

T1593



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

PROPİLTİYOURASİL (PTU) TEDAVİSİ İLE ANTİNÖTROFİL SİTOPLAZMİK ANTİKOR (ANCA) İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

T 1593/H-1

Dr. Veli YAZISIZ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ümit KARAYALÇIN

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya 2004

TEŐEKKÜR

Sayın Prof. Dr. Gölően Yakupođlu baŐta olmak üzere, asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarıma, İç Hastalıkları Anabilim Dalı araŐtırma görevlisi arkadaşlarıma, bu tezin hazırlanmasında yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ümit Karayałçın ile Yrd. Doç. Dr. Gözde Öngüt'e teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Veli YAZISIZ

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
SİMGELELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
1-GİRİŞ ve AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1. GRAVES' HASTALIĞI	3
2.1.1. Prevalans	3
2.1.2. Etyopatogenez	3
2.2. TOKSİK MULTİNODÜLER GUATR (TMNG)	5
2.2.1. Prevalans	5
2.2.2. Etyopatogenez	6
2.3. PROPİLTİYOURASİL	7
2.4. ANTİNÖTROFİL SİTOPLAZMİK ANTİKOR (ANCA)	8
2.5. İLAÇLARA BAĞLI ANTİNÖTROFİL SİTOPLAZMİK ANTİKOR (ANCA) OLUŞUMU VE VASKÜLİT GELİŞİMİ	12
3-MATERYAL ve METOD	16
3.1. ÇALIŞMA GRUBU	16
3.2. METODLAR	17
3.3. ANCA ÇALIŞMASI	17
3.4. İSTATİSTİK	17
4-BULGULAR	18
TARTIŞMA	24
ÖZET	28
KAYNAKLAR	30

SİMGELER ve KISALTMALAR

PTU	Propiltiyourasil
ANCA	Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
c-ANCA	Sitoplazmik Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
p-ANCA	Perinükleer Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
TMNG	Toksik Multinodüler Guatr
MPO	Myeloperoksidaz
PR-3	Proteinaz 3
Anti-HTG	Anti Tiroglobülin Antikoru
Anti-TPO	Anti Tiroid Peroksidaz Antikoru
TSH	Tiroid Stimüle edici Hormon
T 3	Triiyodotironin
T 4	Tetraiyodotironin = Tiroksin
TSH-Rab	Tiroid Stimüle edici Hormon reseptör Antikorları
TS Ab	Tiroidi uyaran antikolarlar
TGSI	Tiroidin büyümesini uyaran immünglobülinler
TB Ab	Tiroid stimüle edici hormonun etkisini engelleyen antikolarlar
İİF	İndirekt İmmün Floresan
ELİSA	Enzim-Linked İmmünassay
HLA	İnsan lökosit antijenleri (Human Leukocytes Antigens)
I g	İmmünglobülin
ATP	Adenozil Trifosfat
c-AMP	Siklik Adenozil Monofosfat
ESR	Eritrosit Sedimentasyon hızı
CRP	C-Reaktif Protein
ALT	Alanin Amino Transferaz
AST	Aspartat Amino Transferaz
BUN	Kan üre nitrojeni
Cr	Kreatin

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL

SAYFA

ŞEKİL 1: Graves' ve TMNG'lı olgularda ANCA oranları

19

TABLolar DİZİNİ

<u>TABLO</u>	<u>SAYFA</u>
Tablo 1. Multinodüler guatr oluşumunda olası faktörler	7
Tablo 2. ANCA tipleri, hedef antijenleri ve görüldüğü hastalıklar	10
Tablo 3. PTU tedavisi alan hastalarda yapılan ANCA prevalans çalışmaları	13
Tablo 4. Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri	18
Tablo 5. Hastalarda ANCA tiplerinin dağılımı	19
Tablo 6. Tiroid otoantikörleri ile ANCA ilişkisi	21
Tablo 7. ANCA pozitif ve negatif olan grupların lökosit, mutlak nötrofil, mutlak lenfosit, ESR, CRP, ALT, AST, BUN, Cr oranları(ortalama)	21
Tablo 8. Kontrole katılan hastalarda ANCA dağılımı (Başlangıçta ve kontrolde)	22

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Propiltiourasil (PTU)'in cilt döküntüsü, allerjik reaksiyonlar, kolestatik sarılık, artralji, myalji gibi tedavinin kesilmesini gerektiren yan etkileri yanı sıra, granülositopeni ve agranülositoz gibi ölümlü sonuçlanabilen yan etkileri de görülebilir (1, 2, 3, 4, 5). PTU kullanmakta olan hastalarda küçük damar vaskülitini düşündürecek bulgular tespit edilmiştir. Bu olgulardan alınan lezyon biopsilerinin bir kısmında küçük damar vaskülitini tanısı konulmuştur (6, 7).

Antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), monosit ve nötrofillerin auzorofil granüllerinde bulunan proteinlere karşı gelişen otoantikordur (8, 9). Sistemik vaskülitik hastalıklarda, hastaların serumlarında tespit edilebilmekte fakat vaskülitlerin patogenezindeki rolleri açık değildir. PTU tedavisi sırasında gelişen vaskülit olgularında da ANCA pozitifliğinin geliştiği görülmüştür (10 – 19). Bunun yanı sıra, PTU tedavisi almakta olan fakat vaskülit kliniği olmayan hastalarda da ANCA pozitifliğinin gelişebildiği tespit edilmiştir (11 -14).

Çalışmalarda, PTU tedavisi almakta olan hastalardaki ANCA oluşum nedenleriyle, vaskülit gelişimindeki rolleri irdelenmiştir. Graves' hastalığının patogenezinde yer alan bazı faktörlerin (otoimmün faktörler, otoantikordur, genetik yatkınlık), ANCA oluşmasında ve vaskülit gelişiminde rol alabileceği düşünülmüştür(20). PTU'in, ANCA oluşumunda ve vaskülit gelişimindeki rolleri de incelenmiştir. Bu çalışmaların bir kısmının sonucuna göre, ANCA oluşumunda, PTU kullanım süresi etkili bulunmuştur (13, 14, 20).

Graves' hastalığı dışında hipertiroidiye en sık neden olan hastalık toksik multinodüler guatrdir (TMNG) (21, 22). TMNG nedeniyle PTU tedavisi almakta olan hastalarda ANCA prevalansı ile vaskülit gelişimi konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Graves' etyopatogenezinde yer alan otoimmün faktörler, otoantikordur ve genetik faktörler, TMNG etyolojisinde yer almamaktadır. Dolayısıyla TMNG'de, ANCA pozitifliği ve vaskülit gelişimi bu faktörlerle ilişkili olamayacağı için, PTU kullanımı ile ilgili olabilir.

ANCA pozitifliği gelişen olgularda, ANCA serum titrelerinin PTU tedavisi devam etmekte iken düştüğü, vaskülit gelişen olgularda ise steroid ve sitotoksik tedavilere ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (10,11). c-ANCA, Wegener

Granülamatozu'nda hastalık remisyona girdiğinde genellikle negatifleşmekte nadiren de uzun süre pozitif kalabilmektedir (11). PTU tedavisi alan ANCA pozitifliği gelişen olgularda, PTU tedavisi kesildikten sonra ANCA titrelerinin nasıl seyrettiği ve PTU tedavisinin kesilmesinden sonra vaskülit gelişiminin olup olmadığı konusunda bilgi yoktur.

Bu çalışmanın amacı, PTU kullanan Graves' hastalığı ve TMNG'lı olgularda ANCA prevalansının belirlenmesi ve ANCA gelişim oranlarının karşılaştırılması; ANCA oluşumunda rol aldığı düşünülen faktörlerin irdelenmesi; ANCA pozitifliği ile lökosit ve mutlak nötrofil sayıları arasındaki ilişkinin incelenmesi; ANCA pozitifliği olanlarda tedavi sonrası dönemde ANCA oranı ve vaskülit gelişiminin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Hipertiroidi, tiroid bezinde tiroid hormon yapımının artmasının sonucu serumda tiroid hormonlarının (triiodotironin= T3, tiroksin= tetraiyodotironin= T4) seviyelerinin yükselmesi ve periferik dokularda etkilerinin görülmesidir (21). Hipertiroidinin en sık nedenleri; Graves' hastalığı, toksik adenom ve toksik multinodüler guatrdir. Nadir olarak tiroid stimüle edici hormon (TSH) adenomu, trofoblastik tümörler hipertiroidiye neden olabilir (22).

2.1.GRAVES' HASTALIĞI

İlk kez Robert Graves tarafından 1835 yılında tariflenmiştir (23). Hipertiroidi, diffüz guatr, infiltratif oftalmopati (Ekzoftalmus) ve dermopati ile seyreden otoimmün tiroid hastalığıdır. Graves' hastalığı, hipertiroidi kliniği olan hastaların % 75 - 80'nini oluşturur. Graves' hastalarında semptomların hepsi birlikte olabileceği gibi sadece biri de olabilir. Parry ve Basedow hastalığı olarak da bilinir (21).

2.1.1) Prevalans

Graves' hastalığının prevalansı kesin olarak bilinmemektedir. 40 yaş altındaki insanlarda en sık hipertiroidi nedenidir. İngiltere'de yapılan Wickham çalışmasında kadınlarda % 2.7, erkeklerde % 0.23 olarak saptanmıştır (21). Amerika Birleşik Devletleri'nde prevalans %0.4 olarak tahmin edilmektedir (3).

2.1.2) Etyopatogenez

Hastalığın etyopatogenezini konusunda bir çok faktörün sorumlu olabileceği belirtilmiştir.

Yaş ve Cinsiyet

Graves' hastalığının kadınlarda, erkeklere oranla 7-10 kat fazla görülmesi östrojenin fazla, testosteronun az olması veya immüniteyi düzenleyen genlerin cinsel kromozomlarda bulunma olasılığını düşündürmektedir (2, 3,

24). Hastalık her yaşta görülebilse de 30-50'li yaşlarda prevalansının artması tek başına yaşın etyolojide rol alabileceğini düşündürmektedir (2, 3, 21).

Genetik faktörler

Graves' hastalarının % 50'sinde otoimmün bir endokrin hastalığa ait aile hikayesi vardır. Ayrıca birinci derece akrabalarında hipertiroidi riskinin arttığı gösterilmiştir. Monozigot ikizlerde bu risk % 30 iken, dizigot ikizlerde % 5'tir. Tip 1 diabetes mellitus, Addison hastalığı, vitiligo, pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıklarla birlikte olabilmesi nedeniyle de etyolojide hereditenin rol alabileceği düşünülmektedir (3, 21). Genetik incelemelerde 3. kromozomun 14q31, 20q11.2 ve kromozom X q 21,33-22 bölgelerindeki gen mutasyonları hastalıkla ilgili bulunmuştur (22). İnsan lökosit antijenleri (HLA) ile ilgili yapılan çalışmalarda, beyaz ırkta HLA B8 ve DRw3, Japon hastalarda HLA Bw36 ve Çin hastalarda HLA Bw46 sıklığının arttığı bildirilmiştir (22).

Otoimmünite

Graves' hastalığının klinik bulguları tiroid otoantikörlerinin etkileri sonucu oluşmaktadır. TSH reseptörüne karşı gelişen, TSH reseptör antikörleri (TSH-Rab), reseptörüne bağlandıkları zaman bu reseptörü aktive etmektedirler. TSH-Rab'ları tiroidi uyaran antikörler (TS Ab), tiroidin büyümesini uyaran immünglobülinler (TGSI) ve TSH'nun etkisini engelleyen antikörler (TB Ab) olarak isimlendirilirler. TSH reseptörüne karşı gelişen bu antikörlerin farklı etkileri vardır. TS Ab ve TGSI tiroid folikül hücrelerini uyarak iyot alınımını, organifikasyonunu, hormon sentez ve salınımını arttırarak hipertiroidiye, TB Ab ise tüm bu fonksiyonları azaltarak hipotiroidiye neden olur (21, 22, 25).

Tiroid dokusunda bulunan tiroglobulin ve tiroid peroksidaz proteinlerini antijen olarak tanıyan immün sistem, bu proteinlere karşı otoantikörler geliştirir. Antitiroglobulin (anti-HTG) ve antitiroid peroksidaz (anti-TPO) otoimmün tiroid hastalıklarında artar (1, 2, 3). Graves' hastalarının %60-85'inde anti-TPO, %18-25'inde anti-HTG bulunur. Bu otoantikörler, düşük titrelerde sağlıklı insanlarda da tespit edilebilir (3).

Tiroid otoantikörlerinin oluşumu: Antijenik proteinler, antijen sunan makrofaj, dendritik hücre ve yardımcı T lenfositler tarafından küçük parçalara ayrılarak Majör Histocompatibility Complex II (MHC II) yardımıyla B lenfositlere sunulur. Küçük parçalar halindeki antijenik proteinlerin T

lenfositler tarafından tanınmasıyla, T lenfositlerden lenfokinler (interlökin 2, gamma interferon, tümör nekrosiz faktör gibi) salgılanır. Antijen sunan hücrelerin yardımıyla sunulan antijenik proteinlerin algılanması ve T lenfositlerden salgılanan lenfokinlerin uyarısı ile aktive olan B lenfositler olgunlaşır ve immünglobülin (Ig) yapımı başlar. B lenfositleri tarafından sentezlenen antikolar (tiroid otoantikoları) otoimmün tiroidit gelişiminde rol alırlar (26, 27, 28).

Otoimmünitenin gelişiminde tetiği çeken faktörün ne olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Varolan genetik yatkınlık ile birlikte stres, seks hormonları, tiroid dokusu iyot düzeyi, retrovirüsler ve Yersinia Enterocolitica gibi mikroorganizmaların immün mekanizmaların başlamasında rol alabileceği düşünülmektedir (3, 21, 29, 30, 31).

2.2. TOKSİK MULTİNODÜLER GUATR (TMNG)

Nodüler guatr, tiroid hiperplazisine neden olan herhangi bir sürekli uyarının sonucu olarak gelişebilen, duyarlı tarama yöntemlerinin gelişmesiyle de saptanma oranı artan yaygın bir klinik problemdir. Özellikle iyot eksikliği nedeniyle artan TSH uyarısının etkisiyle tiroid bezinde hiperplazi gelişmektedir. Bunu takiben de koloid depolanması ile karakterize "dinlenme fazı" oluşmaktadır. Bu iki siklusun sürekli tekrarlanmasıyla multinodüler guatrın geliştiğine inanılmaktadır (32, 33).

2.2.1) Prevalans

Multinodüler guatr hastalığının prevalansı iyot alımının miktarına göre bölgesel farklılıklar gösterir. Tumbridge ve arkadaşları tarafından İngiltere'de yapılan 2749 kişiyi kapsayan çalışmada oran % 6.9 bulunmuştur. Özellikle 45 yaş ve üzerindeki kadınlarda daha fazla olduğu bildirilmektedir (33). Türkiye'de yapılan Atay (1935 yılında) ve Onat'ın (1945 yılında) nodüler guatr epidemiyoloji çalışmalarında: Batı Anadolu'nun bazı şehirlerinde endemik guatr bulunmuştur (34, 35). Hatemi ve Urgancıoğlu tarafından yürütülen çalışmada ise, 73750 kişi taranarak, % 19'unda iyot eksikliği ve % 30'unda guatr bulunduğu saptanmıştır (36, 37). Otopsi ve ultrasonografik incelemelerde tiroid nodülü saptama oranları %50'lere çıkmaktadır (38).

2.2.2) Etyopatogenez

Tiroid hücresi büyümesinin TSH'nun sürekli uyarısının etkisiyle gerçekleştiği bilinmektedir. TSH'nun en iyi bilinen etkilerinden birisi, hücre içi siklik adenozil monofosfat (c-AMP) yoğunluğunu arttırmasıdır. TSH, tiroisit membranındaki reseptörüne bağlanarak G proteinini aktive etmekte, G proteini de adenilat siklaz enziminin aktivasyonunu gerçekleştirmektedir. Bu enzim adenozil trifosfatı (ATP), c-AMP'a çevirerek hücre içindeki olayları uyarmaktadır. Sürekli TSH ve c-AMP uyarısı tiroid dokusundaki hiperplaziden sorumlu tutulmaktadır (39). Nontoksik multinodüler guatr olgularında çoğu zaman TSH normal sınırlar içindedir. Tiroid bezinin büyümesine TSH ile birlikte başka faktörlerinde eşlik etmesi olasıdır. Bu faktörlerinde katkısı ile folikül hücrelerinde büyüme olabilmektedir (39). MNG'nin oluşumuna katkısı olduğu düşünülen faktörler: Folikül hücrelerinin genetik heterojenitesi, epitel hücrelerinin replikasyonu sonrası kalıtsal yapıdaki yeni oluşumlar, büyüyen guatr sonrası gelişen fonksiyonel veya yapısal anormallikler gibi primer nedenler; iyod eksikliği veya guatrojen maddeler nedeniyle TSH artışı, tiroid hormon sentezinde doğuştan olan hatalar (T4 sentezinin kalıtsal defektleri) nedeniyle TSH artışı, tiroid bezini uyaran diğer büyüme faktörleri (Epidermal Growth Factor: EGF, İnsülin like Growth Factor 2: IGF 2, Fibroblast Growth Factor 1 ve 2: FBG 1 ve FBG 2) gibi sekonder faktörler (39 - 48) (Tablo 1).

Toksik multinodüler guatr (TMNG), uzun süreden beri varolan nontoksik nodüllerin bazılarının otonomi kazanması ile hipertiroidi kliniğinin gelişmesi durumudur. Multinodüler guatr hastalarında aşırı iyot alımı sonrası (iyot hipertiroidisi= Job-Basedow) otonom odaklardan tiroid hormonunun yapımının artması ile toksik döneme geçiş olur (3, 21).

Tablo 1:Multinodüler guatr oluşumunda olası faktörler

Primer faktörler:

- 1.Folikül hücrelerinin fonksiyonel heterojenitesi,
- 2.Epitel hücrelerinin replikasyonu sonrası kalıtsal yapıda yeni oluşumlar,
- 3.Büyüyen tiroid bezinde sonradan gelişen fonksiyonel ve yapısal anormallikler,

Sekonder faktörler:

- 1.İyot eksikliği,
- 2.Guatrojen maddelerin kullanımı,
- 3.Tiroid hormon sentezinde doğuştan olan hatalar,
- 4.Tiroid bezini uyaran diğer büyüme faktörlerinin artışı.

2.3. PROPİLTİYOURASİL

Hipertiroidi tedavisinde 1941'den beri tiyonamid grubu antitiroid ajanlar kullanılmaktadır. PTU, metiltiyourasil, karbimazol ve metimazol ile birlikte tionamidler grubundadır. En sık kullanılan antitiroid ajan propiltiyourasildir. PTU, Graves' hastalığında remisyonun sağlanması amacıyla kullanılırken, toksik multinodüler guatr (TMNG) olgularında cerrahi öncesi ötiroid durumun sağlanması amacıyla kullanılmaktadır (2, 3).

Tionamid grubu ilaçlar tiroid peroksidazı inhibe ederek, iyodinizasyonu bozarak folikül hücrelerinde T4 ve T3 sentezini inhibe ederler. İyodun oksidasyonu ve organifikasyonunu engellerler. PTU diğer tionamidlerden farklı olarak Tip 1 deiyodinaz inhibitörü olup, iyodotirozinlerin eşleşmesini engeller, periferik dokularda T4 - T3 dönüşümünü azaltır ve aktif hormon yapımını önlemiş olur(48).

Tionamidlerin immün sistem üzerinde baskılayıcı etkilerinin olduğu belirtilmekte, fakat bu etkileri yapılan çalışmalarda henüz kanıtlanmamıştır

(48). Buna rağmen bu özellik, Graves' hastalığının tedavisinde önemlidir. Tionamidlerin şu etkileri bulunmaktadır;

- Tiroid otoantikor oluşumunu engellemek,
- TS Ab oluşumunu baskılamak,
- Lenfositlerin fonksiyonlarının azalmak,
- T supresör lenfositleri baskılamak,
- Natüral killer hücrelerinin aktivitelerini azaltmak,
- Periferik T helper lenfositlerin sayısını artırarak TS Ab'na karşı antiidiotip antikorlar geliştirmek (48, 49).

PTU gastrointestinal sistemden hızla emilir, % 75'i proteinlere bağlanır. Biyolojik yarı ömrü 1-2 saat olduğu için 6-8 saatlik aralıklarla bölünmüş dozlarda daha etkilidir. Tedaviye 300 - 400 mg dozlarla başlanılmalı, ötiroidik durum sağlandıktan sonra doz azaltılmalıdır. Graves' hastalığında 12 - 18 ay tedaviye devam edilebilir. Remisyon sağlanır ise tedavi kesilmeli, bu dönemde remisyon sağlanamaz ise kalıcı tedavilere (radyoaktif I^{131} veya cerrahi tedavi) geçilmelidir. Toksik multinodüler guatr olgularında ise cerrahi öncesi hipertiroidinin kontrol altına alınması amacıyla kullanılmaktadır (21, 22).

PTU'in en önemli yan etkisi granülositopeni ve agranülositozdur. Diğer yan etkileri arasında allerjik reaksiyonlar, ekzantem, döküntü, kaşıntı, hepatit, kolestatik sarılık, lupus benzeri semptomlar, eklem ağrıları, myalji ve vaskülitler vardır (3, 4, 5, 21). PTU tedavisi alan hastalarda ANCA oluşmakta, nadiren de ANCA pozitifliği ile birlikte küçük damar vaskülitleri gelişebilmektedir (6, 7, 50).

2.4. ANTİNÖTROFİL SİTOPLAZMİK ANTİKOR (ANCA)

İlk kez 1982 yılında insan nötrofil sitoplazmasına karşı reaksiyon geliştiği Melbourne araştırma grubu (Davies ve ark.) tarafından gösterilmiştir (51). 1985 yılında da Vander Woude ve ark., diffüz sitoplazmik antinötrofil sitoplazmik antikoru (c-ANCA) tarifleyerek, Wegener Granülomatozu ile c-

ANCA arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir (52). Perinükleer patern (p-ANCA), Falk ve Jennette tarafından 1988 yılında sistemik vaskülitli hastalarda gösterilmiş, atipik ANCA ise Savige ve ark. tarafından 1999 yılında tariflenmiştir (53, 54). ANCA etanol veya formalin fiksasyonu yapılarak İndirekt İmmun Florasan (İİF) yöntemiyle bakılabilmektedir. Ayrıca Enzim-Linked İmmunassay (ELİSA) yöntemiyle de tespit edilebilir (6, 53-57). ANCA nötrofillerdeki ve endotel hücrelerindeki bazı proteinlere karşı gelişen İmmünglobülin G (Ig G) yapısındaki antikordur. Wegener Granülamatozu ve mikroskopik polianjitis gibi akciğer tutulumu ile seyreden vaskülitik hastalıklarda İmmünglobülin M (Ig M) yapısında ANCA tespit edilmiştir (58).

ANCA'ların, hedef antijenik proteinleri ve İİF boyanma özelliklerine göre üç tipi vardır;

1) c-ANCA; nötrofil auzorofil granülleri ve monositlerde bulunan, 29 kD ağırlığında, bakteri ve mantarlara karşı antimikrobiyal etkisi bulunan proteinaz-3 (PR3)'e karşı oluşan antikordur. İİF boyama ile sitoplazma içinde diffüz yayılım gösterir.

2) p-ANCA; nötrofil auzorofil granülleri ve monositlerde bulunan, 140 kD ağırlığında, hidroklorik asit sentezi yaparak bakteri ve virüslerin öldürülmesinde rol alan myeloperoksit (MPO) enzimine karşı oluşan antikordur. İİF boyama ile nükleus çevresinde floresans gösterir.

3) Atipik ANCA; nötrofil içinde bulunan laktoferrin, lizozim ve elastaz gibi enzim proteinlere karşı oluşan, İİF ile c-ANCA ve p-ANCA yayılımına benzemeyen (terminolojide X-ANCA olarak da isimlendirilir) antikordur (8, 9, 53 - 57, 59).

MPO ve PR3 üretimi endotel ve böbrek epitel hücrelerinde de yapılmaktadır. Bunların böbrek tutulumu ile seyreden vaskülitlerin patogeneğinde rol aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (60 - 63). ANCA, nötrofillerin aktivasyonunu, degranülasyonunu ve serbest oksijen radikalleri oluşumunu arttırmaktadır. Bu nedenle endotel hasarı oluşumunda da rol alabilir. İn vitro çalışmalarda, ANCA ile aktive edilen polimorfonüveli lökositlerin damar endotelinde hasar yapabildiği gösterilmiştir (62, 64, 65).

ANCA, Wegener Granülamatozu, mikroskopik poliarteritis, Churg-Straus sendromu, nekrotizan ve kresentik glomerulonefrit gibi sistemik vaskülitik hastalıkların tanısında önemli bir belirteçtir (52, 53, 54). Romatoid artrit (RA),

Sistemik Lupus Eritematosuz (SLE), Sjögren Sendromu, polimyozi, dermatomyozit, reaktif artrit, scleroderma, antifosfolipid sendromu gibi otoimmün hastalıklarda p-ANCA pozitifliği gelişebilir fakat c-ANCA gelişimi nadirdir. Otoimmün hepatit, primer bilier siroz ve sclerozan kolanjitte ise atipik ANCA pozitifliği görülür (Tablo 2). AIDS (Acquired İmmünodeficiency Sendrome), subakut bakteriyel endokardit gibi kronik enfeksiyonlar; akciğer kanseri, non-Hodgkin lenfoma ve lösemi gibi malign hastalıklarda da ANCA pozitifliği gelişebildiği gösterilmiştir. Dev hücreli arterit, Takayasu arteriti ve Behçet hastalığında da vaskülit oluşmasına rağmen ANCA pozitifliği saptanmamıştır (57, 59, 66 - 73).

Tablo 2: ANCA tipleri, hedef antijenleri ve görüldüğü hastalıklar

ANCA	Hedef antijeni	Görüldüğü hastalıklar
c-ANCA	Proteinaz-3	Wegener granülomatozu, Mikroskopik polianjitis Churg-Straus Sendromu
p-ANCA	Myeloperoksidaz	Nekrotizan ve kresentik glomerulonefrit, Sistemik vaskülitler Poliarteritis nodoza SLE, RA, Sjögren Send. Scleroderma, polimyozi Dermatomyozit
Atipik ANCA	Laktoferrin, Elastaz Lizozim	Ülseratif kolit Otoimmün hepatit Sclerozan kolanjit

c-ANCA ve p-ANCA sağlıklı bireylerde İİF ve ELİSA yöntemleri ile gösterilememiştir. Peter A. Merkel ve arkadaşlarının bağ dokusu hastalarında yaptığı ANCA prevalans çalışmasında, sağlıklı bireyler (kan donörleri, 200 kişi) kontrol grubu olarak çalışmaya alınmış olup, kontrol grubunda İİF test yöntemi ile düşük oranlarda (% 1.5) atipik ANCA pozitifliği tespit edilmiştir. İİF

ile pozitif bulunan atipik ANCA'lı bireylerin serumlarına ELİSA yöntemi ile bakıldığı zaman, ANCA'ların negatif olduğu görülmüştür (59).

Sato ve ark. çalışmasında, Graves' hastalarında, PTU tedavisi öncesi, hastaların % 6.7'sinde p-ANCA pozitifliği tespit edilmiştir (14).

Wegener granülo-matozunda plazma c-ANCA titresini vaskülitin aktivasyonu ile paralel olarak yükselir. c-ANCA'un negatifleşmesi de klinik remisyon ile uyumludur. Tedavi sonrası ANCA negatif olan hastalarda klinik relaps oranı düşüktür. Yine de ANCA titresini ile hastalığın aktivitesi arasındaki ilişki kesin değildir. Hastaların bir kısmında ANCA titresini ile hastalık aktivitesi arasında uyumsuzluk mevcuttur. Remisyon sağlandıktan sonra plazma ANCA titrelerindeki artış gelecek olan bir klinik relapsın habercisi olabilir (74, 75).

ANCA pozitif vaskülitlerin patogenezi açık değildir. İn vivo ve in vitro çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre çeşitli görüşler vardır;

1) PR-3 ve MPO nötrofiller içindeki granüllerde bulunan enzimlerdir, vasküler endotel hücrelerinde de sentez edilebilmektedirler. Hücre içindeki bu enzimler seruma kolay çıkmamakta ve antikorlarla karşılaşmamaktadırlar. Nötrofillerin aktivasyonu ile bu hücrelerden salınan proinflatuar sitokinlerin (İnterlökin1, İnterferon γ , THF α) etkisiyle bu enzimler hücre yüzeyine taşınırlar ve serumda mevcut olan spesifik antikorlarına bağlanırlar (76, 77).

2)MPO ve PR-3 endotel hücrelerinden salınmayıp, aktive nötrofillerden salınır ve endotel hücre membranına yapışır. MPO kuvvetli katyonik olduğu için endotel hücre membranında değişikliklere neden olur (78).

3)ANCA'ların PR-3 ve MPO ile bağlanması damar endotelinde Naturel Killer lenfositler aracılığıyla, antikor bağımlı hücre sel sitotoksik (ADCC) reaksiyonu başlatır (91).

4)ANCA'ların lökosit ve endotel hücrelerine bağlanması ile bu hücreler aktive olur. Sentezleri artan sitokinler ve adezyon moleküllerinin etkisi ile inflamatuvar süreç başlar (79 - 81).

5)Adezyon reseptörleri damar endotel hücrelerine granülositlerin yapışmasını kolaylaştırır. Bu sayede lökositlerin ekstravazasyonunda artış olur (82).

6)Lökositlerin ekstravazasyonu ve sitokinlerin salınımı in situ perivasküler granülo-matöz reaksiyon sebebidir (83).

7) Hücre yüzeyindeki reseptörler ile ANCA'nın karşılaşması nötrofillerin granüllerinde bulunan enzimlerin salınımına neden olur. Salınan enzimler endotel hücrelerinde hasara neden olur (84).

2.5. İLAÇLARA BAĞLI ANTİNÖTROFİL SİTOPLAZMİK ANTİKOR (ANCA) OLUŞUMU VE VASKÜLİT GELİŞİMİ

ANCA pozitifliği gelişen olgular incelendiğinde, bazı ilaçların ANCA pozitifliğine neden olabildiği görülmüştür. Propiltiyourasil (PTU) dışında hidralazin, metimazol, penisilamin, allopürinol ve sülfosalazin'in ANCA pozitifliğine neden olabileceği belirtilmiştir (12). Minosiklin kullanımı ile de ANCA pozitifliğinin gelişebileceği bildirilmiştir (85). Granülosit koloni stimüle edici faktör ile Granülosit-Makrofaj koloni stimüle edici faktörün nötrofilleri aktive ederek PR-3 salınımını arttırabildiği, bunun sonucu olarak da ANCA oluşumuna neden olabileceği ileri sürülmüştür. (86)

Hipertiroidi tanısı koyulan ve PTU tedavisi alan hastalarda vaskülit benzeri semptomların geliştiği görülmüş ve vaka sunumları şeklinde yayınlanmıştır (87, 88). İlk kez 1993 yılında Dolman ve ark., Graves' hastalığının tedavisi amacıyla PTU tedavisi almakta olan 6 hastada vaskülit geliştiğini ve bu hastaların serumlarında ANCA titrelerinin yükseldiğini gözlemlemişlerdir (6). Literatürde, PTU kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülen, ANCA pozitifliğinin de eşlik ettiği vaskülit semptom ve bulguları (hipersensitivite vaskülit, lökositoklastik vaskülit, mukokutenöz vaskülit, kresentik glomerulonefrit, rapidly progresif glomerulonefrit, pulmoner hemoraji, pulmoner kapilleritis, anaflaktoid purpura) olan hastalar olgu sunumu şeklinde yayınlanmıştır (7, 15 - 19, 89). Vaskülitik sendromlar gelişen bu hastaların bazılarının PTU kullanımının kesilmesi ile kliniğin düzeldiği fakat bazı hastalarda sistemik steroid veya sitotoksik tedavileri kullanılması gerekli olduğu belirtilmiştir (6, 7, 89, 90, 91, 92, 93). Wegener granülamatozu tanısı konulan sistemik steroid ve sitotoksik tedavi sonrası remisyon sağlanan bir hastada, takip altında iken Graves' hastalığı geliştiği görülmesi üzerine PTU tedavisi başlanmış. Bu hastada p-ANCA titresinin yükseldiği (PTU tedavisinin 3. ayında) ve c-ANCA titresinin değişmediği tespit

edilmiştir. Aynı hastada Wegener granülamatozu aktivasyonu da geliştiği görülmüş. Bu hastada PTU tedavisinin kesilmesi ve sistemik tedaviler ile tekrar remisyon sağlanabilmiştir (96).

Hipertiroidi nedeniyle PTU tedavisi almakta olan hastalarda yapılan prevalans çalışmalarında % 4.1 ile % 64 oranlarında p-ANCA gelişimi olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3). PTU kullanan hastalardaki ANCA pozitifliği prevalans çalışmaları Japonya'da yapılmıştır. Bu konuda, Japonya dışında sadece Avustralya'da bir çalışma yapılmış olup, bu çalışmanın sonuçları da Japonya'da yapılan araştırmalarla benzerlik göstermektedir (10 - 14). PTU kullananlarda, ANCA pozitifliği ile birlikte küçük damar vaskülitisi gelişen olgular ülkemiz dahil bir çok toplumda gözlenmiş ve yayınlanmıştır (15-19). Graves' hastalığı bazı toplumlarda daha yüksek oranlarda görülmektedir. Bu hastalarda PTU kullanmakta iken ANCA gelişim oranlarında etnik farklılığın etkisi bilinmemektedir.

Prevalans çalışmalarında p-ANCA pozitifliği tespit edilmiştir. Olgu sunumu şeklinde yayınlanan olguların bazılarında c-ANCA ve atipik ANCA titrelerinde yükselebildiği görülmüştür (6). ANCA titreleri PTU tedavisi devam ederken ya da kesildikten sonra kendiliğinden gerilemiştir ANCA pozitifliği gelişen hastaların çok az bir kısmında vaskülitik semptomlar saptanmış, bu semptomlar PTU tedavisi kesildikten sonra kaybolmuştur (10-14).

Tablo 3: PTU tedavisi alan hastalarda yapılan ANCA prevalans çalışmaları

Çalışma (Yıl/Ülke)	Hasta sayısı	ANCA Prevalansı	ANCA tipi
*Sera ve ark.(10).....117 2000/Japan	117	%37.5	p-ANCA
*Noh ve ark.(11)..... 102 2001/Japan	102	%4.1	p-ANCA
*Gunton ve ark.(13).....30 2000/Australian	30	%26.7	p-ANCA c-ANCA
*Sato ve ark.(14).....51 2000/Japan	51	%64	p-ANCA

ANCA pozitifliğine neden olabilecek faktörler konusunda spekülasyonlar yapılmış olup, PTU tedavi süresinin, Graves' hastalığının etyolojisinde rol alan otoantikörlerin ANCA pozitifliği gelişiminde etkili olabileceği düşünülmüş (13, 14, 20, 97).

Hapaala, tiroid mikrozomal antikörleri ile p-ANCA arasında yapısal benzerlik olduğu için cross-reaksiyon olabileceğini ileri sürmüştü (20). Becher ve ark. anti-TPO titresini arttıkça p-ANCA gelişim oranının arttığını tespit etmişler (97). Sato ve ark. ise p-ANCA pozitifliği ile TG Ab seviyesi arasında korelasyonun olduğunu fakat anti-TPO titresini ile p-ANCA pozitifliği arasında korelasyonun olmadığını tespit etmişler (14). Gunton ve ark. yaptığı çalışmada ise tiroid otoantikörleri ile p-ANCA gelişimi arasında ilişkinin olmadığı sonucu çıkmıştır (13). Tiroid otoantikörlerinin ANCA gelişimindeki rolü kesin olarak bilinmemekte, elde edilen sonuçlar çelişkilidir.

Nobuko ve ark. Graves' hastalığı tanısı koyulan PTU ve metimazol tedavisi alan 117 hastayı $57,3 \pm 47,7$ ay izlemişler, PTU kullanım süresi uzadıkça ANCA pozitifliği gelişim oranının arttığını gözlemlemişler (10). Gunton ve ark. benzer sonuçları elde etmişler (13). Noh ve ark. 102 hastada yaptıkları incelemede 3 hastada ANCA pozitifliği tespit etmişler (% 4,1, prevalans çalışmalarındaki en düşük oran). Bu hastalarda ANCA pozitifliği 13-17. aylar arasında oluşmuştur (11). PTU'in yan etkileri genellikle 3. aydan sonra ortaya çıktığı için, ANCA pozitifliğinin de tedavinin 3. ayından sonra ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (10, 96).

ANCA ile ilişkili vaskülit gelişen hastalarda HLA gen polimorfizminin olduğu, insan nötrofillerinden Fc γ RIIIa (CD 32), Fc γ RIIIb (CD 16) ve Proteinaz-3 ekspresyonunun arttığı gösterilmiş (98, 99). PTU kullanımı sonrası ANCA gelişen ve vaskülit tespit edilen olgularda genetik faktörlerle ilgili çalışma yoktur. Bu hastaların çoğu Graves' hastalığı tanısı koyulan olgulardır. Graves' hastalığının etyolojisinde genetik yatkınlığın olduğu, HLA farklılıklarının bulunduğu bilinmektedir (3, 21, 22). Etiyolojisinde genetik faktörlerin yer almadığı, TMNG olgularında ANCA pozitifliği oranıyla ilgili çok sayıda hastanın incelendiği kapsamlı çalışma yoktur.

Gunton ve ark. 30 TMNG ve Graves' hastasını kapsayan çalışmalarında, PTU alan bu hastaların ANCA pozitifliğini araştırmışlar. Otuz hastadan 8 kişide ANCA pozitifliği saptanmış olup, bunların sadece 3'ü TMNG hastası

imiş. Hasta sayıları yetersiz olduğu için TMNG'li olgularda gerçek bir prevalans verememişlerdir (13). PTU kullanan TMNG'li hastalardaki ANCA pozitifliğinin araştırılması, PTU'in ANCA oluşumundaki rolünün bilinmesi açısından önemlidir. Graves' hastalığında ise PTU ile ANCA oluşumu arasında ilişki saptanmıştır (10-13). Graves' hastalığında ANCA oluşumuyla PTU kullanımı arasındaki bu istatistiksel anlamlılığın varlığına rağmen, aralarındaki neden-sonuç ilişkisi kesin değildir. Zira, Graves' hastalığının etyolojisinde yer alan genetik ve immunolojik faktörlerin ANCA oluşumunda etkin olma olasılığı ihtimal dahilindedir. Eğer, bu genetik ve immunolojik faktörlerin etyolojide rol almadığı bilinen TMNG hastalarında, PTU kullanımı ile ANCA pozitifliği arasındaki ilişki gösterilebilirse, Graves' ve TMNG'deki ANCA pozitifliği nedeni olarak PTU'ü öne sürmek mümkün olabilecektir.

PTU tedavisi almakta olan hastalarda, ANCA'nın vaskülitlerin patogenezinde nasıl bir rol aldığı ve PTU'in katkısının ne olduğu konusunda ise kesin bilgiler olmamakla birlikte teoriler öne sürülmüştür.

Jiang ve ark., hidrojen peroksit ile karşılaşmayı takiben aktive olan nötrofillerin granüllerinden MPO salınımı gerçekleşir. MPO, PTU'ü sitotoksik ürünlere çevirmekte, bu ürünler de vasküler hasara neden olabilmektedir (15,100).

Von Schmiedeberg ve arkadaşlarına göre MPO, PTU'ü propiltiyourasil sülfanata çevirir. Propiltiyourasil sülfanat, T lenfositlerin B lenfositleri aktive etmesini sağlamaktadır. Sonuçta orta derecede bir vasküler hasar oluşmaktadır (15, 101).

Lee ve arkadaşları da PTU, MPO ile ilişkiye girerek MPO'in hem yapısını değiştirir. Değişen protein de hapten gibi davranıyor olabilir. Tetiği çeken faktör viral enfeksiyonlar olabilir. Viral enfeksiyonlarla aktive hale gelen nötrofiller vasküler hasara neden olan kaskadın başlamasına neden olabilir. PTU kullanan vaskülit gelişen olgularda herhangi bir zamanda flu-like benzeri semptomların geliştiği, Wegener granülamatozlu hastalarda araya giren enfeksiyonların aktivasyonlara neden olduğu bilinmektedir (15, 102).

3.MATERYAL ve METOD

3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmaya Ekim 2001 - Ocak 2002 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran, 3 aydan daha uzun süredir PTU tedavisi almakta olan 46 hipertiroidi hastası alındı (**Tablo 4**). Graves' hastalığı ve TMNG tanısı klinik bulgular, tiroid ultrasonografisi, tiroid sintigrafisi, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid otoantikörlerine (anti-TPO, anti-HTG) bakılarak konuldu. Hastalar ilk ziyaretlerinde PTU'in yan etkileri ve vaskülitik semptomlar açısından sorgulandı, sistemik muayeneleri yapıldı. Tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikörleri, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, c-reaktif protein, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kan üre nitrojeni (BUN) ve ANCA tayini için serum örnekleri alındı. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile tanıları (30 Graves, 16 TMNG) konulan hastalar 2 yıl süre ile aynı poliklinikte rutin takibe alındı. Hastaların takipleri, rutin olarak endokrinoloji polikliniğinde yapıldı.

Hastalar Aralık 2004'te ikinci kez değerlendirildi. İkinci değerlendirmeye 29 hasta (25 kadın, 4 erkek) katıldı. Hastalardan ikisi eksitus (kardiyovasküler ve enfeksiyon nedeniyle) olduğu, 15 hasta da ulaşılamadığı (adres, telefon değişikliği; göç?) için toplam 17 hasta kontrole gelmedi. Kontrole gelen hastalar tekrar sorgulandı, sistemik muayeneleri yapıldı, 2 yıllık dosya notları incelendi, ANCA ve tiroid fonksiyon testleri tayini için serum örnekleri alındı.

Graves' hastalığı dışında otoimmün hastalık öyküsü bulunan, immün supresif ve ANCA pozitifliğine neden olabilen ilaçları (Hidralazin, metimazol, penisilamin, allopürinol, sülfosalazin, minosiklin, Granülosit koloni stimüle edici faktör, Granülosit-Makrofaj koloni stimüle edici faktör) kullanan, akut bakteriyel veya viral enfeksiyon geçirmekte olan, HIV, infektif endokardit gibi kronik enfeksiyonu bulunan, sistemik malignitesi olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2. METODLAR

Tiroid fonksiyon testleri (T3, T4, TSH) electrochemiluminescence immunassay (ECLIA MODULER ANALYTICS E-170, Roche) yöntemi ile ölçüldü. Tiroid otoantikörleri (anti-TPO, anti-HTG) electrochemiluminescenceimmunassay (ECLIA MODULER ANALYTICS E-170, Roche) yöntemi ile ölçüldü. Eritrosit sedimentasyon hızı Westergren yöntemi ile ölçüldü, 0-20 mm/saat normal olarak kabul edildi. C-reaktif proteini, ALT, AST, BUN, Cr ölçümleri otoanalizatör ile Hidachi 917/Roche kiti kullanılarak yapıldı.

Tiroid ultrasonografileri, radyoloji ünitesi doktorları tarafından 7,5 MHz lineer prob ile Toshiba marka ultrasonografi cihazı kullanılarak, tiroid sintigrafileri ise nükleer tıp ünitesi tarafından Technetium-99m kullanılarak yapıldı.

3.3. ANCA ÇALIŞMASI

Hastalara ait serum örneklerinde ANCA varlığı, indirekt immunfloresan (İİF) yöntemi (Euroimmun, Lübeck, Almanya kiti) ile araştırıldı.

ANCA tarama testi için, hasta serumlarınının 1/20 dilüsyonları çalışıldı. Örnekler, substrat olarak insan nötrofillerini içeren, etanol ile tespit edilmiş lamlarda inkübe edilerek kit protokolüne göre çalışıldı.

Floresan mikroskopunda 400x büyütme ile incelemede gözlenen boyanma paternleri; sitoplazmik ANCA (c-ANCA), perinükleer ANCA (p-ANCA) ve atipik ANCA (a-ANCA) olarak sınıflandırıldı. Nötrofillerde gözlenen diffüz, granüler sitoplazmik boyanma c-ANCA, perinükleer veya nükleer boyanma p-ANCA, ince granüler, lineer veya diğer sitoplazmik boyanma görünümü ise atipik ANCA olarak yorumlandı.

3.4. İSTATİSTİK

İstatistik analizler SPSS hazır istatistik paket programı (SPSS for Windows, versiyon 11.0, SPSS inc.,IL, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Tedavi sırasında ve sonrası farklılıkların analizinde "Mann Whitney-U test", "Mac Nemar Chi-Square test", "Fishers Exact test", "Student T test" testleri kullanıldı. "p" değeri 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi. Metin içinde, tablo ve şekillerdeki değerler ortalama (SD) (minimum-maksimum) olarak verildi.

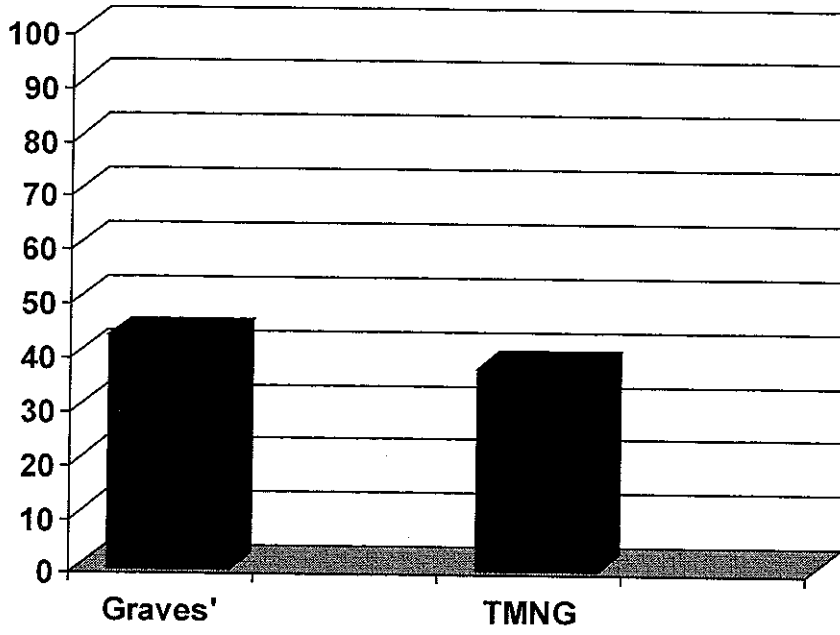
4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 46 hastanın ortalama yaşları 47 ± 13 (24-76) tespit edildi. 37 kadın hastanın yaş ortalaması 46 ± 13 , 9 erkek hastanın yaş ortalaması 49 ± 14 idi. Otuz hastaya Graves' , 16 hastaya TMNG tanısı konuldu (Tablo 4). 46 hastanın 19'unda (% 41.3) ANCA pozitifliği saptandı. Graves' hastalığı tanısı olan 30 hastanın 13'ünde (% 43.3), TMNG tanısı olan 16 hastanın 6'sında (% 37.5) ANCA pozitifliği vardı (Şekil 1). Graves' hastalığı ve TMNG olguları arasında ANCA pozitifliği açısından anlamlı fark görülmedi ($p=0,362$). ANCA oluşumunda cinsiyetin etkinliğinin araştırılması amacıyla iki cins arasında karşılaştırma yapıldı, farklılık saptanmadı ($p=0,716$). Hastalarda üç tip ANCA pozitifliğinin gelişebildiği gözlemlendi. 12 hastada p-ANCA, 4 hastada c-ANCA, 3 hastada atipik ANCA pozitifliği vardı (Tablo 5).

Tablo 4: Çalışmaya alınan hastaların genel özellikleri

	Kadın (n=37)	Erkek (n=9)	Toplam (n=46)
Yaş:	46,24±13,14	49,44±13,98	46,87±13,21
Tanı:			
Graves	25	5	30
TMNG	12	4	16
PTU kullanım süresi (ay):	12,12 (SD=14,23)	19,66 (SD=17,89)	12,87 (SD=15,30)

Şekil 1: Graves' ve TMNG'lı olgularda ANCA oranları



Tablo 5: Hastalarda ANCA tiplerinin dağılımı

Cinsiyet	Tanı	ANCA tipi (İİF)		
		p-ANCA	c-ANCA	Atipik-ANCA
Kadın(K)	Graves	7	2	1
	TMNG	3	1	2
Erkek(E)	Graves	2	1	0
	TMNG	0	0	0
Toplam		12	4	3

Graves' / TMNG için $p=0,362$

Kadın / Erkek için $p=0,716$

Çalışmamıza alınan hastaların çoğunluğunun antitiroid tedavileri hastanemize başvurmadan önce başlanmıştır. PTU kullanım süreleri ortalama 13 ± 13 ay olarak tespit edildi. ANCA pozitifliği gelişen olgularda ise 15 ± 18 ay olup diğer hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,591$).

Hastalıkların klinik ve laboratuvar takiplerine göre ilaç dozları artırılıp-azaltıldığı için kullanılan kümülatif ilaç dozları hesaplanamadı. Bundan dolayı kullanılan kümülatif ilaç dozu ile ANCA pozitifliği gelişmesi arasında ilişkiye bakılamadı. Hastalarda ANCA testlerine bakıldığı dönemde kullanmakta oldukları ilaç dozları 50 ile 800 mg /gün arasındaydı. ANCA pozitif olan grupta ortalama 294 ± 168 mg, ANCA negatif olan grupta ortalama 270 ± 155 mg olarak tespit edildi. İki grup arasında istatistiki anlamlı fark yoktu ($p=0.261$).

Anti-HTG titreleri, Graves' hastalarının % 73'ünde, TMNG olgularının % 18'inde normalden yüksekti. Anti-TPO titresi ise Graves' hastalarının % 56'sında, TMNG'lı hastaların % 25'inde yüksekti. Anti HTG titreleri yüksek olan hastaların % 44'ünde, anti TPO titreleri yüksek olan hastaların % 52'sinde ANCA pozitifliği tespit edildi (Tablo 6). ANCA negatif ve pozitif olan gruplar anti-HTG / anti-TPO titreleri yüksek ve normal olan gruplarla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (anti-HTG için $p=1.00$, anti-TPO için $p=0.231$).

Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde küçük damar vaskülitini düşündürecek semptom saptanmadı. Hastaların serum ALT, AST, BUN, Cr, lökosit, nötrofil, lenfosit, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein seviyelerine bakıldı. ANCA pozitifliği tespit edilen olgularla, negatif olan olgular arasında ALT, AST, BUN, Cr, lökosit, mutlak nötrofil, mutlak lenfosit, ESR ve CRP oranlarında istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 7). ANCA negatif tespit edilen bir olguda AST ve ALT seviyeleri normalin üst sınırından 2 kat daha fazla yüksek tespit edildi. Bu olguda PTU hepatotoksitesisi düşünülerek PTU tedavisi sonlandırıldı ve metimazol tedavisi başlandı. Metimazol tedavisinin 3 haftasında ALT ve AST değerleri normal seviyelerine geriledi.

İki yıl sonra kontrole gelen 29 hastanın (25 kadın, 4 erkek) ortalama yaşları 48 (30 - 72) ($SD=11$) olarak tespit edildi. On sekiz hastaya Graves' hastalığı, 11 hastaya TMNG tanısı nedeniyle PTU başlanmıştı. Graves' hastalarından 10 kişi antitiroid ilaç (PTU), 4 kişi radyoaktif I^{131} , 1 kişi cerrahi işlem ile tedavi edilmiş. Graves' hastalığı nedeniyle PTU başlanan 3 hasta halen tedaviye devam etmekteydi. Kontrole gelen toplam 29 hastanın 15'inde (4 TMNG, 11 Graves) çalışma başlangıcındaki ANCA pozitif, 14'ünde (7

TMNG, 7 Graves) ANCA negatif idi. On hastada p-ANCA (2 TMNG, 8 Graves), 3 hastada c-ANCA (1 TMNG, 2 Graves), 2 hastada Atipik ANCA (1 TMNG 1 Graves) pozitifliği vardı (Tablo 8). Halen PTU tedavisi almakta olan 3 hastada ANCA negatifti.

Tablo 6: Tiroid otoantikörleri ile ANCA ilişkisi

	ANCA(+)	ANCA(-)
Anti-HTG(+)		
*Graves(n=22)	9	13
*TMNG(n=3)	2	1
Anti-TPO(+)		
*Graves(n=17)	9	8
*TMNG(n=4)	2	2

Tablo 7: ANCA pozitif ve negatif olan grupların lökosit, mutlak nötrofil, mutlak lenfosit, ESR, CRP, ALT, AST, BUN, Cr oranları (ortalama)

	ANCA (+) grup	ANCA (-) grup	P değeri
Lökosit sayısı	6054 ± 1245	7300 ± 3242	0,097
Mutlak nötrofil sayısı	3203 ± 919	4468 ± 3007	0,112
Mutlak lenfosit sayısı	2014 ± 947	2077 ± 767	0,819
ESR	12.9 ± 14.6	13.1 ± 10.7	0,957
CRP	0.39 ± 0.36	0.30 ± 0.26	0,401
ALT	26 ± 20	22 ± 13	0,358
AST	26 ± 8	20 ± 7	0,226
BUN	14 ± 5	15 ± 5	0,746
Cr	0.59 ± 0.18	0.63 ± 0.13	0,436

Tablo 8: Kontrole katılan hastalarda ANCA dağılımı (Başlangıçta ve kontrolde)

	<u>Graves</u>		<u>TMNG</u>		<u>Toplam(n=29)</u>
	K	E	K	E	
*ANCA tipi					
(Başlangıçta)					
p-ANCA	7	1	2	0	10
c-ANCA	2	0	1	0	3
Atipik ANCA	1	0	1	0	2
Negatif	6	1	5	2	14
*ANCA tipi					
(Kontrolde)					
p-ANCA	2	0	0	0	2
c-ANCA	0	1	0	0	1
Atipik ANCA	0	0	0	0	0
Negatif	14	1	9	2	26

K=Kadın E=Erkek

Kontrolde hastalarda tekrar ANCA bakıldı. Başlangıçta ANCA negatif olan hastaların tümünde ANCA negatif olarak tespit edildi. Çalışma başlangıcında ANCA pozitif olan hastalardan (n=15) 3 tanesinde ANCA pozitifliği devam etmekteydi (Tablo 8). PTU tedavisi almakta olan hastalarda % 41.3 olan ANCA pozitifliği, PTU tedavisi kesildikten sonra %10.3 olarak tespit edildi. PTU tedavisi almakta iken ANCA pozitif olan hastaların, tedavi kesildikten sonra % 89,7'sinde ANCA negatifleşmiş iken, ANCA negatif olan hastaların hiçbirisinde tedavi sonrası (3 hastada tedaviye devam ediliyordu) ANCA pozitifliği gelişmemişti. Sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.000).

ANCA pozitifliği devam eden 3 hasta Graves' hastalığı nedeniyle PTU tedavisi almış. Çalışma başlangıcında bakılan ANCA tipi p-ANCA olup, kontrolde 2 hastada p-ANCA (bir hastada 1/32, bir hastada 1/10 titrede), 1 hastada c-ANCA pozitifliği (1/32 titrede) vardı. PTU tedavisini 24 aydan daha uzun süre kullanmışlardı Oysa diğer hastaların , ilaç kesilme süreleri ortalama

11 aydı. ANCA pozitifliği devam eden bu hastaların ilaç kullanım süreleri uzun olmakla birlikte diğer hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.078$). ANCA pozitifliği devam etmekte olan hastaların sayıları az olduğu için istatistiksel sonucun yanıltıcı olabileceğine kanaat getirildi.

ANCA pozitifliği devam eden 3 hasta son kontrole geldiklerinde PTU tedavisi kesilmişti. Bu hastalarda PTU tedavisi 2 hastada 6 ay, 1 hastada 7 ay önce kesilmişti. 3 hastada da ilaç kullanımını bırakma süresi 7 ay ve daha altında olduğu için hastalar tedavilerinin kesilme sürelerine göre iki gruba ayrıldı. Birinci grup, ilaç tedavisi kesilme süresi 7 aydan kısa olanlar; ikinci grup, ilaç tedavisi kesilme süresi 7 aydan uzun olanlar. Bu iki grup arasında ANCA pozitifliğinin devamlılığı konusunda anlamlı fark vardı ($p=0,032$). ANCA pozitifliği devam eden hasta sayısının az olması ve 7 aydan daha uzun süre önce PTU tedavisi kesilen grupta ANCA pozitifliği devam eden hasta bulunmaması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunan bu sonucun yanıltıcı olabileceği düşünülerek, hastalar tedavinin kesilme sürelerine göre tekrar gruplara ayrıldı: tedavinin kesilme süreleri 6 aydan ve 12 aydan kısa olanlar olarak. Yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı (6 aydan kısa olanlarla, 6 aydan uzun olanlar için $p=0.167$; 12 aydan kısa olanlarla 12 aydan uzun olanlar için $p=0.529$).

ANCA pozitifliği devam etmekte olan hastaların 2'si kadın, 1'si erkekti. İkinci vizite katılan erkek hasta sayısı az ($n=4$) olduğu için cinsiyetler arasında ANCA pozitifliği farkına bakılmadı. PTU tedavisi kesilmesinden sonra yapılan değerlendirmede de hastalarda vaskülit düşündürecek klinik saptanmadı. 2 yıllık izlem süresince patolojik olarak vaskülit tanısı konulan hasta olmadı.

TARTIŞMA

ANCA, sağlıklı bireylerin serumlarında bulunmayan (59) fakat küçük damar vaskülit gelişen hastaların serumlarında bulunan bir antikordur. Bu nedenle ANCA'un, vaskülitlerin patogeneğinde önemli bir rolünün olabileceği düşünülmektedir. Wegener granülomazu tanısıyla izlenen hastalarda c-ANCA titresinin yükselmesi hastalığın aktivasyonunun habercisi olarak kabul edilmekte ve bu hastaların takibinde kullanılmaktadır (74, 75). ANCA pozitifliğinin PTU tedavisi almakta olan hastalarda da oluşması nedeniyle PTU kullanmakta iken vaskülitik sendromların gelişebileceği bilinmelidir.

Hipertiroidi olgularının % 75-80'inin nedeni Graves' hastalığıdır (1,- 2). Çalışmamıza alınan hastaların da çoğunluğunu (% 65) Graves' hastalığı nedeniyle PTU kullanan hastalar oluşturmaktadır. Graves' hastalığı ve TMNG, kadınlarda daha yüksek oranlarda görülmektedir- (1, 2). Çalışma grubumuzdaki hastaların % 80'i kadın hastalardır.

Araştırmamızda, bölgemizde PTU tedavisi almakta olan hastalarda ANCA prevalansının % 41.3 olduğu tespit edildi. Bulunan oran Avusturalya'da ve Japonya'da yapılan araştırmalardan elde edilen oranlarla benzerlik göstermektedir. Farklı etnik kökene dayanan üç toplumda da oranların birbirine yakın olması, ANCA pozitifliğinin gelişiminde genetik faktörlerin önemli rolünün olmadığını göstermektedir. PTU tedavisi kesildikten sonra ANCA pozitifliğinde belirgin gerilemenin olduğu tespit edildi (% 10.3). PTU kullanımının bırakılmasından sonra ANCA pozitifliğinin anlamlı olarak düşmesi, ANCA oluşumunda PTU'in en önemli faktörün olduğunu düşündürmektedir.

PTU ile uyarılan ANCA pozitif vaskülitin mekanizması bilinmemektedir. PTU'in, nötrofilleri aktive ederek MPO ekspresyonunu arttırabileceği (100), aktive nötrofillerin granüllerinden salınan MPO ile etkileşime girerek MPO'un yapısını değiştirerek hapten gibi davranmasına yol açabileceği, bunun sonucu olarak MPO'e karşı antikor (p-ANCA) yapımının artabileceği ve vasküler hasarın gelişebileceği belirtilmiştir (102). Çalışmamızda PTU tedavisi almakta olan hastalarda, üç ANCA tipinin de pozitifleştiği görüldü. Üç tip ANCA'un da tespit edilmesi, PTU'in sadece MPO ile etkileşime girdiği

şeklindeki görüşleri desteklememektedir. MPO, PR3, laktoferrin, elastaz ve lizozim enzimleri monositler ve nötrofil auzorofil granüllerinde bulunmaktadır. PTU, sadece MPO'ın salınımını değil aynı granüllerde bulunan tüm proteinlerin salınımını artırıyor olabilir. PTU tedavisi alan hastalarda bütün proteinlere karşı antikor gelişmiş olması bunların otoantijen şeklinde tanınarak, antikor sentezi yapan B lenfositlere sunulduğunu göstermektedir. PTU, nötrofilleri aktive ederek bu proteinlerin yapım ve salınımını artırıyor olabilir. Çalışmamızda nötrofillerin aktivasyon derecesi ve nötrofillerden bu proteinlerin salınımına bakılmadığı için PTU'ın nötrofillerde nasıl etki gösterdiği konusunda düşüncelerimiz önceki çalışmaların sonuçlarına dayanmaktadır. ANCA pozitif vaskülitli olgularda, nötrofillerden, endotel hücrelerinden ve böbrek tübülüs hücrelerinden MPO ve PR3 salınımının arttığı gösterilmiştir (60, 61, 63). PTU tedavisi alan hastalarda üç tip ANCA pozitifliği gelişebildiği için vaskülitlerin patogenezinin nötrofillerden MPO, PR-3 salınımının araştırılması yanı sıra laktoferrin, elastaz ve lizozim enzimlerinin salınımında araştırılması gerektiğine inanmaktayız.

MPO, PR3, laktoferrin, elastaz ve lizozim normal bireylerde hücre içindeki granüllerde olup lenfositler ile karşılaşmamaktadırlar (76, 77). Fazla miktarlarda yapılması ve plazmaya salınmaları ile T lenfositler veya antijen sunan diğer hücreler tarafından, antijenik olarak algılanarak (immün sistemin self tolerans mekanizmalarından kaçış ile) B lenfositlere sunulabilir. B lenfositler tarafından da bu proteinlere karşı antikor yapımı (ANCA) gerçekleşiyor olabilir. Bu proteinlerin hangisi yada hangilerine karşı antikor yanıtının olacağını, bunlardan hangisinin fazla salgılandığı veya antijen sunan hücreler tarafından hangisinin antijenik olarak algılandığı belirler. Çalışmamızda hastaların lökosit, mutlak nötrofil ve mutlak lenfosit sayılarına baktık. ANCA pozitifliği olan grup ile ANCA negatif olan grup arasında farklılık olmadığını tespit ettik. Lenfosit alt grupları, lenfosit fonksiyonları ve nötrofil fonksiyonlarını değerlendirmedik. Hastaların mutlak nötrofil ve lenfosit oranları benzer olmakla birlikte bu hücrelerin fonksiyonlarında farklılık olabilir. Bu hastalarda nötrofil ve lenfosit fonksiyonlarını değerlendiren çalışmaların yapılması gerektiğine inanmaktayız.

Çalışmamıza alınan hastaların hiçbirinde vaskülitik lezyon tespit edilmemesine rağmen vaskülitik semptomlar ortaya çıkmadan veya cilt lezyonu gelişimi olmadan iç organ tutulumunun olabileceği düşüncesi ile

hastaların hepsinde ESR, CRP, ALT, AST, BUN, Cr seviyelerine bakıldı. ANCA pozitifliği olan grup ile negatif olan grup arasında farklılığın olmadığı görüldü. Nötrofillerin granüllerinde bulunan bu proteinlere karşı otoantikör (ANCA) yapılmasına rağmen vaskülit gelişmemesi, bu antikörlerin vasküler hasar oluşumunda tek başına yeterli olmadığı, vasküler hasarın gelişebilmesi için tetiği çeken başka faktörlerinde olması gerektiği teorisini (Lee ve ark.(102)) desteklemektedir. PTU kullanmakta olan hastaların vaskülit gelişimi açısından takibe alınmasının gerekli olmadığını düşünmekteyiz. Fakat, hastaların rutin takiplerinde vaskülit düşündürecek semptom ve bulguların varlığında PTU'e bağlı vaskülit olabileceği akla getirilmelidir.

PTU yarılma 1-2 saat olan bir ilaçtır. Tedavinin kesilmesi ile PTU'e bağlı olarak uyarılan bu proteinlerin yapım ve salınımı azalıyor olabilir. Antijenik olarak algılanan bu proteinlerin serum konsantrasyonlarının azalmasıyla, B lenfositler tarafından antikör (ANCA) yapımı duruyor olabilir. Bu nedenle tedavi sırasında pozitif olan ANCA, tedavi sonrasında negatifleşmekte olabilir.

PTU tedavi sonrası ANCA pozitifliği devam eden üç hasta Graves' hastası idi. Sato ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da, Graves' hastalarında tedavi öncesi %6.7 oranında ANCA pozitifliği tespit edilmiştir (14). Bizim çalışmamızda, PTU tedavisi öncesi ANCA bakılmadı. Bu nedenle, bu hastalarda ANCA pozitifliği tedavi öncesinde gelişmiş olabilir. Bu durumda ANCA oluşumuna neden olan faktör PTU değildir. Ayrıca, ANCA ile ilişkili vaskülitlerde, ANCA oluşumunun vaskülit kliniği gelişmeden ne kadar süre önce başladığı bilinmemektedir. Üç hastamızda da takip süresince vaskülit gelişmemesine rağmen, ileri ki dönemlerde vaskülit gelişimi olabilir (PTU ilişkisiz). Bu nedenle, üç hastanında belirli aralıklarla klinik takiplerinin ve ANCA taramalarının tekrarlanmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

PTU tedavisi alan Graves' hastalarında ANCA pozitifleşmesinde, bu hastalığın etyolojisinde rol alan faktörlerin etkin olabileceğini düşündürmüştür. TMNG'lı antitiroid tedavi almakta olan hastalarda ANCA prevalansının saptanması, bu konuya açıklık getirebilir. Bu nedenle TMNG'lı hastalarda da ANCA bakıldı. Her iki hastalıkta da ANCA pozitiflik oranları benzer tespit edildi. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.362$). İki grup arasında fark bulunmaması, Graves' hastalığının patogeneğinde rol

oyunayan genetik ve immünolojik faktörlerin, ANCA oluşumda etken olma olasılığının bulunmadığını düşündürmektedir.

ANCA oluşumunda, tiroid otoantikolarıyla (anti-HTG, anti-TPO) olan ilişkinin araştırılması amacıyla yapılan karşılaştırmalarda, otoantikoların varlığının, ANCA negatif ve pozitif gruplar arasında farklı olmadığı tespit edildi. Tiroid otoantikoları normal sınırlarda olan TMNG olgularında, Graves' hastalığı olan gruba yakın oranda ANCA pozitifliğini tespit edildi. Bu bulgular, ANCA oluşumu ile otoantikolar arasında ilişki olmadığını düşündürmekte, Gunton ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmanın (13) sonuçlarını desteklemekte, Haapala ve ark.(20) ile Sato ve arkadaşlarının (14) yapmış oldukları çalışmaların sonuçlarıyla çelişmektedir. Çalışmamıza alınan tüm hastalarda TSH-Rab bakılmadı. TMNG'lı olgularda, TSH-Rab'larının hastalığın etyopatogenezinde rol almadığı bilinmektedir. TMNG'lı grupta TSH-Rab'larının negatif olduğu kabul edilirse, TSH-Rab'larının varlığı ile ANCA pozitifliği arasında korelasyon olmadığı sonucu çıkarılabilir. Çünkü TMNG grubu ile Graves' grubu arasında ANCA oluşumu açısından fark tespit edilmedi.

PTU yan etkileri, kullanılmakta olan dozla ilgili olabileceği gibi agranülositoz ve granülositopeni dozdan bağımsızda olabilir (91). İlacın kesilmesi veya dozun azaltılması ile yan etkiler ortadan kalkmaktadır. ANCA gelişiminde kullanılan ilaç miktarının etkinliği bilinmemektedir. Hastalarda kullanılan kümülatif ilaç dozları hesaplanamadı. Bu çalışmada, ANCA testlerine bakıldığı başlangıç döneminde kullanılmakta olan ilaç dozları ile, ANCA pozitifliği gelişimi arasında ilişki olmadığı tespit edildi ($p=0.261$). ANCA oluşması ile o anda kullanılan ilaç dozları arasında istatistiksel ilişkinin olmaması, ANCA oluşumunun kullanılan ilaç dozundan bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak bizim çalışmamız; hipertiroidi nedeniyle PTU kullanan hastalardaki ANCA oluşumunda en etkin faktörün PTU'in olduğunu, bölgemizde ANCA prevalansının % 41,3 olduğunu, ANCA oluşumunun Graves' ve TMNG'lı olgularda farklı olmadığını, ANCA oluşumunda PTU dozu ve etnik faktörlerin etkili olmadığını, ANCA pozitif olgularda vaskülitlerin nadir geliştiğini göstermektedir.

ÖZET

PTU, hipertiroidi tedavisinde en çok kullanılan antitiroid ilaçtır. PTU'nin, sık görülmemekle birlikte kullanılan ilaç dozuyla ilişkili yada ilişkisiz tedavinin sonlandırılmasını gerektiren yan etkileri vardır. PTU tedavisi almakta olan Graves'li hastalarda, ANCA pozitifliği nadiren de ANCA pozitifliğinin eşlik ettiği vaskülitik sendromlar bildirilmiştir. ANCA oluşumunun nedenleri bilinmemekte beraber Graves' hastalığının etyolojisinde de yer alan faktörlerin etkili olabileceği şeklinde görüşler mevcuttur.

Bu çalışmada, Graves' ve TMNG nedeniyle PTU kullanmakta olan hastalarda ANCA pozitifliği oranları, ANCA oluşumun katkısı olabileceği düşünülen faktörler ve PTU kullanımı sonlandırıldıktan sonra ANCA'ların durumu incelenmiştir.

Ekim 2001 – Ocak 2002 tarihleri arasında polikliniğe başvuran, en az 3 ay PTU kullanan, 46 hasta (37 kadın, 9 erkek) çalışmaya alındı. Otuz hasta Graves' hastalığı, 16 hasta TMNG nedeniyle PTU kullanmaktaydı.

Hastalarda % 41.3 oranında ANCA pozitifliği tespit edildi. Graves' ve TMNG'lı olgularda ANCA oluşum oranları benzer bulundu ($p=0.362$). ANCA oluşumunda yaş, cinsiyet, kullanılan ilaç miktarı ve tiroid otoantikörlerinin etkisinin olmadığı tespit edildi. PTU kullanmakta olan hastalarda, p-ANCA yanı sıra c-ANCA ve atipik ANCA'nında pozitifleşebildiği, hatta ANCA tipinin zamanla değişebildiği görüldü.

İki yıl aynı poliklinikte takip edilen hastalar Aralık 2003'te kontrole çağırıldı. Kontrole 25 kadın, 4 erkek toplam 29 hasta (18 Graves', 11 TMNG hastası) katıldı. Kontrole katılan hastalarda PTU tedavisi 26'sında sonlandırılmış, 3'ünde ise devam etmekteydi. PTU kullanımı kesildikten sonra ANCA pozitifliğinde anlamlı azalma olduğu görüldü (PTU kullanılırken % 41.3, PTU kesildikten sonra % 10.3 ($p=0.000$)).

ANCA pozitifliği gelişen olgularda vaskülitik sendromlar gelişmedi. ANCA pozitifliği olmasına rağmen vaskülit gelişmemesi, vaskülit gelişiminin

sadece ANCA'lara bağımlı olmadığını, ek faktörlerinde olması gerektiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, PTU ile ANCA oluşumu arasında PTU dozundan bağımsız bir ilişki vardır. PTU kullanımı sırasında ANCA oluşumunun nedenleri ve ANCA oluşum mekanizmalarının anlaşılabilmesi için moleküler düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Francis S. Greenpan, John D. Baxter: Basic Clinical Endocrinology 1998
2. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen RP: Williams Textbook of Endocrinology Philadelphia, 9. baskı (1998)
3. Gündoğan MA, Tirotoksikoz. İçinde: Koloğlu S (ed): Temel ve Klinik Endokrinoloji. Medikal & Network Nobel, ANKARA, 1996. 1. Baskı, S: 247-276
4. Cooper DS, Goldmina D, Levin A, et al. Agranulocytosis associated with antityroid drugs: Effects of patient age and drug dose. Ann Intern Med 1983;98:26
5. Liaw Y, Huang M, Fan K et al. Hepatic Injury during propylthiouracil therapy in patients with hypertyroidism. Ann Intern Med 1993;118:424
6. Dolman KM, Gans RO, Vervaat TJ, et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. Lancet 1993;342:651
7. Kitahara, T, Hiromura K, Maezawa A, et al. Case of propylthiouracil-induced vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA); review of literature. Clin Nephrol 1997;47:336
8. Rasmussen N, Sjöhn C, Isakson B, et al. An ELISA for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA). J Immunol Methods 1990;127:139
9. Bagea IM, Hagen EC. Evolving Concepts about role of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in systemic vasculitides. Curr Opin Rheumatol. 1999;11:34

10. Nobuko S, Ashizawa K, Ando D, Abe Y, Ide A, Usa T, Tominaga T, Ejima E, Yokohama N, Eguchi K. Treatment with propylthiouracil is associated with appearance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in some patients with Graves' disease. *Thyroid* 2000;10 (7):595-599
11. Noh JH, Asari T, Hamada N, Makino F, Ishikawa N, Abes Y, Ito K, Ito K. Frequency of appearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody(MPO-ANCA) in Graves' disease patients treated with propylthiouracil and the relationship between MPO-ANCA and clinical manifestations. *Clinical Endocrinology* 2001;54:651-654
12. Choi KH, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: Prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum* 2000;43 (2):405-413
13. Gunton JE, Stiel J, Clifton-Blingh P, Wilmshurst E, Mc Elduff A. Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving anti-thyroid medication. *European J of Endocrinol* 2000;142:587-590
14. Sato H, Hattori M, Fujieda M, Sugihara S, Inomata H, Hoshi M, Miyamoto S. High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positive in childhood onset Graves disease treated with propylthiouracil. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4270-4273
15. Dhillon SS, Singh D, Doe N, Qadri AM et al. Diffuse alveolar hemorrhage and Pulmonary capillaritis due to propylthiouracil. *Chest* 1999;116:1485-1488
16. Sorribes MM, Welinmder NR, Stangerup S-E. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated mucocutaneous allergic vasculitis with oral manifestations caused by propylthiouracil. *The Journal of Laryngology and Otology* May 1999.

17. Wang L-H, Tsai M-J, Tsai W-Y, Lee J-S, Chiang B-L. Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-positive anaphylactoid purpura-like vasculitis: A Case Report. *J Formos Med Assoc* 2000;99:642-5
18. Gldiken S, Arıkan E, Uęur B, Tuęrul A. Propylthiouracil- induced vasculitis with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in hyperthyroidism:Case Report. *Turkish J of Endocrinol and Met* 2001;2:79-82
19. Colakovski H, Lorber DL. Propylthiouracil-induced perinuclear-staining antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive vasculitis in conjunction with pericarditis. *Endocr Pract.* 2001;7:37-39
20. Hapaala AM, Soppi E, Hyoty H, Mustonen J, Pasternack A. Cross-reactivity between antibodies to thyroid microsomal and myeloperoksidase. *Lancet* 1991;337:803
21. Alagöl MF, Tiroid Hastalıkları. Sencer E (ed): *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, 2001,S:93-158*
22. Kabalak T, Graves Hastalığı. *Endokrinoloji El Kitabı, İzmir Güven & Nobel Tıp Kitabevleri, İZMİR, 2001, 3. Baskı, S: 213-229*
23. Graves RJ, Newly observed affection of the tyroid, *London Medical and Surgical Journal* 1835;7:515
24. Da Silva, JAP. Sex hormones, glucocorticoides and autoimmunity; Facts and hypotheses. *Ann Rheum Dis* 1995;54:6
25. Kosugi S, Ben T, Akamizu T, et al. Use of TSH receptor mutants to detect stimulating TSH receptor antibodies in hipothyroid patients with idiopathic myxedema, who have blocking TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:19

26. Watson PF, Pickeril AP, Davies R, et al. Analysis of cytokine gene expression in Graves' disease and multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:335
27. Nakashima M, Martin A, Davies TF. Intrathyroidal Tcell accumulation in Graves disease; Delineation of mechanisms based on insitu T cell receptor analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:334
28. Mackenzie WA, Davies TF. An intrathyroidal T cell clone specifically cytotoxic for human thyroid cells. *Immunology* 1987;61:101
29. Tomer Y, Davies TF. Infection tyroid disease and autoimmunity. *Endocr Rev* 1993;14:107
30. Humphrey M, Baker JR, Cr FE et al. Absence of retroviral sequences in Graves' disease, *Lancet* 1991;337:17
31. Sonino N, Gireli M, Boscaro M, et al. Life events in the pathogenesis of Graves' disease. A controlled study . *Acta Endocrinol(Copenh.)*1993;128:293
32. Gharib H, Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endokrinology and Metabolism Clinics* 1997;26:778-801.
33. Marine D: Etiology and prevention of simple goiter. *Medicine* 1924;3:453-456
34. Atay K. III 1935 Ulusal Cerrahi Kurultayına Rapor Kader Basımevi İstanbul (3rd National Congress of Medicine, İstanbul).
35. Onat AR. 1948 X Milli Türk Tıp Kongresi Ankara, Kader Basımevi İstanbul (10th National Congress of Medicine, Ankara).
36. Urgancıoğlu I, Hatemi H, Uslu I ve arkadaşları. Endemik Guatr Taramalarının 2. Değerlendirmesi. *Klinik Gelişim* 1987:36-38

37. Urgancıoğlu I, Hatemi H. 1989 Türkiye'de endemik guatr. Cerrahpařa Tıp Fak. Nükleer Tıp Bilim Dalı yayın no:14, İstanbul.
38. Tungridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickman Survey. Clin Endocrinol 1977;7:481-93.
39. Studer H, Peter HJ, Gerber H. Natural heterogeneity of thyroid cells: the basis for understanding thyroid and nodular thyroid growth. Endocr Rev 1989;10:125-29.
40. Kopp P, Kimura ET, Aeschimann S, et al. Polyclonal and monoklonal nodules coexist within human multinodular goiters. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:134-139.
41. Tassi V, Di Cerbo A, Papini E, Cisternino C, et al. Screening of thyrotropin receptor mutations by fine-needle aspiration biopsy in autonomous functioning thyroid nodules in multinodular goiters. Thyroid 1999;9:353-357.
42. Studer H, Gerber H, Peter HJ: Multinodular goiter. In: DeGroot LJ (ED), Endocrinology. WB Saunders Company, 1989, vol 1, p 722.
43. Langer P: Antithyroid action in rats of small doses of some naturally occurring compounds. Endocrinology 79:1117,1966.
44. Langer P & Greer MA (eds). Antithyroid substances and naturally occurring goitrogens. 1977, S Karger. Basel.
45. Parker RH, Beierwaltes WH: Inheritance of defective organification of iodine in familial goitrous cretinism J Clin Endocrinol Metab 1961;21:21-27.

46. Cheng YL, Birman KD, Schaudies RP, Ahmann AJ, d' Avis J, Geelhoed GW, Wartofsky L: Effects of epidermal growth factor on thyroglobulin and adenosine 3',5'-monophosphate production by cultured human thyrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:771-77.
47. Sugeno A, Masuda H, Komatsu M, Jokojama S, Shimizu T, Fujimori M, Kobajashi S, Lida F. Adenomatous goitre: therapeutic strategy, postoperative outcome, and study of epidermal growth factor receptor. *Brit J Surg* 1992;79:404-410.
48. Okamura K, Ikenoue H, Shiroozu A, et al. Reevaluation of the effects of methylmercaptoimidazole and propylthiouracil in patients with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:719
49. Weetman, AP. The immunomodulatory effects of antithyroid drugs(editorial). *Thyroid* 1994;4:145
50. Gunton JE, Stiel J, Caterson RJ, McElduff A. Antithyroid drugs and antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis a case report and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:13
51. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J* 1982;28:606
52. Van der Woude, FJ, Rasmussen, N, Lobatto, S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: Tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985;1:425
53. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1988;318:1651-1657

54. Savige J, Gilles D, Benson E, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies(ANCA) *Am J Clin Pathol* 1999;111:507-513
55. Niles JL, Pan G, Collins AB, et al. Antigen-specific radioimmunoassays for antineutrophil cytoplasmic antibodies in the diagnosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1991;2:27
56. Lüdemann, J, Utecht, B, Gross, NL. Detection and quantitation for antineutrophil cytoplasm antibodies in Wegener's Granulomatosis by ELISA using affinity-purified antigen. *J Immunol Methods* 1998;114:167
57. Savige J, Davies D, Falk RJ, Jennette C, Wijk A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated: A review of the clinical and laboratory features. *Kidney Int* 2000;57:846-862
58. Esnault VL, Soleimani B, Keogan MT, et al. Association of Ig M with IgG ANCA in patients presenting with pulmonary hemorrhage. *Kidney Int* 1992;41:1304
59. Peter A.M, Richard P.P, YuChiao C, Steven J.S, Jhon L.N. Prevalence of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in a Large Inception Cohort of Patients with Connective Tissue Disease. *Ann Intern Med* 1997;126:866-873.
60. Jan WCT (editorial). Proteinase 3: A cofactor for the binding of antineutrophil cytoplasm antibodies(ANCA) to endothelial cell? *Kidney Int* 2000;57:2171-2172
61. William F. Pendergraft, David A. Alcorta, Marten S et al. ANCA antigens, proteinase 3 and myeloperoxidase, are not expressed in endothelial cells. *Kidney Int* 2000;57:1981-1990

62. Brian H, Ewert J, Charles J, Ronalt J.Falk. Anti-myeloperoxidase antibodies stimulate neutrophils to damage human endothelial cells. *Kidney Int* 1992;42:375-383
63. Andreas S, Jörg FS, Eveline W, Karl-Hermann M zum B, Werner-Johannes M. Human renal tubular epithelial cells target cells for antibodies to proteinase 3(c-ANCA). *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:916-923
64. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:4115-4119
65. Elisabeth B, Minke GH, Mulder AHL, Peter H, Harry van G, Jan JW, Cees GMK. Neutrophil activation in vitro and in vivo in Wegener's granulomatosis. *Kidney Int.* 1994;45 pp:1120-1131
66. Saxon A, Shanahan F, Landers C, Ganz T, Targan S: A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:202-210
67. Duerr RH, Targan SR, Landers JC, Larusso NF, Lindsay KL, Wiesner RH, Shanahan F: Neutrophil cytoplasmic antibodies: A link between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991;100:1385-1391
68. Cambridge G, Rampton D, Stevens TRJ, McCarthy DA, Kamm M, Leaker B: Antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease: Prevalance and diagnosis rol. *Gut* 1992;33:668-674
69. Muller AHL, Horst G, van Leeuwen MA, Limburg PC, Kallenberg CGM,: Antineutrophil cytoplasm antibodies in rheumatoid arthritis: Characterization and clinical correlations. *Arthritis Rheum* 1993;36:1054-1060

70. Efthimiou J, Spickett G, Lane D, Thompson A: Antineutrophil cytoplasmic antibodies, cystic fibrosis and infection. *Lancet* 1991;337:1037-1038
71. Peter HH, Metzger D, Rump A, Rötger E: ANCA in diseases other than systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1993;93(Suppl 1):12-14
72. Savage COS, Harper L, Cockwell L, Adu D, Howie AJ. Vasculitis, clinical review. *Br Med J* 2000;320:1325-1328
73. Caroline R, Marian A. De Jong, Aad P. Van den B, Roelie T. Van W, Pieter C.L, Cees G.M.K. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies(ANCA) in autoimmune liver diseases. *J of Hepatology* 2000;32;734-741
74. Rao JK, Weinberger M, Oddone ZE, Allen BN, Landsman P, Feussner JR. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener Granulomatosis: A literature review and meta-analysis. *Ann of Inter Med.* 1995;123:925-932
75. Cohen Tervaert JW, van der Woude FJ, Fauci AS et al. Association between active Wegener's granulomatosis and antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arch Intern Med* 1989;149:2461-2465
76. Csernok E, Ernst M, Schmith W, Bainton DF, Gross WL, Activated neutrophils Express proteinase 3 on their plasma membrane in vitro and in vivo. *Clin Exp Immunol* 1994;95:244-250
77. Mayet WJ, Csernot E, Szymkowiak C, Gross WL, Meyer zum Buschenfelde KH. Human endothelial cells Express proteinase 3, the target antigen for anticytoplasmic antibodies in Wegener' granulomatosis. *Blood* 1993;82:1221-1229

78. Bailleux PEPB, Zondervan KT, Kievit P, et al. Binding of proteinase 3 and myeloperoxidase to endothelial cells: ANCA-mediated endothelial damage through ADCC? *Clin Exp Immunol* 1994;97:52-60
79. Mayet WJ, Schwarting A, Orth T, Duchmann R, Meyer zum Bushhenfelde KH. Antibodies to proteinase 3 mediate expression of vascular cell adhesion molecule-1(VCAM-1). *Clin Exp Immunol* 1996;103:259-267
80. Mayet WJ, Schwarting A, Barreiros AP, Schlaak J, Neurath M. Anti-PR-3 antibodies induce endothelial IL-8 release. *Eur J Clin Invest* 1999;29:973-979
81. Muller Kobolt AC, van Wijk RT, Franssen CF, et al. In vitro up-regulation of E-selectin and induction of interleukin-6 in endothelial cell by autoantibodies in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:433-440
82. Kevil CG, Bullard DC. Roles of leukocyte/endothelial cell adhesion molecules in the pathogenesis of vasculitis. *Am J Med* 1999;106(6):177-87
83. Blank M, Tomer Y, Stein M, et al. Immunization with anti-neutrophil cytoplasmic antibody(ANCA) induces the production of Mouse ANCA and perivascular lymphocyte infiltration. *Clin Exp Immunol* 1995;102:120-130.
84. Pall AA, Savage COS. Mechanisms of endothelial cell injury in vasculitis. *Springer Semin Immunopathol* 1994;16:23-37
85. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Minocycline induced arthritis associated with fever, livedo reticularis, and p-ANCA. *Ann Rheum Dis* 1996;55:769-71
86. Hellmich B, Csernok E, Trabandt A, Groos WL, Ernst M. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) but not granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) induces plasma membrane expression of proteinase 3 (PR3) on neutrophils in vitro. *Clin Exp Immunol* 2000;120:392-398

87. Vasily DB, Tyler WB: Propylthiouracil-induced cutaneous vasculitis. *JAMA* 1980; 243:458-461
88. Carrasso MD, Riera C, Clotet B, Grifol M, Foz M: Cutaneous vasculitis associated with propylthiouracil therapy. *Arch Intern Med* 1987;147:1677.
89. Stankus SJ, Jhonson NT. Propylthiouracil-induced hypersensitivity vasculitis presenting as respiratory failure. *Chest* 1992;102:1595-96
90. Yuasa S, Hashimoto M, Yura T, Sumikura T, Takahashi N et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies(ANCA)-Associated crescentic glomerulonephritis and propylthiouracil therapy. *Nephron* 1996;73:701-703
91. Kudoh Y, Kuroda S, Shimamoto K, Limura O. Propylthiouracil- induced rapidly progresive glomerulonephritis with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Clin Nephrol* 1997;48:41-43
92. Kawasaki Y, Suzuki J, Sike T, Isome M, Nozawa R, Suzuki S, Kume SH. A pediatric case of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic (ANCA)-related crescentic glomerulonephritis associated with propylthiouracil treatment for Graves' disease. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1998;40(8):612-7
93. Fujii A, Arimura Y, Minoshima S, Kobayashi M, Yoshihara K et al. MPO-ANCA related vasculitis with pulmonary hemorrhage during propylthiouracil(PTU) therapy. *Ryumachi* 1997;37(6):788-93
94. Miller RM, Savige J, Nassis L, Cominos BI. Antineutrophil cytoplasmic antibody(ANCA)-positive cutaneous leucocytoclastic vasculitis associated with antithyroid in Graves' disease. *Australas J Dermatol* 1998;39(2):96-9
95. Afeltra A, Paggi A, De Rose FG, Manfredini P, Addressi MA, Amoros A. Antineutrophil cytoplasmic in autoimmune thyroid disorders. *Endocr Res* 1998;24(2):185-94

96. Choi KH, Merkel AP, Tervaert JWC, Blanck RM, McCluskey RT, Niles JL. Alternating antineutrophil cytoplasmic antibody specificity: Drug-induced vasculitis in a patient with Wegener's Granulomatosis. *Arthritis & Rheumatism* 1999;42(2):384-388
97. Becker BA, Fenves AZ, Breslau NA. Membranous glomerulonephritis associated with Graves disease. *Am J Kidney Dis.* 1999;33:369-373
98. Kallenberg CGM, Rarok A, Stegeman CA. Genetics of ANCA-associated vasculitides. *Cleveland Clin J of Med - Netherlands* 69(Spp II):61-63
99. Kocher M, Edberg J, Fleit HB, Kimberly RP. Antineutrophil cytoplasmic antibodies preferentially engage Fc γ RIIIb human neutrophils. *J Immunol* 1998;161:6909-6914
100. Jiant X, Khuursigara G, Rubin RL. Transformation of lupus inducing drugs to cytotoxic products by activated neutrophils. *Science* 1994;266:810-813
101. Von Schmiedeberg S, Goebel C, Gleichmann E, et al. Neutrophils and drug metabolism (letter). *Science* 1995;268:585-586
102. Lee E, Kariva K, Mild Y, et al. Mechanism of inactivation of myeloperoxidase by porylthiouracil. *Biochem Pharmacol* 1990;39:1467-1471.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ