücre antikoları** saptanmıştır.

Son zamanlarda UC'li hastalarda **tropomiyozin** olarak adlandırılan 40 kDa'lık kolonik bir proteinin bulunduğu bildirilmektedir (1).

Bazı CD vakalarında pankreas doku kesitlerinde ekzokrin asinilerde karakteristik bir granüler immunfloresan patern görülmektedir. Reaksiyonun spesifik hedef hücresi bilinmemekle birlikte büyük bir protein kompleksi olduğu düşünülmektedir. **Pankreatik antikolar** UC ile karşılaştırıldığında CD için oldukça spesifik (%97-100) fakat sensitivitesi düşüktür. Crohn's hastalarının yalnızca % 27-38'inde görülür (1).

OmpC E. Coli'den saflaştırılarak elde edilen bir dış membran porin antijenidir. Crohn's hastalarının %55'inde OmpC'ye karşı gelişmiş IgA antikoları saptanmıştır (2).

Atipik pANCA (Anti-Perinükleer Nötrofil Stoplazmik Antikor)

ANCA rutin olarak çeşitli vaskülitlerin tanısında kullanılır. Sitoplazmik ANCA (c-ANCA) paterni Wegener's granülomatosis'i için karakteristiktir ve proteinaz 3 (PR3) reaktivitesi gösterir. Perinükleer ANCA (pANCA) paterni ise mikroskopik vaskülitler, polianjiitis ve glomerülofritler için karakteristiktir. pANCA IFT incelemelerinde tipik olarak, etanol fikse nötrofil slaytlarında pANCA formunda, formalin fikse nötrofil slaytlarında ise cANCA formunda görülür ve genellikle MPO aktivitesi pozitifdir. Fakat özel bir tip pANCA vardır ki bu tipik IFT görünümünde değildir ve bu form atipik pANCA, atipik ANCA, x-ANCA veya anti-nötrofil nükleer antikor (ANNA) olarak adlandırılır. Atipik pANCA, etanol fikse nötrofil slaytlarında güçlü pANCA paterni gösterir fakat formalin fikse nötrofil slaytlarında bu görüntü kaybolur ve

MPO negatiftir. Atipik pANCA paterni UC, primer sklerozan kolanjit, otoimmün hepatitler için karakteristiktir (1,5).

UC'in yaklaşık % 60-80'i, CD vakalarının %5-10'unda atipik pANCA paterni gözlenir. Atipik pANCA UC için % 90 spesifiktir (1,4).

Atipik pANCA reaktivitesinden sorumlu birkaç farklı hedef antijen tanımlanmıştır. Bu antijenler laktoferrin, bakterial geçirgenliği arttıran protein, katepsin G, elastaz, lizozim, β -glukuronidaz, katalaz ve alfa-enolazdır. Son zamanlarda Terjung ve arkadaşları nükleer membranın iç yüzeyinde bulunan 50 kDa'lık myeloid spesifik bir proteini izole etmiş ve bunun atipik pANCA reaktivitesinde major hedef antijen olabileceğini bildirmişlerdir (1).

ASCA (Saccharomyces cerevisiae Antikoru)

İlk kez 1980'li yıllarda Saccharomyces cerevisiae antikoru ile ilgili UC ve CD'lı hastalarda birkaç çalışma yapılmıştır. Bu organizma yaygın olarak mayalı yiyeceklerin hazırlanmasında, bira ve şarap yapımında kullanılır ve bu işle uğraşan kişilerde bu organizmaya karşı duyarlılığın geliştiği bilinir.

CD'da % 50-80 ASCA IgG ve % 35-50 ASCA IgA antikoru bulunmaktadır. Bu oran UC'te %2-14 ve sağlıklı kontrollerde ise %1-7'dir. ASCA CD için % 88 spesifiktir (1,4). Hatta Barners ve arkadaşları ASCA IgA'nın CD'na % 100 spesifik olduğunu bildirmişlerdir (1).

ASCA'nın Klinik Önemi:

IBD tanısında detaylı klinik bir araştırma, endoskopik, radyolojik, histopatolojik incelemeler laboratuvar testleri, hasta ve aile öyküsü ve diğer gastrointestinal hastalıkların ekarte edilmesi gerekmektedir. Tüm bunlara rağmen hala %10 vakada tam bir sınıflama mümkün değildir ve tanının kesinleşmemesi nedeni ile optimum ilaç tedavisi gecikmektedir. ASCA testi, IBD düşünülen hastalarda başlangıçta ve tanı konulamamış kolitlerde önerilmektedir. Test yalnızca az miktarda kan örneği gerektirir, ucuzdur, hastanın ilk ziyaretinde uygulanabilir ve özellikle pediatrik hasta grubunda çok pratiktir. Klinik bulgular ile birlikte güçlü ASCA pozitifliği büyük oranda tanıyı kolaylaştırır ve invazif testlere gerek kalmayabilir. Özellikle ASCA IgG ve IgA'nın her ikisinin birlikte yüksek seviyelerdeki pozitifliği CD için güçlü bir göstergedir.

ASCA ailesel geçiş gösterebilir ve CD hastalarının 1. derece akrabalarının yaklaşık % 20'sinde bu antikora rastlanmaktadır. Hastalığı olmayan bireylerde ASCA'nın varlığının hastalık riskini artırıp artırmadığı konusunda henüz bir açıklık yoktur.

Genellikle ASCA pozitif olan IBD hastalarında fenotipik bulgular CD 'e benzerlik gösterirken, ASCA negatiflerde UC benzeridir.

Spesifikliği arttırmak için ASCA ve ANCA test sonuçları birlikte değerlendirilmelidir. ASCA özellikle ANCA ile kombine edildiğinde "belirsiz form kolit" vakalarını çözümlenmede çok büyük fayda sağlar. Bu vakalar ASCA pozitif, atipik pANCA negatif ise CD , ASCA negatif, atipik pANCA pozitif ise UC olarak değerlendirilmelidir. Serolojik markerların negatif olması IBD hastalığını ekarte ettirmez.

ASCA'nın varlığı daha çok ince barsak hastalıkları ile, atipik pANCA varlığı ise kolon hastalıkları ile ilişkilidir. ANCA'da olduğu gibi ASCA seviyeleri, hastalığın aktivitesi ile ilgili değildir. Bununla birlikte yüksek ASCA seviyelerinin, özellikle IgG ve IgA'nın birlikte yüksekliğinin erken yaşta başlayan, fibröz darlıklar ve penetrasyon gösteren, çok agresif seyreden, sıklıkla cerrahi müdahale gerektiren özel bir tip ile birlikte olduğu görülür (1,2).

pANCA ve ASCA gibi serolojik markerların sensitivitesi düşük olduğu için, bu serolojik markerların toplumda IBD taramasında kullanımları uygun değildir. Fakat pANCA ve IgG ASCA, IgA ASCA antikoru'nun birlikte kullanımı sensitiviteyi artırarak (% 94), CD ve UC'in ayırıcı tanısına ve "belirsiz form kolit" vakalarının çözümlenmesine büyük katkıları olacaktır (1, 2, 4).

Referans Kaynaklar

1. Norman G.L. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in inflammatory bowel disease. Clin.App. Immunol. Reviews.2001;2:45-63
2. Nakamura R.M, Matsutani M, et al. Advances in clinical laboratory tests for inflammatory bowel disease. Clin. Chem. Acta 2003; 335: 9-20
3. Barta Z, Csipo I, et al. Seroreactivity against Saccharomyces cerevisiae in patients with Crohn's disease and celiac. World. J. Gastroenterol. 2003; 9(10):2308-2312.
4. Peeters M.M.D., Joossens S, et al. Diagnostic value of anti- Saccharomyces cerevisiae and antineutrofil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. Am. J. Gastroenterol. 2001; 96:730-734
5. Wiik A. Neutrophil-specific autoantibodies in chronic inflammatory bowel disease. Autoimmunity Reviews. 2002; 67-72.
6. Sandborn W.J. and Yednock T.A. Novel approaches to treating imflammatory bowel disease: targeting alpha-4 integrin. Am. J. Gastroenterol. 2003; 98:2372-2382

