



I Beynəlxalq Autoimmun Xəstəliklərin Laborator Diagnostikası *Simpoziumu*



SIMPOZİUM KİTABI

20 Dekabr 2025
Radisson Hotel Baku

Təşkilati dəstək:



BioSystems

 www.immunlab2025.org

SİMPOZİUM KİTABI



I Beynəlxalq Autoimmun Xəstəliklərin Laborator Diaqnostikası *Simposiumu*

Təşkilati dəstək:



BAŞ REDAKTOR

Ramin Bayramlı

REDAKTORLAR

Yavər Hacısoy

Taleh Əliyev

Ruqiyyə Səmədzadə

Şəhla Hədiyeva

Zəka Abbasov

Kənan Nuriyev

Ahmet Melih Birlik

Yeliz Çetinkol

Mehmet Tuncay Duruöz

20 Dekabr Bakı, Azərbaycan

DİZAYNER

Ramil Mirişov

I Beynəlxalq Autoimmun Xəstəliklərin Laborator Diaqnostikası *Simpoziumu*

SİMPOZİUMUN TƏŞKİLAT KOMİTƏSİ

Azərbaycan Revmatoloqlar İctimai Birliyi

SİMPOZİUMUN HƏMSƏDRLƏRİ

T.ü.F.D. Dr. Şəhla Hədiyeva, T.ü.F.D. Dr. Yavər Hacısoy, Uzm. Dr. Zəka Abbasov

SİMPOZİUMUN SƏDR MÜAVİNLƏRİ

T.ü.F.D. Dr. Leyla Məmmədova, Uzm. Dr. Fuad Mustafayev, Dr. Elvin Ağayev

SİMPOZİUMUN ELMİ KATİBİ

PhD. Ruqiyyə Səmədzadə

SİMPOZİUMUN ELMİ KOMİTƏSİ

Prof. Dr. Ahmet Merih Birlik

Prof. Dr. Çetin Karaca

Prof. Dr. Mehmet Tuncay Duruöz

Prof. Dr. Yeliz Çetinkol

Dos. Dr. Ramin Bayramlı

Dos. Dr. Melahet Gürbüz

T.ü.F.D. Dr. Şəhla Hədiyeva

T.ü.F.D. Dr. Yavər Hacısoy

T.ü.F.D. Dr. Leyla Məmmədova

T.ü.F.D. Dr. Valeh Hüseynov

PhD. Ruqiyyə Səmədzadə

Uzm. Dr. Fuad Mustafayev

Uzm. Dr. Zəka Abbasov

Uzm. Dr. Neşat Bozkurtgil

Uzm. Dr. Kənan Nuriyev

Uzm. Dr. Tutku Taşkınoğlu

Dr. Taleh Əliyev

Dr. Nərgiz Hüseynova

Dr. Rəşad Cəfərov

Dr. Elvin Ağayev

ELMİ PROQRAM

08:00-09:30 Qeydiyyat

09:00 Açıılış Mərasimi

Rəsmi şəxslər

Azərbaycan Revmatoloqlar İctimai Birliyinin sədri – t.e.d. Prof. Dr. Sahib Musayev
Simpoziumun həmsədri – T.ü.F.D. Dr. Şəhla Hədiyeva
Simpoziumun həmsədri – Uzm. Dr. Zəka Abbasov
BioSystems Diagnostics təmsilçisi – Biomühəndis Eda Karagöz
İnci Laboratoriyaları təmsilçisi – T.ü.F.D. Dr. Leyla Məmmədova; Uzm. Dr. Aynurə Zeynalova
Simpoziumun ümumi icmalı – Simpoziumun elmi katibi PhD. Ruqiyyə Səmədzadə

PANEL I

AUTOİMMUN XƏSTƏLİKLƏRİN DİAQNOSTİKASINDA İMMUNOLOJİ METODLAR VƏ AUTOANTİCİSİMLƏRİN ROLU

Sədrilər: Dos. Dr. Ramin Bayramlı, T.ü.F.D. Dr. Şəhla Hədiyeva

Məruzəçi: Prof. Dr. Yeliz Çetinkol

**10:00-10:25 Autoimmun xəstəliklərin immunoloji əsasları və diaqnostik
autoanticisimlər**

Məruzəçi: PhD. Ruqiyyə Səmədzadə

**10:25-10:50 Autoimmun xəstəliklərin laborator diaqnostikasında qızıl standart
yanaşma: IFA metodu ilə ANA testlərindən ICAP patternlərinə**

Məruzəçi: Uzm. Dr. Neşat Bozkurtgil

10:50-11:15 IFA test nəticələrinin autoimmun diaqnostikada təyin edici rolu

11:15-11:30 Müzakirə

11:30-11:50 Çay-kofe fasiləsi

PANEL II

AUTOİMMUN REVMATOLOJİ XƏSTƏLİKLƏRİN LABORATOR DİAQNOSTİKASININ DİNAMİKASI

Sədrilər: T.ü.F.D. Dr. Yavər Hacısoy, Dr. Taleh Əliyev, Dr. Rəşad Cəfərov

Məruzəçi: Dos. Dr. Melahat Gürbüz

**11:50-12:15 Autoimmun revmatoloji xəstəliklərin diaqnostikasında skrining
və doğrulama testlərinin alqoritmi**

Məruzəçi: Prof. Dr. Ahmet Merih Birlik

12:15-12:40 Autoanticisimlərin miozit müalicəsinin təyində əhəmiyyəti

Məruzəçi: T.ü.f.d. Dr. Şəhla Hədiyeva

12:40-13:05 Sistem Qırmızıqurd Eşənəyi-Makrofaq aktivasiya Sindromu-Klinik hal

13:05-13:25 Müzakirə

13:25-14:25 Nahar fasiləsi

ELMİ PROQRAM

PANEL III

AUTOİMMUN QASTROENTEROLOJİ XƏSTƏLİKLƏRİN LABORATOR DİAQNOSTİKASINDA SEROLOJİ MARKERLƏRİN KLİNİKİ VƏ DİAQNOSTİK ROLU

Sədrilər: Prof. Dr. Çetin Karaca, Uzm. Dr. Fuad Mustafayev

Məruzəçi: Uzm. Dr. Kənan Nuriyev

**14:25-14:50 Autoimmun hepatitlərdə və overlap sindromlarda seroloji
markerlər və diaqnostik alqoritmlər**

Məruzəçi: Uzm. Dr. Zəka Abbasov

**14:50-15:15 Seliakiya xəstəliyində seroloji markerlərin doğru istifadəsi və klinik
qərarlara təsiri**

Məruzəçi: Prof. Dr. Çetin Karaca

**14:15-15:40 IgG4-əlaqəli pankreatobilyar xəstəliklər və autoimmun pankreatit
diqanostikası**

15:40-16:00 Müzakirə

16:00-16:20 Çay-kofe fasiləsi

PANEL IV

VASKULİTLƏRİN DİAQNOSTİKASINDA AUTOANTİCİSİMLƏRİN LABORATOR DİAQNOSTİKASI VƏ KLİNİKİ ƏHƏMİYYƏTİ

Sədrilər: T.Ü.F.D. Dr. Valeh Hüseynov, PhD. Ruqiyyə Səmədzadə, Dr. Nərgiz Hüseynova

Məruzəçi: Prof. Dr. Mehmet Tuncay Duruöz

**16:20-16:45 ANCA testlərinin prinsipləri və klinik istifadəsi:p-ANCA və
c-ANCA-nın differensial diaqnostik rolu**

Məruzəçi: Uzm. Dr. Tutku Taşkınoğlu

**16:45-17:10 ANCA testlərində yanlış nəticələr və klinisistlər üçün
çətinliklər**

Məruzəçi: Prof. Dr. Mehmet Tuncay Duruöz

**17:10-17:35 ANCA ilə əlaqəli vaskulitlərdə (AAV) laborator testlərin
diaqnostik alqoritmi və klinik qiymətləndirilməsi**

17:35-17:55 Müzakirə

18:00 Bağlanış

I Beynəlxalq Autoimmun Xəstəliklərin Laborator Diaqnostikası *Simpoziumu*

HÖRMƏTLİ HƏMKARLAR!

Azərbaycan Revmatoloqlar İctimai Birliyi olaraq autoimmun xəstəliklərin diaqnostikası sahəsində innovativ yanaşmaların, elmi yeniliklərin və müasir laborator metodların müzakirəsi üçün yeni bir elmi platforma yaratmağın vacibliyini nəzərə alaraq böyük məmnuniyyət və məsuliyyətlə bildiririk ki, 20 dekabr 2025-ci il tarixində Radisson Hotel Baku-da “**1-ci Beynəlxalq Autoimmun Xəstəliklərin Laborator Diaqnostikası Simpoziumu**” keçiriləcəkdir.

Bu simpoziyumun əsas məqsədi autoimmun xəstəliklərin laborator diaqnostikasında ANA profili, dsDNA, AMA, ASMA, LKM, ANCA, EMA, ENA paneli və digər spesifik autoanticisim testlərinin düzgün qiymətləndirilməsi və klinik tətbiqi üzrə müasir yanaşmaları multidissiplinar müzakirəyə çıxarmaqdır. Simpoziyum çərçivəsində revmatologiya, qastroenterologiya, hepatologiya və laborator tibb sahələrinin aparıcı mütəxəssisləri tərəfindən aktual mövzular təqdim olunacaq, klinik hallar əsasında interaktiv müzakirələr aparılacaq və diaqnostik proseslərdə tətbiq edilən yeni texnologiyalar, eləcə də laborator praktikadakı yeniliklər iştirakçılarla paylaşılacaqdır. Elmi proqramın hazırlanması zamanı sahənin müasir tələbləri, autoimmun xəstəliklərin diaqnostikasında rast gəlinən çətinliklər və texnoloji imkanların genişlənməsi xüsusi nəzərə alınmışdır. Simpoziyum uzun illik təcrübəyə malik, daim innovasiyalara açıq olan İnci Laboratoriyaları və Autoimmun diaqnostikada dünyada tanınmış İspan şirkəti Biosystems Diagnostics-in təşkilati dəstəyi ilə həyata keçirilir. Bu əməkdaşlıq laborator diaqnostika sahəsində innovativ texnologiyaların, yeni nəsil test sistemlərinin və praktiki tətbiqlərin təqdim olunması üçün geniş imkanlar yaradacaqdır.

Tədbir çərçivəsində həmçinin autoimmun göstəricilərin klinik praktikada rolu, yeni biomarkerlərin istifadəsi və multidissiplinar yanaşmanın əhəmiyyəti kimi mövzular da xüsusi müzakirə predmetinə çevriləcəkdir.

Hörmətli həmkarlar, sizi autoimmun xəstəliklərin laborator diaqnostikası üzrə ən son elmi və praktiki yenilikləri müzakirə etməyə, bilik və təcrübə mübadiləsi aparmağa, yeni elmi əməkdaşlıqlar qurmağa dəvət edirik. Əminik ki, bu simpoziyum ölkəmizdə laborator diaqnostika və klinik tətbiq sahəsində mühüm inkişaflara təkan verəcək və mütəxəssislər arasında elmi əlaqələrin daha da möhkəmlənməsinə xidmət edəcəkdir.

**Hörmətlə,
Simpoziyumun həmsədrləri
T.ü.F.D. Dr. Şəhla Hədiyeva
T.ü.F.D. Dr. Yavər Hacısoy
Uzm. Dr. Zəka Abbasov**



İNCI LABORATORİYALARI

T.ü.F.D. Leyla Məmmədova

PhD. Ruqiyyə Səmədzadə

Azərbaycanın Bir İncisi

İnci Laboratoriyaları klinik laborator diaqnostikanın bütün əsas istiqamətləri: Biokimya, Hematologiya, Mikrobiologiya, İmmunologiya/Serologiya, Molekulyar mikrobiologiya (genetik əsaslı testlər) və Patologiya üzrə xidmət göstərir və müasir nəzəri-praktik yenilikləri tətbiq etməklə yüksək keyfiyyətli diaqnostika təmin edir. Laboratoriyamızda dünyanın qabaqcıl istinad mərkəzlərində istifadə olunan tam avtomatlaşdırılmış, müasir analizatorlar (biokimyəvi, mikrobioloji, immunoloji, autoimmun, genetik, patoloji və s.) vasitəsilə testlər yüksək dəqiqliklə icra olunur. İş prinsiplərimizdə; EUCAST, CLSI, ICAP və ISO kimi beynəlxalq qurumların keyfiyyət standartları əsas götürülür. Eyni zamanda xəstələrimizin təklif və tövsiyələri xidmətlərimizin davamlı inkişafına töhfə verir.

Əməkdaşlıq etdiyimiz müalicə həkimləri laborator müayinələr üçün göndərdikləri barkodlanmış nümunələr laboratoriyaya daxil olduqdan qısa müddət sonra nəticələri öz kompüterlərindən izləyə bilirlər. Xəstələrimiz isə dünyanın istənilən ölkəsindən şəxsi kodları ilə saytımıza daxil olaraq analiz nəticələrini əldə edirlər. Aşağıda laboratoriyamızın əsas bölmələri və xidmət istiqamətləri barədə qısa məlumat təqdim olunur.

BIOKİMYA - bölməsi orqanizmdə hüceyrə və molekul səviyyəsində gedən kimyəvi prosesləri qiymətləndirərək qan, sidik və digər bədən mayələrində maddələrin miqdarını müəyyən edir; bununla maddələr mübadiləsi pozğunluqları, ferment çatışmazlıqları, qaraciyər və böyrək funksiyasının azalması, hormonal dəyişikliklər və bəzi genetik xəstəliklərin aşkarlanmasına kömək edir. Şöbəmiz beynəlxalq standartlara uyğun, tam avtomatlaşdırılmış analizatorlarla təchiz olunmuşdur və geniş spektrli testlər qısa müddətdə, yüksək dəqiqliklə icra olunur. Zərurət olduqda nəticələrə klinik şərh əlavə edilərək həkimlərin daha məqsədyönlü qərar verməsinə dəstək göstərilir. Biokimya şöbəsində qlükoza və diabet göstəriciləri (qlükoza, HbA1c, insulin), böyrək funksiyası (kreatinin, ure, eGFR, sidik turşusu), qaraciyər testləri (ALT, AST, GGT, ALP, bilirubin, albumin), lipid paneli (ümumi xolesterol, LDL, HDL, triqliserid), elektrolit-minerallar (Na, K, Cl, Ca, Mg, fosfor), iltihab markerləri (CRP, Serum Amyloid A, prokalsitonin), dəmir mübadiləsi (ferritin, dəmir, TIBC/transferrin), pankreas markerləri (amilaza, lipaza), kardiyak markerlər (troponin, CK-MB, NT-proBNP) və hormon/vitaminlər (TSH, FT4/FT3, 25-OH D vitamini, B12, folat) yüksək keyfiyyətdə işlənir.

HEMATOLOGİYA - qan və qan yaradan orqanların (sümük ilişi, limfa düyünləri, dalaq) quruluş və funksiyalarını öyrənir, eritrosit, leykosit və trombositlərdəki dəyişiklikləri qiymətləndirərək anemiya, leykemiya, laxtalanma pozğunluqları və digər hematoloji xəstəliklərin diaqnostikasında mühüm rol oynayır. Hematoloji testlər profilaktik və müalicəvi baxımdan vacibdir: xəstənin ümumi vəziyyəti barədə obyektiv məlumat verir, erkən aşkarlanmanı təmin edir və müalicənin gedişatını izləməyə imkan yaradır; xüsusilə xroniki anemiyalar, laxtalanma pozğunluqları və kimyaterapiya alan xəstələrdə bu bölmənin rolu əvəzsizdir. Şöbəmizdə ümumi qan analizi (CBC: Hb, Hct, eritrosit indeksləri, leykosit diferensialı, trombosit), periferik yayma ilə morfoloji qiymətləndirmə, EÇS/ESR, laxtalanma testləri (PT/INR, aPTT, fibrinogen, D-dimer; ehtiyac olduqda əlavə koagulyasiya göstəriciləri), eləcə də talassemiya daşıyıcılığının təyini üçün hemoqlobin variant analizləri (HPLC metodu) dəqiq və etibarlı şəkildə icra olunur.

MİKROBİOLOGİYA - bölməsi bakteriya, virus, göbələk və parazitlərin aşkarlanması, identifikasiyası və infeksiyaların diaqnostikası ilə məşğuldur; klinik nümunələr analiz edilərək infeksiya agent müəyyənləşdirilir və uyğun müalicə, xüsusən antibiotik seçimi üçün etibarlı əsas yaradılır. Mikrobioloji diaqnostika həmçinin infeksiyaların yayılmasının qarşısının alınması, hospital infeksiyalarına nəzarət və ictimai sağlamlığın qorunması baxımından mühüm əhəmiyyət daşıyır; antibiotikə davamlılığın artdığı dövrdə antibiogram testləri məqsədyönlü müalicə üçün əsas vasitələrdəndir. Şöbəmizdə qan, sidik, bəlgəm, nəcis, yara/ifrazat, boğaz-burun yaxmalarından kultura əkilməsi və identifikasiya, antibiotik həssaslığının təyini üçün

antibiogram (EUCAST/CLSI üzrə), ilkin mikroskopik müayinələr (Gram boyama, lazım olduqda KOH) və bəzi hallarda parazitoloji müayinələr (nəcis O&P/antigen testləri) yüksək dəqiqliklə və sürətli icra olunur.

MOLEKULYAR MİKROBİOLOGİYA - mikroorqanizmlərin genetik materialını və patogenlik mexanizmlərini molekulyar səviyyədə qiymətləndirərək sürətli və dəqiq diaqnostika imkanı yaradır. PZR, RT-PZR, gen sekvensləşdirilməsi və digər metodlar infeksiyon xəstəliklərin qısa zamanda aşkarlanmasına, antibiotik rezistentliyinə müəyyənləşdirilməsinə, epidemiyanın mənbəyinin izlənməsinə və yeni patogenlərin identifikasiyasına kömək edir. Bu bölmədə PCR/RT-PCR əsaslı testlərlə respirator virusların aşkarlanması (lazım olduqda panellər), SARS-CoV-2 RT-PCR (mövcuddursa), Hepatit B DNA və Hepatit C RNA viral yükü, HPV DNA, cinsi yolla keçən infeksiyalar üçün PCR panelləri və seçilmiş patogen/rezistentlik markerlərinin molekulyar identifikasiyası həyata keçirilir.

PATOLOGİYA - Patoloji laboratoriya səhiyyə müəssisəsinin diaqnostik xidmət strukturuna daxil olan müstəqil funksional bölmədir və əsas məqsədi xəstələrdən alınan toxuma və hüceyrə materiallarının müayinəsi vasitəsilə, xüsusilə onkoloji və digər spesifik patologiyaların dəqiq diaqnostikasını təmin etməkdir. Laboratoriyımızda klinik bölmələr, əməliyyat blokları, cərrahi şöbələr və poliklinik xidmətlərlə inteqrasiya şəraitində fəaliyyət göstərir. Struktura biopsiya və əməliyyat materiallarının qəbulu, qeydiyyatı və barkodlaşdırılmasını, klinik məlumatların elektron inteqrasiyasını həyata keçirən qəbul-qeydiyyat bölməsi; cərrahi/biopsiya materiallarının makroskopik qiymətləndirilməsi, seçimi, kəsilməsi, kasetlənməsi və fiksasiyaya nəzarəti təmin edən makroskopiya otağı; avtomatlaşdırılmış histoloji laboratoriya (fiksasiya, su-alkohol prosesləri, paraffinlə hopdurma və bloklaşdırma, mikrotomiyada kəsiklərin hazırlanması, rutin boyamalar – H&E və s.); intraoperativ təcili diaqnostika üçün Frozen (kriostat kəsiyi) müayinələri; aspirasion, skrining və eksfoliativ materialların hazırlanması, LBC, ginekoloji və qeyri-ginekoloji preparatların müayinəsi və Pap testlərin icrasını əhatə edən sitoloji laboratoriya; antigen identifikasiyası üçün marker boyamaları ilə differensial tanını dəstəkləyən immunohistokimya (İHK) bölməsi; PCR/RT-PCR, FISH və NGS kimi metodlarla genetik mutasiya və biomarker analizlərini, hədəfli terapiya üçün biomolekulyar göstəricilərin təyini icra edən molekulyar patoloji bölməsi; paraffin bloklarının (ən azı 10 il) və şüşə preparatların arxivləşdirilməsi, eləcə də elektron bazada rəqəmsal qeydiyyatı təmin edən arxiv və nümunə saxlanması bölməsi daxildir.

Laboratoriyanın kadr təminatına 3 klinik patoloq (1 nəfər Türkiyə uzmanlıq təhsilli), 2 laboratoriya mütəxəssisi (Türkiyə bakalavr və magistr təhsilli), 1 histotexnik (Türkiyə təhsilli), 1 sitoloji texnik, 1 İHK operatoru, 2 molekulyar mütəxəssis və 2 arxiv-qeydiyyat işçisi daxildir. Personal üçün davamlı təlim və sertifikatasiya proqramları nəzərdə tutulur. Texniki təchizat avtomatik/yarımavtomatik prosesləmə cihazları, mikrotom və kriostat (frozen üçün), inkubator və su hamamı, işçi/trinokulyar/rəqəmsal mikroskoplar, tam avtomatik İHK boyama avtomatı, molekulyar analiz cihazları, ventilyasiya və təhlükəsizlik kabinetləri, formalin və reagentlər üçün təhlükəsiz saxlama sistemi və şüşə preparatlar üçün QR-kod printerlərini əhatə edir. Keyfiyyət idarəetməsində standart əməliyyat qaydaları, daxili və xarici keyfiyyət nəzarəti, biotəhlükəsizlik tələbləri, nümunələrin etiketlənərək daşınması üçün elektron proqram və rəqəmsal laborator məlumat sistemi tətbiq olunur. Bu strukturun tətbiqi patoloji xidmətlərin optimallaşdırılmasına, diaqnostik prosesin dəqiqləşdirilməsinə və xəstə yönümlü müalicə qərarlarının effektivliyinin artırılmasına xidmət edərək, klinik praktikada sürətli, dəqiq və etibarlı nəticələr vasitəsilə səhiyyə sisteminin inkişafına mühüm töhfə verir.

İMMUNOLOGİYA / SEROLOGİYA - bölməsi infeksiya və digər xəstəliklərə qarşı yaranan anticisimləri (IgM/IgG) və immun sistem göstəricilərini ölçməklə diaqnostika, izləmə və müalicəyə cavabın monitorinqinə kömək edir. Bu bölmədə HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc (IgM/total), Anti-HCV, Anti-HIV 1/2 (Ag/Ab), VDRL/RPR və TPHA, TORCH paneli (Toxo IgM/IgG, Rubella IgM/IgG, CMV IgM/IgG, HSV 1/2 IgM/IgG), EBV serologiyası (VCA IgM/IgG, EBNA), *H.pylori* IgG/antigen (mövcudluğa görə), ASO, RF, total IgA/IgG/IgM, komplement C3/C4, Brucella (Rose-Bengal, Tüp Agglütinasiya, IgM/IgG), Qızılca IgM və IgG,

Suçiçəyi IgM və IgG, Parotit IgM v IgG, Bordetella IgM və IgG, IgG, total IgE və allergiya üzrə spesifik IgE panelləri kimi testlər aparılır.

Autoimmunluq immun sisteminin öz toxumalarını yad kimi tanıyaraq anticisim və immun cavab formalaşdırmasıdır; nəticədə xroniki iltihab, struktur zədələnməsi və funksional pozulmalar yarana bilər. Autoimmun xəstəliklər çox vaxt gizli başladığı üçün erkən aşkarlanma ağırlaşmaların qarşısını almaq və müalicəni daha düzgün planlamaq baxımından xüsusi əhəmiyyət daşıyır. İlk skrininq üçün “qızıl standart” test Antinüklear anticisimdir (**ANA**). Ən etibarlı icra üsullarından biri **IFA (Dolaylı İmmunoflüorossensiya)** metodudur və müxtəlif paternin aşkar olunmasına imkan verir. ANA pozitiv olduqda və ya ANA neqativ olsa belə klinik şübhə davam etdikdə, təsdiqləmə mərhələsində immunoblot əsaslı **ENA paneli** tətbiq olunur. İnci Laboratoriyalarının Autoimmun Diaqnostika Mərkəzində IFA metodu ilə; ANA, ENA paneli, ANCA (c-ANCA, p-ANCA, atipik ANCA), AMA, LKM, ASMA, APCA, dsDNT, EMA və digər autoimmun markerlər icra edilir. Üstünlüklərimizə, nəticələrin qısa müddətdə və yüksək dəqiqliklə işlənməsi, ANA-nın ICAP kodları və patern adları ilə təqdim edilməsi, texniki deyil klinik şərhli izahın verilməsi, titr/patern/əlaqəli antigenlər və mümkün xəstəlik qruplarının göstərilməsi, eləcə də Azərbaycanda ilk dəfə 22 parametrlilik geniş ENA profilinin təqdim olunması daxildir. İFA laboratoriyamıza Türkiyədə 7 il təhsil və praktiki təcrübə qazanmış, PhD elmi dərəcəsinə malik mikrobioloq mütəxəssis rəhbərlik edir. Mütəxəssisimizin köməkçisi isə Türkiyədə ixtisaslaşmış təhsil almışdır. Onların peşəkarlığı və təcrübəsi laboratoriyamızın texnoloji üstünlükləri ilə birləşərək müayinələrin icrasında ən yüksək keyfiyyət, dəqiqlik və etibarlılığı təmin edir.

Laboratoriyamızda gündəlik daxili kontroller ViaQC sistemi vasitəsilə icra olunur. Bu sistem sayəsində həkimlər internet vasitəsilə dünyanın istənilən yerindən proqramda qeydiyyatdan keçərək laboratoriyanın daxili nəzarət göstəricilərini izləyə bilirlər. Xarici kontroller isə Türkiyənin Klinik Biokimya Uzmanları Dərnəyinin nəzarət proqramlarına uyğun aparılır. Bununla yanaşı, autoimmun testlər üzrə xarici keyfiyyət nəzarəti ICAP standartlarına uyğun olaraq Biosystems (İspaniya) şirkətinin xarici kontrol materialları ilə tətbiq edilməyə başlanmışdır.

Ən müasir texnologiyaları, beynəlxalq keyfiyyət standartlarını və peşəkar komandamızın bilik-təcrübəsini birləşdirərək diaqnostikada dəqiqliyi maksimuma çatdırır, həkimlərə etibarlı qərar dəstəyi veririk. Hər nəticədə şəffaflıq, hər mərhələdə məsuliyyət və hər pasiyentdə güvən prinsipini əsas tutaraq, **“Azərbaycanın 1 İNCİ'si”** adını layiqincə daşıyır və gələcəyin laborator diaqnostikasını bu gün formalaşdırırıq.

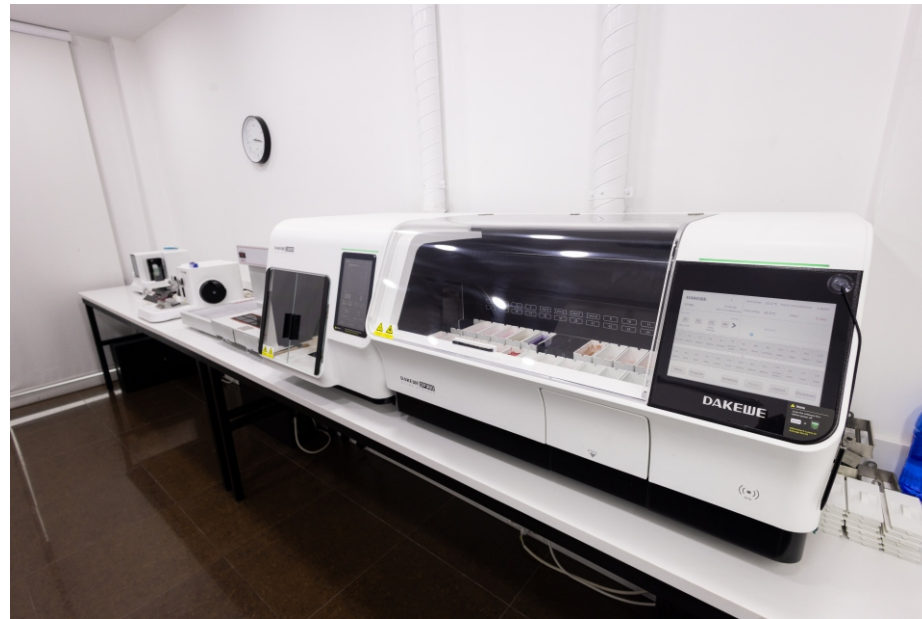
Bakı şəhəri, Nərimanov rayonu, Əhməd Rəcəbli 19R

Çağrı mərkəzi 1113

+994 51 229 49 71

www.incilab.az

İNCİ LABORATORİYALARI HİSTOMORFOLOJİ LABORATORİYASI



İNCİ LABORATORİYALARI MƏRKƏZ FİLİALI: AUTOİMMUN DİAQNOSTİK LABORATORİYA

PhD. Dr. Ruqiyyə Səmədzadə

MSc. Qönçə Abbasova

rukiyesamadzade@gmail.com

gonchaabbasova2001@gmail.com

İnci laboratoriyalarının Mərkəz filialında fəaliyyət göstərən Autoimmun Diaqnostik Laboratoriyada;autoimmun diaqnostika sahəsində ən son texnoloji yeniliklər tətbiq olunur. İmmunoflüoresensiya (IFA) laboratoriyasında iPRO V2 (BioSystems, İspaniya) və RAYTO Blotray 866 (BioSystems, İspaniya) cihazları, eləcə də müasir IFA testlərini dəstəkləyən digər analizatorlar aktiv şəkildə fəaliyyət göstərir.Bu cihazlar laboratoriyada autoimmun xəstəliklərin aşkarlanması üçün gold standart metodologiya olan Dolaylı İmmunoflüoresensiya və Spesifik İmmunoBlot (LineBlot) doğrulama analizləri ilə tam integrasiya olunmuş şəkildə işləyir, nəticələrin yüksək dəqiqlik və etibarlılıqla əldə edilməsini təmin edir.



Şəkil 1. İnci laboratoriyalarının Mərkəz filialı; Autoimmun diaqnostik laboratoriya

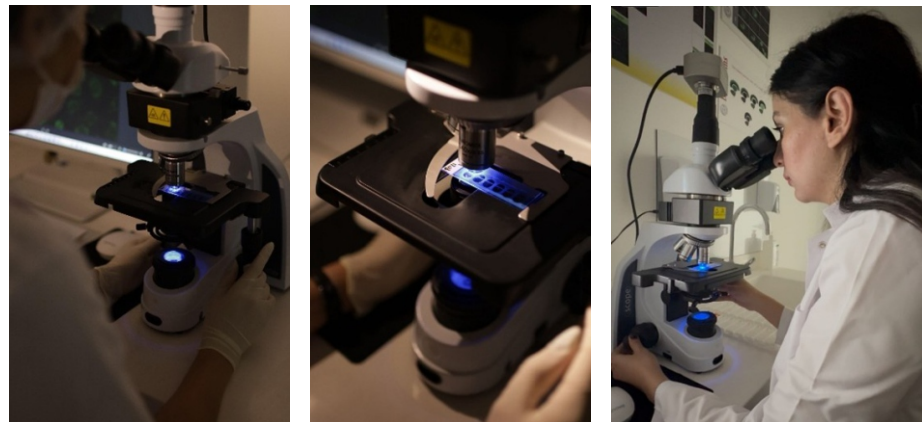
iPRO V2 (BioSystems, İspaniya), IFA diaqnostik testlərin tam avtomatlaşdırılmış şəkildə aparılmasını təmin edən yüksək dəqiqlikli analiz sistemidir. Cihaz nümunələrdən dilüsyon hazırlayır, reaktivləri miqdarına uyğun əlavə edir, inkubasiya və yuma mərhələlərini avtomatik yerinə yetirir və nəticələrin təkrarlana bilən şəkildə alınmasını təmin edir.Sistem eyni anda 16 slaydın paralel işlənməsi, müxtəlif ölçülü nümunə tüpləri ilə uyğunluq, barkodla identifikasiya, həmçinin iki ədəd 96-quyulu dilüsyon təpsisi ilə yüksək nümunə tutumu təqdim edir. Avtomatik reaktiv idarəetməsi və optimallaşdırılmış iş axını laboratoriya iş yükünü əhəmiyyətli dərəcədə azaldır.



Şəkil 2. iPRO V2 cihazında autoimmun testlərin işlənməsi prosesi

iPRO V2 (BioSystems, İspaniya) cihazı ANA və əlaqəli autoimmun panellərin laboratoriyada ilk mərhələ skrining analizləri üçün istifadə olunur. Cihazın avtomatlaşdırılmış IFA texnologiyası ANA, anti-dsDNA, ASMA, P-ANCA, C-ANCA, Anti- EMA, LKM və APCA kimi markerlərin yüksək həssaslıqla aşkarlanmasını təmin edir. Bu markerlər vasitəsilə həm sistemik, həm də orqan-spesifik autoimmun xəstəliklərin laborator diaqnostikası yüksək dəqiqliklə aparılır. Cihazın LIS inteqrasiyası və nəticələrin təhlükəsiz arxivlənməsi laborator proseslərin effektivliyini artırır.

Flüoressensiya Manual Mikroskopu (BioSystems, İspaniya) IFA analizlərini manual olaraq (gözlə) müəyyənləşdirmək və qiymətləndirmək üçün istifadə olunan cihazdır. Cihaz slayd üzərindəki nümunələrdə antigen-anticisim varlıqlarını mövcudluğunu və titrini vizual olaraq müəyyənləşdirməyə imkan verir.



Şəkil 3. Flüoressensiya Manual Mikroskopda nümunələrinin vizual müəyyənləşdirilməsi

Flüoressensiya manual mikroskopu (BioSystems, İspaniya) laboratoriya mütəxəssislərinə testin flüoressensiya siqnallarını qiymətləndirmək, patterni müəyyənləşdirmək, nümunə keyfiyyətini yoxlamaq və avtomatlaşdırılmış sistemlərlə yanaşı dəqiqliklə təsdiq aparmaq üçün istifadə olunur.

Manual Mikroskopun əsas xüsusiyyətləri:

- Yüksək həssas optik sistem; kiçik flüoressensiya siqnalları belə aşkar edir.
- Əl ilə fokuslama və qiymətləndirmə; mütəxəssisə nümunənin vizual analizində tam nəzarət imkanı verir.
- Skrining və doğrulama mərhələlərində dəstək; avtomatlaşdırılmış sistemlərdən (məsələn, iPRO V2) çıxan nəticələrin vizual təsdiqi üçün şərait yaradır

RAYTO Blotray 866 (BioSystems, İspaniya) immunoblot analizlərinin avtomatlaşdırılması üçün hazırlanan, yüksək dəqiqlikli və etibarlı laborator sistemidir. Cihaz eyni iş prosesində 40 stripə qədər yükləmə və paralel işləmə imkanı verərək immunoblot testlərinin sürətli, standartlaşdırılmış və təkrarlana bilən şəkildə həyata keçirilməsini təmin edir. Sistem inkubasiya və yuma mərhələlərini tam avtomatik icra edir. Proqram təminatı panel üzrə test nəticələrinin skaner tərəfindən oxunmasından sonra pozitiv siqnalların hansı xəstəliklə və ya markerlə əlaqəli olduğunu aşağı bölmədə avtomatik göstərir. Bu xüsusiyyət həkim və laboratoriya mütəxəssislərinə nəticələri daha operativ və düzgün şərh etməyə imkan yaradır.



Şəkil 4. RAYTO Blotray 866; Avtomatlaşdırılmış immunoblot analiz cihazının işləmə prinsipi

RAYTO Blotray 866 (BioSystems, İspaniya) müxtəlif autoimmun, infeksiyon və allergen panelləri ilə uyğun işləyir, LIS sisteminə inteqrasiya oluna bilər və laborator iş yükünü əhəmiyyətli dərəcədə azaldır. Cihazın dəqiq temperatur nəzarəti və optimallaşdırılmış iş dövrləri nəticələrin yüksək həssaslıq və spesifikasiyini təmin edir.

ENA testi spesifik ekstrakta olunmuş nüvə antigenləri (SSA, SSB, Sm, RNP, Scl-70, Jo-1 və s.) üzrə doğrulayıcı analiz apararaq ANA skriningində müəyyən edilən pozitivliyin hansı spesifik autoanticisimlərlə əlaqəli olduğunu göstərir. Bu kombinə olunmuş skrining–doğrulama yanaşması laboratoriyada sistemik autoimmun xəstəliklərin diaqnostikasını daha dəqiq, ardıcıl və etibarlı edir.

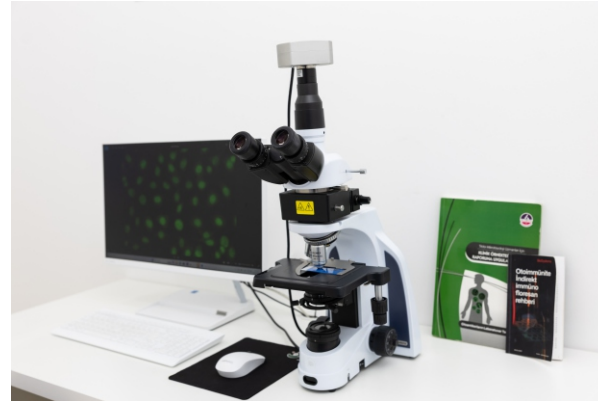
İnci Laboratoriyaları olaraq Autoimmun Diaqnostikadakı Üstünlüklərimiz

- **Tam avtomatlaşdırılmış cihazlar:** iPRO V2, RAYTO Blotray 866 və digər analizatorlar ilə bütün IFA və immunoassay testləri avtomatik işlənir.
- **Gold standart metodlar:** Dolaylı immunoflüoresensiya (IFA) və spesifik immunoBlot (LineBlot) metodları ilə yüksək dəqiqlik təmin olunur.
- **Skrining və doğrulama:** ENA sistemi ilə spesifik autoanticisimlər araşdırılması.
- **Klinik qərarverməyə dəstək:** Azərbaycan dilində şərhlər və ICAP paternləri nəticələrin həkimlər tərəfindən anlaşılmasını asanlaşdırır.
- **Sürətli nəticə:** Analizlərin nəticələri iki iş günü ərzində təqdim edilir.
- **Xəstə yönümlü diaqnostika:** Avtomatlaşdırılmış və manual sistemlərin kombinasiyası ilə dəqiq və etibarlı nəticələr təmin edilir.

Ədəbiyyat

1. Bossuyt, X. (2020). Antinuclear antibody testing in systemic rheumatic diseases-A review. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58(12), 1813-1824.
2. Agmon-Levin, N., Provernik, M., & Shoenfeld, Y. (2014). Systemic autoimmune diseases and ANA patterns. *Journal of Autoimmunity*, 54, 1-9.
3. Conrad, K., Röber, N., Andrade, L. E. et al. (2015). The international consensus on ANA patterns (ICAP). *Autoimmunity Reviews*, 14(9), 703-710.

İNCİ LABORATORİYALARI İMMUNOFLÜORESENSİYA LABORATORİYASI



BioSystems S.A. (kısaca BioSystems), 1981 yılında Barselona'da kurulmuş, biyoteknoloji alanında küresel ölçekte faaliyet gösteren köklü ve yenilikçi bir şirkettir. Kuruluşundan bu yana benimsediği insan merkezli biyoteknoloji yaklaşımı, şirketin yalnızca ürün portföyünü değil; aynı zamanda kurumsal kültürünü, stratejik yönelimlerini ve uzun vadeli büyüme vizyonunu da şekillendirmiştir. BioSystems için biyoteknoloji, teknik bir uzmanlık alanının ötesinde; insan sağlığına, yaşam kalitesine ve toplumsal refaha doğrudan katkı sunan bir sorumluluk alanı olarak ele alınmaktadır.

Bu anlayış doğrultusunda şirketin temel hedefi; biyolojik ajanları, bilimsel bilgi birikimini ve ileri teknolojiyi bir araya getirerek sağlık ve refahı destekleyen güvenilir, yenilikçi ve sürdürülebilir analitik çözümler sunmaktır. BioSystems, geliştirdiği çözümleri yalnızca laboratuvar ortamlarıyla sınırlı tutmamakta; klinik tanıdan endüstriyel uygulamalara uzanan geniş bir yelpazede ürün ve hizmetler sunmaktadır. Faaliyet alanları arasında in vitro tanı (IVD), veteriner analizleri, gıda ve içecek analizi, çevresel analizler ve biyoproses uygulamaları yer almaktadır.

BioSystems'in temel misyonu, geliştirdiği analitik çözümler aracılığıyla dünya genelinde sağlık ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine katkı sağlamaktır. Bu misyon, yalnızca ürün geliştirmeye odaklanan dar bir hedef olarak değil; bilimsel sorumluluk, etik değerler ve toplumsal faydayı kapsayan bütüncül bir perspektif içinde ele alınmaktadır. BioSystems, laboratuvar profesyonellerinin doğru, güvenilir ve zamanında kararlar alabilmesini destekleyen teknolojiler geliştirmeyi temel bir sorumluluk olarak benimsemektedir.

Bununla birlikte şirket, kullanıcı deneyimini ve satış sonrası destek hizmetlerini misyonunun vazgeçilmez bir bileşeni olarak konumlandırmaktadır. Teknolojik yeniliklerin ancak etkin bir kullanıcı deneyimi ile gerçek değer yaratabileceğinin bilinciyle, müşterilerine kapsamlı teknik destek, eğitim programları ve danışmanlık hizmetleri sunmaktadır. BioSystems, yalnızca ürün tedarik eden bir firma değil; uzun vadeli, güvenilir ve stratejik bir çözüm ortağı olarak var olmaktadır.

BioSystems'in vizyonu ise küresel ölçekte tanınan ve tercih edilen, kullanıcı deneyimini merkeze alan lider bir analitik çözüm sağlayıcısı olmaktır. Şirket, küresel ölçekte faaliyet gösterirken farklı coğrafyalardaki kullanıcı ihtiyaçlarını ve yerel gereksinimleri dikkate alan esnek bir yapı benimsemektedir. Vizyonun temel bileşenlerinden biri olan yenilikçilik ve sürekli gelişim anlayışı doğrultusunda şirket, bilimsel araştırmaları ve teknolojik ilerlemeleri yakından takip ederek tanısal performansı, analiz doğruluğunu ve kullanıcı deneyimini sürekli olarak iyileştirmeyi amaçlamaktadır.

Klinik tanı, veteriner sağlık, gıda güvenliği, çevresel analizler ve biyoproses uygulamaları gibi farklı alanlarda sunulan tüm bu analitik çözümler, özünde tek ve bütüncül bir hedefe hizmet etmektedir: One Health yaklaşımını desteklemek. Bu doğrultuda BioSystems, sunduğu analitik çözümlerle yalnızca hastalıkların tanı ve izlenmesine katkı sağlamakla kalmayıp; aynı zamanda gıda güvenliğinin korunması, çevresel sürdürülebilirliğin desteklenmesi ve toplum sağlığının güçlendirilmesine yönelik bütüncül bir sağlık anlayışını benimsemektedir. Şirketin tüm analitik faaliyetlerinin nihai amacı, One Health kavramı çerçevesinde küresel ölçekte daha sağlıklı ve sürdürülebilir bir geleceğin inşasına katkıda bulunmaktır.

OTOİMMÜN HASTALIKLARIN İMMÜNOLOJİK TEMELLERİ VE TANISAL OTOANTİKORLAR

Prof. Dr. Yeliz Çetinkol

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD
dryelizcetinkol@gmail.com

ÖZET

Konağın kendi antijenlerine karşı hücrel ve humoral yanıt oluşturmada otoimmünite, bu reaksiyonların neden olduğu doku harabiyeti sonucu oluşan klinik tablolar ise otoimmün hastalıklar olarak tanımlanmaktadır. Otoimmün hastalıklar; genetik yatkınlık, hormonal dengeler ve çevresel faktörlerin (enfeksiyonlar, stres, ilaçlar vb.) karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıkan ve "Otoimmünite Mozaigi" kavramıyla açıklanan multifaktöriyel bozukluklardır. Bağışıklık sisteminin kendi antijenlerine karşı toleransını kaybetmesiyle gelişen otoantikorlar, bu hastalıkların tanısında, takibinde ve prognoz belirlenmesinde kullanılan en önemli biyobelirteçlerdir. Ancak otoantikorların varlığı tek başına patolojik bir durumu işaret etmeyebilir; sağlıklı bireylerde de düşük titrede görülebilen "doğal antikorlar" ile "patolojik otoantikorlar" arasındaki ayrım klinik açıdan oldukça kritiktir.

Bu sunumda, otoantikorların heterojen analit yapısından kaynaklanan laboratuvar ölçüm zorlukları ve standardizasyon problemleri ele alınmıştır. Klinik pratikte sık kullanılan tanısal belirteçlerden; bağ dokusu hastalıklarının taramasında temel taş olan Anti-Nötrofil Antikorlar (ANA) ve Ekstrakte Edilebilir Nükleer Antijenler (ENA), otoimmün karaciğer hastalıklarına spesifik AMA-M2, ASMA ve Anti-LKM-1, vaskülit tanısında kullanılan ANCA algoritmaları (IFA ve ELISA kombinasyonu) ve Çölyak hastalığında altın standart kabul edilen Anti-Endomisyum antikorlarının (EMA) tanısal değerleri güncel literatür eşliğinde ele alınmıştır.

Sonuç olarak; otoantikor testleri, hastalığın klinik belirtilerinden yıllarca önce pozitifleşebilen erken uyarıcılar olsa da, test sonuçlarının mutlaka hastanın klinik tablosu, kullanılan yöntemin duyarlılığı/özelliliği ve biyolojik değişkenler göz önünde bulundurularak yorumlanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Otoimmünite, otoantikorlar, ANA, ANCA, immünolojik tanı.

Kaynakça

1. Mahler, M., & Meroni, P. L. (2018). Autoantibodies in autoimmune diseases: Diagnostic and clinical management implications. *Clinical and Vaccine Immunology*, 25(12), e00282-18. <https://doi.org/10.1128/CVI.00282-18>
2. Rose, N. R., & Mackay, I. R. (2019). *The autoimmune diseases* (6th ed.). Academic Press.
3. Shoenfeld, Y., & Isenberg, D. (Eds.). (2020). *Autoantibodies* (4th ed.). Elsevier.
4. Versini, M., Jeandel, P. Y., & Shoenfeld, Y. (2014). Obesity: An additional piece in the mosaic of autoimmunity. *Israel Medical Association Journal*, 16(10), 619–621.
5. Wong, P., & Gershwin, M. E. (2015). The mosaic of autoimmunity: Genetic and environmental factors. *Autoimmunity Reviews*, 14(3), 201–209. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.009>

AUTOİMMUN XƏSTƏLİKLƏRİN LABORATOR DİAQNOSTİKASINDA QIZIL STANDART YANAŞMA: IFA METODU İLƏ ANA TESTLƏRİNDƏN ICAP PATTERNLƏRİNƏ

PhD. Dr. Ruqiyyə Səmədzadə
İnci Laboratoriyaları Mərkəz Filialı, Mikrobiologiya Şöbəsi

rukiyesamadzade@gmail.com

Autoimmünitə, immun sisteminin immunoloji tolerantlığı itirərək öz toxuma və orqanlarına qarşı patoloji immun cavab yaratması ilə xarakterizə olunur. Bu vəziyyət müxtəlif orqan və toxumalarda xroniki iltihabi reaksiyalar, struktural zədələnmə və funksional çatışmazlıqla nəticələnir. Autoimmun xəstəliklər sistemik (məsələn, Sistemik Qırmızı Qurdeşənəyi (SLE), Revmatoid Artrit, Sistemik Skleroz) və orqana-spesifik (məsələn, Hashimoto tiroiditi, 1-ci tip şəkərli diabet, Autoimmun hepatit) formalar şəklində təzahür edə bilər. Patogenezinə genetik meyillilik, hormonal təsirlər və ətraf mühit faktorlarının qarşılıqlı təsiri mühüm rol oynasa da, xəstəliklərin başlanğıc mexanizmləri hələ də tam aydın deyil. Autoimmun xəstəliklər bir çox hallarda uzun müddət asimptomatik seyr etdiyi üçün, erkən mərhələdə aşkarlanması autoanticisimlərin təyini metodlarından asılıdır. Bu səbəbdən laborator diaqnostika autoimmun xəstəliklərin vaxtında aşkarlanması və düzgün klinik yönləndirilməsi üçün həlledici əhəmiyyət daşıyır.

Antinüvə (antinuklear) anticisimlərinin (ANA) təyini autoimmun xəstəliklərin laborator diaqnostikasında ən geniş istifadə olunan ilkin skrining üsuludur. ANA testi, xəstənin qan serumunda nüvə antigenlərinə qarşı yaranan autoanticisimlərin mövcudluğunu aşkar etməyə yönəlmişdir və sistemik autoimmun xəstəliklərin erkən mərhələdə tanınması üçün yüksək əhəmiyyət daşıyır. ANA-nın HEp-2 hüceyrələri üzərində İndirekt Flüoresan Mikroskopiyası (Dolaylı İmmunoflüoresensiya) (IFA) metodu ilə aparılması beynəlxalq təşkilatlar tərəfindən “qızıl standart” olaraq qəbul edilir. Çünki bu metod yüksək həssaslığa malikdir, geniş antigen spektrini əhatə edir və flüoresensiya nümunələrinin (patternlərin) vizual olaraq təyin edilməsinə imkan verir. Bu səbəbdən IFA ilə aparılmış ANA testi autoimmun xəstəliklərin ilkin laborator diaqnostikasının ayrılmaz hissəsi olmaqla, həm klinik qərarvermədə, həm də refleks testlərin seçilməsində ən etibarlı başlanğıc nöqtəsi kimi qəbul olunur.

ANA testlərinin HEp-2 IFA metodu ilə aparılmasının ən böyük üstünlüklərindən biri flüoresensiya patternlərinin vizual olaraq qiymətləndirilməsidir. Patternlərin düzgün interpretasiyası autoimmun xəstəliklərin ehtimalını artıran mühüm diaqnostik göstəricidir. Bu məqsədlə 2014-cü ildə yaradılmış International Consensus on ANA Patterns (ICAP) qurumu nəticələrin beynəlxalq səviyyədə standartlaşdırılmasını təmin edir. ICAP, ANA patternlərini nüvə, sitoplazmik və mitotik kateqoriyalara bölərək hər birinə AC kodu təyin edir. Bu cür spesifik assosiasiyalar IFA nəticəsinin təkcə pozitiv/negativ qiymətləndirilməsini aşaraq, klinik qərarvermədə hədəflənmiş refleks testlərin seçilməsini, xəstəlik ehtimalının daha dəqiq qiymətləndirilməsini və erkən diaqnozu gücləndirir. Beləliklə, ICAP sistemi ANA diaqnostikasının obyektivliyini artıraraq autoimmun xəstəliklərin laborator təsnifatında mühüm referans dəyəri kimi qəbul olunmuşdur.

Nəticə etibarilə, autoimmun xəstəliklərin diaqnostikasında ANA testlərinin düzgün aparılması və interpretasiyası klinik qərarvermənin fundamentini təşkil edir. HEp-2 IFA metodunun qızıl standart statusu onun yüksək həssaslığı, geniş antigen spektrini əhatə etməsi və pattern əsaslı qiymətləndirmə imkanı ilə bağlıdır. ICAP sisteminin tətbiqi isə nəticələrin beynəlxalq səviyyədə standartlaşdırılmasını təmin edərək laborator–klinik inteqrasiyanı gücləndirir və autoanticisimlərin xəstəlik assosiasiyalarının daha dəqiq müəyyənəşdirilməsinə imkan yaradır. ANA skrininginin refleks olaraq spesifik autoanticisim testləri (ENA paneli, anti-dsDNA və s.) ilə tamamlanması diaqnostik dəyəri daha da artırır və xəstə yönləndirilməsində optimal alqoritm formalaşdırır. Bu səbəbdən ANA IFA testi, ICAP pattern analizi və refleks immunoblot metodlarının inteqrasiya edilmiş istifadəsi autoimmun xəstəliklərin laborator qiymətləndirilməsində ən etibarlı və elmi əsaslı yanaşma kimi aktuallığını qorumaqdadır.

Ədəbiyyat:

1. Bonroy, C., Vercammen, M., Fierz, W., Andrade, L. E. C., Van Hoovels, L., Infantino, M., et al., (2023). Detection of antinuclear antibodies: Recommendations from EFLM, EASI and ICAP. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 61(7), 1167-1198. <https://doi.org/10.1515/cclm-2023-0209>.
2. Andrade, L. E. C., Klotz, W., Herold, M., Musset, L., Damoiseaux, J., Infantino, M., et al., (2024). Reflecting on a decade of the International Consensus on ANA patterns (ICAP): Accomplishments and challenges from the perspective of the 7th ICAP workshop. *Autoimmunity Reviews*, 23(9), 103608. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103608>.
3. Kraev, K., Hristov, B., Uchikov, P., Kraeva, M., Basheva-Kraeva, Y., Valova, et al., (2024). Comprehensive exploration of antinuclear antibodies (ANAs): Unveiling clinical significance, associations with cancer, and the nuances of differential diagnosis in positive ANA patients. *Diagnostics*, 14(3), Article 320. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14030320>.
4. Mayr, S., Dollinger, M., Ehrenstein, B., Günther, F., Krammer, O., Schuster, A., et al. (2025). Pilot study of AI-assisted ANA immunofluorescence reading — Comparison with classical visual interpretation. *Journal of Clinical Medicine*, 14(19), Article 6924. <https://doi.org/10.3390/jcm14196924>.
5. Damoiseaux, J., Andrade, L. E. C., Carballo, O. G., Conrad, K., Francescantonio, P. L. C., Fritzler, M. J., et al., (2024). Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective — Reflective of ICAP implementation. *Autoimmunity Reviews / ICAP report*, 2024. (Not all details available in the 2024 article list; refer to Andrade et al. 2024).

OTOİMMUN HASTALIKLARDA İNDİREKT FLORASAN ANTİKOR (IFA) TESTLERİNİN YORUMLANMASI

Neşat Bozkurtgil

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı

İstinye Üniversitesi Medicalpark Hastanesi İstinye Üniversitesi Merkez Laboratuvarı

nesat.bozkurtgil@isu.edu.tr

Otoimmün hastalıklar, bağışıklık sisteminin kendi dokularına karşı geliştirdiği anormal immün yanıt sonucunda ortaya çıkan, çok farklı organ ve sistemleri etkileyebilen kronik hastalık gruplarıdır. Bu hastalıkların laboratuvar tanısında en temel ve en uzun süredir kullanılan yöntemlerden biri İndirekt Floresan Antikor testi (IFA/IFAT) olup, özellikle antinükleer antikorların (ANA) saptanmasında altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. IFA testi, otoantikorların varlığını, dağılımını, hedef antijen özelliklerini ve antikor düzeyinin klinik anlamını değerlendirmede kritik rol oynar. Testin doğru yorumlanması, yalnızca pozitif ya da negatif sonuç ayırımından ibaret olmayıp, floresan paternlerin analizi, titre düzeyi, klinik bağlam ve gerektiğinde spesifik doğrulama testleri ile birlikte çok katmanlı bir değerlendirme süreci gerektirir.

IFA yöntemi esas olarak HEp-2 hücreleri gibi antijen açısından zengin insan epitelyal hücrelerinin kullanıldığı bir substrat üzerinde çalışır. Hastadan alınan serum, uygun dilüsyonlarda bu hücreler üzerine inkübe edilir ve otoantikorların hücre içindeki yapılara bağlanması durumunda ikinci basamakta floresan işaretli antikorlarla görünür hale gelir. Floresan mikroskobu altında gözlenen patern, otoantikoru hangi hedef antijene karşı geliştiği hakkında önemli ipuçları verir. Örneğin homojen patern, sıklıkla anti-dsDNA, anti-histon gibi antikorlarla ilişkili olup sistemik lupus eritematozus (SLE) için tipik bir bulgu olabilir. Benekli (granüler) patern, geniş bir otoantikor grubunu işaret eder ve ENA antijenlerine karşı gelişen antikorlarla ilişkilidir. Periferik (çevresel) patern, yüksek özgüllükte olmasa da anti-dsDNA ile ilişkili olabilir. Nükleoler patern daha çok sistemik skleroz ile ilişkili iken, sitoplazmik paternler antimitokondriyal antikorlar, anti-Jo-1 veya primer biliyer kolanjit gibi belirgin otoimmün süreçleri düşündürür. Dolayısıyla patern analizi, klinisyeni doğru doğrulama testlerine yönlendiren kritik bir adımdır.

IFA testinde sadece patern değil, titre düzeyi de tanısal değer taşır. Titre, serumun kaç kez sulandırıldıktan sonra hâlâ pozitif floresan verdiğini gösterir ve immün yanıtın gücü hakkında kabaca fikir verir. Düşük titre pozitiflikler (1/40 – 1/80 gibi), toplumun sağlıklı bireylerinde, viral enfeksiyonlar sonrasında veya geçici bağışıklık aktivasyonu sırasında görülebilir; bu nedenle tek başına anlamlı değildir. Orta veya yüksek titre pozitiflikler ($\geq 1/160$ veya $\geq 1/320$), özellikle karakteristik paternle birlikte değerlendirildiğinde otoimmün bir sürecin ciddiyetini ve olasılığını artırır. Bununla birlikte, IFA titre yüksekliği hastalık aktivitesi ile her zaman paralel seyretmez; özellikle SLE'de anti-dsDNA gibi spesifik antikorlar hastalık aktivitesini daha iyi yansıtabilir. Bu nedenle IFA'nın tek başına hastalığın ağırlığını göstermede bir rolü bulunmadığı bilinmelidir.

IFA'nın yorumlanmasındaki en önemli ilkelerden biri, testin klinik bağlamdan bağımsız olarak değerlendirilmemesi gerektiğidir. Sadece tarama amaçlı yapılan ve klinik belirti olmayan kişilerde pozitif ANA oranı %5–20 arasında değişebilir. Bu nedenle test istenmeden önce klinik belirtiler, hastanın semptomları, organ tutulumu bulguları, laboratuvar destek verileri ve aile öyküsü göz önüne alınmalı; test sonuçları da tüm bu bilgilerle birlikte yorumlanmalıdır. Örneğin eklem ağrısı, fotosensitivite, döküntü, serozit gibi SLE düşündüren bulgular varlığında pozitif ANA daha anlamlı hale gelir. Buna karşılık hiçbir klinik belirti yokken izole ANA pozitifliği, otoimmün hastalık olasılığını çok az artırır ve çoğu zaman uzun süre herhangi bir hastalığa dönüşmez.

IFA testi, otoimmün tanıda ilk basamak tarama testidir; ancak tanı koydurucu değildir. Pozitif bir IFA sonucu mutlaka spesifik otoantikor testleri ile doğrulanmalıdır. Bunlar arasında ENA paneli (anti-SSA, anti-SSB, anti-Smith, anti-RNP, anti-Scl-70, anti-Jo-1 vb.), anti-dsDNA,

anti-centromer, anti-mitokondriyal antikorlar ve anti-CCP gibi antikorlar bulunur. IFA paternine

anti-centromer, anti-mitokondriyal antikorlar ve anti-CCP gibi antikorlar bulunur. IFA paternine göre uygun doğrulama testinin seçilmesi, hem gereksiz test yapılmasını önler hem de tanı sürecini hızlandırır. Örneğin nükleoler patern görüldüğünde anti-Scl-70 veya anti-PM/Scl testi öncelik kazanırken, sitoplazmik granüler patern görüldüğünde anti-mitokondriyal antikor testi tercih edilir. Böylece patern analizi, spesifik tanısal yönlendirme için yüksek değer taşır.

IFA yönteminin sınırlılıkları da göz ardı edilmemelidir. Testin değerlendirilmesi deneyim gerektirir ve gözlemci değişkenliği etkili olabilir. Ayrıca, kullanılan substrat hücrelerinin kalitesi, antijen ekspresyonu ve kit farklılıkları testin duyarlılığını etkileyebilir. Bu nedenle laboratuvarların uluslararası kalite kontrol programlarına düzenli olarak katılması gerekir. Bazı ilaçlar, enfeksiyonlar, yaşlanma gibi faktörler yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Bu tür durumlarda klinisyen ve laboratuvar arasında etkili iletişim kritik önem taşır.

Sonuç olarak İndirekt Floresan Antikor (IFA/IFAT) testi, otoimmün hastalıkların laboratuvar tanısında temel ve vazgeçilmez bir tarama yöntemidir. Ancak bu testin değeri, tek başına pozitiflikten çok, floresan paternin doğru yorumlanması, titre düzeyinin klinik bağlamla ilişkilendirilmesi ve spesifik otoantikor testleriyle desteklenmesiyle ortaya çıkar. IFA sonucunun klinik bilgilerle uyumlu şekilde yorumlanması; yanlış pozitifliklerin, gereksiz ileri tetkiklerin ve yanlış otoimmün tanıların önlenmesi açısından büyük önem taşır. Doğru şekilde uygulandığında ise otoimmün süreçlerin erken tanısı, hastalığın sınıflandırılması ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik rol oynar.

OTOİMMÜN ROMATOLOJİK HASTALIKLARIN TANISINDA TARAMA VE DOĞRULAMA TESTLERİNİN ALGORİTMASI

Doç. Dr. Melahat Gürbüz

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

melahat.gurbuz@afsu.edu.tr

GİRİŞ

Otoimmün romatolojik hastalıklarda (ORH) otoantikörler, tanı ve izlemde kritik öneme sahip laboratuvar bulgularıdır. Sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu (SjS), sistemik skleroz (SSc), karışık bağ dokusu hastalığı (MCTD) ve idiyopatik inflamatuvar miyopatiler (IIM) gibi hastalıklarda anti-nükleer antikörler (ANA) önemli biyobelirteçler olarak tanıyı ve bazı durumlarda hastalığın prognozunu destekler. Bu grup hastalıklar literatürde sıklıkla ANA-ilişkili romatizmal hastalıklar (AARD) olarak anılır. Birçok AARD'de spesifik hedef antijenler tanımlanmış olup, bu hedeflere karşı gelişen otoantikörler için spesifik testler geliştirilmiştir (örneğin SLE'de çift sarmallı DNA'ya karşı anti-dsDNA; SjS'de SSA/Ro ve SSB/La; SSc'de anti-topoizomeraz-I (Scl-70) ve anti-sentromer; MCTD'de U1-RNP; IIM'de Jo-1 vb.). Nitekim anti-dsDNA, anti-Sm, anti-SSA/Ro, anti-Scl-70, anti-CENP-B, anti-U1 RNP ve anti-Jo1 gibi otoantikörler ilgili hastalıkların sınıflandırma kriterlerine dahi girmiştir. Bu durum otoantikör testlerinin tanısai değerini vurgulamaktadır.

Otoantikör saptama yöntemleri tarihsel süreçte önemli gelişmeler göstermiştir. İlk uygulanan teknikler olan immünodiffüzyon ve immünopresipitasyon, duyarlılığı sınırlı, emek yoğun nitel testlerdi. 1970'li yıllarda radyoimmünassay ile kantitatif ölçümler mümkün hale gelmiş, 1980'lerden itibaren ise indirekt immünofloresan antikör (IFA) testi otoantikör taramasında yaygınlaşmıştır. IFA, çeşitli nükleer veya sitoplazmik boyanma paternleriyle belirli hastalıklara özgü ipuçları sağlayabilen yarı-kantitatif bir yöntemdir. HEp-2 hücrelerinin kullanıldığı IFA testi çok yüksek duyarlılığı nedeniyle hala ANA taraması için altın standart yöntem olarak yaygın kullanımdadır. Ancak, özgüllük eksikliği IFA testinin tanısai doğruluğunu sınırlamaktadır. Geleneksel IFA tekniğinin bazı dezavantajlarını ortadan kaldırmak için, otomatik IFA testi geliştirilmiştir. Günümüzde ELISA ve CLIA gibi katı faz immünoassay teknikleri (SPA) geliştirilmiş, ANA tespiti için IFA'ya olası bir alternatif sunmuştur; otomasyon sayesinde birden fazla otoantikör aynı anda taranabilmektedir.

Geleneksel IFA yöntemini kullanmaya devam etmelerine rağmen, bazı laboratuvarlar yeni teknikleri ANA tespiti için rutin testler olarak kullanmaya başlamıştır. ANA taraması için en uygun yöntemin hangisi olduğu konusundaki tartışmalar devam etmektedir. Bazı araştırmacılar, SPA'ların geleneksel IFA ANA taraması ile birlikte kullanılması gerektiğini önerirken, IFA'nın tamamen değiştirilmesi seçeneğini savunmaktadır. Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) güncel rehberlerinde ANA taramasının IFA veya katı faz immünoassay tekniklerle yapılabileceğini; her ikisinde klinik ve laboratuvar açısından avantajları ve dezavantajları bulunduğunu vurgulamaktadır. Asıl kritik noktanın romatolojik bir hastalık için klinik şüphe olmadıkça ANA testi yapılmaması olduğuna dikkat çekilmektedir.

Güncel yaklaşımda önce duyarlılığı yüksek bir tarama testi (ANA tespiti için IFA veya katı faz immünoassay) uygulanmakta, tarama pozitif ise spesifik otoantikörleri belirlemek üzere doğrulama testlerine geçilmektedir. ANA taraması için hem IFA hem de katı faz yöntemler kullanılabilir. ANA HEp-2 IFA testi, 1:80 dilüsyonda son derece yüksek duyarlılığa sahip olup özgüllüğü düşüktür, bu da testin tanısai doğruluğunu sınırlamaktadır. IFA testinde yanlış pozitif sonuçlardır, sağlıklı bireylerin %30'una kadar 1:40 titrede ANA “pozitif” olabilir. 1:160 titre ve üzeri genellikle klinik korelasyon gösteren anlamlı pozitiflik olarak değerlendirilmektedir. Yüksek hassasiyeti nedeniyle uzun yıllar “altın standart” sayılmış ve SLE sınıflandırmasında ön koşul olarak yer almıştır. Katı faz immünolojik yöntemler ise daha yüksek özgüllük fakat daha düşük duyarlılık sergiler. Hiçbir test tek başına hem yüksek duyarlılık hem yüksek özgüllük sağlayamadığı için, IFA ve katı faz taramanın bir arada kullanılması önerilir. Nitekim bu kombinasyon tanısai performansı belirgin ölçüde artırmaktadır. Pozitif tarama testini takiben

patern ve klinik ön tanıya göre doğrulama testi seçilmesi gerekir. Bu doğrulama testleri arasında spesifik otoantikorlar, ekstrakte edilebilir nükleer antijen (ENA) paneli, anti-dsDNA, antifosfolipid paneli ve miyozit antikorları bulunur.

ANA IFA testinde 100'ün üzerinde farklı otoantikor tespit edilebiliyor olması ve yerine konması düşünülen SPA'ların yüksek yalancı negatif sonuçları göz önüne alındığında ANA saptanmasında ilk seçenek yöntem olarak hala yaygın kullanımını sürdürmektedir. Ancak, IFA yönteminin bazı dezavantajları olduğu da açıktır. Aynı boyama paterni birkaç otoantikorla ilişkili olabilir (örneğin, benekli patern U1-RNP, SSA/Ro, SSB/La, Mi-2 ve diğerleri ile ilişkilidir), bunların tanınması için ileri teknik beceriler gereklidir. Belirli bir paternin yüksek titrelerinin varlığı, doğrulayıcı testlere gerek kalmaksızın tanı için yeterli olsa da (örn. sentromer modeli), bazı durumlarda antikorların hedef antijenini tanımlamak için daha spesifik bir ikincil testler gerekir. ANA IFA testinin duyarlılığı ve kullanışlılığı, ORH tipine göre değişkenlik gösterir. Öte yandan IFA bazı antikorları (ör. anti-SSA/Ro, sitoplazmik anti-Jo1) tespit edemeyebileceğinden, negatif sonuç klinik bağlamda dikkatle değerlendirilmelidir. Bazı antijenlerin hücresel konsantrasyonundaki değişiklikler, test performansında farklılıklar yaratabilir. Örneğin, SSA/Ro antijeni HEp-2 hücrelerinde az eksprese edilir, bu da bu antijene karşı antikorların saptanmasında duyarlılığı sınırlar. HEp-2000 hücre hattında, SSA/Ro'nun ekspresyonu, transfekte edilmiş insan 60 kDa Ro komplementer DNA eklenerek genetik olarak artırılmıştır. HEp-2000 hücrelerinin IIF substratı olarak kullanılması testin duyarlılığını neredeyse %10 oranında artırmaktadır.

ANA IFA yönteminin en temel sınırlamaları, testin değişkenliği ve öznelliğidir. IFA'nın yüksek değişkenliği, kullanılan test kiti, hücre fiksasyon koşulları veya IgG reaktiflerinin özgüllüğü gibi faktörlerden kaynaklanmaktadır. Farklı ticari HEp-2 substratları kullanan ANA testleri için uyum oranı %44 ile %93 arasındadır. Sonuçların yorumlanması öznel, paternlerin standardizasyonu ve laboratuvarlar arası uyum düşüktür, yüksek nitelikli laboratuvar personeli gerektirmektedir. Ayrıca, IFA çok zahmetli ve zaman alıcı bir süreçtir, bu nedenle otomatik IFA testinin geliştirilmesi ve standartlaştırılması önemli bir adım olmuştur. Bir diğer önemli konu ise IIF testinde yanlış pozitif sonuçlardır, sağlıklı bireylerin %30'una kadar 1:40 titrede ANA “pozitif” olabilir.

Bununla birlikte, otoantikor test sonuçlarında yöntem ve kite bağlı farklılıklar ve yalancı pozitiflik sorunları olabileceği akılda tutulmalıdır. Anti-Scl-70 ve anti-Jo-1 gibi otoantikorlar, katı faz testlerde sağlıklı bireylerde pozitif saptanarak yanlış yönlendirebilir. Bu nedenle sonuçların klinik bulgularla birlikte yorumlanması gerekir. Yalancı pozitifleri azaltmak için, testlerin pozitif eşik değerlerinin yükseltilmesi duyarlılığı büyük ölçüde korurken özgüllük ve pozitif prediktif değeri belirgin şekilde artırmıştır.

Sonuç olarak otoantikor testleri, otoimmün romatizmal hastalıkların tanısında klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde tanısal doğruluğu artıran vazgeçilmez araçlardır. ANA'nın prediktif ve tanısal değeri, bu otoantikorların kesin olarak tespit edilmesinin önemini vurgulamaktadır. Ancak doğru tanı için uygun tarama-doğrulama algoritmalarıyla kullanılmaları ve elde edilen bulguların klinik tabloda titizlikle değerlendirilmesi esastır. ANA testinin doğru yorumlanması, patern bazlı doğrulama testlerinin seçimi ve uygun refleks test modellerinin uygulanması modern laboratuvar pratiğinde temel oluşturmaktadır. Kılavuzlara uygun olarak standardize edilmiş bir algoritmik yaklaşımla uygulandığında gereksiz test isteklerini azaltmak, laboratuvar-klinik uyumunu güçlendirmek, tanısal süreçte güvenilirlik ve etkinliği arttırmak mümkün olacaktır.

ANA Pozitifliği İçin Genel Algoritma

ANA testi pozitifliği sonrasında uygulanacak adımlar hem titre hem de patern analiziyle yönlendirilmelidir. Güncel ICAP sınıflamasında her paternin işaret ettiği otoantikor grupları ve ilgili hastalık fenotipleri bulunur. Bu nedenle doğrulama testleri klinik ön tanıya göre değil, patern temelli olarak seçilmelidir.

ANA test algoritması aşağıdaki basamaklardan oluşur:

1. **ANA IIF tarama (HEp-2) → Titre + Patern** belirlenir.
2. **Klinik değerlendirme:** Artrit, fotosensitivite, Raynaud, kutanöz bulgular, kas güçsüzlüğü, sklerotik değişiklikler, sicca semptomları.
3. **Patern-temelli yönlendirme:**
 - **Homojen (AC-1):** DNA-histon ilişkili otoantikorlar → *Anti-dsDNA, Anti-histon, ENA paneli*
 - **Nükleer granüler (AC-475/31):** ENA ilişkili antikorlar → *SSA, SSB, Sm, RNP*
 - **Sentromer (AC-3):** Sistemik sklerozun sınıflayıcı bulgusu → *Anti-CENP-B*
 - **Nükleolar (AC-8/9/10):** SSc alt tipleri → *Scl-70, PM-Scl, RNA Pol III*
 - **Sitoplazmik fibriler/granüler:** Miyozit antikorları → *Jo-1, PL-7, PL-12, SRP, Mi-2*
4. **Refleks doğrulama:** Paterne göre spesifik antikor testleri otomatik olarak çalışılabilir.
5. **Klinik-laboratuvar entegrasyonu:** Sonuçlar klinik bulgularla birlikte yorumlanır.

*Bu yapı gereksiz geniş panellerin önüne geçer, hasta yönetiminde zaman kazandırır ve laboratuvar kaynaklarının etkin kullanımını sağlar.

Kaynaklar:

1. Agmon-Levin, N., Damoiseaux, J., Kallenberg, C., et al. (2014). International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(1), 17–23. [research.rug.nl](http://research.rug.nl/research.rug.nl)
2. Aringer, M., et al. (2019). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(9), 1151-1159.
3. Bossuyt, X., De Langhe, E., Borghi, M. O., & Meroni, P. L. (2020). Understanding and interpreting antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 16(12), 715-726.
4. Fritzler M. J. (2019). Professional Insights from a Pioneer in Autoimmune Disease Testing: The Future of Antinuclear/Anticellular Antibody Testing. *The journal of applied laboratory medicine*, 4(2), 287–289. <https://doi.org/10.1373/jalm.2018.028399>
5. Moschou, D., Pipi, E., & Tsirogianni, A. (2017). The history and recent advancements in antinuclear antibody testing. *Journal of Research and Practice on the Musculoskeletal System*, 1(2), 50–54. jrpms.eujrpms.eu
6. Irure-Ventura, J., & López-Hoyos, M. (2022). The Past, Present, and Future in Antinuclear Antibodies (ANA). *Diagnostics*, 12(3), 647. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12030647>

I. ULUSLARARASI OTOİMMÜN HASTALIKLARIN LABORATUVAR TANISI SEMPOZYUMU BİLDİRİ ÖZETİ

Prof. Dr. Ahmet Merih Birlik

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilimdalı, Romatoloji Bilimdalı
Öğretim Üyesi
birlikm@deu.edu.
trbirlikm@gmail.com

OTOANTİKORLAR MİYÖZİT TEDAVİSİNİ YÖNLEDİREBİLİR Mİ?

İdiyopatik İnflamatuar Miyopatiler (İİM), temel olarak iskelet kaslarını etkileyen, ancak deri, akciğer ve eklemler gibi diğer organlarda da tutulum yapabilen heterojen bir otoimmün hastalık grubudur. Geçmişte sadece “Polimiyozit” ve “Dermatomiyozi” olarak sınıflandırılan bu hastalıklar, günümüzde keşfedilen yeni otoantikorlar sayesinde fenotipik özelliklerine (klinik görünümlerine) göre daha hassas bir şekilde ayrıştırılabilmektedir.

1. Miyozit Spesifik Antikorlar (MSA) ve Klinik Önemleri

Miyozit spesifik antikorlar, hastalığın alt tipini belirlemenin yanı sıra; organ tutulum riskini (özellikle akciğer), malignite (kanser) riskini ve tedaviye yanıtı öngörmede en güçlü biyobelirteçlerdir.

A. Antisentetaz Sendromu İlişkili Antikorlar

Bu grup, en sık görülen miyozit antikorlarını içerir.

- Anti-Jo-1:** En yaygın olanıdır. "Antisentetaz Sendromu"nun klasik triadı ile ilişkilidir: Miyozit, İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH) ve Artrit. Ayrıca "Mekaniker eli" (parmak kenarlarında çatlaklar) görünümü tipiktir.
- Diğerleri (Anti-PL-7, Anti-PL-12, Anti-EJ, Anti-OJ):** Anti-Jo-1'e göre kas tutulumu daha hafiftir ancak **akciğer tutulumu (İAH)** daha şiddetli ve agresif olabilir. Bu hastalarda bazen kas güçsüzlüğü hiç görülmeyebilir.

B. Dermatomiyozit (DM) Spesifik Antikorlar

Deri bulgularının ön planda olduğu gruptur. Özellikle vücudun güneşe maruz kalan kısımlarında ciltte döküntüye neden olabilir. Döküntü olan dermatom alanları renk değiştirerek şişebilir. Göz kapakları ve göz çevresi, göğüs ve omuzların ön kısmı (**v işaretli döküntüsü**), boyun ve omuzların arkası (**şal belirtisi döküntü**), kafa derisi bölgesinde renk değiştirme, şişme gibi deri belirtileri olarak ortaya çıkabilir.

- Anti-Mi-2:** Klasik dermatomiyozi ile ilişkilidir (Gottron papülleri, heliotrop döküntü). Genellikle tedaviye iyi yanıt verir, malignite riski düşüktür ve prognozu iyidir.
- Anti-MDA5: Klinik olarak en kritik antikordur.** Genellikle kas güçsüzlüğü çok azdır veya yoktur (Amiyopatik DM). Ancak, **Hızla İlerleyen İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RP-ILD)** ile çok güçlü ilişkisi vardır. Yüksek mortalite riski taşır. Deride ülserler ve palmar papüller görülebilir.
- Anti-TIF1-γ (Gamma):** Özellikle 40 yaş üstü erişkinlerde **kanser ilişkili miyozit** için en güçlü belirteçtir. Bu antikor pozitifse hasta mutlaka kapsamlı bir kanser taramasından geçirilmelidir.
- Anti-NXP2:** Juvenil (çocukluk çağı) dermatomiyozitte sık görülür ve kalsinosis (deri altı kireçlenmeleri) ile ilişkilidir. Erişkinlerde ise malignite riski taşıyabilir.
- Anti-SAE:** Şiddetli deri döküntüleri ile başlar, kas tutulumu sonradan gelişebilir.

C. İmmün Aracılı Nekrotizan Miyopati (IMNM) Antikorları

Bu grupta inflamasyondan ziyade, kas lifi nekrozu (ölümü) ön plandadır. Çok şiddetli kas güçsüzlüğü görülür.

- Anti-SRP:** Çok şiddetli, hızlı ilerleyen kas güçsüzlüğü ve kardiyak (kalp) tutulum riski ile ilişkilidir. Tedaviye dirençli olabilir.
- Anti-HMGCR:** Genellikle **statin (kolesterol ilacı)** kullanımı öyküsü olan hastalarda görülür. Statin kesilse bile hastalık devam eder, immüsupresif tedavi gerekir.

2. Tanı Yöntemleri ve Algoritma

Miyozit tanısı tek bir test ile konulamaz; klinik, laboratuvar, görüntüleme ve patolojinin birleştirilmesi gerekir.

- Laboratuvar İncelemeleri

- Kas Enzimleri:** CK (Kreatin Kinaz), AST, ALT, LDH ve Aldolaz düzeyleri genellikle yüksektir. Ancak, Anti-MDA5 gibi amiyopatik formlarda veya ileri evre atrofide enzimler normal olabilir.
- Otoantikör Panelleri:** Günümüzde "Miyozit Blot" panelleri ile yukarıda sayılan antikörlerin birçoğu aynı anda taranabilmektedir.

- Elektromiyografi (EMG)

İğne EMG'si, miyopatik değişiklikleri (kısa süreli, düşük amplitüdlü polifazik motor ünite potansiyelleri) ve membran iritabilitesini (fibrilasyon potansiyelleri) göstererek tanıyı destekler ve nöropatik nedenleri dışlar.

- Radyolojik Görüntüleme (MR)

Manyetik Rezonans (MR), invaziv olmayan en önemli tanı aracıdır.

- T2/STIR sekansları:** Kasta aktif inflamasyonu (ödem) gösterir. Biyopsi yapılacak en uygun, aktif kası seçmek için kullanılır.
- T1 sekansları:** Kronik hasarı ve yağlı dejenerasyonu gösterir.

- Kas Biyopsisi (Altın Standart)

Kesin tanı ve alt tipin belirlenmesi için çoğu zaman gereklidir.

- Dermatomiyozit:** Perifasiküler atrofi (kas demetinin çevresindeki liflerde küçülme) patognomoniktir.
- Polimiyozit:** Endomisyal inflamasyon ve CD8+ T hücresi invazyonu görülür.
- Nekrotizan Miyopati:** İnflamasyon hücresi azdır, yaygın kas lifi nekrozu ve rejenerasyonu görülür.
- İnklüzyon Cisimcikli Miyozit (IBM):** "Rimmed vacuoles" (kenarlı vakuoller) görülmesi tipiktir. Genellikle 50 yaş üstü erkeklerde ve tedaviye dirençli vakalarda düşünülmelidir.

Antikor	İlişkili Klinik Fenotip	Önemli Riskler
Anti-Jo-1	Antisentetaz Sendromu	Artrit, İAH, Mekanikçi Eli
Anti-Mi-2	Klasik Dermatomyozit	İyi Prognoz, Düşük Kanser Riski
Anti-MDA5	Amiyopatik Dermatomyozit	Hızla İlerleyen Akciğer Hastalığı (Yüksek Mortalite)
Anti-TIF1-γ	Dermatomyozit	Yüksek Malignite (Kanser) Riski
Anti-NXP2	Jüvenil/Erişkin DM	Kalsinosis, Erişkinde Malignite
Anti-HMGCR	Nekrotizan Miyopati	Statin kullanımı öyküsü, Şiddetli güçsüzlük
Anti-SRP	Nekrotizan Miyopati	Çok şiddetli güçsüzlük, Kalp tutulumu

3. Antikorların tedavi ve prognoz üzerindeki belirleyici etkileri

Miyozit tanı ve yönetimi, sadece kas gücünün değerlendirilmesinden ibaret değildir. **Miyozit spesifik antikorlar**, hastalığın "parmak izi" gibidir. Bir hastada saptanan antikor; o hastanın akciğerlerinin risk altında olup olmadığını (Anti-MDA5), altta yatan gizli bir kanser olup olmadığını (Anti-TIF1- γ) veya statin kullanımının bu tabloya yol açıp açmadığını (Anti-HMGCR) klinisyene söyler. Bu nedenle, şüpheli vakalarda geniş kapsamlı miyozit antikor panelleri ve gerektiğinde MR eşliğinde kas biyopsisi, modern tıbbın vazgeçilmez standartlarıdır. Miyozit spesifik antikorlar modern romatolojide karar verici mekanizmadır. Bir hastanın sadece "Dermatomiyozit" olduğunu bilmek yetmez; "Anti-MDA5 pozitif Dermatomiyozit" olduğunu bilmek, hekimin "bekle-gör" politikasını terk edip "acil ve agresif tedavi" moduna geçmesini sağlar. Bu da hastanın hayatını kurtarır.

Miyozit spesifik antikorlar (MSA), günümüzde sadece tanı koyduran "etiketler" değil, aynı zamanda hastalığın nasıl seyredeceğini (prognoz) ve hangi ilaçların seçilmesi gerektiğini (tedavi yönetimi) belirleyen en kritik yol haritalarıdır. Eskiden tüm miyozit hastalarına standart olarak kortizon (steroid) başlanırken, bugün bu antikorlar sayesinde "Kişiselleştirilmiş Tıp" uygulanabilmektedir.

1. Prognozu (Hastalığın Gidişatını) Tayin Etme Yetenekleri

Hangi antikorum pozitif olduğu, hastanın hayatta kalma oranından, hastalığın kronikleşme riskine kadar pek çok şeyi öngörür:

- Yüksek Mortalite (Ölüm) Riski:** Anti-MDA5 pozitifliği en tehlikeli senaryolardan biridir. Bu hastalarda kas güçsüzlüğü hafif olsa bile, akciğerlerde Hızla İlerleyen İnterstisyel Akciğer Hastalığı (RP-ILD) gelişme riski çok yüksektir. Tanı anında bu antikor görülürse, prognozun kötü olabileceği öngörülerek hasta çok yakın takibe (genellikle hastaneye yatırılarak) alınır.
- Kanser (Malignite) Riski:** Anti-TIF1- γ (Gamma) ve Anti-NXP2 pozitifliği, altta yatan gizli bir kanseri işaret eder. Bu antikorlar saptandığında, kas hastalığının prognozu doğrudan kanserin evresine ve tedavisine bağlıdır. Kanser tedavi edilirse miyozit de genellikle düzelir.
- İyi Prognoz:** Anti-Mi-2 pozitif hastalar şanslı gruptur. Genellikle klasik dermatomiyozit bulguları vardır, tedaviye çok iyi yanıt verirler ve malignite riskleri düşüktür.
- Kalıcı Hasar/Direnç Riski:** Anti-SRP ve Anti-HMGCR (Nekrotizan Miyopatiler), çok şiddetli kas yıkımı yapar. Tedavi gecikirse kalıcı kas erimesi (atrofi) ve güç kaybı riski yüksektir.

2. Tedaviyi Yönetme ve İlaç Seçimi Becerisi

Klinisyenler artık ilacı antikora göre seçmektedir ("Treat to Target" yaklaşımı) sergilemektedir.

a) Anti-MDA5 Pozitifliği: "Vakit Kaybetme, Saldır"

Strateji: Bu antikoru taşıyan hastalarda klasik "önce kortizon deneyelim, olmazsa başka ilaca geçeriz" yaklaşımı yapılmaz.

Tedavi: Tanı konur konmaz üçlü kombinasyon (Yüksek doz Steroid + Siklofosfamid + Kalsinörin İnhibitörü veya JAK İnhibitörleri) başlanması hayati önem taşır. Özellikle Tofacitinib gibi JAK inhibitörlerinin bu grupta hayat kurtarıcı olduğu kanıtlanmıştır.

b) Anti-Jo-1 ve Antisentetazlar: "Akciğeri Korumak"

Strateji: Kaslar iyileşse bile akciğer sertleşmesi (fibrozis) devam edebilir.

Tedavi: Akciğer tutulumunu önlemek veya durdurmak için Rituximab (B hücresi tüketen ajan) veya Mikofenolat Mofetil gibi ajanlar tedavinin erken döneminde tercih edilir.

c) İmmün Aracılı Nekrotizan Miyopati (Anti-SRP/ Anti-HMGCR)

Strateji: Klasik steroid tedavisine yanıt genellikle yetersizdir.

Tedavi: IVIG (İntravenöz İmmünglobulin) tedavisi bu grupta çok etkilidir ve erken dönemde başlanmalıdır. Ayrıca statin kullanımına bağlı Anti-HMGCR gelişmişse, statin derhal kesilmelidir.

d). Kanser İlişkili Miyozit (Anti-TIF1- γ)

Strateji: Bağışıklık baskılayıcı ilaçlardan ziyade kanser tedavisine odaklanılır.

Tedavi: Tümörün cerrahi olarak çıkarılması veya kemoterapi, miyozit bulgularını da

geriletir. Gereksiz yere ağır immünsupresif vermek yerine kanser taranır.

Antikor Tipi	Beklenen Prognoz	Tedavi Yaklaşımındaki Farklılık
Anti-Mi-2	İyi, tam düzelme şansı yüksek.	Klasik Steroid tedavisine genelde yeterli yanıt verir.
Anti-MDA5	Riskli (Akciğer krizleri).	Agresif Başlangıç: JAK İnhibitörleri (Tofacitinib)? + Siklofosfamid erken eklenir.
Anti-Jo-1	Kronikleşebilir (Akciğer)	Akciğer için Rituximab ön planda düşünülür.
Anti-SRP	Şiddetli kas güçsüzlüğü.	Steroid yetersiz kalır, IVIG eklenmesi öncelenebilir.
Anti-TIF1-γ	Kanser seyrine bağlı.	Öncelik Kanser Taraması ve kanser tedavisidir.

4. Kaynaklar:

1. Dermatomyositis: Practical Guidance and Unmet Needs. Cassard L, Seraly N, Riegert M, Patel A, Fernandez AP. Immunotargets Ther. 2024 Mar 6;13:151-172. doi: 10.2147/ITT.S381472.

2. Advances in the classification and management of idiopathic inflammatory myopathies. Raaphorst J, van der Kooi AJ, Mecoli CA, Weihl CC, Tas SW, Schmidt J, de Visser M. Lancet Neurol. 2025 Sep;24(9):776-788. doi: 10.1016/S1474-4422(25)00233-9.

3. Pathogenic mechanisms of disease in idiopathic inflammatory myopathies: autoantibodies as clues. Wu Y, Luo J, Duan L. Front Immunol. 2024 Aug 30;15:1439807. doi: 10.3389/fimmu.2024.1439807. eCollection 2024.

4. Myositis-specific and myositis-associated autoantibodies: their clinical characteristics and potential pathogenic roles. Ogawa-Momohara M, Muro Y. Immunol Med. 2025 Jun;48(2):104-116. doi: 10.1080/25785826.2024.2413604.

5. Pathological autoantibody internalisation in myositis. Pinal-Fernandez I, Muñoz-Braceras S, Casal-Dominguez M, Pak K, Torres-Ruiz J, Musai J, Dell'Orso S, Naz F, Islam S, Gutierrez-Cruz G, Cano MD, Matas-Garcia A, Padrosa J, Tobias-Baraja E, Garrabou G, Aldecoa I, Espinosa G, Simeon-Aznar CP, Guillen-Del-Castillo A, Gil-Vila A, Trallero-Araguás E, Christopher-Stine L, Lloyd TE, Liewluck T, Naddaf E, Stenzel W, Greenberg SA, Grau JM, Selva-O'Callaghan A, Milisenda JC, Mammen AL. Ann Rheum Dis. 2024 Oct 21;83(11):1549-1560. doi: 10.1136/ard-2024-225773.

**SİSTEM QIRMIZIQURD EŞƏNƏYİ (SLE) - MAKROFAQ AKTİVASİYA
SİNDROMU: KLİNİK MÜŞAHİDƏ**

Şəhla Hədiyeva

phd.shahla.hadieva@gmail.com

ATU, III Daxili Xəstəliklər Kafedrası

İnci Clinic

GİRİŞ:

Sistem qırmızıqurd eşənəyi (SLE) - naməlum etiologiyalı, hüceyrə nüvəsinə qarşı autoantitellərin kontrolsuz hiperproduksiyası ilə xarakterizə olunan autoimmun xəstəlikdir. Kontrol altına alınmayan xəstəlik aktivliyi ağırlaşmalara, ağırlaşmalar isə həyatı təhlükəli vəziyyətə gətirib çıxarır. Patogenezinə əsas rol immun toleransın pozulması, antinüvə (ANA) və digər autoantikorların formalaşması, eləcə də komplement sisteminin aktivləşməsi nəticəsində toxuma və orqanlarda immun-kompleks mənşəli iltihabi zədələnmələrin yaranmasıdır. Hematoloji dəyişikliklər SLE zamanı ən çox rast gələn ciddi ağırlaşmalardır.

Makrofaq aktivasiya sindromu (MAS) - immun sisteminin çox güclü və nəzarətsiz aktivləşməsi nəticəsində yaranan, həyatı təhlükəli bir vəziyyətdir. Bu sindrom bir sıra (infeksion, onkoloji, revmatik, idiopatik) patoloji vəziyyətlərin fonunda inkişaf edən hiperinflamator vəziyyətdir. MAS - revmatologiyada yüksək ölüm riski daşıyan təcili təxirəsalınmaz haldır. Aparılan epidemioloji və statistik araşdırmalar nəticəsində MAS ən çox Still xəstəliyi, YİA, sonra SLE və sistemik vaskulitlər zamanı yaranır.

Klinik hal: 16 yaşında kişi xəstə, revmatoloji poliklinikaya çox yüksək qızdırma, oynaqlarda yayılmış ağrı, xırda oynaqlarda poliartrit, dəridə müxtəlif dəyişikliklərlə müraciyyət edir. Xəstənin anamnezinə baxdıqda ilk həkimə müraciyyət, bir-neçə ay əvvəl həkim-infeksiionistə getməklə başlamışdır. O zaman şikayyələri:3 həftədən çox davam edən qızdırma, mialqiya, artralqiya, halsızlıq, yorğunluq (anamnezində 1 ay əvvəl KRX). Laborator müayinələrin nəticəsi: anti-HCV – neqativ, anti-HBV – neqativ, EBV İgM – neqativ, EBV İgG – zəif pozitiv, CMV İgG -zəif pozitiv, CMV İgM - neqativ, anti-HİV test – neqativ, COVID19 testi – neqativ. Hemoqram: - WBC - 11.54/ul, RBC – 3.5 /ul, HGB – 9.6 g/dl, PLT – 168.000 k/ul, ESR– 48 mm/s, CRP – 34.8 mg/l; AST - ↑ ; ALT -↑, kreatinin –N. KT (toracal) - ağciyər parenximasında buzlu şüşə görüntüsü. Xəstəyə rekurent infeksiyaya qarşı müalicə başlanılmış (antibakterial, iltihabəlehinə). Xəstənin vəziyyəti nisbətən yaxşılaşır, lakin 3 həftə sonra yenidən ağırlaşaraq həkimə müraciyyət edir. Xəstənin bu dəfə ki, şikayyətləri 38-39 davam edən qızdırma , getdikçə artan halsızlıq, yorğunluq, diş dibi əti qanaması, bədənin müxtəlif hissələrində petexiyalar, artralgiya, mialgiya, sol diz oynaqında artrit. Laborator testlər: Hemoqram: WBC - 2.54/ul, RBC – 3.0 /ul, HGB – 8.6 g/dl, PLT – 38.000 k/ul, ESR– 56 mm/s. CRP – 38.8 mg/l, D-dimer –1000 , protrombin zamanı – 10.1(↓), protrombin indeksi – 135.1 (↑), İNR – 0,81(N). APTZ -22,1 (↓). Vit B12- (N), Fə1 tur (N), Ferretin-800 ng/ml, ALT – 64 u/l, AST -54u/l. USM: hepatomeqaliya, splenomeqaliya. Klinik və laborator dəyişiklikləri nəzərə alaraq xəstə hematologi poliklinikaya göndərilir. Düşünülmüş diaqnozlar: İTP?, mielodisplastik neoplaziyalar?, KML?. Xəstədən sümük iliyi biopsiyası götürüldü. Nəticə: götürülmüş material mielodisplastik anemiyalar diaqnozu üçün yetərli sayılmamışdır. Təkrar müayinə istənilmiş, eyni zamanda immun sistemin idiopatik pozulması sindromlarını dəyərləndirilməsi istənilmiş. Bu zaman çərçivəsində xəstənin vəziyyəti getdikcə ağırlaşmışdır. Qızdırma- 39-40 C dərəcələrdə, yayılmış mialgiya, hər iki mil-bilək, hər iki əlin PİF, MKF, hər iki diz oynaqında artrit, ağırlı oral aftlar, iştahsızlıq, bədən çəkisinin azalması, depressiya, halsızlıq və s. Bu klinik şikayyətlər üzərindən xəstəyə revmatoloqun konsultasiyası məsləhət görüldü. Xəstəni revmatoloji poliklinikada müayinə etdikdən sonra, yenidən ümumi və spessifik analizlər istənildi. Hemoqramm: WBC - 1.5/ul, Neut – 0.84/ul, RBC – 3.6/ul, HGB – 8.0 g/dl, PLT – 28.000 k/ul, ESR– 80 mm/s, Biokimiya: CRP – 68.8 mg/l, LDH – 270 u/l, ALT – 184 u/l, AST -123 u/l, RF – 9.9 iu/ml (N), PCT – 0.29 nq/ml, İgA – 3.42 g/l (N), İmmunoloji: C3 – 18 mq/dl (↓), C4 – 3 mq/dl (↓), ANA İFR – 1:640 (pozitiv), antidsDNT İFR-1:80 (pozitiv), ENA geniş profil: antiPmScl – (++) pozitiv, antiCENP

A-(+++)
pozitiv, anti-RNP A (++)
pozitiv, anti-RNP 68 (+)
pozitiv, antiSmD (+)
pozitiv, anti-Histon (+++)
pozitiv, anti-Nukleosam (++)
pozitiv. Ferretin (↑) – 2000
ng/ml, Fibrinogen- (↓)
<2.6g/L, D-dimer – 2600 (↑).

Xəstəyə SLE, makrofaq aktivasiya sindromu diaqnozu təsdiqləndi. Xəstəyə revmatoloji müalicə başlanıldı. 3 gün ərzində - metilprednizalonla Puls terapiya – müvafiq doz. Sonra 1mq/kq çəkiyə/uyğun metilprednizalon peros davam etdirildi. Basız müalicə olaraq – CellCept – 2000 mq/günlük, hydrochloroquine -200 mq/gün, Simptomatik müalicə. Bu müalicə nəticəsində, qısa müddət sonrası, xəstənin klinik simptomlarında yaxşılaşma müşahidə edildi. İki həftə sonra laborator analizlərin nəticəsi: : WBC - 14.04/ul, Neut – 9.79/ul, RBC – 3.8/ul, HGB – 8.9 g/dl, PLT – 240.000 k/ul, ESR– 9 mm/s. Biokimiya: CRP – 1.32 mg/l, LDH – 212 u/l, ALT – 87.3 u/l, AST -39.3 u/l. Xəstənin müalicəsi davam edir, hal-hazırda müalicənin 3 ayındadır, vəziyyət stabildir.

Açar sözlər: Sistem qırmızıqurd eşənəyi, makrofaq aktivasiya sindromu, ferretin, autoantitellər

AUTOİMMÜN HEPATİT

Uzm. Dr. Kənan Nuriyev

Qastroenteroloq-Hepatoloq

EGE Hospital

kanannuriyev@gmail.com

Autoimmün hepatit (AIH) etiologiyası tam müəyyən edilməmiş, hər yaş, cins və etnik qrupda rast gəlinə bilən xroniki, immun vasitəçili qaraciyər xəstəliyidir. Xəstəliyin klinik spektri asemptomatik hallardan tutmuş ciddi hepatosit nekrozu ilə müşayiət olunan kəskin qaraciyər çatışmazlığına qədər dəyişir.

AIH genetik meylli fərdlərdə müəyyən tətikləyici faktorların (məsələn, virus infeksiyaları) təsiri ilə qaraciyər otoantigenlərinə qarşı T-hüceyrə vasitəli autoimmün reaksiyanın yaranması, immun tənzimləmə mexanizmlərinin pozulması və hepatosit otoantigenlərinə qarşı toleransın itirilməsi nəticəsində inkişaf edir.

Dünya üzrə AIH-nin illik insidansı və prevalansı hər 100.000 nəfər üçün müvafiq olaraq 1,37 və 17,44 təşkil edir. Xəstəlik Asiya ilə müqayisədə Avropa və Amerika əhalisində daha çox rast gəlinir. Bir çox ölkələrdə AIH insidansında artım müşahidə edilir. Məsələn, Böyük Britaniyada 1997–2015-ci illər arasında insidans 1,27-dən 2,56-ya yüksəlmiş, Yeni Zelandiyada isə 2008–2010-cu illərlə müqayisədə 2014-cü ildə 1,37-dən 2,39-a qədər artmışdır. AIH hər iki cinsdə görülür, lakin qadınlarda kişilərə nisbətən təxminən üç dəfə daha çox rast gəlinir.

Klinik olaraq xəstələr asemptomatik ola bildiyi kimi, yorğunluq, halsızlıq və artralgiya kimi qeyri-spesifik şikayətlərlə, eləcə də kəskin qaraciyər çatışmazlığı ilə müraciət edə bilirlər. AIH xəstələri və onların birinci dərəcəli qohumlarında ekstrahepatik autoimmün xəstəliklərin inkişaf riski artır. Danimarkada aparılmış 2479 AIH xəstəsini əhatə edən böyük milli kohort araşdırmasına görə, xəstələrin təxminən 20%-də diaqnoz zamanı, əlavə 13%-də isə ilk 5 il ərzində yeni və ya əlavə autoimmün xəstəlik ortaya çıxmışdır. Ən çox rast gəlinən ekstrahepatik xəstəliklər qalxanabənzər vəzin autoimmün pozğunluqları (8–18%), dəri autoimmün xəstəlikləri (təqribən 8%) və iltihabi bağırsaq xəstəlikləri (4–22%) olmuşdur.

Tarixən, otoantikor profillərinə əsasən AIH-in üç alt tipi təklif edilmişdir. Tip 1 AIH-də ANA və ASMA, tip 2 AIH-də isə anti-LKM1 və anti-LC1 anticisimləri aşkarlanır. Daha sonralar anti-SLA/LP anticisimlərinin aşkar olunması ilə “tip 3” AIH təklif edilmişdir. Lakin müasir klinik tədqiqatlar göstərir ki, bu təsnifatın yetkin xəstələrdə klinik faydası yoxdur və təlimatlarda tövsiyə edilmir.

Histologiya AIH diaqnozunda əsas vasitələrdən biridir. Tipik histoloji xüsusiyyətlərə interfeys hepatiti (diaqnoz üçün tələb olunur), limfositik/limfoplazmositik infiltrasiya (66%), sentrilobulyar nekroz (29%), rozet formalaşması (33%) və emperipolez (65%) daxildir. Emperipolez faqositozdan fərqli olaraq, bir hüceyrənin başqa, daha böyük bir hüceyrənin içinə canlı şəkildə miqrasiyasıdır.

Autoimmün hepatit diaqnozu 1999-cu ildə yenilənmiş və 2008-ci ildə sadələşdirilmiş qiymətləndirmə sistemlərinə əsasən qoyulur. Klinik praktikada ən çox tətbiq olunan “sadələşdirilmiş AIH skorlaması”dır və onun diaqnostik dəqiqliyi təxminən 92% təşkil edir.

AIH-də adətən serum transaminazalarının yüksəlməsi müşahidə olunur. Transaminaza yüksəlməsinə xolestatik fermentlərin artımı da qoşularsa, AIH/primer biliyar xolangit (PBC) və ya AIH/primer sklerozan xolangit (PSC) variantları nəzərə alınmalıdır. Bu hallarda maqnit rezonans xolangioqrafiya (MRCP) və PBC-yə spesifik otoantikorların (anti-mitoxondrial anticisim – AMA) qiymətləndirilməsi tövsiyə olunur.

Əvvəlki tədqiqatlar müalicə olunmamış AIH-nin 30–72 aylıq təqibdə təxminən 55% letallıqla seyr etdiyini göstərmişdir. AIH-nin birinci sıra induksiya müalicəsi prednizolonun tək və ya azatioprinlə kombinasiyasıdır. Prednizolon adətən 0,5–1 mg/kg/gün dozasında başlanır.

Azatioprin əvvəlcə 50 mg/gün, daha sonra tolerantlığa uyğun olaraq təqribən 1,5–2 mg/kg/gün dozaya qədər artırılır. Son illərdə mikofenolat mofetil (MMF) də birinci sıra alternativ kimi istifadə oluna bilər, lakin preparatın teratogen olduğunu nəzərə almaq vacibdir.

Autoimmün hepatit xəstələrinin böyük əksəriyyəti uzunmüddətli və çox vaxt ömürboyu davam edən immunosupressiv müalicəyə ehtiyac duyurlar.

Referanslar:

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2025 Aug;83(2):453-501. doi: 10.1016/j.jhep.2025.03.017. Epub 2025 May 10. PMID: 40348684.
2. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, Lohse AW, Montano-Loza AJ. Autoimmune hepatitis. Nat Rev Dis Primers. 2018 Apr 12;4:18017. doi: 10.1038/nrdp.2018.17. PMID: 29644994.
3. Reau NS, Lammert CS, Weinberg EM. Autoimmune hepatitis: Current and future therapies. Hepatol Commun. 2024 Jun 5;8(6):e0458. doi: 10.1097/HC9.0000000000000458. PMID: 38836863; PMCID: PMC11155538.
4. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, Vierling JM, Alsawas M, Murad MH, Czaja AJ. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2020 Aug;72(2):671-722. doi: 10.1002/hep.31065. Epub 2020 May 12. PMID: 31863477.

ÇÖLYAK XƏSTƏLİYİNDƏ SEROLOJİ MARKERLƏRİN DÜZGÜN İSTİFADƏSİ VƏ KLİNİK QƏRARLARA TƏSİRİ

Dr. Zəka Abbasov
Qatroenteroloq və Hepatoloq
Baku Medikal Plaza mərkəz
dr.zeka11@gmail.com

GİRİŞ:

Çölyak xəstəliyi (ÇX) glutenə bağlı, HLA-DQ2/DQ8 ilə əlaqəli autoimmun enteropatiyadır və diaqnostik prosesdə seroloji markerlər həm skrining, həm də invaziv müayinələrə (endoskopiya/biopsiya) yön verən mərkəzi alət kimi çıxış edir. Avropa Çölyak Xəstəliyi Cəmiyyəti (ESsCD) tərəfindən yenilənmiş 2025 diaqnostik rəhbər sənədi seroloji testlərin seçimi, şərhı və klinik qərar alqoritmlərində əhəmiyyətli dəqiqləşdirmələr təqdim edir. Bu sənədə görə, böyükklərdə glutenlə qidalanma fonunda aparılan **IgA anti-toxuma transqlutaminaza (anti-TG2 IgA)** testi, **ümumi IgA** səviyyəsinin eyni zamanda ölçülməsi ilə birlikdə birinci sıra seroloji yanaşmanın əsasını təşkil etməlidir. İmmun sistemi normal olan pasiyentlərdə çoxsaylı seroloji test kombinasiyalarının (anti-TG2 + EMA, DGP və s.) rutin istifadəsinin diaqnostik qazancının məhdud, xərc və mürəkkəbliyin isə artmış olduğu vurğulanır.

IgA anti-endomisyum (EMA-IgA) testləri çox yüksək spesifikliyinə baxmayaraq, işçi asılılığı, standartlaşdırmanın çətinliyi və məhdud əlçatanlığı səbəbilə böyükklərdə skrining məqsədi ilə rutin istifadə üçün tövsiyə olunmur; lakin xüsusilə yanaşı autoimmun və ya xronik qaraciyər xəstəliyi olan, seroloji–histoloji uyğunluğu şübhəli olan “gri zona” pasiyentlərdə endoskopiya əvvəl **seçici, təsdiqləyici test** kimi istifadə oluna bilər. Deamidə olunmuş gliadin peptidinə qarşı antikorlar (DGP-IgA/IgG) yüksək həssaslıq və spesifiklik göstərə bilsə də, anti-TG2-dən daha erkən serokonversiya etdiyi halların az olması, həmçinin izolə DGP pozitivliyinin aşağı pozitiv prediktiv dəyəri və yalancı pozitivlik riskinin yüksəkliyi səbəbi ilə, xüsusən aşağı riskli populyasiyada **tək başına diaqnoz əsası kimi** interpretasiya edilməməlidir.

Ümumi IgA səviyyəsinin <7 mg/dL olması ilə tərif edilən selektiv IgA çatışmazlığı ÇX xəstələrinin təxminən 2–3%-də müşahidə edilir və IgA əsaslı testlərdə yalancı mənfi nəticələrə səbəb ola bilər. Bu səbəbdən total IgA ölçülməsi seroloji skriningin ayrılmaz hissəsi kimi qəbul edilir; IgA çatışmazlığı aşkar edildikdə isə diaqnostik strategiya **IgG əsaslı testlərə** (anti-TG2 IgG, anti-DGP IgG) yönəldilməlidir.

Rəhbər sənədin ən diqqətəlayiq yeniliklərindən biri, seçilmiş böyükklərdə **biopsiyasız diaqnoz** imkanındır. Anti-TG2 IgA səviyyəsi ≥ 10 dəfə yuxarı normal həddi ($\geq 10 \times$ ULN) keçən, 45 yaşdan kiçik, tipik simptomatik və yüksək pre-test ehtimalına malik pasiyentlərdə, eyni yüksək titrin ikinci müstəqil qan nümunəsində təsdiqlənməsi şərti ilə, duodenal biopsiya aparılmadan çölyak xəstəliyi diaqnozunun qoyula biləcəyi bildirilir. Əksinə, aşağı və orta titr pozitivliyində spesifikliyin azalması səbəbi ilə endoskopik biopsiya zərurəti davam edir; asemptomatik və aşağı riskli fərdlərdə isə seroloji dəyərlərin təkrarlanması və klinik izləmə tövsiyə olunur.

Nəticə etibarilə, ESsCD 2025 rəhbər sənədi IgA anti-TG2 testini tək başına birinci sıra seroloji marker kimi mərkəzləşdirir, EMA və DGP testlərinin rolunu isə daha selektiv, kontekstə həssas çərçivədə yenidən müəyyənləşdirir. Total IgA ölçülməsinin rutinizasiyası, IgG əsaslı testlərin düzgün şərhı, seronegativ və “gri zona” halları üçün alqoritmik yanaşmalar və yüksək titr anti-TG2 dəyərlərinə əsaslanan biopsiyasız diaqnoz seçimi seroloji markerlərin klinik qərarvermə prosesinə təsirini fundamental şəkildə dəyişir. Bu balanslaşdırılmış, yüksək sübut səviyyəsinə əsaslanan yanaşma həm lazımsız endoskopiya və biopsiyaların azaldılmasına, həm də serologiyaya həddindən artıq güvənmənin yarada biləcəyi diaqnostik boşluqların qarşısının alınmasına xidmət edir.

Açar sözlər:

Çölyak xəstəliyi; seroloji markerlər; anti-TG2; EMA; DGP; ESsCD 2025; diaqnostik alqoritm

Ədəbiyyat:

1. Al-Toma A, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease 2025 updated guidelines on the diagnosis of coeliac disease. UEG J. 2025;xx(x):xx–xx.
2. Vermeersch P, et al. Diagnostic performance of IgG anti–deamidated gliadin peptide antibody assays is comparable to IgA anti-tTG in celiac disease. Clin Chim Acta. 2010;411(13–14):931–935.
3. Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24(1):47–54.
4. McGowan KE, et al. Celiac disease and IgA deficiency: complications of serological testing approaches. Clin Chem. 2008;54(7):1203–1209.
5. Shiha G, et al. Accuracy of IgA-tTG $\geq 10 \times$ ULN for the diagnosis of coeliac disease in adults: a systematic review and meta-analysis.

IGG4-ƏLAQƏLİ PANKREATOBİLYAR XƏSTƏLİKLƏR VƏ AUTOİMMUN PANKREATİT DİAQNOSTİKASI

Prof. Dr. Çetin Karaca

Gastroenteroloji Uzmanı

cetinkaraca@yahoo.com

www.cetinkaraca.com

IgG4-İlişkili Hastalık ve Otoimmün Pankreatit: Güncel Yaklaşım

IgG4-iliskili hastalik (IgG4-RD), immün sistemin aracılık ettiği, fibroinflamatuvar özelliklere sahip, çok sayıda organı etkileyebilen bir klinik sendromdur. Bugün IgG4-RD'nin tanımı yalnızca serum IgG4 yüksekliğiyle yapılmamakta; yerine histopatoloji, radyoloji, immünolojik biyobelirteçler ve klinik bulguların bir araya getirildiği kapsamlı bir yaklaşım kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, IgG4-RD'nin immünopatogenezi, tanısıl kriterlerini ve tedavi protokollerini önemli ölçüde geliştirmiştir. Bu modern yaklaşım, özellikle pankreas tutulumunun görüldüğü **Tip 1 Otoimmün Pankreatit (AIP)** için geçerlidir.

Patogenezi: IgG4-RD'nin patogenezi, eskiden düşünüldüğü gibi yalnızca Th2 yanıtı ile açıklanamamaktadır. Güncel araştırmalara göre hastalığın merkezinde T follicular helper (Tfh2) hücreleri, regülatör T hücreleri, CD4+ sitotoksik T hücreleri ve plazmablastlar bulunmaktadır. Bu hücreler arasındaki ilişki, fibroinflamatuvar yıkımın temel mekanizmasını oluşturur. Özellikle CD4+ SLAMF7+ sitotoksik T hücrelerinin, fibroblastları aktive eden ve TGF-β üretimini artıran ana hücresel komponent olduğu gösterilmiştir. Bu hücrelerin aktivasyonu, storiform fibrozis ve organ büyümesiyle sonuçlanan inflamatuvar süreci başlatır.

Plazmablastlar, güncel literatürde en değerli biyolojik aktivite belirteci olarak kabul edilmektedir. Hastalık aktivitesi plazmablast düzeyleriyle güçlü ilişki göstermekte, hatta bazı çalışmalarda plazmablastların serum IgG4 düzeyinden daha güvenilir olduğu belirtilmektedir. Sitokin düzeylerinde IL-4, IL-10, IL-13 ve TGF-β artışı IgG4 sınıf geçişini tetikler. Bununla birlikte, artık IgG4 molekülünün kendisinin patojenik olmadığı, daha çok immün disfonksiyonun bir sonucu olarak yükseldiği kabul edilmektedir. Bu nedenle modern literatürde IgG4, “hastalık sürücüsünden çok hastalık işaretçisi” olarak konumlandırılmaktadır.

Klinik Spektrum ve Organ Tutulumları: IgG4-RD'nin en belirgin özelliği, çok organlı tutulum göstermesi ve tutulum şeklinin organlara göre oldukça farklılaşmasıdır. Hastalık genellikle 50–70 yaş erkeklerde görülmekle birlikte, kadınlarda ve daha genç hastalarda bildirilen olgu sayısı giderek artmaktadır. Pankreas, safra yolları, tükürük ve lakrimal bezler, retroperitoneum, böbrek ve akciğerler en sık tutulan organlardır. Pankreas tutulumunda otoimmün pankreatit ön planda olurken, safra yollarında IgG4 ilişkili sklerozan kolanjit görülür ve kolanjiyokarsinomla karışabilir. Retroperitoneal fibrozis, üreter tutulumu ile böbrek fonksiyon kaybına sebep olabilir. Tükürük ve lakrimal bezlerde bez büyümesi Mikulicz hastalığını taklit eder. Böbrekte tipik olarak IgG4 ilişkili tubulointerstisyel nefrit görülür. Klinik bulgular genellikle sinsi başlangıçlıdır. Ateş, halsizlik ve hafif CRP/ESR yüksekliği görülebilir ancak birçok hastada inflamatuvar markerlar normal kalır.

Tanıda Güncel Yaklaşım: Güncel tanı yaklaşımı, 2020 Revised Comprehensive Diagnostic (RCD) Criteria ile şekillenmiştir. Eski kriterlerden farklı olarak, yeni sistem daha fazla organ-spesifik veri içerir ve serum IgG4'e bağımlılığı azaltır.

Seroloji

Serum IgG4 düzeyi hâlâ tanıda yardımcıdır ancak özgüllüğü düşüktür. 2023 ve 2024 çalışmalarında normal serum IgG4 düzeyine sahip **“IgG4-negative AIP”** olgularının %10–15 oranında olduğu gösterilmiş olup bu durum “klinik + görüntüleme + histoloji” üçlüsüne olan ihtiyacı artırmıştır.

Serum plazmablast seviyesi ve Tfh2/Treg hücre profili, deneysel çalışmalarla güçlü tanısal işaretçiler olarak gösterilmiştir.

Görüntüleme

BT ve MRI'da tipik özellikler:

- Diffüz büyümüş “sosis pankreas”
- Kapsüler “halo işareti”
- Homojen kontrastlanma
- Pankreatik kanalın uzun segmentli daralması ve minimal upstream genişleme

MRCP ve ERCP, safra yolu darlıklarını değerlendirmede önemlidir. PET-CT özellikle sistemik tutulum görülen hastalarda kullanılmakta olup aktif inflamasyon bölgelerinde belirgin FDG tutulumu görülür.

Histopatoloji

Güncel patoloji kriterleri üç temel bulguya odaklanır:

- Yoğun lenfoplazmositik infiltrasyon
- Storiform fibrozis
- Obliteratif flebit

Doku örneğinde IgG4+ hücre sayısı ve IgG4/IgG oranının yüksekliği tanıyı destekler ancak yeni çalışmalar, bazı AIP hastalarında IgG4 yoğunluğunun düşük olabileceğini göstermektedir.

Otoimmün Pankreatit (AIP): IgG4-RD'nin Prototip Formu

Otoimmün pankreatit iki tipe ayrılır. Tip 1 AIP, IgG4 ilişkili hastalığın pankreastaki tezahürüdür ve en sık görülen formdur. Tip 2 AIP ise IgG4 ile ilişkili değildir, daha genç yaş grubunda görülür ve ülseratif kolit ile sık birliktedir.

Pankreastaki inflamasyon çoğu zaman pankreas kanserini taklit eder. Bu nedenle AIP tanısı, gereksiz cerrahi girişimlerin önlenmesi açısından son derece önemlidir.

Klinik Özellikler

Tip 1 AIP'de en yaygın bulgu **obstrüktif sarılık** olup çoğu hasta sarılık nedeniyle başvurur. Ağrı genellikle hafiftir. Kilo kaybı, iştahsızlık ve yeni başlangıçlı diyabet gelişebilir.

Ekstrapankreatik bulgular:

- Safra yolu striktürleri
- Tükürük bezi büyümesi
- Retroperitoneal fibrozis
- Böbrek tutulumları
- Akciğer nodülleri

Son çalışmalar, Tip 1 AIP'de ekokrin pankreas yetmezliği ve metabolik bozuklukların beklenenden daha sık olduğunu göstermiştir.

Ayırıcı Tanı: Pankreas Kanseri ile Karışma Sorunu

Güncel literatür, AIP tanısının en kritik yönünün pankreas kanseriyle ayırıcı tanı olduğunu vurgular. AIP'de pankreatik kanal daralması uzun segmentlidir ve upstream dilatasyonu minimaldir; buna karşın kanserde kanal “abrupt cut-off” ile tamamen kesintiye uğrar. IgG4 düzeyleri her iki tabloda da yükselebileceği için tek başına belirleyici değildir.

Steroid tedavisine hızlı yanıt (2–3 hafta içinde radyolojik gerileme) AIP için çok güçlü bir tanı göstergesidir.

Tedavi: 2024–2025 Klinik Rehberlerine Göre

İlk Basamak Tedavi – Kortikosteroidler

Güncel öneriler:

- Prednizon 0.6 mg/kg/gün (genellikle 30–40 mg)
- 2–4 hafta indüksiyon
- Ardından 3–6 ay tapering

Steroid yanıtı, Tip 1 AIP için hem tanısal hem de terapötik öneme sahiptir.

İdame Tedavi (Relapsların Önlenmesi)

Relaps oranı %40–60 arasında bildirilmiştir. Yeni literatürde risk faktörleri:

- Safra yolu tutulumu
- Yüksek başlangıç IgG4 seviyesi
- Çoklu organ tutulumu

İdame tedavi seçenekleri:

- Azatioprin
- Mycophenolate mofetil
- 6-mercaptopurine
- Metotreksat

Biyolojik Tedaviler (Rituksimab)

2023–2025 verileri rituksimabın:

- hem indüksiyon
- hem de relaps önleme

amacıyla **yüksek etkinlikte** olduğunu göstermektedir.

Rituksimab, steroid bağımlı veya steroid kullanamayan hastalarda ilk tercihtir.

Uzun Dönem İzlem ve Komplikasyonlar

Güncel çalışmalar, AIP hastalarında:

- Ekokrin yetmezlik
- Tekrarlayan pankreatit
- Kronik pankreatik fibrozis
- Diyabet gelişimi riskinin yüksek olduğunu ortaya koymuştur.

İzlemde:

- Serum plazmablast düzeyleri
- IgG4 seviyeleri
- MRCP/BT kontrolleri
- Glukoz metabolizması
- Dışkı elastaz düzeyi takip edilir.

Sonuç

IgG4 ilişkili hastalık ve otoimmün pankreatit, modern immünoloji anlayışıyla yeniden tanımlanan, çok organlı, fibroinflamatuvar bir klinik spektrumdur. Tanı artık tek bir biyobelirtece değil; klinik, immunolojik, radyolojik ve histopatolojik bütünlüğe dayanmaktadır. Güncel tedavi stratejileri steroid indüksiyonu, immüsupresif idame tedavisi ve gerektiğinde rituksimab gibi biyolojik ajanları içerir. Erken tanı ve doğru yönetim hem gereksiz cerrahi girişimlerin önlenmesi hem de uzun süreli organ fonksiyonlarının korunması açısından kritik önem taşır

Referanslar:

1. Umehara H, et al. Revision of the 2020 Comprehensive Diagnostic Criteria for IgG4-Related Disease. *Modern Rheumatology*. 2021–2023.
2. Stone JH, et al. IgG4-Related Disease: Clinical Overview (Update 2024). *NEJM Journal Watch*.
3. Chari ST, et al. Autoimmune Pancreatitis – 2024 Update on Diagnosis and Management. *Gastroenterology*. 2024.
4. Hart PA, et al. IgG4-Negative Autoimmune Pancreatitis: A Distinct Clinical Entity. *Pancreas*. 2023.
5. Kamisawa T, et al. International Consensus Diagnostic Criteria for AIP – 2024 Revision. *Pancreatology*. 2024.

1. ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİTLERDE LABORATUVAR TESTLERİNİN KLİNİK ÖNEMİ

2. ANCA TESTLERİNİN KLİNİK KULLANIMI: PANCA VE CANCA NIN AYIRICI TANI ÖZELLİKLERİ

Prof. Tuncay Duruöz

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi. FTR AD ve Romatoloji BD Başkanı.
İstanbul-Türkiye
Doğuşakdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Magosa, KKTC
tuncay.duruoz@marmara.edu.tr

ÖZET

Anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA)-ilişkili vaskülitler (AAV), küçük damarların immün aracılı inflamasyonu ile seyreden, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden otoimmün hastalıklar grubudur. AAV'nin temel patogenezi, nötrofillerin primer granül proteinlerinden olan miyeloperoksidaz (MPO) ve proteinaz-3 (PR3) antijenlerine karşı gelişen otoantikorların yol açtığı immün disregülasyon ve damar duvarında başlayan inflamatuvardır. Bu süreç sonucunda endotel hasarı, fibrinoid nekroz ve doku yıkımı ortaya çıkar. AAV'nin üç major klinik formu granülomatozis ile polianjitis (GPA), mikroskopik polianjitis (MPA) ve eozinofilik granülomatozis ile polianjitis (EGPA) olup, kapillerler, arterioller ve venüller başta olmak üzere küçük arterleri ve venleri de tutabilir.

Serolojik Tanı ve Biyobelirteçlerin Rolü

AAV tanısında serolojik testler merkezi bir yere sahiptir. Aktif hastalık dönemlerinde C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi inflamatuvar belirteçler genellikle yükselir; ancak bu bulgular spesifik değildir. İndirekt immüno Floresan yöntemiyle (IIF) p-ANCA (perinükleer) ve c-ANCA (sitoplazmik) paternlerinin saptanması uzun yıllardır kullanılan geleneksel yöntemdir; ancak klinik öngörü değeri sınırlıdır ve tanısal duyarlılık/özgüllüğü değişkenlik gösterebilir.

Bu nedenle güncel kılavuzlar, MPO ve PR3 antijenlerine özgü üçüncü nesil ELISA veya boncuk-bazlı teknolojilerin kullanılmasını önermektedir. Bu yöntemler %91–98 arasında değişen yüksek özgüllük sağlar. Ayrıca testler daha iyi standardize edilmiştir ve klinik fenotiplerle daha güçlü korelasyon gösterir. MPO-ANCA pozitifliği genellikle interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve son dönem böbrek yetmezliğine progresyon riskiyle ilişkilidir. Buna karşılık PR3-ANCA pozitifliği akciğer nodülleri, sinonazal tutulum, granülomatöz inflamasyon ve granülomatozis ile polianjitis (GPA) olgularında daha yüksek nüks riski ile bağlantılıdır.

Önemli bir nokta, ANCA pozitifliğinin yalnızca AAV'ye özgü olmamasıdır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, kronik enfeksiyonlar, bakteriyel endokardit, maligniteler, sistemik skleroz, Sjögren sendromu ve romatoid artrit gibi durumlarda da yanlış pozitif sonuçlar görülebilir. Bu nedenle ANCA testleri klinik bağlam dışında yorumlanmamalıdır.

Laboratuvar Bulguları ve Organ Tutulumunun Değerlendirilmesi

AAV'de böbrek tutulumu sık görüldüğü için idrar analizi tanıda kritik öneme sahiptir. Proteinüri, dismorfik eritrositler ve eritrosit silendirleri glomerülonefriti düşündürür. Anti-glomerüler bazal membran (anti-GBM) antikorları, GN'li AAV hastalarının yaklaşık %6'sında pozitifdir ve “çift patoloji” olasılığını gündeme getirir.

Kardiyak tutulum şüphesinde troponin ve BNP düzeyleri yararlı olabilir; özellikle EGPA'da kardiyomiyopati, miyokardit ve perikardit görülebildiği için bu biyobelirteçlerin önemi artmıştır. Tedavi öncesi hepatit B, hepatit C, HIV ve endemik enfeksiyonların taranması, immünosupresyon altındaki komplikasyonların öngörülmesi açısından zorunludur.

Histopatolojik Tanı: Böbrek Biyopsisinin Ayırt Edici Rolü

Histopatoloji, AAV tanısında altın standart olarak kabul edilen yöntemlerden biridir. Böbrek biyopsisinin tanısal duyarlılığı %99'un üzerindedir. AAV'ye özgü bulgular arasında pauci-immün (bağışıklık komplekslerinin minimal olduğu), nekrotizan ve kresentik glomerülonefrit yer alır. Segmental nekroz ve fibrinoid inflamasyonun gösterilmesi tanıyı güçlendirir. Ayrıca biyopsi, lupus nefriti, IgA nefropatisi, enfeksiyon ilişkili GN ve toksik/ilaç ilişkili hasarlanma gibi alternatif tanıların dışlanmasını sağlar. Bunun yanında histopatolojik sınıflama (örneğin fokal, hilal formasyonu baskın, sklerotik tip) böbrek prognozunu belirlemede önemli bilgiler sunar.

Nazal, sinüs veya transbronşiyal biyopsilerin tanısal duyarlılığı düşüktür (%28–50). Bu nedenle çoğu zaman alternatif tanıları dışlamak için kullanılır. EGPA'da sinir veya kas biyopsisi, vaskülitik nöropatiyi doğrulamada değerlidir ancak küçük duysal kayıplara yol açabilir. Deri biyopsileri, spesifik olmasa da lökositoklastik vaskülit gösterebilir.

Görüntüleme Yöntemleri ve Organ Tutulumunun Haritalanması

Organ tutulumunun kapsamını belirlemede görüntüleme kritik bir bileşendir. Yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi (HRCT), pulmoner tutulum şüphesinde ilk basamak incelemedir. HRCT bulguları, MPO-ANCA pozitif olgularda görülen fibrotik paternleri PR3-ANCA pozitif olgularda izlenen nodüler ve kaviter paternlerden ayırt etmeye yardımcı olabilir. EGPA'da astım hastalığı temel özelliklerden biri olduğundan bronkodilatasyonlu solunum fonksiyon testleri mutlaka yapılmalıdır. Kardiyak tutulum şüphesi olan hastalarda EKG, ekokardiyografi ve kardiyak MR'dan oluşan basamaklı yaklaşım tanısal duyarlılığı artırır. Özellikle EGPA'da miyokardiyal infiltrasyon ve fibrozis MR ile daha iyi görüntülenebilir.

Klinik Alt Tipler: GPA, MPA ve EGPA'da Ayırt Edici Özellikler

GPA ve MPA pek çok benzerlik taşımakla birlikte önemli ayırt edici özelliklere sahiptir. GPA genellikle PR3-ANCA pozitifliği ile ilişkilidir ve sinonazal tutulum, tekrarlayan sinüzit, septal perforasyon, akciğer nodülleri, kaviter lezyonlar, pulmoner hemoraji ve granülomatöz inflamasyon ile karakterizedir. Böbrek tutulumu sık olup tipik olarak nekrotizan ve kresentik GN görülür.

MPA ise çoğunlukla MPO-ANCA ile ilişkilidir ve daha ağır renal tutulum ile seyreder. GPA'de görülen granülomatöz inflamasyon MPA'da bulunmaz; bu, iki hastalığın ayırt edilmesinde temel kriterlerden biridir. MPA'da hızlı ilerleyen glomerülonefrit ve yaygın pulmoner kapillerit ön plandadır.

EGPA, AAV spektrumu içinde daha nadir olup diğer iki alt tipten belirgin biçimde ayrılır. Klinik olarak astım, nazal polipler, eozinofili ve çok sistemli eozinofilik inflamasyon ile karakterizedir. ANCA pozitifliği tüm olgularda görülmez; MPO-ANCA pozitif olan hastalar daha çok vaskülitik fenotip gösterirken, ANCA-negatif olgular genellikle kardiyak ve pulmoner infiltrasyonların baskın olduğu fenotiple ilişkilidir. EGPA'da periferik nöropati (mononöritis multipleks), kardiyak tutulum ve akciğer infiltrasyonları prognozu belirleyen başlıca faktörlerdir.

Sonuç

ANCA-ilişkili vaskülitler, heterojen yapıları nedeniyle multidisipliner değerlendirme gerektiren kompleks hastalıklardır. Serolojik testler, histopatolojik incelemeler ve görüntüleme yöntemleri birlikte kullanıldığında doğru tanıya ulaşmak ve hastanın prognozunu öngörmek mümkün olur. AAV alt tiplerinin klinik spektrumunu doğru şekilde tanımlamak, uygun tedavi yaklaşımını belirlemek ve organ hasarını önlemek açısından kritik öneme sahiptir. Erken tanı ve zamanında tedavi, mortaliteyi ve uzun dönem komplikasyonlarını belirgin şekilde azaltır.

ANCA TESTLERİNDEKİ TARTIŞMALAR

Tutku Taşkınoğlu

Dr. Öğr. Göv./ Uzm. Dr

Düzen Laboratuvarlar Grubu / Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi

ttutku@gmail.com

Antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) tespiti, küçük damar vaskülitinin teşhisi için değerli bir araçtır. Ancak ANCA düzeylerinin ölçülmesi ve yorumlanmasında bazı problemler ve anlaşmazlıklar vardır. ANCA testinin tanısal faydası, testin metodolojik doğruluğuna ve doğru klinik ortamda testlerin uygun sıralamayla yapılmasına bağlıdır.

Tek bir mükemmel ANCA testi yoktur ve nispeten iyi bir test bile kesin klinik yanıt sağlamaz. Birkaç önemli soru bağlamında doğru tanı için testlerin artı ve eksileri incelenebilir.

En iyi ANCA testi nedir?

ANCA testlerinin tanısal değeri, hem testin metodolojik doğruluğuna hem de testlerin doğru sıralanmasına bağlıdır.

Metodolojik doğruluk, testin analitik duyarlılığını ve özgüllüğünü kapsar. Analitik duyarlılık, ANCA varlığının doğru bir şekilde belirlenmesini ifade ederken, analitik özgüllük, yalnızca söz konusu antikorun (ANCA) ölçülmesini ve diğer antikorlarla karıştırılmamasını ifade eder.

Analitik doğruluk kadar önemli olan bir diğer husus da testlerin doğru klinik tanı için doğru sırada çalışılmasıdır. Belirli bir ANCA tipinin varlığına duyarlı bir testin kullanılması, proteinaz-3 (PR3) veya miyeloperoksidaz (MPO)-ANCA'nın varlığını doğru bir şekilde belirler. Elde edilen test sonuçları, değerlendirilen tanı ile ilişkisi açısından değerlendirilmelidir. Sonuçlara göre testlerin tanısal açıdan yararlı olduğu düşünülürse, veriler testlerin pozitif ve negatif öngörü değerlerini değerlendirmek için kullanılabilir.

Granülomatozis polianjiitis (GPA, Wegener granülomatozu), mikroskobik polianjiitis ve eozinofilik GPA (Churg-Strauss sendromu) gibi ANCA ile ilişkili vaskülitlerin tanısında PR3-ANCA ve MPO-ANCA varlığı araştırılır. Etanol ile fiks edilmiş nötrofillerin sitoplazmik granüler boyaması cANCA olarak adlandırılır ve PR3-ANCA varlığı ile ilişkilendirilir. Diğer taraftan perinükleer bir boyama pANCA olarak adlandırılır ve MPO-ANCA varlığı ile ilişkilendirilir.

ANCA varlığının araştırılmasında en önemli sorulardan biri de **İmmünofloresan mikroskobu mi yoksa antijen spesifik test mi yoksa her ikisi birlikte mi kullanılmalıdır?**

İmmünofloresan mikroskobide cANCA deseninde boyanma gerçek bir PR3-ANCA antikoru mudur? Ya da her perinükleer (pANCA) boyanma deseni MPO-ANCA olarak kabul edilebilir mi? Ne yazık ki tek bir metod ile tanı koymak yeterli olmayabilir. Bu anlamda hastanın kliniği bize yön verse de sadece immunfloresan mikroskobide belirli bir boyanma görmek yeterli olmaz. Kesin tanı için farklı metotlarla pozitifliğin teyidi, spesifik antijenlerin kullanıldığı monospesifik bir testin kullanılması gerekir. Testler arasında eşleşme elde edilmezse, testlerin tanısal faydası doğrulanmamış kabul edilir.

Bir hastanın ANCA reaktivitesi bilindiğinde, vaskülitli hastaların ANCA tiplerinin hastalıkları sırasında PR3 ve MPO arasında geçiş yapma olasılığı düşük olduğundan, takip için yalnızca antijen-spesifik monospesifik bir test endikedir.

Antijen tipini (PR3 veya MPO) belirlemek için kullanılan testler katı faz analizlerdir.

Katı faz analizlerinin iki kategorisi vardır: enzim bağlı immünoabsorban analiz (ELISA) ve capture ELISA. Hem ELISA hem de capture ELISA analizlerinde, teste tabi tutulan serum örneğinde bulunan ANCA, immobilize edilmiş antijene bağlanır. Antijene bağlanan ANCA miktarı daha sonra, bir renk reaksiyonu uyandırabilen bir enzimle konjuge edilmiş ikincil bir antikor tarafından tespit edilebilir. Renk reaksiyonunun yoğunluğu, immobilize edilmiş antijene bağlanan ANCA miktarıyla orantılıdır. Ancak ELISA metodolojisi, antijen saflaştırma işlemi (ELISA sisteminin özgüllüğünü sağlar) kullanılan antijende konformasyonel değişikliklere

neden olabileceğinden, analitik duyarlılıktan özgüllüğe ödün verme eğilimindedir. Bu da konformasyonel olarak hassas ANCA'nın bir miktar tanınma kaybına yol açar.

Capture ELISA'da, spesifik bir antikor antijeni yakalar; bu, konformasyonu stabilize eder, analitik duyarlılığı artırır ve yalnızca ilgili antijeni yakaladığı için daha hassas bir saflaştırma işlemine olanak tanır. Bu işlem, antijen preparatındaki kalıntılardan kaynaklanan yanlış pozitif test sonuçlarını azaltır. Bağlayıcı monoklonal antikor, söz konusu serum antikoru (ANCA) tarafından tanınan antijen üzerindeki epitop için rekabet ederse ve ara sıra yanlış negatif sonuçlara neden olursa, analitik duyarlılık sorunları ortaya çıkabilir.

Ticari ANCA testleri için bir diğer metot ise bead-based multiplex assaydır. Bu testler ELISA veya capture ELISA yöntemlerine benzer prensiplere dayanır. Bead-based multiplex assay teknolojisinde, saflaştırılmış antijen bir plaka yerine bir polistiren mikroküreye bağlanır. Mikroküre daha sonra söz konusu antikora sunulur. Boncuk daha sonra antikorun tespiti için bir floresan işaretleyiciyle (bir enzim yerine) işaretlenmiş ikincil bir antikorla muamele edilir. Bu sistemin bir avantajı, farklı antijenler içeren farklı boncukların aynı serum örneğini test edebilmesidir. Her mikroküreye yalnızca bir antijen bağlandığından (örneğin, PR3-ANCA, MPOANCA veya diğer spesifik otoantikolar), her antikor için farklı renk reaksiyonları ölçülebilir. Örnekte MPO antikoru yoksa, MPO antijen boncuğuna karşı reaksiyon olmaz; Ancak, numunede PR3-ANCA mevcutsa, PR3 antijen boncuklarıyla reaksiyona girer. Bu metodoloji kullanılarak, tek bir serum numunesi aynı anda birden fazla otoantikor açısından test edilebilir.

ANCA kantitasyonu ve takibinde metodolojinin önemi var mıdır?

Nükseden hastalıkta ANCA düzeylerindeki değişiklikler, prognozu tahmin etmek için bir miktar değer taşıyabilir. Dikkate alınması gereken konular arasında, ANCA düzeylerini takip için kullanılan metodolojidir. ANCA ile hastalık aktivitesi arasındaki korelasyonlar ve ANCA değişikliklerinin tedaviye rehberlik etmek için kullanımı için ilk ölçümün yapıldığı kantitatif testin (monospesifik katı faz assayler) kullanılması önerilir.

ANCA takip testlerinde metodoloji, ilk tanı konan kantitatif testle aynı yöntem kullanıldığı sürece muhtemelen önemsizdir. ANCA pozitif hastalardan oluşan büyük grupların analizi, immünofloresan, direkt ELISA veya capture ELISA gibi farklı tespit yöntemleriyle elde edilen sonuçlar arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir korelasyon göstermektedir. Ancak, bireysel hasta düzeyinde bir miktar değişkenlik mevcuttur.

ANCA düzeyleri hastalık aktivitesiyle ilişkili midir?

Prospektif bir çalışmada, Wegener Granülomatozu Etanersept Çalışması (WGET)11 sırasında elde edilen seri ANCA örnekleri aynı şekilde çalışılmış (3 ayda bir, ortalama 22 aylık takip süresi ile). Tüm örnekler capture ELISA ile analiz edildi ve hastalık aktivitesi Wegener Granülomatozu için Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (BVAS/WG) ile ölçüldü. Sonuçlar, PR3-ANCA seviyelerindeki artışın nüksün anlamlı bir öngörücüsü olmadığını gösterdi. PR3-ANCA seviyelerinde artıştan sonraki 1 yıl içinde nüks sıklığının yaklaşık %50 olduğu bulundu; bu sonuç, farklı tasarım ve metodolojiye sahip birkaç küçük çalışmada bildirilen sonuçlara benzerdir.

ANCA değişiklikleri tedaviye yön vermeli mi?

Aslında bu hastadan hastaya değişmektedir. Seri olarak çalışılan ANCA testlerine ilişkin mevcut veriler çoğunlukla PR3-ANCA ile sınırlıdır ve tedavi rehberi olarak sınırlı bir değeri vardır ve genel olarak, ANCA seviyelerindeki değişiklikler tedavi kararlarına rehberlik etmek için tek başına kullanılmamalıdır. Seri olarak ANCA seviyesi ilişkileri belgelenmemiş yeni hastalarda, PR3-ANCA seviyelerindeki artışın güvenilir bir öngörü değeri yoktur. Mevcut literatür, bu ilişki eksikliğinin ANCA tespiti için kullanılan yöntemle bağlı olmadığını göstermektedir. Uzun süreli seri olarak ANCA testi çalışılmış ve PR3-ANCA seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasında bir ilişki tespit edilmiş bireysel hastalar için, seri ANCA testi bir miktar öngörü değeri taşıyabilir ve tedaviyi yönlendirmek için kullanılabilir. Örneğin, kronik olarak tekrarlayan GPA'lı hastalarda B hücreleri tüketilerek remisyon sağlandığında, ANCA seviyeleri genellikle düşer. B hücresi yeniden yapılandırıldıktan sonra, ANCA seviyesi çoğu hastada yükselir ve bu artış genellikle

kısa bir süre sonra bir alevlenme ile ilişkilidir. Belirli bir hastada bu patern belirlendiğinde ve buna göre önleyici tedavi uygulandığında, bir alevlenme önlenabilir.

ANCA tipinin önemi var mı?

Mevcut çalışma sonuçları, PR3-ANCA'nın MPO-ANCA'dan daha yüksek bir mortalite ve daha yüksek bir nüks oranıyla ilişkili olduğunu ileri sürmektedir. Glomerülo nefrit ve PR3-ANCA'lı hastalarda böbrek fonksiyonlarının MPO-ANCA'lı hastalara göre daha hızlı kaybolduğu da bildirilmiştir. Remisyonu başlangıç noktası olarak kullanarak, Rituximab ANCA-Associated Vasculitis (RAVE) çalışmasından elde edilen uzun vadeli verilerin analizinde MPO- ve PR3-ANCA'lı hastalar için tam remisyondan ilk hastalık alevlenmesine kadar geçen süre takip edilmiş ve remisyonda kalma olasılığındaki farklılık gösterilmiştir. Remisyonun MPO-ANCA'lı hastalarda PR3-ANCA'lı hastalara göre açıkça daha yüksek olduğunu doğrulanmıştır.

RAVE çalışmasında mikroskopik polianjiit veya granülomatozis tanılı hastalarda birincil sonlanım noktası olarak 6. ayda prednizon kullanılmadan hastalığın remisyonu kabul edilmişti. Tedavi için kullanılan ilaçların (rituksimab ve siklofosfamid) karşılaştırılmasında çok az fark vardı; ancak hastaları ANCA tipine göre ayıran sonlanım noktası verilerin, PR3-ANCA'lı hastalarda rituksimaba verilen tedavi yanıtının siklofosfamide verilen yanıtın daha üstün olduğunu, MPO-ANCA'lı hastalarda ise her iki tedaviyle ilişkili yanıtta çok az fark olduğunu gösterilmiştir. 6 ay sonra ANCA negatif durumuna ulaşma olasılığı açısından, MPO-ANCA hastalar her iki tedavide de sıklık açısından bir fark göstermedi. PR3-ANCA pozitif hastalar arasında ise rituksimab kolunda %50'si ANCA negatif durumuna ulaşırken, siklofosfamid kolunda bu oran yalnızca %17 idi.

Kısaca, ANCA testinin tanısal faydası, metodolojiye ve klinik duruma bağlıdır. Sadece cANCA/PR3 ve pANCA/MPO eşleşmeleri, küçük damar vaskülitisi tanısı için pozitif öngörü değerine sahiptir. Seri olarak ANCA çalışmanın klinik faydası henüz doğrulanmamıştır. Şu anda yalnızca PR3-ANCA için yeterli veri mevcuttur ve farklı ilaçlar ANCA seviyelerini farklı şekillerde etkileyebilir. PR3-ANCA'nın varlığı MPO-ANCA'ya kıyasla daha yüksek nüks ve daha kötü prognoz nedeniyle önemlidir.

Kaynaklar:

1. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis. Lancet 403, 683–698 (2024).
2. Kitching, A. R. et al. ANCA-associated vasculitis. Nat. Rev. Dis. Prim. 6, 71 (2020).
3. Heijl, C., Mohammad, A. J., Westman, K. & Hoglund, P. Long-term patient survival in a Swedish population-based cohort of patients with ANCA-associated vasculitis. RMD Open. 3, e000435 (2017).

LAMIACEAE FƏSİLƏSİNDƏN OLAN BİTKİLƏRİNDƏN
(MENTHA LONGIFOLIA L., THYMUS TRANSCAUCASICUS RONN,
ROSMARINUS OFFICINALIS) ƏLDƏ EDİLMİŞ EFİR YAĞLARININ
SƏHİYYƏ XİDMƏTLƏRİ İLƏ ƏLAQƏLİ İNFEKSİYALARA SƏBƏB
OLAN VƏ ANTİBİOTİKLƏRƏ DAVAMLI QRAM-NEQATİV
BAKTERİYALARA ANTİMİKROB TƏSİRİ

Arzu Quliyeva

ATU, Tibbi mikrobiologiya və immunologiya kafedrasının magistrantı
arzuuguliyevaa@gmail.com

PhD. Dr. Ruqiyyə Səmədzadə

İnci Laboratoriyaları Mərkəz Filialı, Mikrobiologiya Şöbəsi
rukiyesamadzade@gmail.com

Ramin Bayramlı

ATU, Tibbi mikrobiologiya və immunologiya kafedrasının dosenti
raminbayramli@gmail.com

Açar sözlər: Antibiotik davamlılığı, Antimikrob təsir, Qram-neqativ bakteriyalar, *Lamiaceae* fəsiləsi, Səhiyyə xidmətləri ilə əlaqəli infeksiyalar.

Səhiyyə xidmətləri ilə əlaqəli infeksiyalar (SƏİ-lər) xəstəxanada qalma və antimikrob terapiya müddətini uzadan, müalicə prosesini çətinləşdirən global səhiyyə problemlərdəndir [1,3]. Xüsusilə, antibiotiklərə davamlı mikroorqanizmlərin artması bu vəziyyəti daha da mürəkkəbləşdirir. Əsrlər boyu yoluxucu xəstəliklərin müalicəsində bitkilərdən geniş istifadə olunmuşdur. Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının (ÜST) məlumatlarına görə dünya əhalisinin təxminən 80%-i hələ də ilkin tibbi yardımda dərman bitkilərinə üstünlük verir [4]. Bitkilərdən alınan efir yağlarının spazmolitik, hepatoprotektiv, antiviral və antikanserogen təsirləri sübut olunmuşdur [5]. *Lamiaceae* fəsiləsi bu baxımdan ən zəngin və geniş yayılmış bitki ailələrindən biridir [6]. Onun nümayəndələrindən *Mentha longifolia* L. (yarpız) geniş spektrli antimikrob və sinir sistemi təsirləri ilə, *Thymus transcaucasicus* Ronn. (dağ kəkliyi və ya qəvər otu) isə xüsusən Qafqaz bölgəsində xalq təbabətində və sənayedə istifadəsi ilə tanınır [7,8]. *Rosmarinus officinalis* (rozmarin) də kimyəvi tərkibi və güclü antimikrob-antioksidant xüsusiyyətləri ilə seçilir [4].

Aparılan tədqiqatlarda *Thymus caucasicus*, *Thymus kotschyanus* və *Thymus vulgaris* efir yağlarının *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* və *Staphylococcus aureus* bakteriyalarına qarşı təsiri araşdırılmışdır. Nəticə olaraq *Thymus caucasicus*-un xüsusilə, Qram-müsbət (*Enterococcus faecalis*) və bəzi Qram-mənfi (*Escherichia coli*) bakteriyalara qarşı yüksək aktivlik göstərdiyi müəyyən edilmişdir [9]. *Mentha longifolia* L. efir yağı *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* və *Escherichia coli* kimi davamlı Qram-mənfi patogenlərə qarşı güclü antimikrob təsir göstərmiş, ən yüksək həssaslıq *Pseudomonas aeruginosa*-ya qarşı müşahidə olunmuşdur [5]. *Rosmarinus officinalis* efir yağı isə *Salmonella choleraesuis*, *Shigella sonnei*, *Yersinia enterocolitica*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* və *Clostridium perfringens* kimi mikroorqanizmlərin inkişafını tamamilə inhibə etmişdir [10]. Azərbaycanda aparılan araşdırmada bu bitkilərin efir yağları *Bacillus anthracoides*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* və *Pseudomonas aeruginosa*-ya qarşı sınaqdan keçirilmiş, nəticədə *Rosmarinus officinalis* yalnız Qram-mənfi bakteriyalara, *Thymus transcaucasicus* isə həm Qram-müsbət, həm də Qram-mənfi bakteriyalara qarşı yüksək antibakterial aktivlik göstərdiyi aşkar olunmuşdur [11].

Yekun: *Lamiaceae* fəsiləsinə aid bitki növlərinin bioloji və farmakoloji təsirlərinin müəyyənləşdirilməsi istiqamətində uzun illərdir elmi tədqiqatlar aparılmaqdadır. Bu fəsiləyə

məxsus bitkilərin tərkibindəki efir yağları onlara mühüm fitoterapevtik xüsusiyyətlər qazandırır. Dünyada mövcud olan təxminən 250 min çiçəkli bitki növündən cəmi az bir hissəsinin antimikrob və farmakoloji aktivliyi hərtərəfli öyrənilmişdir. Bu isə hələ də elmi cəhətdən tədqiq olunma potensialına malik çoxsaylı bitki növlərinin mövcudluğunu göstərir. *Lamiaceae* fəsiləsinin nümayəndələri bioloji fəal maddələrlə zəngin olduqlarından, onların elmin və sənayenin müxtəlif sahələrində tətbiq imkanlarının daha dərinlən araşdırılması müasir dövrdə aktual elmi istiqamətlərdən biri hesab olunur.

Ədəbiyyat:

1. Storr J, Twyman A, Zingg W, et al. Core components for effective infection prevention and control programmes: new WHO evidence-based recommendations. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:6. <https://doi.org/10.1186/s13756-016-0149-9>.
2. Gaynes R, Edwards JR; National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis*. 2005 Sep 15;41(6):848-54. doi: 10.1086/432803.
3. Yarnel, E., Abascal, K., (2004). The Leading Publisher in Biotechnology. *Alternative & Complementary Therapies Part 2: Vol. 10(5): 277-284*
4. Amel Ahmed Alrasheed, Ayat Ahmed Alrasheid, Wafaa Mohamed Abdalla and etc. (2023)Antimicrobial and Antioxidant Activities and Phytochemical Analysis of *Rosmarinus officinalis* L. *Pod* and *Thymus vulgaris* L. Leaf Ethanolic Extracts on *Escherichia coli* Urinary Isolates. <https://doi.org/10.1155/2023/4171547>

İNCİ LABORATORİYALARI BİOKİMYA LABORATORİYASI

