

T.,C.  
SSK İZMİR EĞİTİM HASTANESİ  
III. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ  
ŞEF UZM. DR. GÜLTEN SOP

**PROPİLTİOURASİL TEDAVİSİ ALAN OLGULARDA  
ANTİNÖTROFİL SİTOPLAZMİK ANTİKOR  
PREVALANSI**

UZMANLIK TEZİ

DR. TARIK SALMAN

İZMİR - 2002

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	2
- Hipertiroidizm .....	2
- Antitiroid İlaçlar .....	4
- Antinötrofil-Sitoplazmik Antikorlar .....	7
<b>MATERYAL METOD</b> .....	17
<b>BULGULAR</b> .....	18
<b>TARTIŞMA</b> .....	23
<b>SONUÇ</b> .....	25
<b>KAYNAKLAR</b> .....	26

## ÖNSÖZ

*Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin hazırlanması aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam sayın Şef Uz. Dr. Gülten SOP'a öncelikle çok teşekkür ederim.*

*Rotasyonun sırasında gösterdikleri ilgiden dolayı Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Şefi sayın Doç. Dr. Onur ÖZGENC'e, Biyokimya Klinik Şefi Sayın Uz. Dr. Baysal KARACA'ya,*

*Serviste eğitimimin her aşamasında ilgi ve yardımlarını gördüğüm başasistan Uz. Dr. Ümit YOKET, Uz. Dr. Doğan ÖZKAN, Uz. Dr. Metin AKINCILAR, Uz. Dr. H. Tayfun METİNKESER ve Uz. Dr. Arif YÜKSEL'e,*

*Birlikte çalışmaktan onur duyduğum asistan, hemşire ve tüm klinik çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.*

## GİRİŞ ve AMAÇ

Propiltiourasil hipertirodizm tedavisinde uzun yıllardır kullanılan bir anti-tiroid ajan olup,diğer anti-tiroid ajanlara oranla farmakodinamik ve farmakokinetik yönden üstün olması, klinik yönden daha hızlı cevap alınmasından dolayı klinisyenler tarafından tercih edilmektedir. Laboratuar tekniklerinin gelişmesi,yaygınlaşması ve maliyetinin azalması ile hipertirodizm tanısı daha sık konulmakta buna paralel propiltiourasil kullanımının artması beraberinde propiltiourasilin nadir rastlanan yan etkilerinin görülme sıklığını da artırmaktadır. Propiltiourasil tedavisi sırasında vaskulit benzeri tablolar gelişebilmekte ve bu olgularda anti ötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitifliği saptanmaktadır.Önceleri olgu sunumu şeklinde ki raporların sonuçları propiltiourasil kullanan populusyonda yapılan geniş çalışmalar ile doğrulanmıştır. Bizde çalışmamızda hipertirodizm tanısıyla kliniğimize bağlı polikliniklerimizde takip edilen ve propiltiourasil kullanan olgularda ANCA pozitifliği ve ANCA (+) saptanan olgularda bu sonuçların ilaç kullanım süresi,kullanılan dozu, cinsiyet, altta yatan hastalık ilişkisini, klinik bulgularla birlikteliğini inceledik.

## HİPERTİROİDİZM

Kanda dolaşan tiroid hormonlarının fazlalığı ve bu hormonların hücre düzeyinde ki toksik etkileri sonucu ortaya çıkan klinik tabloya tirotoksikoz, eğer bu durumda tiroid bezinin aşırı çalışması söz konusu ise hipertiroidizm denir (1,3).

### Tirotoksikoz Etiyolojisi:

#### A-Tiroid Kaynaklı Tirotoksikoz:

- Basedow-Graves Hastalığı (en sık sebep)
- Toksik multinoduler guatr
- Toksik adenom
- Subakut tiroiditler
- Trofoblastik tümörler
- Hipofiz TSH salgılayan adenom
- Jod-Basedow Hastalığı (eksojen fazla iyot alımı)

#### B-Tiroid Dışı Nedenlere Bağlı Gelişen Tirotoksikoz:

- Tirotoksikozis fasitita (eksojen fazla tiroid hormon verilmesi)
- Tiroid karsinom metastazlarının aşırı çalışması.
- Ektopik tiroid dokusu – Struma overi (3,4,5)
- Hamburger tirotoksikozis (et içindeki iodoironinlere bağlı olarak gelişir).

### Graves Hastalığının Patogenezi:

Graves hastalığı, hipertiroidizmin birkaç nedenlerinden en yaygın olanıdır. Tiroid uyarıcı hormon (TSH) reseptör antikollarının tiroid bezini uyarıp tiroxin (T<sub>4</sub>) veya triiodotironinin (T<sub>3</sub>) veya her ikisinin aşırı salınımına neden olduğu, tiroksikozun klinik belirtileri ile sonuçlanan otoimmün bir hastalıktır (1,4,5,8). Graves hastalığı stres ile olası ilişkisi, farklı ve çeşitli belirtileri (göz tutulumu, pretibial mixödem) relapslarla ve ilerleyici hastalıkla karakterize sinsi seyriyle klinisyenlerin ilgisini çeker (3,9).

Graves hastalığı, tiroid bezini uyaran TSH reseptör antikolları ile ilişkilidir (7).

Grave's hastalığının etyolojisine yönelik dört major hipotez vardır:

- 1- Tiroid dokusuna özgün supresör T lenfositlerin sayısında azalma mevcuttur.Folikül hücresi TSH reseptör proteini antijen sunu hücresine (APC) sunulur.APC bunu HLA aracılığıyla T lenfositlere sunar ve baskıdan kurtulmuş olan T-helper hücrelerinde antijene karşı artmış bir cevap oluşur. T lenfosit

populasyonu yine bu antijene özgün B lenfosit differansiasyonunu ve bunu takibinde antijene karşı antikor gelişimini sağlar (10,11,12,13,14).

2- Tiroid folikuler hücrelerin kendisine karşı benzer mekanizmayla meydana gelen antikorların hücrenin T3 reseptör molekuler bölgesini etkilemesi ve aktivasyonu (15).

3- İdiyopatik-antiidiyopatik ağ teorisine göre; antikorların kendileri primer antikorun idyopatik birleşim bölgelerine karşı sekonder antikorların gelişimini başlatır. Bu ikincil gelişen antikorlar dizisi vücudun antikor formasyonunu regüle ettiği bir çağlayanla sonlanır. TSH reseptör antikorlarının birleşim bölgelerine ikincil antikorların yönelimini TSH reseptör antikorları kısıktır.

Bu ikincil antiidiyopatik antikorları TSH reseptör birleşim bölgesinin ayna imajı gibi görülebilir veya böylece TSH ve TSH reseptör antikorlarının her ikisine de bağlanabilir. Graves hastalarının serumundaki antiidiyopatik antikorların varlığı ile ilgili gözlem en azından bazı hastalarda tutarlıdır (17).

4- Dördüncü hipotez çeşitli bakteri ve parazitlerdeki TSH reseptör antijenlerinin varlığı ile ilişkilidir. Yersinya enterocolitica, mikoplazma tiroidin TSH reseptörüne benzer birleşim özelliği olan spesifik bölgeye sahiptir. Makrofajlar tarafından fagosite edilen mikroorganizmanın bu bölgesine karşı gelişen antikorlar folikül TSH reseptörlerini de etkiler (18,19).

#### **Tirotoksikoz Klinik Bulguları:**

Graves hastalığı pek çok organ sistemini etkilemekte ve semptomlara neden olmaktadır (3,4,5,20,21,22). Genellikle palpable, büyük, yumuşak bir guatr vardır. Tiroid gland vaskülarizasyonu arttığı için steteskopla üfürüm duyulabilir. Hastalarda sıklıkla sinirlilik, zayıflama, iştahsızlık, konsantrasyon bozukluğu, ellerde tremor, kilo kaybı, gözlerde yanma ve kaşıntı hissi büyümüş tiroid glandına eşlik eden sık yakınmalardır. Bilateral propitozis sıktır nadiren unilateral olur. Vitiligo, kaşıntı, jinekomasti, osteoporozis berber olabilir. Koreoatazozis, ataksi nadir bulgulardır. Pretibial ödem ve akropaşi nadir görülür ve genelde bir travmayı takiben ortaya çıkar.

Başta otoimmün hastalıklar olmak üzere başka hastalıklarla birlikteliği sıktır. Diabetes mellitus, Addison hastalığı, idiyopatik trombositopenik purpura, miastenia gravis, pernisiyöz anemi, romatoid artrit, sikleroderma, sistemik lupus eritematozis, dermatitis herpetiformis gibi hastalıklar eşlik edebilir .

Okuler ve iskelet kaslarını etkileyen orta veya hafif şiddette miyopati Graves hastalarında sıklıkla bulunur. Kas zayıflığı özellikle omuz, dirsek ve guadriseps kas grubunda ortaya çıkar. Tirotoksikozla beraber el, bacak ve gövde de periyodik paraliziler olabilir. Solunum kasları etkilenebilir ama kalp kaslarının etkilenmediği kabul edilmektedir. Bu klinik durumlar birkaç dakikadan birkaç güne kadar sürebilir, genelde spontan gelişmekle beraber aşırı karbonhidratlı gıda alımı ve ağır egzersiz programları da neden olabilir. Bu olgularda serum potasyum düzeyleri genelde düşük saptanmıştır. Antitiroid tedavi ve beta bloker ilaçlardan fayda görürler ve semptomlar geriler.

Graves hastalarında pretibial ve preradial ödem görülebilir bunun sebebi bu bölgelerde biriken sıvı ve mukopolisakkaritlerdir. Nedeni bilinmemekle beraber antitirod antikörlerinin B ve T lenfositlerini uyarması ve konnektif dokuyla meydana gelen çapraz reaksiyon sorumlu tutulmaktadır.

#### **Hipertiroidizm Hastalığında Laboratuvar Değerleri:**

Serum T3 ve T4 düzeyleri yüksektir. Ancak bu ölçümler tiroid bağlayan globulin (TBG) düzeyinden etkilenirler fakat artık serbest hormon düzeyi saptayan testler yaygınlaştığı için TBG düzeyi eski önemini kaybetmiştir. Hipertiroidide TSH düzeyleri düşük saptanır. Ama eğer etyolojide TSH salgılayan bir hipofiz adenomu varsa TSH yüksek saptanır. Graves hastalığı etyolojisinde yer alan TSH reseptörlerine karşı oluşan antikörler rutinde ölçülmez sadece çalışma amaçlı incelenir (23,24,25,26). İyot uptake testi günümüzde sadece Graves hastalığı ile sessiz tiroidit ayırıcı tanısında kullanılmaktadır.

Tirotoksikozlu hastaların %10-20'inde total serum kalsiyumu artmış kemik metabolizması sonucu yüksektir. Serum alkalin fosfatase ve aminotransferazlarda ılımlı bir yükselme saptanabilir. Hastalık uzun sürerse kronik hastalık anemisi gelişir (27,28).

#### **ANTİTİROİD İLAÇLAR**

Major inhibitörler dört kategoride sınıflandırılabilir.

- 1- Tiroid hormonlarının sentezini direkt etkileyen antitiroid hormonlar
- 2- İyot tiroid mekanizmasını bazen iyonik inhibitörler
- 3- Tiroid hormonlarının bezden salınımını azaltan ve aynı zamanda hormon sentezini azaltan yüksek dozlarda iyodun kendisi
- 4- İyotize radyasyonla bezi harap eden radyoaktif iyot.

Tiroid bezinin hormonogenezisinde hiçbir spesifik etkileri olmayan ilaçlarla yapılan Beta bloker adjuvan terapi tiroksikozun periferal belirtilerini kontrol etmeye yardımcıdır.(29)

#### **Antitiroid İlaçlar:**

Klinik yararları olan antitiroid ilaçlar tionomidler ailesinden olan troürilenlerdir. Propiltroüresil prototip olarak değerlendirilebilir.

#### **Yapı ve Aktivite İlişkisi:**

1940 yılında iki guatrojen antitiroid ilaçların prototipi olarak ispat edildi ve daha sonra bulunan 3.bir grup ilaçla beraber kategorize edildiler.

1.Tiyourelinler :Klinik olarak kullanılan tüm bileşimleri içerirler.

2.Anilin deriveleri: Sulfanamid benzeri olup, tiroid hormon sentezini inhibe ederler.

3.Polihidrik fenoller.: Bunlardan en sık rastlanana resorsinol olup hasarlı cilde uygulanınca emilip tiroid hormon sentezini inhibe ederler.

Bunlardan tiyoüre ve onun basit alifatik bileşikleri insanlarda kullanılan antitiroid ajanları oluşturur. Bu ajanlarda tiamid grubu ortak olup sülfür,azot ve oksijen molekülleri yer değiştirir.

L-5 vinil tiyooksazolidon (guatrin) şalgam ve bazı bitkilerin yeşil yapraklarında ve tohumlarında bulunur. Bunlarla beslenen ineklerin sütünde yüksek miktarda bulunur ve bu sütlerin içilmesiyle kişilerde piropiltiourasil kadar etkili bir tiroid sentez inhibisyonu olur. Finlandiya'da endemik guatrin önemli sebeplerindendir (30)

Teknolojik gelişmeyle beraber artan toksikolojik araştırmalar sonucunda antitiroid aktiviteye sahip bileşimler saptanmıştır. Tiyopental ve sulfonilüre grubu oral hipoglisemik ilaçlar zayıf antitiroid aktiviteye sahiptirler (31,32). Dimerkaprol, aminoglutetimid, lityum tuzları ve amiodoronun etkin antitiroid etkisi vardır (33). Özellikle iyod eksikliğinin endemik olduğu bölgelerde amiodoronun sebep olduğu hipotirodizm iyot eksikliği olmayan bölgelere oranla daha sık rastlanmaktadır. Amiodoron iyodotironin deiyodizasyon basamagının potent inhibitörüdür, tiroksinin tiroidotironine dönüşümünü azaltır ve metaboliti olan desmetilamiodoron tiroid nükleer reseptörlerine bağlanarak bloke ederler.

#### **Etki Mekanizması:**

Tiyourelen ilaçlarının hareket mekanizması Tavrog tarafından 1991'de tartışıldı. Antitiroid ilaçların tiroid hormonlarının oluşumunu triglobulin tirozil residülerine iyodun

katılımını engelleyerek inhibe eder; aynı zamanda iyodotronil rezidülerinin iyodotironinlerin alınımını engellemek için birleşmesini engeller. Bu iyot iyonunun ve iyodotrosil gruplarının karıştığını gösteriyor. Tavrog 1976'da ilaçların peroksidaz enzimini iyodun yada iyodotrosil gruplarının aktif duruma geçmeleri için oksidasyonunu önlemek yoluyla inhibe ettiğini önerdi. Sonradan yapılan çalışmalar doğruladı ki aslında antitiroid ilaçlar peroksidaz enzimi .hem grubu okside durumdayken bağlanıp inaktive ediyorlar görüşü benimsenmiştir (34).

Bugün tiyoürelere başlıca 3 mekanizma ile etkili oldukları kabul edilmektedir (29). Troid biosentezinde ki çeşitli kademelerde etkilidirler.

1.Tiroid hücresine giren iyodürün orada oksitlenmesini ve tirozine bağlanmasını (iyodinasyon) inhibe ederler. Bu olay ilacın tiroid peroksidazın (TPO) hem demiri oksitlenmiş formu ile etkileşmesine bağlıdır. Ortamda yeterli iyot yoksa,tiyoüre ilaçlar TPO ile birleşerek onu inhibe ederler. İyod yeterli miktarda ortamda varsa,bu sefer iyodla birleşen enzim (TPO-I) tiyoüre gurubu ilaçları iyodlar ve oksitler;böylece tirozine bağlanacak olan iyot miktarı da azalmış olur. Ortamda ilaç yoksa TPO-I kompleksinde ki iyot MIT (monoiyodotronin) ve DİT'e (diiodotronin) transfer edilir.

2.Tiyoüre bileşenleri DİT'in bir MIT veya bir başka DİT birleşmesini (kenetlenmesini) engellerler. Mekanizmanın ilacın tiroglobüline bağlanması sonucunda,bu proteinin konfigürasyonunda ki bozulma sonucunda olmaktadır.

3.Tiroid folikül içinde ve tiroid dışında monodeiodinasyonla tiroksinin daha etkin olan tiriyoatironine dönüşümünü azaltır.5 deiyodinaz enzimini inhibe ederler ama bu son etkinin total antitiroid aktiviteye katkısı bilinmemektedir.

Bu etkilerden ilk ikisine bağlı hormon sentezinde ki azalma,serum hormon düzeyine hemen yansımaz; çünkü tedaviye başlamadan önce sentez edilip foliküllerde depolanan edilen tiroglobulinden koparılıp dolaşıma salınan hormonun salgılama hızı, bir süre daha yüksek kalır. Fakat üçüncü etki çabuk ortaya çıkmaktadır ve propiltiourasilin metimazole olan üstünlüğüdür.

Graves hastalığı antitiroid ilaçlarla tedavi edildiği zaman, sirkülasyondaki tiroid stimüle eden immunoglobulin konsantrasyonu sıklıkla düşer. Bu bazılarında immunosupresif etkili olarak önerilmelerine neden oldu. Burman ve Baker 1985'te oldukça farklı bir mekanizmayla hareket eden perkloratın aynı zamanda tiroid stimüle eden immunoglobulinin seviyesini düşürdüğünü vurguladı. Hipertiroidizm bizzat kendisinin immün sistemi etkilediğini gösterdi (35)

### **Emilim, Metabolizma ve Atılım:**

Amerika Birleşik Devletleri'nde güncel olarak kullanılan antitiroid bileşikler **propiltiourasil** (6-n-propiltiourasil) ve **metilmanoldür** (1-methyl – mercaptoimidazole; **Tapazole**). Büyük Britanya ve Avrupa'da metimanolün bir karbobeoksil derivesi olan **karboksimetinol** vardır ve antitiroid etkisi emilimden sonra metimazole dönüşmesine **bağlıdır**. Etkin miktarlarda propiltiourasil emilimi radyoaktif iyodun tiroid tarafından **aglutinasyonunun ölçümleri ile hesaplanmış ve etkin miktarlarda propiltiourasilin emilimi oral dozda 20-30 dakika sonra olduğunu gösterilmiştir**. 100 mg propiltiourasil **dozu** 2-3 saatte azalmaya başlar, 500 mg doz bile sadece 6-8 saat kadar **inhibitördür**. 0.5 mg gibi düşük metimazol dozu aynı şekilde tiroid bezinde radyoaktif **iyodun aglutinasyonunu düşürür**, ancak 10-25 mg tek doz inhibisyonu 24 saate **yaymak için gereklidir**.

Propiltiourasilin yarılanma ömrü 75 dakikadır, bu metimazolda 4-6 saattir. **ilaçlar** tiroid bezinde konsantre olur ve karbimezol metabolizması sonucu oluşan **metimazol akümüle olur**. İlaçlar ve metabolitleri idrarda görülür.

**Propiltiourasil** ve metimazol her ikisi de plasentayı geçmesine ve süte bulunmasına **rağmen metimazol propiltiourasilinden daha yüksek derecede bulunur** (65)

### **Yan Etkiler**

Yan etki görülme sıklığı %1-5 arasındadır. Başlıca yan etkileri aşağıdadır (**36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46**).

- Yüksek ateş, ürtiker, artralji-miyalji.
- Geçici lökopeni (tedavi kesilmesini gerektirmez, agranülositoza dönüşmez.)
- Agranülositoz
- Toksik hepatit
- Vaskülit benzeri tablo.
- Aplastik anemi,trombositopeni.
- Tad alma duyusunun kaybı
- Hipoprotrombinemi

### **ANTI-NÖTROFİL SİTOPLAZMİK ANTİKORLAR (ANCA)**

ANCA nötrofil, granülosit ve monositlerin sitoplazmik elemanlarına **karşı gelişmiş dolaşan otoantikordur**. ANCA ilk 1982'de Davis ve ark. tarafından **sekiz nekrotizan glomerulonefritli olguda saptandı** (46). 1984 yılında Hall ve ark. **sistemik vaskülitli dört olguda ANCA saptadı** (47). 1985 yılında Van Der Vaude ve ark.

ANCA'nın Wegener granülomatozu ve hastalık aktivitesiyle ilişkisini gösterdiler (48). Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda poliarteritis nodosa, mikroskopik poliansiitis, Churg-Straus Sendromu ve idiopatik kresentik glomerulonefritte ANCA pozitifliği saptanmıştır (49). Son 15 yıl içinde ANCA ile ilgi yaklaşık 1300 çalışma raporu yayınlamıştır. Ortak bir literatür ve standart saptanması için 1988 (Kopenhag, Danimarka), 1990 (Washington, ABD), 1989 (Leiden, Hollanda) yıllarında üç uluslar arası sempozyum düzenlenmiştir.

#### **Metodoloji:**

Alkolde fikse edilmiş normal insan nötrofilleri kullanılarak yapılan İİF mikroskopide ANCA, diffüz sitoplazmik (c-ANCA) ve perinükleer (p-ANCA) olmak üzere iki değişik boynam örneği gösterir (50,51) Perinükleer boyanma örneği görünüm olarak GS-ANCA'ya benzer ve aslında sonu olup, substrat olarak alkolde fikse edilmiş nötrofiller yerine asetone-formaldehidde fikse edilmiş nötrofiller kullanılırsa, İİF mikroskopide tıpkı c-ANCA'da olduğu gibi diffüz sitoplazmik örnek gözlenir. Bu olayın sebebi, nötrofiller lam üzerinde kurutulurken, granül membranlarının permeabl hale geçmesidir. Alkolde batırılmadan önce formalin gibi proteinleri oldukları yerde fikse eden bir fiksatif konmazlarsa, miyeloperoksidaz (MPO), laktoferrin, elastaz, katepsin G ve bazık proteinler gibi solübl nükleofilik granül elemanları nükleusa doğru kayarak bağlanırlar ve suni perinükleer boyanmaya yol açarlar. Formalin fiksasyonuna rağmen devam eden perinükleer görünüm muhtemelen GS-ANA'ya bağlıdır. Gerçek bir ANCA örneği için lenfositlerde boyanma olmaması gerekir.

ANCA için başlıca hedef antijen, proteinase 3 (pr-3) ve miyeloperoksidaz (MPO)'dır.

**Pr 3:** Myeloid seri hücrelerin azürofillik granüllerinde lokalize bir antijendir, monosit ve granülositlerde bulunur. İyon exchange kromatografi veya yüksek basınçlı kromatografi ile purifiye edilebilir. Purifiye protein ELİSA sisteminde spesifik antikörlerin (anti Pr 3) tayininde kullanılır (52,53). Pr 3, 228 aminoasit içeren 29 KD ağırlığında bir glikoproteindir (54). Aktive olmuş nötrofillerden salınır.

**MPO:** İlk olarak Falk ve Jenette, anti MPO antikör varlığını bildirmiştir (55). MPO dışında laktoferrin, elastaz, eozinofillik peroksidaz ve katepsin G'ye karşı da ANCA gelişebilir.

ANCA, rutin olarak indirekt immünofloresan (İİF) yöntemle tayin edilmektedir. Ayrıca "radioimmunoassay" (RIA), "enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) "western blotting", "dot blotting", "immunopresipitasyon" ve "solid assay" de

kullanılmaktadır (56). ANCA tayininde solid faz tekniklerinin tanındaki duyarlılığı yüksektir. İİF yöntemler negatif bulunan WG'li hasta ELISA ile pozitif saptanabilir.

İİF yöntemle ANCA pozitifliği başlıca iki tip boyanma örneği ile saptanabilir (57)

a- Sitoplazmik tip boyanma (c-ANCA): Bu tip boyanma Pr 3 antijenine karşı antikor varlığını işaret eder, yani c-ANCA, Pr 3 ile reaksiyona girer. Bu örnek WG'li hastaların %90'ında görülür. Daha az sıklıkta mikroskobik poliarteritis, diğer nekrotizan glomerulonefritlerde ve idiyopatik nekrotizan krenetik glomerulonefritte görülebilir (58). WG'li geniş bir hasta grubunda c-ANCA'nın görülme oranı ve titresinin hastalık aktivitesinden etkilendiği, hastalığın remisyona girmesiyle ANCA titresinin düştüğü, hastalık belirtilerinin alevlendiği dönemde ise arttığı gösterilmiştir (59) ANCA periyodik olarak izlendiğinde, titrasyonun artışıyla daha sonra beklenen aktivasyon arasında paralellik hastaların %64'ünde saptanmıştır (60).

b- Perinükleer tip boyanma örneği (p-ANCA): p-ANCA'nın en önemli hedef proteini MPO'dur. Birinci Uluslararası ANCA Toplantısında (1988) MPO'ya karşı antikor içeren serumların varlığı, daha sonraki çalışmalarda anti MPO antikor ile p-ANCA'nın sinonim olduğu saptandı. Ancak paralel olmayan durumlarda gözlenmiştir. Bazı verilere göre, p-ANCA pozitif serumda MPO'da farklı antijenlere karşı antikor varlığı veya serumda anti MPO antikorları varken, c-ANCA boyanma örneği bulunmuştur (61,62)

MPO gibi sitoplazmik antijenler negatif yüklü katyonik proteinlerdir. Etanolle fiksasyonda bu proteinler nükleer membrana göç ederek p-ANCA örneği verdiği, bunun yapay bir görünüm olduğu bildirilmiştir. Nötrofiller formalinle fikse edildiğinde sadece c-ANCA boyanma örneği elde edilmiştir.

MPO-ANCA, mikroskopik poliarteritis ve nekrotizan glomerulonefritlerin %70'inde bulunmuştur, ayrıca renal tutulumu olmayan vaskülitli hastalarda, inflamatuvar barsak hastalıklarında ve SLE gibi bazı otoimmün hastalıklarda gösterilmiştir (63,64,65)

Antinükleer antikor (ANA) pozitif serumlar, p-ANCA boyanma örneği gösterebilir. Bu durumda p-ANCA'nın ANA'dan ayırımı güçleşebilir, substratta birkaç eozinofil veya lenfosit varsa bu hücreler ANA ve p-ANCA ayırımında yararlı olur, çünkü eozinofil ve lenfosit ANA ile reaksiyon verir, p-ANCA ile etkileşim göstermez

(56). ELISA yöntemiyle veya formalinle fikse edilmiş nötrofiller kullanarak ANCA varlığı tayin edilebilir.

Normal sağlıklılarda ANCA insidansı, doğu İngiliz popülasyonunda 5000 normal bireyde pozitif olarak bildirilmiştir (66). Ülkemizde bir çalışmada 50 kişilik sağlıklı kontrol grubunda ise negatif bulunmuştur (67).400 ANCA (+) olguda sadece 1 olguda p-ANCA ve c-ANCA birarada müspet bulunmuştur.

Anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar, İİF mikroskopi (68) yanısıra, (RIA) (69), ELISA (70), flow sitometri, western blotting, dot blotting ve immünosupresipitasyon (71) ile de gösterilebilir. RIA ve ELISA, İİF tekniğe göre daha sensitif ve daha az subjektiftir. Ancak nötrofil granül ekstralarını elde etme yöntemine bağlı olarak, RIA ve ELISA'da, başka sitoplazmik ve bulaşmış nükleer elemanlarla reaksiyon veren otoantikörlerin de yakalanabilmesi ya da test edilen serumda mevcut olan ANCA'nın spesifitesinin plak kaplamada kullanılan farklı bir antijene karşı olabilmesi bir dezavantaj teşkil edebilir. Normalde İİF teknikte ANCA müspet olan serumların %80-90'ının ELISA'da da, ELISA'da müspet olan serumların, yaklaşık %90'ının İİF teknikte müspet olacağı, ancak hastalık aktivitesiyle ANCA arasındaki korelasyonun ELISA'da daha iyi olduğu bildirilmiştir (70)

Genel olarak pek çok laboratuvarında ilk tarama İİF ile yapılmakta ve müspet olgulara antijenik spesifite ELISA ile kanıtlanmaktadır. Bu durum özellikle p-Anca müspet olgularda çok önemlidir çünkü p-ANCA örneği gerçek bir c-ANCA örneğini maskeliyor olabilir veya durum gerçek bir GS-ANA'ya yada tam bir ANA müspetliği de olabilir. Böyle durumlarda ANCA'nın negatif olması gereken lenfositler kontrol edilmeli ve İİF, formalin fiksasyonu ile tekrarlanmalıdır. Formalin fiksasyonu ile MPO-ANCA örneği P-ANCA'dan C-ANCA'a geçmiyor ve hala nükleer boyanma gözleniyorsa, gerçekten GS-ANA olma olasılığı yüksektir.

İndirekt immün florasan teknikle ANCA'nın tayini için önerilen standart yöntem aşağıdaki şekilde özetlenebilir (71)

Heparinli normal insan kanı, eşit miktarda methycellulose (8 kısım, %2)-Hypaque (5 kısım, %34) karışımı üzerine tabakalandırılarak 40 dakika oda ısısında bekletilir. Süpernatant, PBS içinde %1 insan serum albumini ile santrifüj edilerek 2 defa yıkanır. Kalan eritrositler 0.16M  $NH_4Cl$  ile eritildikten sonra, %2'lik trypan blue ile hücre canlılık oranının %90'ın üstünde olduğu kanıtlanır.  $0.2-0.6 \times 10^6$  hücre/ml olarak hazırlanan solüsyondan sitosantrifüj ile lamlara nakledilen hücreler, 4°C'de, 5 dakika süreyle, %98 ethanol içinde tutulduktan sonra oda ısısında kurutulur. Tercihan 1/20

(1/8-1/32 arasında değişebilir) oranında olmak üzere, PBS içinde dilüe edilmiş hasta serumları eklenen lamlar, 30 dakika süreyle rutubet çemberinde tutulur. İki kez PBS ile yıkanan lamlara, PBS içinde 1/25-1/50 dilüe edilmiş tavşan anti-insan polivalan immün globulin konjugat eklenerek 30 dakika beklenir. İki kez PBS içinde yıkanan lamlar, 2:1 gliserol-PBS karışımı ile kaplanıp, cam ile kapatıldıktan sonra, epillüminasyonlu floresans mikroskopta, 400-700x'de değerlendirilir. Birlikte bir pozitif kontrol ve bir de negatif ANCA olduğu saptanmış normal insan serumu çalışılır. Pozitif bulunan serumlar titrasyon takibine alınır. Her laboratuvar kendi standart pozitif kontrolünü Staten Serum Instutie, Kopenhag, Danimarka'dan elde edilen bir standart kontrol ile karşılaştırarak saptayabilir.

### **ANCA ile İlişkili Hastalıklar**

Anti-nötrofil sitoplazmik antikolar, başlıca Wegener granülamatozu, klasik poliarteritis nodosa, mikroskopik poliarteritis (MPA), Churg – Strauss sendromu (CSS) ve idiopatik nekrotizan kresentik glomerulonefritli hastaların kanlarında müspet olarak bulunur.(72,73,74,75) Bir bütün olarak bakıldığında, ANCA ile ilişkili hastalıkların vasküler lezyonları, sadece böbreğe sınırlı hastalıktan çeşitli ekstrarenal katılımların gözleendiği WG, PAN, MPA ve CSS gibi sistemik vaskülitlere kadar ilerleyen bir dağılım göstermektedir (76). ANCA ile ilişkili hastalıklar, tıpkı immün komplekslerle oluşan hastalıklar gibi, bazı ortak özelliklere sahip fakat birbirlerinde nispeten farklı klinik ve patolojik özellikleri olan varyantlardır. Bu hastalıkların ortak patolojik özellikleri vasküler lezyonlar nerede olursa olsun (böbrek, akciğer, barsak kas, deri vb) ve hangi damar tutulursa tutulsun (kapiller, venül, arteriol, arter, ven) aşağıdaki 4 özelliği taşıyan nekrotizan vaskülitin varlığıdır (76)

- 1- Damar boyunca segmental dağılım
- 2- Fibrinoid nekroz
- 3- Nötrofil istilası, karyoreksis, lökositoklasis
- 4- Lezyonlarda immün depolanmanın yok ya da çok az olması.

İmmün depolanmanın gözlenmemesi ANCA ile ilişkili hastalıkların "Pauci-immün vaskülitler" olarak da adlandırılmalarına yol açmıştır (118). Pauci-immün nekrotizan vaskülitli hastaların yaklaşık %80'inin serumlarında ANCA müspet bulunmuştur (51)

İster böbreğe sınırlı, ister sistemik hastalık olsun ANCA müspet hastaların glomerüler lezyonları aynı olup pauci-immün nekrotizan ve kresentik glomerulonefrittir. Ancak ANCA müspet bazı hastalarda, glomeruler tutulum yerine

intertisiyel nefrit gözlenebildiği bildirilmiştir (77). Görülebilen diğer böbrek lezyonları nekrotizan arterit ve mediller peritübüler kapillerit ise papiller infarktlara yol açar. Renal biyopsilerinde nekrotizan arterit bulunan hastalarda C-ANCA ve P-ANCA sıklığı arasında fark gözlenmemiş olup hastaların %12'sinde böbrek biyopsilerinde nekrotizan arterit saptanmıştır (51).

Hastaların pek çoğu yukarıda sayılan bu hastalıkların birine tam uygunluk göstermeyebilir. Bütün ortak özelliklerine rağmen ANCA ile ilişkili hastalıkların her birinin ayrı ayrı kendilerine has bazı karakteristikleri vardır. Multinükleer dev hücreler ve granülomlar WG için, eozinofili ve astma ise CSS için iyi birer örnektir.

ANCA ile ilişkili hastalıkların sınıflandırılması:

- 1- Bu hastalıkların klinik ve patolojik özelliklerinin benzerlik göstermesi
- 2- Katılan bütün organ ve dokulardan biyopsi almanın güçlüğü
- 3- Aynı hastada zaman içinde vaskülit şeklinin değişebilmesi (hasta hekimin karşısına önce sadece nefrit, birkaç ay sonra lökositoplastik vaskülit ve en sonunda da hemorajik pulmoner kapillerit ile çıkabilir) nedeniyle güç ve karmaşıktır. Ancak klinik seyir ve tedaviye beklenen cevabın tahmini açısından iyi bir klasifikasyon çok gerekli gözükmemektedir. Bu nedenle 3.ANCA Simpozyomunda ön çalışma karakterinde bir sınıflama önerilmiştir (tablo 1) (73).

Antinötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) ile ilişkili vaskülitlerin III. Uluslararası ANCA Simpozyomu İsimlendirme Komitesinin önerdiği şekilde sınıflandırılması.

---

#### **Wegener sendromu**

- Wegener granülomatozu  
Sınırlı (Limited) Wegener granülomatozu
- Wegener vaskülit

#### **Küçük damak vaskülit**

- Mikroskopik poliarteritis nodosa
- Lökositoklastik anjitis

#### **Nekrotizan ve kresentik glomerulonefrit**

#### **Churg-Strauss sendromu**

#### **Klasik poliarteritis nodoza**

---

### **ANCA ve Patogenezi**

Primer kresentik glomerulonefritte ve diğer ANCA'nın pozitif olduğu sistemik vaskülitlerde farklı klinik özellikler olmasına rağmen glomerüllerdeki lezyonlar

patolojik olarak benzerdir (55). Işık mikroskopik incelemede fokal ve segmental inflamasyon nekroz ve kresent oluşumu, immünofloresan incelemede immünglobulin ve kompleman depolanmasının azlığı veya yokluğu elektron mikroskopisinde ise elektron-yoğun depolanmanın az veya hiç olmaması karakteristik özelliklerdir (78,79). Böbrek dışı farklı klinik bulgulara rağmen benzer glomerüler lezyonların varlığı ve ANCA'ın ortak bir serolojik belirleyici olması, patogeneizde önemli rol oynadığını desteklemektedir (55).

ANCA'ın nötrofilleri ve monositleri aktive ederek nekrotizan vasküler hasara neden olabileceği düşünülmektedir (56). ANCA ile nötrofil monositlerin etkileşebilmesi için sitoplazmik antijenlerle karşılaşması gereklidir. Aktive olmamış hücrelerde bu antijenler granüllerin içindedir, aktivasyonla birlikte hücre yüzeyine ekspresyonu ve salınımı gerçekleştiğinde ANCA ile etkileşime girebilecektir. Enfeksiyonlarda nötrofil ve monositlerin mikrobik ajanlarla "prime" edilmesi, nötrofillerin inflamasyona hazırlanması demektir. Nötrofiller aktive olunca, lizozomal enzimler dışarıya salınır ve Pr 3 ve MPO gibi ANCA spesifik antijenlerin nötrofil yüzeyinde ekspresyonu ile serumdaki ANCA, hücreye bağlanır ve hücreyi aktive eder. Aktif nötrofillerden açığa çıkan, reaktif oksijen ürünleri çevre dokulara zarar verir (55,56). Böylece enfeksiyonların nötrofillerde "prime" olayını başlatarak ANCA'ya bağlı doku hasarını tetikleyebileceği düşünülmektedir. ANCA ile ilişkili hastalıkların **kış** aylarında sık görülmesi, genellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarını takip etmesi ve uzun süre trimetoprim sulfametaksazol ile tedavinin etkili olması, bu hipotezi destekleyen klinik gözlemlerdir. ANCA'ın direkt veya indirekt endotel hücreleri ile etkileştiği in vitro çalışmalarla gösterilmiştir. MPO ve Pr 3, katyonik proteinlerdir, glomerül bazal membranı ve endotel hücre yüzeyi gibi anyonik proteinelere bağlanabilir. Gerçekten ANCA'ın MPO ve Pr 3 ile inkübe edilmiş olan endotel hücrelerine bağlandığı gösterilmiştir (80).

#### **Endotel Hücre Hasarı:**

Monoklonal antikörlerle yapılan çalışmalar granülosit, monosit, makrofaj ve vasküler endotelial hücrelerde ortak antijenler olduğunu göstermiştir. Bu yolla, ANCA, endotel hücrelerle bağlanarak da inflamasyon başlatıyor olabilir. İn vitro çalışmalarda ANCA'ın sitokinlerle uyarılmış nötrofilleri, insan kordon veni hücrelerine karşı hasar vermeye yönelttiği gösterilmiştir (81).

### **Hücreiçi Sinyal İletimi Üzerine Etkileri:**

ANCA'nın, hücreiçi sinyal iletimi üzerine etki ederek serbest oksijen radikallerinin açığa çıkmasına ve degranülasyona yol açabilecekleri düşünülmekte ve bu konuda çalışmalar özellikle Cambridge, İngiltere'de devam etmektedir.

### **Hücre Olgunlaşması Üzerine Etkileri:**

ANCA antijenlerinin inhibisyonunun hücresele farklılaşma üzerine etkileri olabileceği de bildirilmiştir. HL-60 hücrelerindeki, PR3 ekspresyonunun bloke edilmesi bu hücrelerin monosit tipi hücrelere başkalaşmasına yol açmıştır (82). Bu yolla Pr3-ANCA'a maruz kalan immatür monositler olgun makrofajlara, bunlar da dev hücrelere değişiyor olabilir. Bu mekanizma granülamatoz hastalıkların neden Pr 3-ANCA müspet hastalarda daha sık olduğunu da açıklayabilir.

### **Nötrofil Aktivasyonunda MPO Feedback Mekanizmasının Bozulması**

Normal nötrofil cevabında MPO'nun süperoksit yapımını ve proteaz salınımını kontrol edici nötrofizan bir etkisi vardır. Eğer MPO-ANCA, MPO'nun enzimatik etkisini inhibe ediyorsa, bu nötrofizan mekanizma ortadan kalkacak ve kontrolsüz infalamasyon gelişecektir (83)

### **ANCA'nın T Lenfositlere Etkisi:**

WG'lu hastalarda, serum solubl interleukin – 2 reseptör (sIL –2R) düzeylerinin yüksek bulunması ve bu yüksekliğin hastalık aktivitesinin belirleyici olarak ANCA titrelerinde daha sensitif bulunması, T lenfosit aktivasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilebilir (84). ANCA ile ilişkili hastalıkların patogeneğinde T lenfositlerin rolü sitokin salınımıyla nötrofil ve monositlerin stimüle edilip yüzeylerinde ANCA antijenlerinin belirmesi ve bunun da ANCA ile oluşan lökosit aktivasyonu yapması şeklinde olabilir. ANCA müspet WG'lu hastalardan alınan T lenfositler, nötrofil azürofilik granül ekstreleri ile karşılaştırıldığında T lenfositlerin proliferasyonu gözlenmiştir. Aynı işlem normal kontrol ve ANCA menfi WG'lu hasta T lenfositleriyle tekrarlandığında böyle bir etki gözlenmemiştir. Bu tepkinin otoantikorun yapımı ve/veya yıkımı üzerinde bir rolü olup olmadığı henüz belli değildir (85)

İn vitro çalışmalarda elde edilen veriler ANCA ile oluşan hasarın muhtemelen aşağıda tanımlanan modele uygun olacağını düşündürmektedir.

ANCA serumda mevcutsa vasküler inflamasyon için potansiyel var demektir. Ama doku hasarı için sadece ANCA'nın varlığı yetmez. O halde lokal ve /veya dolaşan sitokin düzeylerini arttıracak bir stümlasyona (priming) ihtiyaç vardır. Bu viral bir enfeksiyonun yapacağı gibi immün sistemin herhangi bir şekilde nonspesifik

aktivasyonu olabilir. Enfeksiyonlar sırasında TNF yanısıra diğer sitokinlerde dolaşıma salınırlar. ANCA müspet hastalarda, bu sitokinler nötrofillerin in vivo aktivasyonuna neden olabilir. Nötrofiller bir kere hassaslaştıktan sonra granüller içinde tutulan ANCA antijenleri hücre yüzeyinde kendini göstererek, ANCA ile etkileşime girebilecek duruma gelmiş olurlar. Hücre yüzeyinde antijen antikor birleşmesi nötrofillerin aktivasyonu ve doku hasarıyla sonuçlanır. Klinik gözlemlerde bu modeli desteklemektedir. Bu olasılık ANCA ile ilişkili hastalıkları olan kişilerde vaskülitik ve nefritik semptomların ortaya çıkmasından önceki dönemde sık olarak gözlenen (%94) "Flu-like illness" prodromunu da açıklayabilir. Diavies, ANCA müspet glomerülofritli hastalarında geçirilmiş arbovirus enfeksiyonunun serolojik bulgularını göstermiştir (49). Bu hastalıklarda sitomegalovirus ve Hepatitis B virusu ile enfeksiyonun rolü olabileceği de tartışılmıştır. Trimetoprim-sülfametaksazol WG'ndaki olumlu etkisi ilacın immün supressif etkisinden ziyade antibakteriyel etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Yine nekrotizan vaskülitte ait klinik semptomların mevsimsel özellik gösterdiği ve bu hastalıklara ait insidansın enfeksiyonların sık olduğu kış aylarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldiği bildirilmiştir. Bu araştırmaya göre semptomlar vakaların %11'inde yaz, %23'ünde sonbahar, %28'inde ilkbahar ve %38'inde kış aylarında başlamaktadır.

Klinik gözlemler, ANCA'nın tek başına bütün bu olaylar için yeterli olmadığını göstermektedir. Aktif ve inaktif hastalığı olan bireyler arasında ANCA titreleri önemli ölçüde çakışma göstermektedir (72). ANCA müspet hastalıklarda WG ile mikroskopik poliarteritis arasındaki patolojik farklılıkların sebebi henüz belli değildir. Granüloma oluşumu parçalanmayan bir antijenin dokuda sebat ettiğini düşündürmektedir. Bu da, antijenin vücuda giriş noktasında en belirgin olacaktır. Üst ve alt solunum yollarının kronik enfeksiyonları, WG'da MPA'e göre çok daha sıktır ve muhtemel antijen kaynağı olarak rol oynayabilir. Vücudun diğer yerlerindeki granülomlar ise kan kaynaklı moleküllerin depolanmasından ileri gelebilir.

#### **ANCA'nın Diagnostik Önemi:**

Solunum sisteminin granülamatoz inflamasyonu, sistemik vaskülit ve kresentik glomerülofrit ile karakterize WG'de ANCA sensitivitesi %90 bulunmuştur (86). Belirgin renal tutulum olmadan hastalık belirtileri gösteren sınırlı WG için sensitivite %75'dir. Bu veriler aktif hastalık için geçerlidir, remisyon sırasında daha düşük oranda c-ANCA saptanmıştır. Bazı aktif WG'de ANCA negatif olabilir. Aktif WG için ANCA spesifitesi %98'e kadar yükselebilir (58).

Pauci-immün nekrotizan kresentik glomerülonefrit ile karakterize mikroskobik poliarteritide anti MPO veya anti Pr 3 antikorları bulunmuştur (87).

GBM hastalığında %30-40 (88), Churg Strauss sendromunda %70 oranında anti MPO antikoru saptanmıştır (89). Koroner arterit bulguları gösteren Kawasaki hastalığında (Mukokutenöz lenf nodu sendromu) akut dönemde %23 oranında katepsine karşı IgM tipi ANCA saptanmıştır (90).

Takayasu arteriti ve temporal arteritte ANCA genellikle negatiftir (91,92).

Kollojen doku hastalıklarında, SLE'de MPO, elastaz ve laktoferrine karşı antikorlar saptanmıştır (93,94). Genellikle hastalığın başlangıcında ANCA pozitifliği görülmez. Felty sendromunda ve romatoid artritte vasküitle birlikte antilaktoferrin antikorları bildirilmiştir, ancak sonraki çalışmalarda aynı sonuçlar teyid edilmemiştir.

ANCA müspetliği hızla ilerleyen glomerülonefrite yol açan diğer 2 önemli hastalığın (Goodpasture sendromu ve immün kompleks glomerülonefrit) ayırıcı tanısı açısından önem taşır. ANCA tayini çabuk tanı koyulması ve böylece tedaviye erken başlanması yanısıra tedavinin takibi ve etkinliğinin saptanması yönünde klinisyene yardımcıdır.

İmmünosupresif alan hastalar enfeksiyonlara meyilli olduğundan bu enfeksiyonlar da sıklıkla üst ve alt solunum yollarını tutarak WG aktivasyonunu taklit edebildiğinden hastalık aktivitesinin objektif bir kriterin olması faydalı olacaktır. ANCA düzeyleri hastalık aktivitesinin genellikle iyi bir göstergesidir (95,96). ANCA düzeyleri, C-reaktif protein ile de iyi bir korelasyon gösterir (97). C-reaktif proteinin ise PAN'da hastalık aktivitesiyle müspet korelasyon gösterdiği bilinmektedir (98). Otoantikör düzeyi genellikle tedaviyle ve hastalık aktivitesindeki azalmayla paralel olarak düşer. ANCA düzeyleri tamamen normale inmiş hastalarda nüks olmadığı ancak bazı hastalarda klinik resmiyona rağmen antikor düzeylerinin yüksek kalabildiği ve yükselen antikor titresinin de her zaman klinik reaktivasyona işaret etmediği bildirilmiştir. Ancak bir çalışmada nükslerden önce, ANCA titrelerinde anlamlı artış gözlenmiş, 1 olguda ise klinik belirti olmaksızın ANCA titresini yükselmiştir.

Bugün araştırmacıların üzerinde çalıştıkları önemli bir nokta, ANCA ile ilişkili hastalıklar için, in vivo bir model bulup, çok yönlü analizler yapabilmektir. Antinötrofil sitoplazmik antikorların gelişme mekanizmaları ve vaskülit patojenezinde oynadıkları rolün tam olarak aydınlatılması, otoimmünite mekanizmalarına ışık tutmak yanısıra, ANCA ile ilişkili hastalıkların tedavisinde yeni ve daha az toksik yöntemlerin geliştirilmesine de katkıda bulunacaktır.

## MATERYAL- METOD

Çalışmamıza SSK İzmir Eğitim Hastanesi 3.İç Hastalıkları Kliniği ve kliniğe bağlı polikliniklerde klinik, laboratuvar, sintigrafik ve ultrasonografik incelemeler sonucunda hipertiroidizm tanısı alan ve propiltiourasil tedavisi uygulanan 15 tanesi multinoduler guatr 59 tanesi Graves hastası olmak üzere toplam 74 olgu alındı. Olguların hiçbirinde mevcut hastalıkları dışında ek bir hastalık yoktu.

Anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Laboratuvar'ında ELISA (enzym linked immun assay) yöntemi ile diagnostica AB ideon SB 250 binding kit kullanılarak ve direk immunfloroskopik yöntemle boyanma özelliklerine göre perinükleer ANCA (pANCA) ve sitoplazmik ANCA (cANCA) olarak sınıflandırılarak değerlendirildi.

Olgularda ANCA pozitifliği, ANCA tipi, propiltiourasil kullanım süresi, ilaç kullanım dozu, cinsiyet, altta yatan hastalık değerleri SPSS 10.0 istatistik programı kullanılarak, prospektif vaka kontrol yöntemi ile değerlendirildi.

## BULGULAR

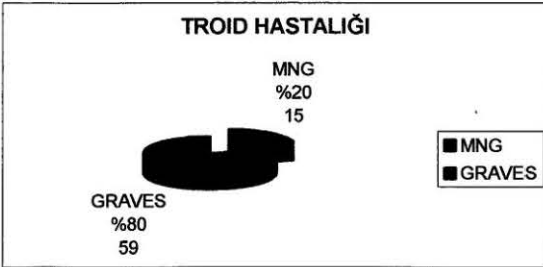
Çalışmadaki 74 olgunun 11'i erkek, 63'ü kadın idi. Hastalarımızın yaş ortalaması: 37.37 olup, en küçüğü: 21, en yaşlısı: 67 yaşında idi.

Olguların 15'i multinoduler guatr ( MNG), 59 'u Graves tipi Troid hastasıydı.

Hastaların PTU (propiltiourasil) kullanım süresi: en az: 7, en uzun süre 35 ay kullanma süresi olup ortalama kullanım süresi: 16.51 ay idi.

Hastaların PTU kullanım dozu: en yüksek: 600 mg/gün, an düşük: 150 mg/gün olup ortalama doz: 243 mg/gün idi.

74 vakanın 3'ünde semptom ve bulgu tespit edildi.



74 vakanın 11'inde pANCA pozitif bulundu. cANCA tüm olgularda negatifti

pANCA (+) olan olguların 3'ünde semptom ve bulgu tespit edilmiş olup, bunların 1'i erkek, 2'si kadındı. Bu hastaların PTU kullanım süre ortalaması: 26.45 ay olup, ortalama kullanım dozu: 286.3 mg/gün idi.

Bu hastaların yaş ortalaması: 40.7 idi. (En küçük hasta: 24, en büyük hasta: 57 yaş).

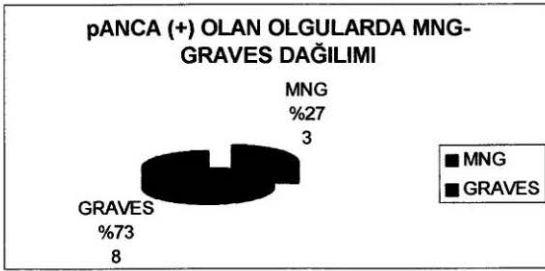


**pANCA (-)** Negatif olan hastaların toplamı 63 idi.(kadın:55 erkek:8)

**Yaş** ortalamaları: 36.7 idi.

**Bu hastaların** ortalama ilaç kullanım süresi: 14.7 ay olup, ortalama kullanım dozu:

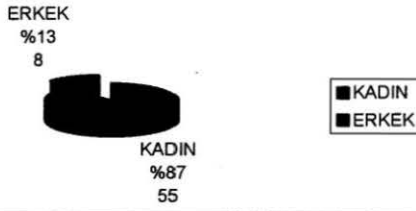
235.7 mg/gün idi.



### pANCA + MNG CİNSİYET DAĞILIMI



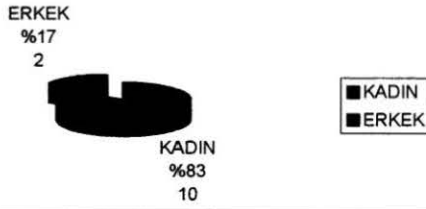
### pANCA (-) CİNSİYET DAĞILIMI



### pANCA(-) GRAVES CİNSİYET DAĞILIMI



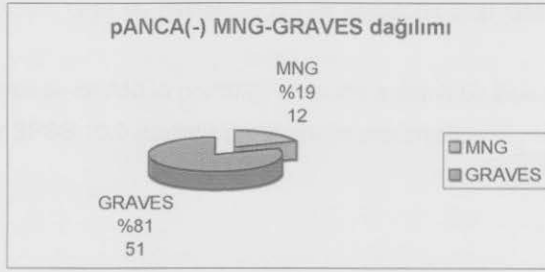
### pANCA(-) MNG CİNSİYET DAĞILIMI



pANCA (-) negatif olan 63 hastanı 12'i MNG 51'i Graves idi..

Ortalama ilaç kullanım süresi: 18.3 ay olup, ortalama kullanım dozu: 212.5 mg/gün idi.

Graves hastalığı olan olgularda (erkek:6, kadın:45). Ortalama ilaç kullanım süresi: 16.3 ay olup, ortalama doz: 241.1 mg/gün idi.



ANCA (+) Pozitif saptanan ve tedavi programı değiştirilen olguların 8 hafta sonraki kontrol sonuçları:

Bu olguların toplamı 11 olup, 3' ü erkek, 8'i kadın ve toplamının yaş ortalamaları: 40.7 idi.

Bu olgulara önceki tedavide PTU uygulanmış olup, tedavi programı değiştirildikten sonra ortalama 19.01 mg/gün metimazol uygulanmıştı ve bu olguların hiçbirinde klinik bulguya rastlanmadı.

Ancak 3'ünde kontrol sonuçları ANCA (+) pozitif olarak saptandı. ANCA saptanan hastaların 1' i erkek 2' si kadın hasta idi.



Kontrol ANCA sonucu (+) pozitif çıkan hastaların yaş ortalamaları: 45 olup, kullandıkları Metimazol doz ortalaması: 25 mg/gündü.

Kontrol ANCA sonucu negatif çıkan hastaların yaş ortalamaları: 39 olup, kullandıkları Metimazol doz ortalaması: 16.8 mg/gündü.

Kontrol ANCA sonucu (+) çıkan hastaların tümü: Graves idi..

Bu sonuçlara göre yapılan değerlendirmede; ilaç kullanım dozlarının sonuçları etkilemediği, p değerinin 0.05' in altında olduğu görüldü.

Aynı şekilde yaş ile de ANCA pozitifliği arasında bağlantı yoktu.

ANCA pozitifliği kadın cinsi ve hastalığın tipi ile bağlantılı olup Graves hastalarında anlamlıydı.

PTU kullanım süresi ile de ANCA pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu.

Değerlendirmeler SPSS 10.0 istatistik programı ile yapılmıştır.

## TARTIŞMA

Propiltiourasil günümüzde hipertirodizm tedavisinde en sık olarak kullanılan anti-tiroid ilaçtır. Giderek kullanım sıklığı artan propiltiourasilin tedavisi sırasında nadir olarak görülen başta deri döküntüleri, ürtikeryal lezyonlar, lökopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, agranülositoz, artralji, miyalji olmak üzere ilaç kesilmesini takiben hızlı geri dönüşüm özelliğine sahip yan etkilerine daha sık olarak rastlanmaktadır. Vaskulit ise propiltiourasil tedavisi sırasında son yıllarda rapor edilmeye başlanan yan etki olup bu klinik tablolarda olayın anti nötrofil sitoplazmik antikor ile ilişkisinin saptanması geniş çaplı araştırmaların başlamasına sebep olmuştur. Propiltiourasil tedavisi sırasında ANCA (+) vaskulit olgusu ilk kez 1992 yılında rapor edilmiştir (99).

Alfetra ve ark. Graves hastalarını kapsayan çalışmalarında tedavi almayan ve ANCA (-) olarak tespit edilen olgularda propiltiourasil tedavisini takiben ANCA (+) prevalansında artma ile bunun ilaç kullanım süresinin uzunluğuyla korelasyonunu saptamışlardır (100). Bu korelasyon bizim çalışmamızda da mevcut olup diğer benzer çalışmalarla da uyumlu idi.

Gunton ve ark. İngiliz literatüründe yer alan 32 olguyu retrospektif olarak analiz etmişlerdir. Olguların hepsinde ANCA pANCA olarak saptanmıştır. Bu olguların %89.8 de artralji-miyalji, ateş, deri lezyonları başta olmak üzere vaskulit benzeri tablo mevcut iken %55 vakada ise akut glomerulonefrit ve buna bağlı gelişen akut böbrek yetmezliğinin semptom ve bulguları mevcut olup klinikle uygun plazma ve idrar laboratuar bulguları rapor edilmiştir. Bu olguların hepsinde propiltiourasil tedavisinin kesilmesi ile semptomlarda ve klinik bulgularda gerileme olmuş, bazı vakalarda ise glomerülonefrite yönelik kortikosteroid, immunosupresif tedavi uygulanmıştır. Propiltiourasil tedavisini takiben hipertiroidi kliniğinin alevlendiği özellikle gebe olgularda tedaviye metimazol ile devam edilmiş ve olgularda benzer semptomlar gelişmemiştir (101). Çalışmamızda pANCA (+) olan 3 olguda artralji, miyalji, ürtiker, gribal benzeri tablo saptandı ve bu bulgular vaskulit benzeri tablo olarak değerlendirildi. Bu üç olguda gomerulonefrit düşündürecek klinik ,kan ve idrar laboratuar bulguları yoktu. Başka sistemleri ilgilendiren semptom ve bulguları da olmayan olgularda propiltiourasil tedavisinin kesilmesini takiben klinik tablo başka bir tedavi gerektirmeyecek bir şekilde düzeldi. Biz bu olgularda ve pANCA (+) olarak tespit edilen diğer olgularımızda propiltiourasil tedavisini kestikten sonra

alevlenmeleri engellemek için tedaviye ara vermeden methimazolle devam ettik.Olgularda ötroid tablo methimazolle devam etti ve propiltiourasil kullanımı sırasında görülen bulgulara rastlanmadı.

ANCA (+) vaskulit hidralazin (102), sulfasalazin (103), minoksilin (104) tedavileri sırasında da tespit edilmiştir.Literatürde methimazole bağlı olarak ANCA (+) vaskulit sadece bir vakada bildirilmiştir (105).

Dolman ve ark. propiltiourasil tedavisi alan olgularda ki yan etkileri incelemişler ve ürtiker, lökopeni,karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, agranülositoz gibi yan etkilerin tedavinin ilk birkaç haftasında gelişirken vaskulit tabosunun aylar hatta yıllar içinde geliştiğini belirtmişlerdir. İlacın kullanım süresiyle ANCA pozitifliği arasında ki güçlü korelasyonu ortaya koymuşlardır (106).

ANCA boyanma özelliklerine göre perinükleer (pANCA) ve sitoplazmik (cANCA) olarak ikiye ayrılmaktadır.Sera ve ark. yaptığı çalışmada propiltiourasil tedavisi sırasında gelişen vaskulit vakalarında pANCA'nın patogeneizde esas olarak önemli rol oynadığını ve miyeloperoksidaz ile ilişkisini ortaya koymuşlardır. Günümüzde pANCA ile MPO-ANCA sinonim olarak da kullanılmaktadır (107). Bizimde vakalarımızda tespit edilen ANCA pANCA olup cANCA hiçbir vakada tespit edilmemiştir.

Son çalışmalar ışığında artık propiltiourasile bağlı olarak gelişen vaskulitte patogeneizde pANCA'nın majör rol oynadığı kabul edilmiştir. Zamanla propiltiourasilin nötrofil içinde birikmeye başlaması, biriken propiltiourasilin myeloperoksidaza bağlanması ve yapısını değiştirmesi otoimmünite açısından yatkın kişilerde olayı tetikleyen "priming" olay olduğu kabul edilmekle beraber patogeneiz hala net olarak açıklanamamıştır. (108,109,110).Otoimmün patogeneizi destekleyen önemli bir bulguda; propiltiourasil tedavisi sırasında gelişen vaskulit tablosunun Graves hastalarında daha sık görülmesi ve tiroid peroksidaz ile mikrozomal otoantikorlarıyla MPO-ANCA arasında ki cross-reaksiyonun varlığı olmuştur (108)

## SONUÇ

Biz çalışmamızda propiltiourasil kullanan olgularda ANCA prevalansında ilaç kullanım süresiyle korele bir artış saptadık. Saptanan ANCA pANCA sınıfındandı ve bu bulgularımız literatürde ki çalışmalarla uyumlu idi. Çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre ANCA pozitifliği ortalama 18 aylık propiltiourasil kullanımı sonucunda gelişmekteydi. Bizim sonuçlarımızda buna yakındı. Bu nedenle propiltiourasil kullanan olgularda uzun süreli kullanımda ANCA kontrol testi önemlidir ve yapılması önerilmektedir. Aynı zamanda propiltiourasil kullanan olgularda klinisyenlerin vaskulit ve glomerulonefrit gelişmesi açısından dikkatli olmaları gerekmektedir.

Sonuç olarak bu bulgular göz önüne alındığında hipertroidizm takip ve tedavisinde propiltiourasilin yanında başka anti-tiroid ajanları ve radyokatif iyot tedavisinde içeren diğer tedavi protokolleride göz önünde bulundurulmalıdır.

## KAYNAKLAR

- 1- Principles and Practice of Endocrinology and Metabolizm. Lippincott second edition, 1998.
- 2- Endocrinology.Leslie J.DeGrout&J.Larry Jameson, fourth edition, 2001.
- 3- Thyrotoxicozis.Endocrinology and Metabolism. Clinics of North America, 1998:27.
- 4- Thyroid Disseas.stephan A.Falk, second edition, 1997.
- 5- Basic and Clinical Endocrinology. S.Grespan,J.deBaxter, 1998.
- 6- Burman KD, Baker JR Jr. Immune mechanism in Graves disease. Endocr. Rev 1985; 6:183.
- 7- Smith BR, McLachlen SM, Furmaniak J. Autoantibodies to the thyrotropin receptor . Endocr Rev 1998;9:106.
- 8- Hamilton CR, Maloof F. Unusual types of hyperthyroidism. Medicine (Baltimore) 1973; 52:195.
- 9- Solomon DH, Chopra IJ. Graves disease – 1972. Mayo Clin Proc 1972; 47:803.
- 10-Ahmann AJ, Burman KD. The role of T lymphoctes in autoimmune thyroid disease. Endocrinol Metab Clin North Am 1987; 16:287.
- 11-litaka M, Aguayo JF, Iwatani Y, et al. Studies of the effect suppressor T lymphocytes on the induction of antithyroid microsomal antibody-secreting cells in autoimmune thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab 1988;66:708.
- 12-Dayan CM, Londei M, Corcoran AE, et al. Autoantigen recognition by thyroid-infiltrating T cells in Graves disease. Proc Natl Acad Sci Usa 1991; 88:7415.
- 13-Topliss D, How J,Levis M, et al. Evidence for cell-mediated immunity and specific suppressor T lymphocyte dysfunction in Graves disease and diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57:700.
- 14-Vento S, Hegarty JE, Bottazzo GF, et al. Antigen- specific supsressor cell fuction in autoimmune chronic active hepatis. Lancet 1984; 1:1200.
- 15-Tsoukas CD, Valentine M, Lotz M, et al. The role of yhe T3 molecular complex in antigen recognition and subsequent activation events. Immunol Today 1984; 5: 311.
- 16-Jerne NK. Towards a network theory of the immune system. Ann Immunol (Paris) 1974; 125:373.
- 17-Raines Kb, Baker JR, Lukes YG, et al. Antihyrotropin antibodies in the sera of Graves disease patients. J Clin Endocrinol Metab 1985; 61: 217.

- 18-Weiss M, Ingbar SH, Winblad S, Kasper DL. Demonstration of a saturable binding site for thyrotropin in *Yersinia enterocolitica*. *Science* 1983; 219:1331.
- 19-Sack J, Zilberstein D, Barile MF, et al. Binding site for thyrotropin to selected *Mycoplasma* species: detection of serum antibodies against a specific *Mycoplasma* membrane antigen in patients with autoimmune thyroid disease. *J Endocrinol Invest* 1989; 12: 77
- 20-Gorman CA. Unusual manifestation of Graves disease. *Mayo Clin. Proc* 1972;47:926
- 21-Singh SP, Ellyin F, Singh SK, Yoon B. Elephantiasis-like appearance of upper and lower extremities in Graves dermopathy. *Am J Med Sci* 1985; 290: 73.
- 22-Burch HB, Wartofsky L. Graves ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993; 14: 747
- 23-Sterling K, Refetoff S, Selenkow HA. T3 thyrotoxicosis: thyrotoxicosis due to elevated serum triiodothyronine levels. *JAMA* 1970; 213: 571.
- 24-Hay ID, Bayer MF, Kaplan MM, et al. For the committee on Nomenclature of the American Thyroid Association. American Thyroid Association assessment of current free thyroid hormone and thyrotropin measurements and guidelines for future clinical assays. *Clin Chem* 1991; 37: 774.
- 25-Symposium on Sensitive TSH Assays. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1026-1042, 1123-1139, 1214-1233.
- 26-Morris JC, Hay ID, Nelson RE, Jiang N-S. clinical utility of thyrotropin receptor assays: comparison of radioreceptor and bioassay methods. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 707.
- 27-Burman KD, Earl JM, Wofazosky L. Total and ionized calcium parathyroid hormone in hyperthyroidism. *Ann. intern med* 1976;84:668.
- 28-Thompson P Jr, Strum D, Boehm T. Abnormalities of liver functions tests in thyrotoxicosis.
- 29-Astwood EB. Chemotherapy of hyperthyroidism. *Harvey Lect.* 1945;40:195-235.
- 30-Van Etten CH, Goitrogens. In, *Toxic Constituents of Plant Foodstuffs* (Liener IE, ed) Academic Press Inc, New York, 1969, pp.103-142.
- 31-Gaitann E. *Environmental Goitrogenesis*. CRC Press. Boca Raton, FL, 1989.
- 32-McKinney JD, and Waller CL. Polychlorinated biphenyls as hormonally active structural analogues. *Environ. Health Perspect* 1994; 78:188-196.
- 33-Gammage MD and Franklyn JA. Amiodarone and the thyroid. *QJ Med* 187; 62: 83-86.

- 34-Davidson B, Soodak M, Neary JT, Strout HV, Kieffer JD, Mover H and Maloof F. The irreversible inactivation of thyroid peroxidase by methylmercaptoimidazole, thiuracil and propylthiouracil in vitro and its relationship to in vivo findings. *Endocrinology* 1987; 103: 871- 882.
- 35-Burman KD and Baker JR Jr. Immune mechanism in Graves disease. *Endoc Rev* 1985; 6: 183-232.
- 36-Wing Es Jr, Asper SP Jr. Observations on the use of propylthiouracil in hyperthyroidism with especial reference to long term treatment. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1952; 90: 202-27.
- 37-Trotter WR. The relative toxicity of antithyroid drugs. *J New Drugs* 1962; 2: 333-43.
- 38-Amrhein JA, Kenny FM, Ross D. Granulocytopenia, lupus-like syndrome and other complications of propylthiouracil therapy. *J Pediatr* 1970; 76: 54-63.
- 39-Rosove MH. Agranulocytosis and antithyroid drugs. *West J Med* 1977: 126; 339-43.
- 40-Pacini F, Sridama F, Refetoff S. Multiple complications of propylthiouracil treatment: granulocytopenia, eosinophilia, skin reaction and hepatitis with lymphocyte sensitization. *J Endocrinol Invest* 1982; 5: 403-7.
- 41-Mihas AA, Holley P, Koff RS, Hirschowitz BI. Fulminant hepatitis and lymphocyte sensitization due to propylthiouracil. *Gastroenterology* 1976;70:770-4.
- 42-Doman KM, Gans ROB, Vervaat TJ, et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 1993; 342: 651-2.
- 43-Jennette JC, Falk RJ. Small Vessel Vasculitis. *N Eng J Med* 1997; 337 (21): 1512-23.
- 44-Marteleo OJ, Katims RB, Yunis AA. Bone marrow aplasia following propylthiouracil therapy. *Arch Intern Med* 1967: 120:587-90
- 45-Hallman BL, Hurst JW. Loss of taste as toxic effect of methimazole (Tapazole) therapy: report of three cases. *JAMA* 1950; 152:322.
- 46-Tallstedt L, Lundell G, Topping O, Wallin G, Ljunggren J-G, Blomgren H, Taube A and the Thyroid Study Group. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1992; 326:1733-1738.
- 47-Wiik A. Granulocyte-specific antinuclear antibodies. *Allergy* 1980; 35:263-89.

- 48-Wiik A, Jensen E, Friis J. Granulocyte-specific antinuclear factors in synovial fluids and sera from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1974; 33:515-22.
- 49-Davies J, Moran JE, Naill JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: Possible arbovirus activity? *Br Med J* 1982; 285: 606-7.
- 50-Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988; 318:1651-7.
- 51-Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated glomerulonephritis and vasculitis. *Blood* 1989;135:921-30.
- 52-Gaskin G, Turner AN, Ryan JJ, Rees AJ, Pusey CD. Purification of proteinase 3 and its reactivity sera from patients with Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1991;2:595.
- 53-Hagen EC, Andrassy K, Csernak E, Daha MR, Gaskin G, Gross WL, Lesavre PH, Ludemann J, Pusey CD, Rasmussen N, Savage COS, Sinico A, Van Der Woude FJ. The value of indirect immunofluorescence and solid phase techniques for ANCA detection. *J Immunol Meth* 1993;159:1-16.
- 54-Campenelli D, Melchior M, Fu Nakata N, Cshuman H, Nathan C, Gabay JE. Cloning of cDNA for proteinase 3: A serine proteinase antigen and autoantigen from human neutrophils. *J Exp Med* 1990;172:1705- 1709.
- 55-Falk RJ, Jennette JC. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988;318:1651-1657.
- 56-Wetslander J. How are antineutrophil cytoplasmic autoantibodies detected? *Am J Kid Dis* 1991; XVVIII 2:154-158.
- 57-Wilk A. Delineation of a standard procedure for indirect immunofluorescence detection of ANCA. *APMIS* 1989;97(suppl 6): 12-13.
- 58-Nölle B, Specks U, Lundermann J, et al. Anticytoplasmic autoantibodies: Their immunodiagnostic value in Wegener's granulomatosis. *Ann Int Med* 1989; 111:28-40.
- 59-Gros WL, Hauschild S, Mistry N. The clinical relevance of ANCA in vasculitis *Clin Exp Immunol* 1993; 9(suppl 93): 7-11.

- 60-Kerr GS, Gleisher TA, Hallahan CW, et al. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody in patients with Wegener's granulomatosis. *Arth Rheum* 1993;36(3): 365-371.
- 61-Chon S, Tervaert JW, Goldschmeding R, Elema JD, Limburg PC, Vabder Hem GK, Von Dem Borne AEGKR, Kallenberg CGM. Association of autoantibodies to myeloperoxidase with different forms of vasculitis. *Arth Rheum* 1990; 33:1264-1272.
- 62-Segelmark M, Baslund B, Weislander J. Some patients with c-ANCA pattern have antibodies to myeloperoxidase and not to proteinase 3. *Clin Exp Immunol* 1993; 93(suppl):32.
- 63-Jenette JC, Charles LA, Falk RJ. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: Disease molecular biology and pathology. *Int Rev Exp Pathol* 1991;32:193-221.
- 64-Ulmer M, Rautmann A, Gross WL. Immunodiagnostic aspects of autoantibodies against myeloperoxidase. *Clin Nephrol* 1992;37(4):161-168.
- 65-Kallenberg CGM, Mulder AHL, Cohen Tervaert JW. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. A still growing class of antibodies in inflammatory disorders. *Am J Med* 1992;93:675-682.
- 66-Edger JMD, Rooney DD, Mc Namee P, Mc Tell TA. An association between ANCA positive renal disease and malignancy. *Clin Nephrol* 1990;40(1):22-35.
- 67-Sezer S. Glomerulonefritlerde antinötrofil sitoplazmik antikor sıklığı ve önemi. *Uzmanlık Tezi, A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları* 1995.
- 68-Wiik A. Delineation of a standart procedure for indirect immunofluorescence detection of ANCA. *APMIS* 1989;97(Suppl 6):12-3
- 69-Savage COS, Jones S, Winearls CG, et al. Prospective study of radioimmunoassay for antibodies against neutrophil cytoplasm in diagnosis of systemic vasculitis. *Lancet* 1987; 1389-93.
- 70-Wahls TL, Bonsib SM, Schuster VL. Co-existent Wegener's granulomatosis and antiglomerular basement membrane disease. *Hum Pathol* 1987; 18:202-5.
- 71-Weislander J. How are antineutrophil cytoplasmic antibodies detected. *Am J Kidney Dis* 1991;18:154-8.
- 72-Van der Woude FJ, Rasmussen N, Cobatta S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: Tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985;425-9.

- 
- 73-Jenette JC, Falk RC. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and associated disease: A review. *Am J Kidney Dis* 1990;6:517-29.
- 74-Jenette JC, Falk RJ. Diagnostic classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitides. *Am J Kidney Dis* 1991;18:184-7.
- 75-Wathen CW, Harrison DJ. Circulating anti-neutrophilic antibodies in systemic vasculitis. *Lancet* 1987:1037.
- 76-Jenette JC. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated disease: A pathologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 1991;18:164-70.
- 77-Lockwood CM. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: The nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 1991;18:171-4.
- 78-Brian HE, Jenette JC, Falk RJ. The pathogenetic role of the antineutrophil cytoplasmic autoantibodies.
- 79-Jenette JC, Ewert BH, Falk RJ. Do antineutrophil cytoplasmic autoantibodies cause Wegener's granulomatosis and other forms of the necrotising vasculitis. *Rheum Dis North Am* 1993; 19(1):1-14.
- 80-Savage COS, Gaskin G, Pusey CD. Anti neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) can recognise vascular endothelial cell bound ANCA associated autoantigens. *J Exp Med* 1993; 177:190-195.
- 81-Ewert BH, Falk RJ, Jenette JC. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) on stimulate neutrophils to injure endothelial monolayers in vitro. *Am J Kidney Dis* 1991;18:203.
- 82-Heesen C, Kekow J, Rautmann A, et al. Correlation of soluble interleukin-2 receptor levels with disease activity in Wegener's granulomatosis. *Am J Kidney Dis* 1991;18:205.
- 83-Ewert BH, Jenette JC, Falk RJ. The pathogenic role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Am J Kidney Dis* 1991;18:188-95.
- 84-Jenette JC, Charles LA, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: Molecular biology and pathophysiology. In Solez K (ed): *International review of experimental pathology* (ed 32). San Diego CA Academic, 1990:193-221.
- 85-Peterson J, Rasmussen N, Szpirt N, et al. T lymphocyte proliferation to neutrophil cytoplasmic antigens(s) in Wegener's granulomatosis. *Am J Kidney Dis* 1991;18:205.
- 86-Cohep Tervaert JW, Van der Woude FJ, Fauci AS, Ambrus JL, Velosa J, Keane WF, Melyer S, van der Giessen M, The TH, Van Derm Hem GK, Kallenberg CGM.

- Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 1989; 149:2461-2465.
- 87-Gaskin G, Savage COS, Ryan JJ, Joness S, Lockwood CM, Rees AJ, Pusey CD. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity during long term follow up of 70 patients systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:689-694.
- 88-Bosch X, Mirapeix E, Font J, Borellas X, Rodrigues R, LopesSoto A, Ingelmo M, Revert L. Prognostic implication of antibodies with myeloperoxidase specificity the antiglomerular basement membrane disease. *Clin Nephrol* 1991;36:107-113.
- 89-Cohen Tervaert JW, Goldschmeding R, Von Dem Borne AEGKR, Kellenberg CGM. Anti myeloperoxidase antibodies in the Churg Strauss Syndrome Thorax. 1991;46:70-71.
- 90-Gilbert RD, Shak V, Reader J, Dillon MJ. Cathepsin G specific IgM anti neutrophil cytoplasmic antibodies (ACEA) in acute Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 1993; 93 (Supl 1):30.
- 91-Dagenois P, Dalp G, Fernandes MF, Boire G, Keystone EC, Gross WL, Weyand MC, Menard HA. ANCA's in patient with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Immunol* 1993;93(Supl 1):34.
- 92-Mchugh NJ, James IE, Plant G. Anticardiolipin and antineutrophil antibodies in glant cell arteritis. *J Rheumatol* 1990; 17:916-22.
- 93-Coromens IEM, Hagen EC, Daha MR, Van Der Woude WJ, Van der Voort EAM, Breeveld FC. Antilactoferrin antibodies in patients with rheumatoid arthritis are associated vasculitis. *Arthritisheum* 1992;35:1466-1475.
- 94-Coreman IEM, Hagen EC, Daha MR, Van Der Woude WJ, Van der Voort EAM, Breeveld FC. Antilactoferrin antibodies in patients with Fety's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1993; 93(supl 1):33.
- 95-Cohen Tervaert JW, Van der Woude FJ, Fauci As, et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Int Med* 1989; 149:2461-5.
- 96-Halma C, Daha MR, Schrama E, et al. Value of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies and other laboratory parameters in follow up vasculitis. *Scand J Rheumatol* 1990; 19:392-7.
- 97-Ludemann G, Gross WC. Autoantibodies against cytoplasmic structures of neutrophil granulocytes in Wegener' granulomatosis. *Clin Exp Immunol* 1987;69:350-7.

- 98-Hind CRK, Savage CO, Winearls CG, Pepys MB. Objective monitoring of disease activity in polyarteritis by measurements of serum C reactive protein concentration. *Br Med J* 1984; 288: 1027-30.
- 99- Stanku Sj. Johnson Nt. Propylthiouracil-induced hypersensitivity vasculitis respiratory failure. *Chest* 1992 102 1595-1596.
- 100- Alfetra A, Paggi A, De Rosa FG. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune thyroid disorders. *Endocr. Res* 24:185-194.
- 101- Gunton JE, Stiel J, Caterson RJ. Clinical case seminary. Antithyroid drugs and antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis. *J Clin Endocr Metab* 84:13-18.
- 102- Nasberger L, Sjöholm AG, Johnson H. Autoantibodies against neutrophil cytoplasm components in systemic lupus erythematosus and hydralazine induced vasculitis. *Clin Immunology*. 1990 81 380-383.
- 103- Salerno SM, Ormseth OJ, Roth BJ, Meyer Ca. Sulfasalazine pulmonary toxicity in ulcerative colitis mimicking clinic of Wegener's disease. *Chest* 1996 110 556-559.
- 104-Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Minocycline induced vasculitis with pANCA. *Annul Rheum* 1996 55 769-771.
- 105-D'cruz E, Cheser N, Comer R. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive glomerulonephritis associated with anti-thyroid drugs. *British J Rheum*. 1995 34 1090-1091.
- 106-Dolman KM, Gans OB, Vervaet TJ, Maingay D, Doncer AJM. Vasculitis and anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 1993 342 651-652.
- 107-Nobuko sera, Kiyoto E, Yasuy B, Akane I, Toshiro U, Eri E. Treatment with propylthiouracil is associated with appearance of ANCA in Graves disease. *2000 Thyroid* 595-602.
- 108-Haapal AM; Hyoty gf, Soppie E, Mustonen J, Parkkonen P. Cross reactivity between antibodies to thyroid microsomal antigens and myeloperoxidase. *Adv Exp Med Biol* 336:81-85
- 109-Fujii A, Arimura Y, Minoshima S, Kitamoto K, Tanaka T, Nagasawa Y. MPO related with associated propylthiouracil therapy. *1997 J Rheum* 37:788-793.
- 110-Bang JP, Tomlinson RW, Odell R, McGrigor T. Thyroid microsomal and peroxidase antibodies show discrete patterns of cross reactivity to myeloperoxidase. *Immunology* 67:197-204.