

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**TNBS İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL KOLİT MODELİNDE
INFLIXIMAB'IN EKSTRAİNTESTİNAL TUTULUMLAR
ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. CEM AZILI**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ŞÜKRÜ BOZKURT**

ANKARA- 2007

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, uzmanlık eğitimimin tamamlanmasında katkıları olan başta Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa Şare olmak üzere, tüm değerli hocalarıma, tezimin hazırlanmasında her aşamasında büyük desteğini gördüğüm tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Şükrü Bozkurt'a, tezimin oluşturulmasında büyük katkıları bulunan Sayın Öğr. Gör. Dr. Osman Kurukahvecioğlu'na, eğitim süremiz boyunca gerek teorik gerekse de pratik konularda bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan değerli uzmanlarıma, Genel Cerrahi disiplini almamda ve becerisini kazanmamda emeği geçen başasistan ve kıdemli ağabeylerime, çalışma ortamında dayanışma içinde olduğum kıymetli asistan arkadaşlarıma ve tüm Genel Cerrahi Kliniği çalışanlarına, ayrıca tezimin biyokimyasal verilerinin değerlendirmesinde benden yardımlarını esirgemeyen Sayın Öğr. Gör. Dr. Özlem Gülbahar'a, patoloji sonuçlarının belirlenmesinde titizlikle yardımcı olan Sayın Öğr. Gör. Dr. Pınar Uyar'a ve istatistiksel verilerin değerlendirmesi aşamasındaki yardımlarından dolayı Sayın Dr. Asiye Dikmen'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak benim bu noktaya ulaşmamda tüm yaşamım boyunca özveri ile bana her konuda destek olan anneme ve babama, gerek tıp fakültesi gerek uzmanlık sürem boyunca sabırla bana destek olan, sevgisini bir an olsun eksik etmeyen ve tezimin hazırlanmasında sonsuz yardımı olan biricik eşim Op. Dr. Müjdem Nur Azılı'ya içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
KISALTMALAR	III
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARI (İBH)	3
EPİDEMİYOLOJİ	3
ETYOPATOGENEZ	4
SİTOKİNLER	11
İnterlökin-1 (IL-1):	12
İnterlökin-6 (IL-6):	13
İnterlökin-10 (IL-10):	14
Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α):	14
Myeloperoksidaz (MPO):	16
Malondialdehid (MDA):	17
KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	17
İBH'nin sindirim kanalındaki tutulum yerleri:	17
İBH'nin barsak dışı tutulum yerleri:	18
TANI YÖNTEMLERİ	30

KOMPLİKASYONLAR	33
PROGNOZ	34
TEDAVİ	35
Cerrahi tedavi:	35
Medikal tedavi:	36
Infliximab (Anti-TNF- α):	42
İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Hayvan Modelleri	46
TNBS (2,4,6 Trinitrobenzen sülfonik asit) kolit modeli:	47
GEREÇ VE YÖNTEM	48
BULGULAR	56
TARTIŞMA	70
SONUÇLAR	78
ÖZET	80
KAYNAKLAR	81

KISALTMALAR

ALT:	Alanin transferaz
CH :	Crohn Hastalığı
Ig A, G, M:	İmmünglobulin A, G, M
IL-1β:	IL-1 beta
IL-1, 6, 10:	İnterlökin-1, 6, 10
INF-γ:	İnterferon – gama
İBH :	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
MDA:	Malondialdehid
MPO:	Myeloperoksidaz
NK :	Doğal öldürücü (Natural Killer)
NO:	Nitrik oksit
PGE2:	Prostoglandin E2
PMNL:	Polimorfonükleer lökosit
ROM:	Reaktif oksijen metabolitleri
T BİL:	Total bilirubin
TGF-α, β:	Transforming growth faktör alfa, beta
TNBS:	2,4,6 Trinitrobenzen sülfonik asit
TNF- α, β:	Tümör nekroz faktör- alfa, beta
ÜK :	Ülseratif kolit

GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) gastrointestinal sistem ile birlikte tüm sistemleri tutarak ve hastanın yaşam kalitesini etkilerler. İBH, Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) olmak üzere iki başlık altında toplanırlar. İBH'lerin klinik seyrinde diğer otoimmün bozukluklarla birliktelik, ekstraintestinal tutulumlara bağlı semptomlar ve komplikasyonlar görülebilir.

İBH'de ekstra intestinal tutulumlar %6–47 oranında görülmektedir, en sık artropatiler, eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, aftöz stomatit, üveit, hepatobiliyer bozukluklar görülmektedir. En sık görülen immunolojik kaynaklı hepatobiliyer hastalık, Primer Sklerozan Kolanjit'tir (PSK). PSK olan hastalarda ince barsak hastalığı prevalansı %70–80 iken İBH'de PSK görülme oranı %2–7' dir. Yapılan deneysel çalışmalarda oluşturulmuş olan kolit modellerinde karaciğer, safra kanalları ve pankreasa ait histolojik değişiklikler, serum bilirubin, safra asidi, karaciğer enzimlerinde ve inflamatuvar sitokinlerde artış gözlenmiştir.

ÜK'de halen altın standart tedavi cerrahidir, ancak zamanlaması oldukça önemlidir. Yapılmış olan çalışmalarda aktif ÜK'de infliximabın remisyona girmeyi sağladığı ve gereksiz cerrahiyi engellediği ortaya konmuştur. Klinikte CH'de infliximab ile tedavi endikasyonu olarak fistüller, medikal tedavilere yanıtızsızlık gösterilmektedir. Ancak ekstraintestinal (pyoderma gangrenosum, uveit ve artropati) tutulumlarda da iyi yanıt alındığı bildirilmektedir. Ancak PSK gibi hepatobiliyer komplikasyonlara karşı etkinliği tartışmalıdır. Literatürde birçok klinik ve deneysel çalışmada infliximab'ın kolit üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir. Ancak

İBH'nin ekstraintestinal tutulumları üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı, deneysel kolit modelinde oluşan ekstraintestinal tutulumlar üzerine infliximab'ın etkisini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARI (İBH)

İBH, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen barsağın kronik nonspesifik inflamasyonu ile seyreden hastalıklarına verilen isimdir. Bu terim, ÜK ve CH'yi kapsar. ÜK, mukozal ÜK ve idiopatik ÜK olarak da adlandırılır. Aynı şekilde CH, segmenter kolit, regional enterit, terminal ileit, granülatöz kolit, transmural kolit olarak da adlandırılır (66).

ÜK, rektumdan itibaren proksimale doğru değişik uzunluklarda ama arada sağlam kısım bırakmaksızın kolon mukozasını tutan, remisyon ve alevlenmelerle seyreden bir kronik barsak hastalığıdır. CH ise ağızdan anüse kadar, tüm sindirim kanalının segmenter tarzda ve transmural olarak tutabilen, yine remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Her ikisi de aslında sindirim sistemi kanalına ait bir hastalık değil, birçok barsak dışı tutulumları ile sistemik hastalıklardır.

EPİDEMİYOLOJİ

ÜK ve CH'ye rastlanma oranı coğrafi bölgelere göre belirgin farklılıklar göstermektedir. ÜK insidansı 2–10/100000, prevalansı 35–100/100000, CH'nin insidansı ise 1–6/100000 ve prevalansı 10–100/100000 arasında değişir. Her iki hastalık da coğrafi bölge olarak Kuzey Avrupa ülkelerinde, ırk olarak Kafkas ırkında ve etnik köken olarak Yahudilerde fazla görülmektedir. ÜK ve CH en çok 15–30 yaş arasında ortaya çıkarlar. 60–80 yaş arasında ise

ikinci piklerini yaparlar. ÜK kadın ve erkekler arasında benzer sıklıkta rastlanmasına rağmen, CH'ye kadınlarda daha sık rastlanmaktadır. Şehirlerde yaşayanlar kırsal kesimlerdeki göre İBH'ye daha fazla yakalanırlar. Keza sosyoekonomik düzeyi yüksek olanlarda düşük olanlara göre görülme oranı daha fazladır. Son yıllarda ÜK görülme sıklığında bir değişiklik olmazken, CH'ye giderek artan sıklıkta rastlandığı dikkati çekmektedir (57).

ETYOPATOGENEZ

Kesin etyoloji bilinmemekle birlikte son araştırmalar genetik faktörler, immun sistem, enfeksiyöz nedenler, psikososyal nedenler ve çevresel tetikleyici etmenler arasındaki multifaktoriyel etkileşimi sorumlu tutmaktadır. Hastaların özellikle birinci dereceden akrabaları olmak üzere ailelerinde insidansın yüksek olması, monozigot ikizlerde konkordans oranının yüksek olması, ayrıca Yahudilerde artmış İBH insidansı gibi gözlemlere dayanarak yürütülen genetik araştırmalar sonucu 16. ve 12. kromozomlarda hastalık lokusları tanımlanmış olup 1, 3, 6 ve 7. kromozomlarda potansiyel hastalık lokus sahibi olarak gösterilmiştir. İBH'de ilişkisi net olarak tanımlanmış lokuslardan biri 16. kromozomun perisentromerik bölgesinde yer alır ve IBD-1 olarak isimlendirilir. Detaylı çalışmalar, nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon bölgesi 2 (NOD2) geni ve proteininin İBH ile ilişkisini tanımlamıştır (30,33). Dolayısıyla İBH poligenik bir hastalık olup ailesel geçiş paterni tek gen hastalıklarındakinden farklıdır. Yani; genel popülasyona göre görülme riskindeki artış tek gen hastalıklarına göre daha azdır (43). Birinci derece akrabalar arasında İBH bulunan birinin hastalığa yakalanma riski 30-100 kat artar. ÜK' de %10 kadar otozomal dominant bir geçiş vardır, CH ise otozomal resesif geçiş gösterir. Genetik faktörler CH'nin gelişimi için daha önemlidir. Keza ÜK'nin ciddiyetinin genetik olarak tayin edildiği öne sürülmüş,

HLADRB1*0103 ve Interlökin-1 (IL-1) reseptör antagonistinin (IL-1 ra) allel 2'sini taşıyanlarda hastalık daha yaygın ve komplikasyonlu bulunmuştur. ÜK'ye perinükleer boyalı antinötrofil sitoplazmik antikorun (p-ANCA) eşlik ettiği görülmüştür (4).

Sigara içiminin proteaz ve antiproteaz sistemi dengesinin katabolizma düzeyinde bozarak elastin ve kollagen liflerin yapısını bozduğu bilinmektedir. Luminal antijenler ve mekanik travmalar açısından koruyucu etkisi olan mukozal musinin yapısının sigara içimi ile bozulması sonucunda İBH'yi alevlendirdiği düşünülmektedir (9). Sigara içiminin hücrel ve humoral etkisinin olduğu ve kolonik mukus üretimini arttırdığı ve ayrıca kolonik motiliteyi de azalttığı gösterilmiştir. İn vivo çalışmalarda ise nikotin ÜK'de baskın olan Th2 fonksiyonlarında azaltıcı etkisi ve CH'de baskın olan Th-1 hücrelerde etkinliğinin olmadığı saptanmıştır (4). Sigara içenlerde ÜK'nin daha az görüldüğü, sigarayı bırakanlarda özellikle iki yıl içinde riskin yükseldiği bildirilmektedir (40). Ayrıca sigara içenlerde mukozal permeabilite düzenleyici 51 cr-EDTA düzeyleri düşük bulunmuştur (58).

Son araştırmalara dayalı olarak kurulan hipotez ise, immun mediatörlerdeki düzensizlik veya bariyer fonksiyonlarında bozukluk gibi nedenlerle sürekli inflamatuvar bakteri ürünleri ile karşı karşıya kalan ve tolerans kaybına uğrayan immun sistemin artık normal baskılamasını yapamayıp, vücudun kendi normal florasına karşı anormal immun cevap geliştirmesi olarak belirtilmektedir. Dolayısıyla çevresel tetikleyici etmenler bakteriyel ve viral organizmalara ve son yüzyılda gıda üretimi ve tüketiminde meydana gelen belirgin değişimler sonucu kolon mikrobiyotasındaki olası değişikliklere odaklanmakta ve hangi bakteriyel türlerin gastrointestinal kolonizasyon yapacağı konusunda genetik faktörler önem kazanmaktadır (9). İBH hastaları ve hayvan modellerinden elde edilen sonuçlar, genetik olarak yatkın kişilerde,

immunolojik toleransta defekt ve mukozal defansta uygunsuzluk nedeniyle spesifik non-patojenik bakteriyal türlere karşı gelişen anormal hücrel immun cevabın İBH patogeneğinde yer aldığını göstermektedir (33).

Etyolojide sorumlu ajan ne olursa olsun İBH doku düzeyinde hasar ile seyretmektedir. Kronik hasarın tek bir olay sonucunda gelişmesinden ziyade multifaktoriyel sebeplerle ortaya çıktığı kabul görmektedir. Öte yandan İBH olan hastalarda normal popülasyona göre daha sıklıkla görülen otoimmun hemolitik anemi gibi otoimmun kökenli hastalıkların mevcudiyeti İBH için otoimmun teorisinin ortaya atılmasına neden olmuştur. Primer sklerozan kolanjit gibi ekstraintestinal tutulumların bu hastalıklara eşlik etmesi, immun supresif ajanların tedavide başarılı olması hastalığın otoimmun yanını desteklemektedir (60). İBH’de intestinal permeabilitenin arttığı görülmüş, bu ise genetik nedenlerle bozulmuş olan mukozal immun sistemin lümen içerisinde yer alan proinflamatuvar ve antijenik özellikteki maddelerin sistemik dolaşıma geçebildiği ve otoimmun kökenli hastalıklara neden olabileceği teorisini desteklemektedir (21).

Çeşitli diyetetik faktörlerin İBH’nin ortaya çıkışını kolaylaştırdığı (her iki hastalık için inek sütü, CH’de rafine şeker tüketiminin fazla olması gibi) düşünülmüştür, ancak aradaki ilişki kesinleştirilememiştir. İBH’nin alevlenmesinde psikik travmaların sık görülmesi etiyolojide bu faktöründe göz ardı edilmemesi gerektiğini düşündürmektedir. CH, oral kontraseptif kullanan kadınlar arasında 1,8–9 kat daha yaygın olduğu görülmüştür (57).

İBH’nin etiyolojisinde öne sürülen bir diğer faktörde enfeksiyöz ajanların olayları tetiklemesi olduğu düşünülmektedir. CH’nin alevlenme dönemlerinde sıklıkla *Mycobacterium*

Tuberculosis ve *Yersinia Enterocolitica* suşları gösterilmiştir. ÜK’de *Campylobacter*, *Shigella*, *Escherichia coli* ve *Cytomegalovirus* izlenmiştir (63). CH’de görülen granülomların vasküler endotelinde paramyxovirüsler aileye ait partiküller gösterilmiştir. Çocukluğunda kızamık geçirenlerde hatta kızamık aşısı olanlarda CH riskinin arttığı görülmüştür (19).

Bazı genetik ve çevresel faktörler kişiyi İBH’ye eğilimli kılar (inflamasyonun hazırlayıcıları). Duyarlı hale gelen kişide sindirim kanalı mukozasında inflamasyonu başlatacak tetikleyicilere ihtiyaç vardır. Bu tetikleyiciler başlıca luminal bakteriler veya onların ürünleri, diyet antijenleri ve intestinal epitel hücreleri (otoimmün teori) olmak üzere üç gruptur. Üçüncü aşamada duyarlı hale gelmiş kişide tetikleyicilerden biri barsak duvarında inflamasyonu başlatır. Aslında intestinal lümen gerek mikrobiyal gerekse diyetetik yönden büyük bir antijenik yük taşımaktadır. Bu antijenik yük barsak duvarında yerleşmiş bağışıklık sistemini sürekli uyarmakta ve fizyolojik sınırlarda sürekli bir inflamasyon meydana gelmektedir. Bu inflamasyon “down regülasyonu” sağlayıcı mekanizmalarla her defasında sınırlandırılmakta ve neticede barsaklar zarar görmeden olay sonlanmaktadır. İBH’de bu cevap abartılı olmakta, down regülasyonun bozukluğuna bağlı sınırlandırılmamaktadır (57).

Barsak duvarındaki inflamasyona immün (mukozal B ve T lenfositler, monositler, makrofajlar, nötrofiller, eosinofiller, bazofiller ve mast hücreleri) ve nonimmün hücreler (epitel hücreleri, mezenkimal hücreler, sinir hücreleri, endotel hücreleri) iştirak eder. İnflamasyon, intestinal permeabilite artışı nedeniyle lümenin kolayca barsak duvarına nüfuz eden tetikleyici ajanın burada antijen sunan hücreler aracılığıyla hemen alttaki lenfoid foliküllerde bulunan T lenfositlerine sunulması ile başlar. Makrofajların ve T helper’ların aktivasyonu birçok sitokin salgılamasına yol açar. İnterlökin 1, İnterlökin 2, tümör nekroz

faktör alfa, interferon gamma gibi T helper 1 gibi sitokinler özellikle CH'de daha fazla salgılanarak inflamasyonu alevlendirir. ÜK'de ise IL-4, 5, 6, 10 gibi T helper 2 tipi sitokinler, T helper 1'lere göre daha fazla salgılanır. Ancak ÜK ve CH' de genellikle hem T helper 1 hem de 2 tipi sitokinler değişik oranlarda artmış bulunur. T helper 2 tipi sitokinler B lenfositlerini uyararak aşırı miktarlarda IgG salgılamasına yol açarlar. Normalde intestinal mukozal immün sistemdeki B lenfositleri IgA salgılar. IgA komplemanı uyarmazken IgG komplemanın ve fagositlerin aktivasyonuna yol açarak inflamasyonu daha da alevlendirir. CH' de IgG1 ve IgG2, ÜK'de ise IgG3 daha fazla salgılanmaktadır. Aktifleşmiş makrofajlardan salınan İnterlökin 8 de nötrofilleri aktive eder. Aktifleşen nötrofillerden açığa çıkan reaktif oksijen metabolitleri ile ortamda bulunan inflamatuvar sitokinler [başlıca interferon gamma (INF- γ) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)] barsak epitel hücrelerini hasara uğrattırır (30).

Reaktif oksijen metabolitleri (ROM), kolon epitelinin apikal kısmında bulunan koruyucu musin tabakasını yıkarak mukozal bariyeri ortadan kaldırmakta, fagositik lökositlerin infiltrasyonuna ve bakteriyel toksinlerin lamina propriaya difüzyonuna neden olmaktadır. Lökosit infiltrasyonu ve aktivasyonu ise reaktif oksijen metabolitlerinin üretimini daha da arttırarak meydana gelen hasara katkıda bulunmaktadır. Yapılan araştırmalarda reaktif oksijen metabolitlerinin ortadan kaldırılmaları ile deneysel kolitte doku hasarının hafifletildiği gösterilmiştir (27). Hücrelerin enerji metabolizmalarının bozulması doku hasarının oluşmasında önemli olabilir. Bu patogeneizde oksijen radikallerinin yerini ve antioksidan tedavinin de anlamlı bir yaklaşım olduğunu göstermektedir (44). İBH'de rol oynayan ROM farklı kaynaklardan meydana gelirler. Kolonik mukozaya infiltre olan nötrofillerin süperoksit, hidroksil radikali gibi pek çok reaktif oksijen metaboliti üretme potansiyeli vardır. Kolonositlerdeki ksantin oksidaz yolağı da ksantin/hipoksantini ürik aside dönüştürerek

süperoksit anyonu üretir. Üçüncü olası kaynak, araşidonik asitin lipooksijenaz veya siklooksijenaz reaksiyonu ile oksidasyonudur (28).

İnflamatuvar olaylara karşı önemli bir defans mekanizması araşidonik asidin siklooksijenaz yoluyla metabolize edilerek prostoglandin E2 (PGE2)'nin açığa çıkmasıdır. PGE2, mukozayı tamir etmeye çalışır. Ancak aktifleşmiş nötrofiller araşidonik asidi lipooksijenaz yoluyla lökotrienlere (özellikle lökotrien B4) metabolize ederler. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar da, zararlı lökotrienlerin (örneğin lökotrien B4) daha fazla sentezlenmesine sebep olurlar. Böylece inflamatuvar barsak hastalığının alevlenmesine yol açabilirler. İBH'li hastaların rektal dializatlarında ve kolorektal mukoza örneklerinde birçok eikozanoid ürünlerinin artmış olduğu saptanmıştır. PGE2, tromboksanlar, prostasiklin, lökotrien B4, lökotrien C4 düzeylerinin inflame dokularda sağlıklı olanlara oranla artmış olduğu saptanmıştır. Daha da ötesi bu ürünlerin düzeyi ile inflamasyonun şiddeti ile pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu maddeler biyolojik aktif ajanlar olarak inflamasyon ile ilişkili bir takım parakrin ilişkilere sahiptirler. Örneğin lökotrien B4'ün in vitro olarak insan mononükleer hücrelerinde TNF- α , IL-2, INF- γ gibi maddelerin üretimini artırarak proinflamatuvar etki oluşturduğu saptanmıştır (41). Yine siklooksijenaz yolu ile oluşturulan prostoglandinlerin antiinflamatuvar etkilerinin olduğu, PGE2'nin birçok deneysel in vivo kolit deneyinde inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (65).

İnflamasyona mukozada aşırı miktarlarda biriken nitrik oksitin de katkısı vardır. Nitrik oksit (NO), aktive nötrofiller, makrofajlar ve T lenfositler tarafından ortama bolca salınabilmektedir. NO, aktif olarak ortama salındığında, süperoksit anyonları ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşturmakta ve bu madde aracılığı ile doku hasarı meydana

getirmektedir (8). Yapılan çalışmalarda; İBH'si olan hastalarda ve TNBS-E kolitinde mukozal nitrik oksit sentaz aktivitesinin ve NO miktarının artmış olduğu saptanmıştır. Bu artışın hasarın boyutu ile de orantılı olduğu görülmüştür (59).

Mukozal hasarın iyileşmesi için İBH'de "transforming growth faktör (TGF)" salınımı artar. Hastalığın aktif dönemlerinde TGF-beta, sessiz dönemlerinde ise TGF-alfa sentezi artmakta; ancak bu durum epitel hiperproliferasyonuna yol açtığından malignite riskinde artışı da beraberinde getirmektedir. Görüldüğü gibi İBH'de hem mukozal inflamasyon süreçlerinde bir aşırıya kaçma, hem de bu inflamasyonu durdurmaya yönelik defans mekanizmalarında da defektler söz konusudur (57).

Deneysel olarak ratlarda oluşturulmuş kolit modelinde proinflamatuvar etkileri bilinen TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-8, IL-12 serum seviyelerinde patolojik oranda artış ve antiinflamatuvar özellikli IL-10, IL-1ra, IL-4, IL-13 gibi sitokinlerin istatistiksel olarak anlamlı seviyede azaldığı görülmüştür (17).

İBH patogenezinde makrofaj ve T-hücre fonksiyonlarını baskılayan IL-4 ve IL-10 gibi supresör sitokinlerin azalmasının patogeneze etkisi üzerinde durulmuştur. CH' de IL-4, ÜK' de IL-10 m-RNA'nın azaldığı gösterilmiştir. Bu patogenezin her iki hastalıkta farklı olabileceğine kanıt olarak gösterilmiştir (54).

İnflamatuvar sistemin önemli uyarıcılarından birisi de hücre yüzeyi adezyon molekülleridir. ÜK' de intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve E-selektin düzeylerinin arttığı

gösterilmiş ve sadece venöz endotelde bulunan vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1)' in artmaması da bir arteriyel vaskülit olasılığını desteklemektedir (53).

Altta yatan neden ne olursa olsun, ortaya çıkan kolonik hasarda organın yanıtı çeşitli derecelerde mukozal ülserasyon ve erozyon, kolonik sekretuar hücrelerin distorsiyonu, goblet hücrelerinin azalması, mukoza ve submukoza ödemi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu kolitin akut döneminde görülen ortak bulgulardır (20).

SİTOKİNLER

İmmün sistemin iletişimini sağlayan temel proteinlere sitokinler denebilir. Protein ya da glikoprotein yapısındadırlar. Hücre büyümesi, doku tamiri ve yeniden yapılanması, immün cevabın düzenlenmesinde hücreler arasındaki iletişimi sağlarlar. Doğal immunitede sitokinler, mononükleer fagositler ve doğal öldürücü (natural killer, NK) hücreler tarafından üretilir. Kazanılmış immunitede ise T hücreler tarafından üretilirler. TNF- α , IL-1 ve 6 doğal immün cevapta en önemli sitokinlerdir. Bu sitokinler tek başlarına immün cevabın düzenlenmesinde rol oynamazlar, fakat yardımcı T hücre yanıtına neden olarak edinsel immüitenin gelişimine neden olurlar (55).

Sitokinler farklı hücre tiplerinde farklı etkiler göstermektedirler. Bir sitokin diğerlerinin sentez ve salgılanmasını arttırarak ya da azaltarak, immün ve inflamatuvar cevabı baskılayabilir veya aktive edebilirler. Sitokinler hedef hücrelerde, hücre yüzey reseptörlerine

bağlanarak aynı hücreden sitokin sekresyonu (otokrin), komşu hücrelerde (parakrin) veya uzaktaki hücrelerde (endokrin) aktivasyona neden olabilirler (74).

Sitokinler, etki mekanizmalarına göre proinflamatuar ve antiinflamatuar olarak ikiye ayrılırlar. Proinflamatuar sitokinler immun cevabın başlaması ve sürdürülmesi için gereklidirler, inflamasyonun başlangıcında salınırlar. $TNF-\alpha$, $IL-1$ proinflamatuar sitokinlerdir. Antiinflamatuar sitokinler ise inflamasyonun daha ileriki safhalarında salgılanırlar ve inflamatuvar yanıtın kontrolünden sorumludurlar. Proinflamatuar sitokinler; $TNF-\alpha$, $TNF-\beta$, $IL-1$, $IL-8$, $IL-12$, $IL-15$, $IL-17$, $IL-18$, $INF-\gamma$, antiinflamatuar sitokinler; $IL-4$, $IL-10$, $IL-11$, $IL-13$, çift etkili sitokinler ise $IL-6$, $TGF-\beta$ olarak sınıflanabilir (13).

İnterlökin-1 ($IL-1$): Sentezinin kaynağı makrofajlar, B ve T hücreleri, NK hücreleri, endotelial hücreler, epitelyal hücreler, fibroblastlar, osteoblastlar ve dendritik hücrelerdir. $TNF-\alpha$ biyosentezini ve salınımını indükler. Bilinen iki proinflamatuar türü vardır; $IL-1\alpha$ ve $IL-1\beta$. $IL-1\alpha$ asıl olarak hücre zarı ile ilgilidir ve etkisini hücresel temas aracılığıyla gösterir. Dolaşımda bulunan $IL-1\beta$, $IL-1\alpha$ 'ya göre daha fazla miktarlarda sentezlenir ve travmayı takiben oluşan karakteristik değişiklikleri indükler. $IL-1$ 'in etkileri $TNF-\alpha$ 'ya yakındır ve benzer fizyolojik ve metabolik değişikliklere neden olur. $TNF-\alpha$ ve $IL-1$ 'in proinflamatuar etkileri sinerjistikdir. $IL-1$ 'in yarı ömrü altı dakika kadardır, bu nedenle akut travma veya hastalıkta kanda tespit edilebilme olasılığı $TNF-\alpha$ 'ya oranla daha düşüktür.

$IL-1$, anterior hipotalamusta lokal prostoglandin etkisini stimüle ederek travmaya karşı oluşan klasik febril yanıtı indükler, hipotalamustaki tokluk merkezine etkisi sonucunda anoreksiyi de indüklemiş olur. Bu sitokin $IL-2$ yapımını arttırdığından dolayı T hücre proliferasyonuna da

katkıda bulunur. Ayrıca TNF- α 'nın karakteristik özelliği olan adale proteolizisi üzerine de etkilidir. Hipofiz bezi üzerine olan etkisiyle β -endorfin salınımının ve santral opioid benzeri reseptörlerin artması ile de cerrahi sonrası ağrı algısında azalmaya neden olur. Hipotalamus ve hipofiz üzerindeki etkilerinden dolayı TNF- α gibi glukokortikoid salınımının potent bir stimülanıdır.

Ayrıca IL-6 yapımında artışa neden olarak akut faz reaktanlarının yapımını arttırır, kemik iliğinden PMNL salınımını arttırır, makrofaj diferansiasyonunu arttırır, kemik iyileşmesi sırasında osteoklastik aktiviteyi arttırır.

IL-1 reseptör antagonistleri (IL-1ra) olarak bilinen non-agonist IL-1 türevleri de travma sırasında salınır. Bu molekül, reseptörlere bağlanmak için IL-1 ile kompetisyona girer, reseptöre bağlandığında ise belirgin bir etki görülmez. İnflamasyon ve travma sırasında tespit edilebilen IL-1ra'nın görevi IL-1 aktivitesinin regülasyonudur (67).

İnterlökin-6 (IL-6): Kaynağı T ve B hücreleri, makrofajlar, endotelial hücreler, fibroblastlar, hepatositlerdir. Akut travma ve stres sırasında kan düzeyi yükseldiğinde dolayı genellikle sistemik inflamatuvar yanıt veya postoperatif morbidite indikatörü olarak kullanılır. Salgılanmasında major etkiyi IL-1 ve TNF- α sağlar, IL-4, IL-10 ve IL-13 tarafından baskılanır (45). Travmadan sonra 60 dakika içinde dolaşımdaki düzeyi ölçülebilir, 4-6 saatte pik yapar ve dolaşımda kalma süresi 10 güne kadar uzayabilir. Ulaştığı kan düzeyi direkt doku hasarı ile bağlantılıdır.

IL-1 ve IL-6, travma sırasındaki hepatik akut faz protein yanıtının önemli mediatörleridir ve C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, haptoglobulin, α_1 -antitripsin ve kompleman yapımını da artırır. PMNL aktivasyonunu indüklediği gibi, yaşlanmış veya disfonksiyonel PMNL'lerin fagositozunu da geciktirebilir. Bu sayede travma sonrası pulmoner ve renal sistem gibi uzak sistemlerdeki travmatik etki açıklanabilir. Ayrıca önemli bir etkisi de B lenfosit diferansiasyonu ve immunglobulin yapımında ve prostoglandin salınımında artışa neden olur. Sağlıklı bireylerde serum IL-6 düzeyleri saptanmazken inflamatuvar olaylarda serum seviyeleri artar (67).

İnterlökin-10 (IL-10): B hücreleri ve T helper 2 hücrelerinden salınır. İnflamasyon sırasında görev alan önemli bir endojen regülatör mediatördür. Primer olarak, TNF- α aktivitesini regüle ederek fonksiyon gösterir. Endotoksemi sırasında ortaya çıkışı TNF- α 'nın ortaya çıkışını takip eder. Deneysel çalışmalarda, endotoksemi sırasında IL-10'nun nötralizasyonunun monositlerde TNF- α yapımını ve mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir.

Lenfosit ve makrofajlardan sitokin salınımını azaltma, TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, İNF- γ , PGE2'nin inflamatuvar aktivitelerini düzenler, solubl TNFR (sTNFR) salınımında artış, makrofajlar tarafından reaktif oksijen metabolitlerinin yapımında azalma, B hücreleri tarafından immunglobulin yapımında artış başlıca etkileri arasındadır (67).

Tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α): TNF geninin, 6. kromozom üzerinde major histocompatibility complex (MHC) gen lokusunun içinde HLA class I ve II arasında yer aldığı gösterilmiştir. Benzer biyolojik özelliklerde iki formu saptanmıştır. TNF- α (kaşektin) özellikle makrofajlardan, TNF- β (lenfotoksin) ise özellikle lenfositlerden üretilmektedir (12).

TNF- α , İBH patogenezinde mukozal immün yanıtta önemli rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. TNF- α sentezinin kaynağı monositler, makrofajlar, T hücreleri, polimorfonükleer lökositler (PMNL), doğal öldürücü (NK) hücreler ve endotelial hücrelerdir. Doku travmasında veya enfeksiyonlar sonucu oluşan inflamatuvar yanıtta proinflamatuvar sitokin döngüsünün başlamasına neden olur. Bu sitokinler arasında TNF- α , konakçı yanıtının oluşmasında en etkili mediatörlerden biridir (62). Yapılan klinik çalışmalarda, CH olan kişilerde serum ve gaitadaki TNF- α düzeylerinin normal bireylere oranla artmış olduğu gösterilmiştir (49).

İnflamatuvar sitokinlerin oluşumu ve akut faz proteinlerinin yapımı gibi yanıtların oluşumunda belirgin etkiye sahiptir. Akut travmaya yanıt olarak TNF- α salınımı hızlı ve kısa sürelidir. Endotoksin uyarısı ile akut inflamatuvar yanıt gelişimini taklit eden deneylerde tümör nekroz faktörünün (TNF) monofazik bir eğri izlediği, 90 dakikada pik yapıp 4 saat içinde ölçülemeyecek düzeye indiği saptanmıştır. Yarı ömrü 15–18 dakika olmasına rağmen, TNF'nin kısa süreli ortamda bulunması bile önemli metabolik ve hemodinamik değişikliklerin gelişmesine ve döngünün ileri kısmındaki sitokinlerin aktive olmasına neden olur. İki farklı spesifik transmembran TNF reseptörü (TNFR) vardır; Tip I, p55 apoptozis, sitotoksiste, endotelial hücrelerdeki adezyon moleküllerinin etkinliğini indükler; Tip II, p75 T hücrelerinin, fibroblastların, NK hücrelerinin proliferasyonunu ve proinflamatuvar sitokin salınımını indükler. TNF üretimin kısa süre sürmesi, ortamda regüle edilemeyecek kadar çok TNF- α aktivitesinin oluşmasını engelleyen efektif endojen modulatorlerin olduğuna işaret eder. Dolaşımda proteolitik olarak parçalanmış membran TNFR'lerinin (solubl TNF

reseptörleri, sTNFR) endojen inhibitörleri saptanmıştır. Bu reseptörlerin kompetitif olarak dolaşımında bulunan fazla TNF’yi sekestre ederek koruyucu rol aldıkları sanılmaktadır.

TNF- α ayrıca, stres sırasındaki adale katabolizması ve kaşeksi üzerinde de önemli etkileri olan bir sitokindir. İskelet kas hücresinden mobilize olan aminoasitleri hepatik dolaşımdaki şantlar aracılığıyla enerji metabolizmasında kullanırlar. Kemik iliğinde PMNL salınımında artış, PMNL aktivasyonu, migrasyonu, degranülasyonu ve süperoksit yapımında artma, makrofaj diferansiyasyonunda artış, IL-6’nın indüksiyonu ve akut faz reaktanlarının yapımında artış, yara iyileşmesi ve “remodeling” de endotelial prokoagulan aktivitesinde ve lökosit adezyonunda, vasküler endotel permeabilitesinde, neovaskülarizasyonda, kollagen sentezinde ve fibroblast proliferasyonunda artma, kemik iyileşmesi sırasında osteoklastik aktivitede artmaya neden olur, endotel hücrelerinde ICAM-1 sentez ve ekspresyonunu artırır. TNF- α ’nın diğer fonksiyonları arasında; koagülasyonu aktivasyonu, PGE2, platelet aktive edici faktör (PAF), glukokortikoidler ve eikozanoidlerin salınımının arttırılması sayılabilir (67).

Myeloperoksidaz (MPO): Fagositik hücrelerde bulunan lizozomal bir enzimdir. PMNL’lerin azurofil granüllerinde bol miktarda bulunur. Fagositoz sonrasında nötrofillerce bakterisidal olarak kullanılır. Bu etkiyi hidrojen peroksit ve klor iyonlarını bakteriyi öldüren hipoklorik asite (HOCl) çevirerek gösterir. İnflamatuvar süreçte MPO ekstraselüler sahaya salınır. Bu nedenledir ki nötrofil sekestrasyonunun kantitatif bir göstergesi olarak kullanılır (51).

Malondialdehid (MDA): Serbest radikal oluşumunun en önemli patolojik sonuçlarından biri, lipid peroksidasyonudur. Serbest oksijen radikalleri (süperoksit, hidroksi, peroksit, alkoksil radikalleri) membran fosfolipidlerinin yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin metilen grubundan bir hidrojen atomunu kopararak lipid peroksidasyonunu başlatırlar. Peroksit radikali, lipid molekülü ile lipid hidroperokside dönüşüp komşu yağ asidi zincirlerinden bir hidrojen atomu çıkartarak reaksiyonun devamını sağlar. Bu aşamada; MDA, alkoller, etan, pentan gibi ürünler oluşur (29). MDA, lipid peroksidasyonunun bir göstergesidir, proteinlerin aminoasit gruplarıyla, fosfolipidlerle ve nükleik asitlerle arasında çapraz bağlar oluşturarak etkisini gösterir. Membran iyon transportunu, akışkanlığını, enzim aktivasyonunu ve deformasyon kabiliyetini bozar, böylece sitotoksisteye, mutajen oluşumuna, membran yıkımına yol açar (42).

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

İBH'nin klinik belirtileri, sindirim kanalında tutulum ve barsak dışı tutulum ile ilgili olabilir.

İBH'nin sindirim kanalındaki tutulum yerleri: ÜK'de hedef organ kolondur. Sadece rektum veya rektum ile beraber sigmoid kolon tutulur ise distal tutulumlu ÜK denir. Sadece rektum tutulur ise *ülseratif proktit* veya *hemorajik proktit* olarak isimlendirilir. Splenik fleksuraya kadar olan kısım tutulur ise sol kolon tutulumlu; transvers kolon da tutulursa yaygın tutulumlu ÜK, çekuma kadar olan tüm sol kolon tutulur ise *pankolit* denir. Vakaların %40-50'sinde distal, %40'ında sol kolon tutulumu, %20'sinde pankolit görülür. Pankolitli

hastaların pek az bir kısmında, “*backwash ileitis*” tarzında terminal ileumda inflamasyon meydana gelebilir.

CH’de ise hedef organ tüm sindirim kanalıdır. Ancak CH en çok terminal ileum ve çekumsağ kolon bölgesini tutar. Vakaların %30-40’ında yalnız ince barsak (ileal tutulum), %15-25’sinde yalnız kalın barsak tutulumu gözlenmiştir. CH’ de en sık görülen tutulum ise (%40–55) hem ince hem de kalın barsağın beraber tutulumudur. Bütün bu tutulumların %8-9’unda ağız, %1’inde özofagus, %0,5-5’inde mide-duodenum ve %3-36’sında perianal bölge hastalığa iştirak etmektedir. İBH’de tutulum yerinin bilinmesi kliniği, ciddiyeti, komplikasyonları, ilaç seçimini etkilediği için önemlidir (57).

İBH’nin barsak dışı tutulum yerleri: İBH’nin %6-47’sinde barsak dışı tutulumlar görülebilir (24). İmmun sistem ile bağlantılı bu bozukluklar iki ana grupta değerlendirilebilir. İlk grupta; intestinal inflamatuvar aktivite ile ilişkili reaktif durumlar yer almaktadır, örneğin; artrit, eritema nodozum, pyoderma gangrenosum, aftöz stomatit, iritis/üveit gibi. İkinci grupta ise barsak hastalığından bağımsız birçok otoimmün hastalık yer almaktadır. Bu bozukluklar direkt olarak İBH’nin spesifik belirteçlerinden sayılamaz ancak otoimmün kaynaklı İBH’ye eşlik eden hastalıklar olarak değerlendirilmelidir. Bu grupta primer sklerozan kolanjit, primer bilier siroz, ankilozan spondilit, tiroidin otoimmün hastalıkları sıklıkla yer almaktadır. Birçok barsak dışı komplikasyonların ise metabolik ve anatomik bozukluklara bağlı geliştiği ve İBH’ye sıklıkla eşlik ettiği görülmüştür. Bunlar arasında osteoporoz, biliyer ve üriner taş, anemi sayılabilir.

Barsak dışı tutulumda bilinen ailevi yatkınlık söz konusudur (kardeşler arasında %83). Bu da kuvvetli genetik etkiyi düşündürmektedir. HLA sistemi, İBH’de bilinen major genetik belirteçtir. Örneğin ÜK’li hastalarda HLA-B8, DR3 fenotip varlığında primer sklerozan kolanjit riski 10 kat artmıştır. İBH’de barsak dışı tutulumlar tablo I’de verilmiştir(57).

Tablo I: İBH’de barsak dışı tutulumlar (57).

DERİ	PYODERMA GANGRENOSUM, ERİTEMA NODOSUM, SWEET SENDROMU
AĞIZ	Aftöz ülserler
GÖZ	Episklerit, anterior üveit
EKLEMLER	Artralji, periferik artrit, ankilozan spondilit, sakroiliit
HEMATOLOJİK	Anemi, lökositoz, trombositoz, tromboemboli
KARACİĞER	Yağlanma, Primer sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit, safra taşı
BÖBREK	Böbrek taşı, üreter inflamasyonu, enterovesikal fistül, kronik pyelonefrit, amiloidoz
ÇEŞİTLİ	Çomak parmak, periferik nöropati, hipertiroidi, perikardit, kronik bronşit, bronşiolit, interstisyel pnömoni

İnflamatuvar artropatiler, en sık barsak dışı tutulumlar arasında sayılabilir. %7–25 sıklığında İBH’ye eşlik etmektedir. Spondiloartropatiler; seronegatif otoimmün bozukluklar içinde değerlendirilmelidir, bu grupta ankilozan spondilit, reaktif artrit, psöriatik artrit en sık rastlanan bozukluklar olarak tanımlanabilir. Artralji çok sıktır. Entropatik artrit de denilen periferik artrit %10–15 vakada diz, dirsek, kalça, el ve ayak bileği gibi büyük eklemleri tutar,

genellikle gezicidir. Ataklar birkaç hafta sürer. Genellikle nonerozivdir, eklemlerde radyolojik değişiklikler seyrektr. Periferik artrit kolonik tutulumlu CH'de daha fazladır. Sakroileit, hastaların %12-15'sinde görülür. Radyolojik olarak saptanan vakaların bir kısmı asemptomatiktir. sakroileit ankilozan spondilit %1-2 vakada meydana gelir ve ciddi deformitelere yol açar. İBH'de eklem tutulumuna genellikle üveit ve eritema nodozum eşlik eder (57).

Hepatobiliyer bozukluklar İBH'de sıktır. Otoimmün patoloji ile net ilişkisi tanımlanamamıştır. Medikal tedaviye bağlı gelişen yan etki olabileceği ileri sürülmüştür. Deneysel çalışmalarda %11-49 sıklığında artmış karaciğer fonksiyon test sonuçları saptanmıştır. En sık otoimmün kaynaklı hepatobiliyer bozukluk ise primer sklerozan kolanjittir, kronik kolestatik patoloji; intrahepatik ve ekstrahepatik safra kanallarında inflamasyon ve fibrozis ile karakterizedir. Daha sıklıkla erkek hastaları etkiler, primer sklerozan kolanjit hastalarında İBH sıklığı (özellikle ÜK) %70-80 arasında saptanmıştır. ÜK'de ise primer sklerozan kolanjit sıklığı %2-7 iken, CH'de bu insidans %0,7-3,4 olarak bildirilmiştir. Halsizlik, kaşıntı, sarılık şikayetlerine neden olabilir ancak karaciğer biyokimyasal parametrelerinde bozukluk (alkalen fosfataz en sık olmakla beraber aminotransferazlar) nadir değildir. Buna rağmen primer sklerozan kolanjit hastalarının %15-70'i asemptomatik olabilmektedir. Bilinen spesifik antikor olmaması nedeni ile tanı sıklıkla biyopsi ya da kolanjiyografi ile koyulmaktadır. Primer sklerozan kolanjiti olan İBH'li hastalarda tüm kolon tutulumu, backwash ileitis, düşük intestinal aktivite, kolektomi sonrası artmış poşitis insidansı daha sık olarak bildirilmiştir. Diğer ÜK hastaları ya da tüm popülasyona göre İBH-primer sklerozan kolanjit birlikteliğinde kolonik displazi/karsinom riski 10 kata kadar artmıştır. Benzer şekilde safra kanal kanseri ve metabolik kemik hastalığı

riski de belirgin şekilde artmıştır. Tanı anından sonra primer sklerozan kolanjittte beklenen yaşam süresi 9–12 yıldır ve İBH'nin varlığı ya da ÜK'li hastalarda kolektomi yapılmış olmasının doğal seyre etkili olmadığı bildirilmiştir. Buna ek olarak, karaciğer transplantı sonrasında da kolorektal kanser riskinde azalma söz konusu değildir (16). Ursodeoksikolik asidin hastalığı progresyonunu yavaşlattığı için kullanımın faydalı olduğunu öneren çalışmalar mevcuttur (71). Primer sklerozan kolanjit tedavisinde Infliximabın kullanımı ile ilgili yapılan kontrollü çalışma olmadığı gibi primer sklerozan kolanjitin doğal seyrine infliximabın etkisi de henüz araştırılmamıştır (69).

CH'li hastalarda inflame terminal ileumdan safra tuzlarının malabsorbsiyonuna bağlı %25 oranında safra taşları gelişebilir. İBH'de ciddi ataklara bağlı olarak gelişen malnütrisyon, sepsis, yağlı karaciğerde karaciğer fonksiyon bozukluklarında anormallikler saptanabilir. Ancak remisyon sonrası normale dönebilir (24). İBH'nin seyri esnasında en azından %10'unda karaciğer enzimlerinde bir anormallik ile karşılaşılır. Karaciğerde en sık görülen anormallik, yağlanmadır (57).

İBH'de akut ve kronik pankreatit açısından artmış risk söz konusudur. Özellikle akut pankreatit vakalarında gerçek insidansın belirlenmesi oldukça zor olabilir. İBH tedavisinde kullanılan birçok ilacın (örneğin salisilat, azotioprin, 6-merkaptöürin, nadiren kortikosteroidler) akut pankreatiti indükleyici özelliği bilinmektedir. İlaçların indüklediği pankreatit tipik olarak ilacın başlanması takiben ilk haftalarda gelişmektedir, seyir sıklıkla hafiftir ve ilacın kesilmesini takiben hızla düzelir. Ayrıca İBH'de idiopatik pankreatit yönünden artmış risk söz konusudur (%1–1,5). CH'li hastaların %40'ında pankreatik antikorlar saptanmıştır. İlk yayınların tersine hem ÜK'de hem de CH'de pankreatit insidansı

artmış olarak bildirilmektedir. Hala hastalığın nedeni tam olarak bilinmemektedir. 64 hastalık bir seride antikor pozitif hastaların %27'sinde ekzokrin yetmezlik saptanır iken bu oran antikor negatif hasta grubunda %8'dir (24).

Endoskopik retrograd pankreatografi hala kronik pankreatit tanısında en sensitif ve spesifik yöntemdir. Birçok çalışmada İBH'de intrapankreatik kanal değişiklikleri olduğu bildirilmiştir. Pankreatik fonksiyonlar ise sıklıkla korunmuştur. Örneğin Heikus'un çalışmasında sadece %4 hastada ekzokrin fonksiyonlarda azalma saptanmıştır. Hala İBH'de kronik pankreatit nedeni açıklığa kavuşturulamamıştır. Ancak pankreatik dokuya karşı oluşan antikorların ekzokrin yetmezlikte rolünün olduğu düşünülmektedir (24).

İBH'nin cilt tutulumları sıktır. Hastalığın seyri esnasında %10–20 arasında bildirilmiştir. Cilt lezyonları, granülatöz, reaktif, beslenme eksikliğine sekonder olarak üç grupta değerlendirilebilir. Granülatöz kutanöz lezyonlar barsak hastalığı ile aynı histolojik özellikleri gösterir, perianal ve peristomal ülser ve fistüller, oral granülatöz ülserler bunlardan en sık rastlananlarıdır. Deri tutulumlarından en önemlisi olan pyoderma gangrenosum ÜK'de (%1–10), CH'de (%1–3) göre daha sıktır. Püstül olarak başlayan, hızla genişleyen, ağrılı, nekrotik, derin ve çoğunlukla multibl ülserler genellikle pretibial bölge, el-ayak sırtı ve gövdede yerleşir. Ülserden pürulan bir akıntı vardır. Ancak kültürü yapıldığında steril kalır. Eritema nodosum genellikle pretibial bölgede kabarık, ağrılı ve kırmızımtırak nodüller şeklindedir. Görülme sıklığı %0,5–9 arasında değişir, kadınlar ve ÜK'de daha sık rastlanır. Sweet Sendromu (akut nötrofilik dermatit) kollar, boyun ve yüzde multipl püstül ve papüllerle karakterizedir. Diğer deri bulgularına göre daha nadirdir. Ağız içindeki aftöz ülserle, %10 oranında meydana gelir. Bazen demir eksikliğine bağlı glossit ve angular

stomatit de görülebilir. Anterior üveit, episklerit ve konjunktivit gibi göz tutulumları da %5–8 vakada ortaya çıkar. Anemi, lökositoz ve trombositoz hastalığın aktivite bulgularıdır. Seyrek olarak Coomb's pozitif otoimmün hemolitik anemiye yol açar. Trombositoz, vaskülit pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu ve antitrombin III azalması gibi multipl faktörlerin etkisi ile İBH'de %4–5 oranında arteriyel ve venöz trombozlar görülebilir (57).

Retroperitoneal bölgeye ulaşan inflamasyonun üreteri etkilemesi sonucunda, üreterde darlık gelişebilir bu da hidronefroz ile sonuçlanabilir. Keza barsak ile üriner sistemde bir bölge (en sık mesane) arasında fistül meydana gelirse, bu üriner enfeksiyona ve pyelonefrit, abselere sebep olabilir. İnce barsak tutulumlu CH'de steatore nedeniyle kalsiyum, oksalat yerine yağ asitlerine bağlanır. Lümende biriken oksalat kolondan bol miktarda emilerek böbrekler yoluyla atılmaya çalışılır ve böylece oksalat taşları teşekkül eder. Yine daha çok CH'de olmak üzere sekonder amiloidoz da görülebilir (57). ÜK ve CH'nin semptom ve bulguları arasında belirgin farklılıklar vardır. Bu farklar tablo II'de verilmiştir(3).

Tablo II: Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı arasındaki patolojik, klinik, endoskopik olarak benzerlikler ve farklar (3).

	ÜLSERATİF KOLİT	CROHN HASTALIĞI
Patolojik		
Aralıklı tutulum	-	++
Transmural inflamasyon	-	+++
Derin fissürler ve fistüller	-	++
Birleşen lineer ülserler	-	++
Kript abseleri	+++	+
Fokal granülomlar	-	++
Klinik		
Diyare	+++	+++
Rektal kanama	+++	+
Tenesmus	+	+++
Kusma	-	+++
Kilo kaybı, halsizlik	+	+++
Karın ağrısı	+	+++
Perianal hastalık	-	+++
Karında kitle	-	+++
Fistüller	-	+++
Endoskopik		
Diffüz tutulum	+++	-
Lineer ülserler	-	++
Rektal tutulum	+++	+
Frajil mukoza	+++	+
Kaldırım taşı görünümü	-	+++

ÜK'de klinik: Tipik semptomu kanlı-mukuslu ishaldir ve hastaların %90-95'inde görülür. Hasta her seferinde az miktarda olmak üzere, gece-gündüz, sık sık büyük tuvaletini yapar, tenesmus vardır. ÜK sadece rektumu tutmuş ise kan dışkının sadece yüzeyindedir, ancak inflamasyon daha proksimale yayılmışsa dışkıyla karışık olacaktır. Postprandial diyare sıktır. Büyük tuvaletini kaçırarakmış hissi ile ani dışkılama ihtiyacı, hatta inkontinans bile olabilir. Karın ağrısı, ateş, halsizlik ve kilo kaybı meydana gelebilir. Bazen özellikle sadece rektum tutulumlu yaşlı hastalarda, rektal spazmdan dolayı aksine kabızlık görülebilir. Fizik muayenede herhangi bir anormallik saptanamayabileceği gibi, ağrılı bir karın ile sistemik toksisite bulguları (ateş, taşikardi, solukluk) tespit edilebilir. Çomak parmak, oral kandidiyazis, oral aftöz ülserler, ödem ve barsak dışı tutulumun işaretleri de bulunabilir (57).

CH'de klinik: Şüphesiz semptom ve bulguları tutulum yeri belirleyecektir. Karın ağrısı hastalığın tipik semptomudur. Sağ alt kadranda veya suprapubik bölgede hissedilir, yemekten sonra veya defekasyondan önce ortaya çıkar ve defekasyonla beraber rahatlama olur. İshal %70-90'ında görülür. Rektum tutulumu varsa sık sık, küçük miktarlarda, tenesmlerle birlikte, ve kanlı-mukuslu ishal görülür. İntestinal bakteriyel aşırı gelişim, safra asidi diyaresi, intestinal fistüller, yaygın ince barsak tutulumundan dolayı emilimin azalması, geniş rezeksiyonlar nedeniyle kısa barsak sendromu ishalin başlıca sebepleridir. Kilo kaybı (%65–75), halsizlik, iştahsızlık gibi konstitüsyonel semptomlar meydana gelebilir. Özellikle çocuklarda büyüme ve gelişme geriliğine de rastlanır. Fizik muayenede sistemik toksisite bulguları (ateş, taşikardi, solukluk) saptanabilir. Ateş hastalığın aktivitesi veya karın içi abse gibi enfeksiyöz bir komplikasyonun gelişmesi ile ilgilidir. İntestinal obstrüksiyon varsa bulantı-kusma, karında distansiyon, kramp tarzında karın ağrıları ve barsak seslerinde artış ile birlikte metalik barsak sesleri ortaya çıkacaktır. CH'nin en sık formu ileokolonik tutulum

olduğu ve hastalık serozaya kadar uzanan inflamasyona neden olduğu için sağ alt kadranda değişik büyüklüklerde inflamatuvar kitle palpe edilebilir. Dolayısıyla CH ateş, karın ağrısı, sağ alt kadranda palpabl kitle gibi akut appendisiti andıran bulgular ile karşımıza çıkabilir. Karın ön duvarında entero-kutanöz bir fistülün ağzı, perine bölgesinde ise fistül ağızları, abse ve anal fissür gibi perianal tutulumun işaretleri tespit edilebilir. Bunun yanı sıra fizik muayenede barsak dışı tutulumlara ait bulgular da saptanabilir (57).

Klinik tipleri: ÜK'nin klinik formları tekrarlayan remisyon ve alevlenmelerle karakterli kronik intermitant, devamlı hafif aktivasyon bulguları ile karakterli kronik devamlı ve şiddetli, tek bir atak ile karakterli akut fulminant form olmak üzere üç tiptir.

CH klinik tipleri de inflamatuvar, obstrüktif-stenozan ve fistülizan-penetrant olarak üçe ayrılır. İnflamatuvar formda ishal, karın ağrısı ve ateş ön plandaki bulgulardır. Stenozan formda ise intestinal obstrüksiyon bulguları tabloya hakimdir ve bunlar genellikle tekrarlayıcıdır. İntestinal obstrüksiyonun sebebi inflamasyondan ileri gelen ödem ve spazm olabileceği gibi, tekrarlayan alevlenmelerle gerçek fibrozisin gelişmesine bağlı striktür de olabilir. İntestinal obstrüksiyona sebze ve meyvelerin çiğ olarak yendiği yaz aylarında daha fazla rastlanır.

CH'nin transmural inflamasyonu, mukozadan serozaya kadar uzanan bir ucu lümeninde ve açık, bir ucu serozada veya serozanın dışında ancak kapalı ince küçük yollar meydana getirir. Fistülizan-penetrant formda bu ince yolların kapalı tarafındaki inflamasyon, temas ettiği her yere yayılabilir. Böylece inflamasyon yeni kapalı (mesela retroperitoneum) veya açık (ince barsak, kolon, üreter, mesane, vajina veya cilt) alanlara ulaşarak oralarda yolun kapalı tarafında açılmasıyla, iki farklı alanı birleştiren fistül hatları meydana gelir. İleumdan

retroperitoneuma açılan fistül psoas adelesini tutarak psoas absesine sebep olabilir, böylece karın ağrısı kalça, uyluk ve diz yoluyla sağ bacadan aşağıya doğru yayılabilir. Transmural inflamasyon genellikle fistül ve kapalı perforasyonlara yol açar, serbest perforasyon vakaların ancak %1-2'sinde rastlanır. Bunun nedeni olarak da serozadaki inflamatuvar yapışıklıkların adeta yapışkan bir örtü görevi görmesi gösterilmektedir (57).

İBH'de hastalığın aktif olup olmadığının belirlenmesi tedavinin düzenlenmesi ve prognozun tayini açısından önem taşımaktadır. Aktivite klinik, endoskopik, histopatolojik ve laboratuvar bulgularına dayanılarak tayin edilir.

ÜK'de klinik aktivite tayininde birçok aktivite indeks formülleri vardır. Bunlardan eski olmakla birlikte en sık kullanılanı Truelove ve Witts aktivite indeksidir ve tablo III'de verilmiştir (57).

Tablo III: Truelove ve Witts aktivite indeksi (57).

	HAFİF	ORTA	CİDDİ
İshal sayısı	<4	4-6	>6
Dışkıda kan	Yok, çok az	Az-orta	Fazla
Ateş	Yok	<37,5	>37,5
Nabız dakika sayısı	Normal	Normal-hafif yüksek	>90
Hemogloblin	Normal-biraz düşük	Orta	<7,5 g/dl
Sedimentasyon	<30 mm/h	Hafif yüksek	>30 mm/h

CH için en çok kullanılanlar Crohn hastalığı aktivite indeksi ve Harvey-Bradshaw indeksleridir (Tablo IV’de verilmiştir). CH aktivite indeksinde dışkılama sayısı, karın ağrısı, genel durum, barsak dışı tutulumlar, abdominal kitle, antidiyareik ilaç kullanımı, hematokrit ve kilo kaybından oluşan sekiz değişken dikkate alınarak hesaplanır (57).

Tablo IV: Harvey-Bradshaw indeksi (57).

GENEL DURUM	
*Çok İyi	0
*Hafif Rahatsız	1
*Kötü	2
*Çok Kötü	3
*Çok Çok Kötü	4
Karın ağrısı	
*yok	0
*hafif	1
*orta	2
*ciddi	3
Dışkılama sayısı	Her biri 1 puan
Abdominal kitle	
*yok	0
*şüpheli	1
*belirgin	2
*belirgin ve ağrılı	3
Komplikasyonlar (artralji, üveit, eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, fistül vb.)	Her biri 1 puan

Aktif hastalık: > 5 puan

Remisyon: < 5 puan

Endoskopik ve histolojik aktivite ÜK'de klinik aktivite ile nispeten paralellik gösterirken, CH'de aralarında pek bir ilişki bulunmamaktadır. Bu nedenle ÜK için geliştirilmiş birçok endoskopik aktivite indeksi mevcutken, CH için geliştirilmiş tek endoskopik aktivite indeksi bulunmaktadır. ÜK için endoskopik aktiviteyi değerlendirirken mukozanın granüler görünümü, vaskülaritesi, fragilitesi, spontan kanama ve mukoza yüzeyinde eksudasyon-erozyon-ülserasyon varlığı dikkate alınır. CH endoskopik aktivite indeksinde ise yüzeyel-derin ülserlerle, ülserli ve ülserli stenotik alanlar değerlendirilir. CH için geliştirilmiş bir histolojik aktivite indeksi bulunmamaktadır. ÜK'de ise histolojik aktivite tayininde mukozadaki akut inflamatuvar hücreler, kript abseleri ve epitel hasarının derecesi kullanılmaktadır (57).

Laboratuvar aktivite değerlendirmesinde kanda anemi, lökositoz, trombositoz, hipoalbuminemi ile birlikte sedimantasyon hızı, C-reaktif protein, α -1 glikoprotein, α -2 makroglobulin, lökosit elastazı ve çeşitli inflamatuvar sitokinlerde artış hastalığın aktif olduğunu düşündürür. Aynı şekilde dışkıda α -1 antitripsin klirensinde, laktoferrinde, lökosit elastazında, Teknesyum-99m işaretli nötrofillerin ekskresyonunda ve çeşitli inflamatuvar sitokinlerde artış, yine hastalığın aktivitesini gösterir. Ancak bu testlerin çoğu araştırma amaçlı kullanılmaktadır, klinikte en sık tam kan sayımı, sedimantasyon hızı, C-reaktif protein ölçümleri kullanılmaktadır (57).

TANI YÖNTEMLERİ

Dışkı analizi: İBH’de inflamatuvar diyare görülmektedir. ÜK’de dışkı ya makroskopik olarak kanlı, mukuslu, cerahatlidir veya dışkının direkt mikroskopik analizinde lökositlerin bulunduğu saptanır. CH’de rektum tutulumu yoksa kanlı dışkılama görülmez, ancak bazen derin kolonik ülserlerden dolayı rektal kanama görülebilir, dışkı analizlerinde ise lökositlerle beraber sıklıkla yağ globülleri saptanır. Akut ortaya çıkan hastalıkta akut enfeksiyöz diyare ihtimali yönünden dışkı kültürü, Clostridium difficile toksini tayini gerekebilir (57).

Biyokimyasal testler: Bunlar hastalığın tanısının konmasından ziyade aktivitenin değerlendirilmesinde kullanılırlar. Anemi genellikle kronik hastalık veya demir eksikliği anemisi tipindedir, CH’de bazen megaloblastik anemi görülebilir. Hepatobiliyer tutulum açısından alkalen fosfataz, gama glutamil transferaz, aspartat ve alanin aminotransferaz ve bilirubin seviyeleri saptanır. Serolojik testlerden pANCA ÜK’de %50-85’inde, CH olanlarda %10–40 oranında pozitif olarak bulunan bir otoantikordur. Anti-Saccharomyces cerevisiae antikorları CH’de yüksek oranda pozitif olarak saptanır (57).

Endoskopik incelemeler: İBH’de kolonoskopi tanı, ayırıcı tanı, hastalığın tutulum yeri, aktivitesi, kanser gelişiminin saptanması gibi tanısal amaçların yanı sıra polipektomi veya striktürlerin dilatasyonu gibi tedavi amacıyla da yapılır. Bu nedenledir ki tanı yöntemleri içinde yeri oldukça büyüktür. Akut hastalık sırasında gerek komplikasyon ihtimalinin yüksekliği gerekse biyopsi sonucunun çoğunlukla spesifik olmayan kronik inflamasyon olarak gelmesi nedeniyle biyopsi önerilmez. Aynı zamanda malignite gelişimi açısından

yapılan kolonoskopik kontrollerde şüpheli alanların dışında çok sayıda rasgele biyopsilerde alınmalıdır.

ÜK'de kolonoskopik değerlendirme sırasında ilk bulgu mukozanın normal vasküler paterninin kaybı, ödemli ve eritemli görünümün ortaya çıkmasıdır. Bunu granülaritenin gelişmesi ve mukus-cerahattan oluşan bir eksudanın yer yer yüzeyi örtmesi izler. Endoskopun teması ile oldukça frajil olan mukoza kanar, daha ciddi hastalıkta yüzeysel-küçük ülserasyonlar belirir, haustral yapı silinir. Genellikle silindirik şekilli pseudopolipler de görülebilir. Bütün bu anormal görünüm rektumdan başlar ve arada sağlam bölge bırakmaksızın devam eder.

CH'de ise ilk bulgu normal görünümlü mukozada multipl, birkaç milimetrelik etrafında ödemli dokudan halo bulunan, ayrı ayrı, küçük, aftöz ülserlerdir, yuvarlak veya lineer görünümlü olabilirler. Barsağın eksenine paralel ve dik yerleşimli ülserler non-ülser mukoza adacıklarını çevreleyerek kaldırım taşı görünümünü ortaya çıkarırlar. Ödem, eritem, granülarite gibi anormallikler daha nadirdir ve geç dönemlerde görülürler. Tutulum bölgelerinde ülserli ve ülseriz stenotik alanlar görülebilir. Lezyonlu segmente değişik uzunlukta ve tamamen normal bir barsak segmenti komşuluk eder. CH'de üst gastrointestinal sistemin tutulumunun değerlendirilmesi için mutlaka kolonoskopi ile kombine olarak gastroskopide yapılmalıdır (14).

Patoloji: ÜK'de barsağın mukoza ve submukozası etkilenir, fulminant vakalarda muskularis propriada hasarlanmıştır. Mononükleer hücre infiltrasyonuna, aktiviteyle paralel gösteren nötrofil infiltrasyonu eşlik eder, nötrofiller kript lümenlerini doldurmuştur (kript abseleri).

Yüzey epitelinin ülserasyonu ile birlikte goblet hücre kaybı meydana gelir. CH’de ise inflamasyon transmuraldir, ancak yine de histolojik anormallikler lamina propria ve submukoza da görülür. Yoğun mononükleer hücrelerden çok az nötrofillerden ibaret bir iltihabi hücre infiltrasyonu vardır. Kript abseleri çok seyrekdir. Granülomlar %10–50 vakada görülür, genellikle submukozaldır ve hemen daima kazeifikasyon nekrozu göstermezler (39).

Radyolojik incelemeler: Endoskopik incelemelerin yaygınlaşması ile sindirim kanalının baryumlu grafilerle görüntülenmesi azalmıştır. Ancak CH düşünüldüğünde ince barsak pasaj grafisi mutlaka yapılması gerekmektedir. Kolon grafisine ise darlık nedeniyle endoskopik değerlendirmenin tamamlanamadığı zaman daha sık olarak başvurulmaktadır. Ciddi aktiviteli hastalarda kolon grafileri toksik megakolonu tetiklediğinden çekilmemelidir. Fistülden şüphelenilen durumlarda baryumlu grafiler kullanılmaktadır. Kolon grafisinde ÜK’nin ilk dönemlerinde kenar keskinliği kaybolur, mukozadaki erozyon ve ülserasyonlar görülebilir. Kronik hastalıkta kolonun kısalması, haustraların kaybolması ve fleksuralarında alçalmasıyla “kurşun boru” manzarası ortaya çıkar. Pseudopoliplerce dolum defektleri oluşturulur. Darlıklar genellikle simetriktir ve “ip bulgusu” oluştururlar, ancak düzensizse malignite akla gelmelidir. CH’de nodüler görünüm “kaldırım taşı” manzarası olarak ifade edilir. Kolonun dışına taşmış baryum, komşu organlara uzanan fistüllerin varlığında veya abse kavitelerinde görülür. CH’de ki “gül diken” görünümü, penetran transmural ülserasyonların varlığını gösterir. Ayakta direkt karın grafileri ciddi aktiviteli İBH’de mutlaka çekilmeli, diafragma altı serbest hava aranmalı, transvers kolon çapı ölçülmeli, ileus bulguları değerlendirilmelidir (57).

KOMPLİKASYONLAR

ÜK'nin lokal komplikasyonları arasında perforasyon, toksik megakolon, striktür, perianal lezyonlar, masif kanama, pseudopolipler, displazi ve kolon kanseri yer alır. Perianal lezyonlar (fissür, abse, hemoroid), fibröz striktür ve masif kanama çok nadirdir. Pseudopolipler genellikle silindirik-parmak şekilli, nadiren sesil inflamatuvar poliplerdir. Sonradan epitelize olan granülasyon dokusundan ibarettirler, premalign değildir. Perforasyon genellikle toksik megakolona eşlik eder ve ilk ciddi atakta görülür. Hastalık ilerledikçe fibrozis ve skarlaşma arttığı için perforasyon riski azalır.

Toksik megakolon genellikle pankolitli vakalarda ve hastalığın başlangıç dönemlerindeki akut ciddi ataklar sırasında meydana gelir. ÜK atağı sırasında kolonik motiliteyi baskılayan antikolinergik ve narkotik analjeziklerin kullanılması, lavman opaklı kolon grafisi ve total kolonoskopi yapılması toksik megakolonu presipite edebilir. Toksik megakolon mortalitesi yüksek, çok ciddi bir klinik tablodur. Mortalite %2–44 arasında değişir. Tedavide ağızdan beslenme kesilir, nasogastrik sonda yerleştirilerek dekompresyon yapılır ve intravenöz sıvılarla sıvı-elektrolit dengesi sağlanmaya çalışılır. İntravenöz yüksek doz steroid ve antibiyotikler başlanır. Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda total kolektomi gerekebilir.

ÜK'de hastalık yaşı 8–10 yılı aştığında kolon kanseri gelişme riski, normal popülasyondakinin üzerine çıkar ve hastalık yaşı arttıkça katlanarak yükselir. Risk hastalık yaşı 18 olanlarda %1,4, 20 olanlarda %7,2, 26 olanlarda %11,7 ve 30 olanlarda %16,5'dir.

CH ile ilgili lokal komplikasyonlar fistül, abse, obstrüksiyon ve perianal hastalıktır. CH’de toksik megakolon ve serbest perforasyona nadiren rastlanır. Fistül sıklığı %20–40 arasındadır, en çok enteroenterik ve enterokutanöz tipinde görülürler. Fistüller sıklıkla striktürün proksimalindeki yüksek basınçlı bölgede gelişirler. Bazı vakalarda hem striktürün hem de fistülün ortadan kaldırılması için cerrahi uygulamak gerekir. Karın içi abseler %15–20 hastada gelişir. Abse bazen ileopsoas ve retroperitoneal alana yayılabilir. Abse gelişen hastalarda karın ağrısı, ateş, lökositoz ve bazen abdominal kitle saptanır. Uygun geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve radyolojik perkütan drenaj ile inflamasyon soğutulduktan sonra, genellikle tutulan barsak segmentinin rezeksiyonu gerekir. CH’de obstrüksiyon, akut inflamasyon nedeniyle mukozal kalınlaşmadan veya önceki inflamasyonlara bağlı musküler hiperplazi ve fibrozisten ileri gelir. İnflamasyona bağlı darlıklar tıbbi tedaviden yararlanırken, fibröz striktürlerde dar segment kısa ise endoskopik balon dilatasyon veya cerrahi striktüroplasti, dar segment uzun ise rezeksiyon uygulanabilir (57).

PROGNOZ

ÜK’de vakaların %80’i kronik intermitant, %10-15’i kronik devamlı, %5-10’u da akut fulminant formdadır. Hastalığın kolonik tutulum uzunluğu arttıkça ciddiyeti ve cerrahi girişim ihtimali de artar. Keza genç hastalardaki seyir, yaşlılara göre daha ciddidir. On yıllık survey normal popülasyonda %100 kabul edildiğinde, distal tutulumlu ÜK’de %98, pankolitli vakalarda ise %93’dür. Yani ÜK’in prognozunun CH’den daha iyi olduğu söylenebilir. On yıl içinde ÜK’li hastaların %25’inde cerrahi girişim gerekecektir. ÜK’de hastalık yaşının

ilerlemesi, tutulum yerinin uzaması, hastalığın erken yaşta başlamış olması ve primer sklerozan kolanjitin eşlik etmesi kolorektal kanser gelişme riskini arttırır.

CH’de tam anlamıyla iyileşme olmaz. Hayat kalitesinin normale yakın seyrettiği remisyon dönemlerini, morbidite riskinin arttığı alevlenme dönemleri izler. CH’li hastaların %70’inin hayatının bir döneminde cerrahi girişim ihtiyacı olacaktır. Postoperatif nüks eden hastaların %25-30’unda 5 yıl içinde ikinci bir operasyon gerekecektir. CH kolon ve ince barsak adenokarsinomu riskini arttırır. Mortalite ve morbidite risklerinin hastalığın 20 yaşın altında başladığı kişilerde daha fazla olduğu görülmüştür (57).

TEDAVİ

İBH’de tedavi hastalığın şiddet, yaygınlık derecesi ve komplikasyonların varlığına göre düzenlenir. Tedavi genellikle ömür boyu sürer. Tedavide amaç semptomların kaybolması, mukozal iyileşme ile belirlenen remisyonun sağlanması, remisyonun devamı ve rekürrensin önlenmesidir. İki başlık altında incelenebilmektedir:

Cerrahi tedavi: ÜK tedavisinde cerrahi endikasyonlar medikal tedaviye cevap vermeyen aktif hastalık, kanser riski, tolere edilmeyecek düzeyde barsak dışı tutulumların varlığı, perforasyon riski taşıyan ya da perfore olmuş toksik megakolon ve aşırı kanamadır. Sadece kalın barsak tutulumu olduğundan proktokolektomi intestinal hastalık için kür sağlar. ÜK cerrahi tedavisinde günümüzde altın standart total proktokolektomi+ileal poş-anal

anastomozdur (restoratif proktokolektomi). Restoratif proktokolektomi sonrasında saptırıcı ileostomi de hemen hemen rutin olarak önerilmektedir.

CH'de cerrahi sadece komplikasyonların tedavisi için uygulanır, nükslerin sıklığı nedeni ile küratif tedavide yeri yoktur. Postoperatif komplikasyon riskini arttıran, acil cerrahi girişim gerektiren şiddetli komplikasyonların oluşumunu beklemeden elektif cerrahi tercih edilmelidir. Cerrahi kararı hastalığın barsaktaki yerine, ağırlığına ve komplikasyonun ciddiyetine göre verilir. CH bulunan kişilerin yaklaşık %70'inde yaşamlarının bir döneminde cerrahi gerekecektir. Bunun bazı nedenleri bulunmaktadır;

*İlaç tedavisine yanıt olmaması,

*Barsakta darlık (striktür) oluşması,

*Abse ve fistül gelişimi,

*Çocuklarda büyümenin yavaşlaması: besinlerin emilimindeki bozukluk ve kortizonlu ilaçlar çocuklarda ve gençlerde büyümenin yavaş olmasına ve ergenliğin gecikebilmesine neden olabilirler. Bu durumda hastalıklı barsağın çıkartılması gerekli olabilmektedir.

*Kanser gelişimi,

*Acil durumlar: ciddi kanama, perforasyon, toksik megakolon veya barsak tıkanması (15).

Medikal tedavi: İBH ataklarında destek tedavisi başlangıç tedavisi olarak önemlidir. Sıvı tedavileri, antikolinergikler, ishal önleyici ilaçlar ve psikiyatri konsültasyonu ile stresin tedavisi bazı hastalarda yakınmaların iyileşmesine neden olur. Bu tedaviler, daha spesifik tedavilere geçilmeden hastalığın doğal remisyona girmesini sağlayabilir. İBH tedavisinde kullanılan ilaçlar genellikle kombinasyonlar halinde kullanılır, tedavi rejimleri aktif hastalıkta

remisyon sağlayıcı tedavi ve remisyondaki hastada nüksü önleyici idame tedavisi olarak ikiye ayrılabilir.

İBH tedavisinde kullanılan ilaçlar:

1.Antiinflamatuvarlar: Sülfasalazin, 5-ASA bileşikleri [olsalazin, mesalamin (pentasa, asacol, claversal, salofalk), balsalazide],

2.İmmunosupresifler: Eski kortikosteroidler (prednisolon, metilprednisolon), yeni kortikosteroidler (budenosid, betametazon, tiksokortol), azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat, siklosporin, takrolimus, mikofenolat (57),

3.İmmunomodülatörler: T hücre aktivasyon inhibitörleri: CD-40 Ligand, Anti CD-4 antikorları, Anti CD 3 antikorları, Anti inflamatuvar sitokinler: IL-10, IL-11,

Proinflamatuvar sitokin inhibitörleri:

*TNF antagonistleri: infliximab, CDP571, certolizumab, delmitide, etanercept, onercept, adalimumab,

*PPARs inhibitörleri: rosiglitazone,

*Proinflamatuvar sitokin reseptör inhibitörleri: anti IL-6 reseptör,

*T helper-1 polarizasyon inhibitörleri: anti IL-2r antikorları (daclizumab, basiliximab), anti IL-12, anti IL-18, anti IFN- γ (fontolizumab),

*Adezyon molekül inhibitörleri: natalizumab, MLN02, alicaforsen (5)

4.Antibiyotikler: Metronidazol, siprofloksasin,

5.Nutrisyonel ajanlar: Total parenteral beslenme, elementer diyetle enteral beslenme, kısa zincirli yağ asitleri,

6.Destekleyici ajanlar: Folik asit, kalsiyum, D vitamini, B-12 vitamini, kolestiramin, loperamid,

7.Diğer: Transdermal nikotin, heparin, zileuton (5-lipooksijenaz inhibitörü), balık yağı, lidokain, ketotifen, klorokin, hidroksiklorokin, hiperbarik oksijen, intravenöz immünglobulin, lökoferez (57).

Sülfasalazin, sülfapiridine diazo bağı ile bağlanmış 5-aminosalisilik asid (5-ASA)'den ibarettir. Bu bileşikteki sülfapridin taşıyıcı olup yan etkilerden sorumludur, esas etkili ve aktif kısım 5-ASA'dır. 5-ASA'nın etki mekanizmaları arasında NK hücrelerinin, antikor sentezinin, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarının ve nötrofil fonksiyonlarının inhibisyonu ile serbest oksijen radikallerinin temizlenmesi yer alır. 5-ASA ağız yoluyla direkt verildiğinde, hemen tamamı üst sindirim kanalından emilir ve kana geçer, oysa etkisini sindirim kanalındaki inflamasyonlu bölgeye ulaşıp diffüze olarak gösterir. Sülfasalazin ağız yoluyla alındığında çekuma ulaşıncı bakteriyel azoredüktaz enzimi aracılığıyla sülfapiridin ve 5-ASA arasındaki azo bağı parçalar ve aktif bileşik 5-ASA açığa çıkar. Sülfasalazin alanların %25-30'unda doza bağlı (bulantı, kusma, iştahsızlık, folat malabsorbsiyonu, baş ağrısı, saç dökülmesi) veya aşırı duyarlılığa bağlı (raş, hemolitik anemi, agranülositoz, toksik hepatit, pankreatit ve oligo-azospermi) yan etkileri görülebilir. Sülfosalazin kullananlara, folik asit emilimini engellediği için, günde 0,4–1 mg folik asit eklenmesi önerilir. Sülfasalazin için remisyon sağlayıcı doz 3–6 g/gün, idame dozu 2–3 g/gün'dür (23).

5-ASA preparatlarında taşıyıcı sülfapiridin elimine edilerek sülfasalazinin yan etkileri düzeltilmiştir. Olsalazine, azo bağı ile birleştirilmiş iki molekül 5-ASA içerir, sülfasalazin gibi aktif hale geçmesi için azoredüktaz gereklidir, en önemli yan etkisi sekretuar diyaredir (%17). Asacol, claversal, mesasal, salofalk gibi çeşitli pH sensitif preparatlar geliştirilmiştir. Amaç 5-ASA'yı spesifik bir pH değerinde çözünecek şekilde resinle kaplamaktır. Bu resin

pH 6 da çözünür bu nedenle 5-ASA distal ileum ve kolonda açığa çıkar. Pentasa, zaman ayarlı salınan etilsellüloz bileşiği ile paketlenmiş 5-ASA preparatıdır, %50'si ince barsakta, %50'si kolonda açığa çıkar. Balsalazid, inert bir taşıyıcı moleküle azo bağı ile bağlı 5-ASA bileşiğidir, aktive olması için azoredüktaz gereklidir, kolondaki inflamasyona etkilidir. 5-ASA bileşikleri için remisyonu sağlayıcı doz 2–4 g/gün, idame dozu 1–2 g/gün'dür (23).

Kortikosteroidler İBH'de remisyonu sağlamada en yaygın kullanılan ilaçlardır. Kortikosteroidler etkilerini fosfolipaz A2 inhibisyonu yapmaları nedeniyle, prostoglandin ve lökotrienlerin düzeyini azaltarak etki ederler, ayrıca hümmoral ve hüccresel immün yanıtlar üzerine de immünsüpresif etkilidir. Hastalığın şiddetine göre oral, parenteral veya topikal kullanılır. Ciddi ataklarda genellikle 40–60 mg/gün prednisolon başlanır, cevap alındıkça her 5–7 günde bir 5 mg azaltılmalıdır. Yan etkileri nedeniyle uzun süre kullanımları kısıtlıdır, bu nedenle tedaviye dirençli vakalarda ve idame tedavisi amacıyla kullanılmazlar. Kısa dönem yan etkileri glukoz intoleransı, akne, aydede yüzü, uykusuzluk, iştah artması, psikoz ve peptik ülserdir. Steroidlerin bilinen yan etkilerini azaltmak için karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrayan yeni kortikosteroidler (en yaygın kullanılanı budesonid) geliştirilmiştir (23).

Siklosporin A dönüşümlü olarak IL–2 gen transkripsiyonunu inhibe ederek, lenfositlerin özellikle de T helper lenfositlerin aktivasyonunu baskılamış olur. T süpresör lenfositler, B lenfositler ve makrofajlar genellikle etki alanı dışındadır. Siklosporin %80 oranında lipoproteinlere bağlandığından safraya sekrete edilir, serumdaki seviyesini düzenli tutabilmek için enterohepatik dolaşımında normal olması gerekir. Karaciğer sitokrom p450 sistemi ile metabolize ve inaktive edilir. Nefrotoksisite, hepatotoksisite, dişeti hiperplazisi, tremor,

parestezi, konvülziyon ve lenfoproliferatif hastalıklar en sık görülen yan etkileridir. Kortikosteroide yanıt alınamayan ülseratif kolit ataklarında ve fistüllü Crohn vakalarında kullanılabilir, ancak 6 aydan uzun kullanımı önerilmemektedir. Takrolimus, siklosporinden daha güçlü bir immünsüpresiftir, siklosporine cevap alınamadığında veya baştan siklosporin yerine verilebilir. Mikofenolat, mikofenolik asidin 2-morfolinoetil esteridir. Mikofenolik asid, inozin monofosfat dehidrogenazın güçlü, selektif, kompetitif olmayan ve geri dönüşlü bir inhibitörüdür ve böylelikle guanozin nükleotid sentezinin de novo yolunu inhibe eder. Mikofenolat, azotioprinin daha güçlü bir alternatifi gibidir ve kronik aktif veya perianal tutulumlu Crohn hastalığında etkili olduğu görülmüştür (57).

6-Merkaptopurin ve azatioprin kromozom kırıklarına neden olan ve bu yüzden lenfositler gibi hızlı çoğalan hücrelerin çoğalmasını azaltarak etki eden immünsüpresif maddelerdir. Her iki ilaç da ksantin oksidaz sistemi ile metabolize edilir ve bu nedenle allopurinol ile birlikte uygulandıklarında düşük dozda ve dikkatlice kullanılmalıdır. Kortikosteroidlere göre yan etkileri azdır, %3 akut pankreatite, %2 kemik iliği süpresyonuna (kullanım sırasında nötropeniye dikkat edilmelidir) ve karın ağrısı, ateş ve döküntü ile karakterize alerji gelişir. 5-ASA'ya ve steroidlere dirençli ÜK hastalarında remisyonu ve yine hastaların yarısında fazlasında kullanılan steroidin kesilmesini ya da dozunun azaltılıp en düşük seviyeye indirilmesini sağlayabilirler, fistüllü CH'de de kullanılabilir. Ayrıca steroid veya siklosporinle sağlanmış olan remisyunun en az 2 yıl idamesini sağlarlar. Ancak tedavinin etkisi en az 3 aylık kullanımdan sonra ortaya çıkmaktadır. Azotioprin 2–2,5 mg/kg/gün, 6-merkaptopurin ise 1,5 mg/kg/gün dozunda kullanılır. 6-merkaptopurin metabolitleri olan 6-tiguanin ve 6-merkaptopürin düzeylerinin ölçümleri, etki-toksisite arasındaki dar pencerenin saptanmasında klinisyenlere yardımcı olmaktadır (23).

Antibiyotiklerden metronidazol ve siprofloksasin mevcut tedaviye tek veya kombine olarak eklendiklerinde aktif CH'nin remisyona girmesini kolaylaştırırlar, fistüllü veya intra abdominal abseli CH tedavisinde de kullanılırlar. Etkilerinin barsaktaki bakteri florasını azaltarak antijenik yükü azaltmaları ile olduğu düşünülmektedir. ÜK'de antibiyotiklerin yeri CH kadar olmasa da son zamanlarda siprofloksasinin ÜK'nin remisyona girmesini kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Metronidazol ve siprofloksasin ÜK'de yapılan restoratif proktokolektomi sonrasında karşılaşılan poşit tedavisinde de kullanılmaktadır (57).

Transdermal nikotin, heparin, zileuton (5-lipooksijenaz inhibitörü), balık yağı, lidokain, ketotifen, klorokin, hidroksiklorokin, hiperbarik oksijen, intravenöz immünglobulin, lökoferez gibi çeşitli tedavi yaklaşımları İBH her iki formunda da genellikle küçük hasta gruplarında kullanılmış, başarılı sonuçlar alındığı bildirilmişse de yaygın kullanım alanı bulamamışlardır (57).

Total parenteral ve enteral beslenme rejimleri aktif CH'de remisyona ulaşılmasında yardımcı oldukları gibi; fistül, darlık ve malabsorbsiyon gibi komplikasyonlar meydana geldiğinde zorunlu olarak kullanılırlar. Genel olarak, aktif ÜK'li hastalar liften fakir diyeti iyi tolere ederler. Total parenteral beslenme ile barsağı tam dinlenmeye almak, kolon lümenindeki kısa zincirli yağ asitlerini azaltması nedeniyle etkili değildir. Kısa zincirli yağ asitleri diyetdeki sindirilmemiş liflerin kolon bakterileri tarafından fermentasyonu ile oluşurlar ve in vitro ortamda kolonositler tarafından glukoz veya keton cisimcikleri yerine enerji kaynağı olarak kullanılırlar. ÜK'li hastada eğer operasyona hazırlanmıyorsa en iyi beslenme şekli enteraldir. Günde iki kez uygulanan konsantre kısa zincirli yağ asidinin lavman

preparatları, aktif proktosigmoiditli ÜK hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır. Klinik remisyona girmiş CH'de anlamlı darlıkları yok ise özel bir diyet kısıtlaması gerekmez, belirgin darlıkları olanlara, mısır, yer fıstığı, havuç ve kereviz gibi fazla miktarda absorbe edilmeyen lif içeren gıdalar yasaklanmalıdır. Terminal ileum hastalığı veya rezeksiyonu 100 cm'den kısa olanlarda safra tuzu malabsorbsiyonu olmasına rağmen safra tuzu havuzu azalmaz, safra tuzları kolona geçer ve kolera tarzı ishal yapar ve bu hastalar safra tuzunu sekestre eden kolestramine cevap verirler. 100 cm'den uzun terminal ileum hastalığı veya rezeksiyonu olanlarda, karaciğer safra tuzu kaybını kompanse edemez ve yağ malabsorbsiyonu gelişir, bu hastalara düşük yağlı diyet, orta zincirli trigliseritler, yağda eriyen vitaminler ve vitamin B12 eklenmesi ile tedavi edilir (23).

Infliximab (Anti-TNF- α): TNF- α liposakkaritlerin uyardığı makrofajlardan salınan bir proteindir. “Kaşektin” olarak da bilinen TNF- α 'nın, patojenik şok ve endotoksemiye bağlı doku hasarı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda normal vücut hücrelerine de az miktarda da olsa etkisinin olduğu birçok deneysel çalışmada gösterilmiştir. Örneğin vasküler endotelial hücrelere direkt toksik etkisi mevcuttur. TNF- α 'nın diğer etkileri arasında; insan fibroblastlarının büyümesinin uyarılması, PMNL'lerin ve osteoklastların aktivasyonu, IL-1, PGE2'nin indüksiyonu ve kollagenaz yapımının uyarılması sayılabilir. Infliximab; yeni kuşak biyolojik tedavide kullanılan bir ajandır, TNF- α 'yı bloke edici özelliği olan bir antikor olarak etkinliği tanımlanabilir (15).

Infliximab, TNF- α 'nın hem çözünebilen hem de transmembranöz formlarına yüksek affinite ile bağlanan, ama lenfotoksin α 'ya (TNF- β) bağlanamayan bir kimerik insan-mürin

monoklonal antikorudur. Çok sayıda in vitro incelemede infliximabın TNF- α 'nın fonksiyonel aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Infliximab, yapısal insan TNF- α ekspresyonu sonucunda poliartrit gelişen transgenik farelerde hastalığı engeller; hastalığın ortaya çıkmasından sonra uygulandığında, erozyonlu eklemlerin iyileşmesini sağlar. In vivo olarak infliximab, insan TNF- α 'sı ile stabil kompleksler oluşturur, bu süreç TNF- α 'da biyoaktivite kaybıyla paralel gider. İntravenöz infüzyonu takiben yarılanma ömrü 10 gün civarındadır. Doz bağımlı maksimum konsantrasyonu 5 m/kg infliximab infüzyonunu takiben 118 $\mu\text{g/mL}$ (Cmax) olarak saptanmıştır. Dolaşımdan temizlenmesi 10 mL/h hızındadır. 12 hafta sonrasında kanda saptanamayacak kadar düşük konsantrasyondadır. Ancak 10 mg/kg intravenöz konsantrasyonda beklenen terapötik konsantrasyon daha uzun süre etkiyi sağlar. Akut faz inflamasyonda Infliximab, C-reaktif protein (CRP) ve IL-6 seviyelerini hızla düşürür. CRP ve IL-6 seviyeleri 2 haftada normale döner ancak bazı hastalarda 8 haftaya kadar uzayabilir (61).

Romatoid artritli hastaların eklemlerinde TNF- α konsantrasyonlarının yükseldiği ve bunun hastalık aktivitesindeki artış ile korele olduğu bulunmuştur. Romatoid artritte infliximab ile tedavi inflamatuvar hücrelerin eklemdaki inflamasyonlu bölgelere infiltrasyonunu azaltmasının yanı sıra hücresel adezyon, kimyasal çekim ve doku degradasyonu olaylarında aracılık eden moleküllerin ekspresyonunu da azaltmıştır (61).

İntestinal mukoza biyopsisi ile elde edilen lamina propria mononükleer hücrelerin incelenmesiyle, Infliximab tedavisinin TNF- α ve interferon γ ekspresyonu yapabilen hücrelerin sayısında azalmaya yol açtığı görülmüştür. Yapılan ilave histolojik çalışmalar

infiximabın, inflamatuvar hücrelerin ince barsakların tutulan bölgelerine infiltrasyonunu ve bu bölgelerdeki inflamasyon belirteçlerinin azalttığını göstermiştir (82).

İntestinal inflamasyonda mukozal immunolojinin anlaşılması ile son yıllarda İBH'de infiximabın kullanımını yaygınlaştırmaya başlamıştır. FDA'nın önerisi ile 1998 yılından beridir CH'de ve 2006 yılından beridir de ÜK'de kullanılmaktadır. CH'de aktif luminal inflamasyon remisyona indüksiyonu, enterokutanöz ve perianal fistül varlığında ve ÜK'de orta ya da ciddi aktif hastalıkta günümüzde uygulanan standart tedaviye alternatif olarak uygulanmaktadır (82). Ancak 896 ÜK hastasında yapılan 34 çalışmanın meta-analizinde tüm hastaların ancak %39'unda uzun dönem remisyona (9 ay) sağlanmıştır (26).

Luminal İBH'nin kontrolü için; 0, 2 ve 6. haftalarda tekrarlanan 5 mg/kg dozunda intravenöz infiximab uygulanması önerilmektedir. Bu yolun tek infüzyondan çok daha etkili olduğu görülmüştür. Ancak genel prensip ilk infüzyondan sonra yanıt alınamayan hastalarda ikinci infüzyonun denemesi, bundan sonra da yanıt alınamadığı görülür ise sonraki dozun tekrarlanmaması şeklindedir.

Fistüllü CH için yine 0, 2 ve 6. haftalarda tekrarlanan 5 mg/kg dozunda intravenöz infiximab uygulaması önerilmektedir. Uzun dönem kullanımda farklı infiximab uygulama yöntemleri mevcuttur; örneğin, infiximabın 8 haftada bir uygulandığı monoterapi şekli, immünsupresyona ek olarak 8 haftada bir infiximab infüzyonu, infiximab ve immünsupresyonun epizodik olarak uygulanması sayılabilir (82).

Accent I ve II çalışmalarında her 8 haftada bir infliximab ile tedavi edilen hastaların %30-50'sinde remisyon sağlanmıştır. İlaça yanıt alınamamasının nedeni, immün genetiğe bağlı ilacın hızla temizlenmesi veya diğer proinflamatuvar moleküllerin hızlı artışı olabilir. Yanıt alınamayan durumlarda infliximabın dozunun artırılarak uygulanması gündeme gelmiştir. Accent I çalışmasında, luminal CH'de dozun 10 mg/kg'a artırılması ile 5 mg/kg infliximab uygulanan ve yanıt alınamayan hastaların %90'ının tedaviye yanıt verdiği görülmüştür. Benzer şekilde Accent II çalışmasında 5 mg/kg infliximab ile yanıt alınamayan fistüllü CH' li hastalarda %59 başarılı yanıt alınmıştır (61). İBH'nin ekstraintestinal tutulumu için infliximab kullanımı da mümkündür. Infliximab, cilt veya gözdeki semptomların giderildiği ana kadar verilip sonrasında da immunsupresyon yapılabilir. Eklem problemlerinde ise genel yaklaşım her 8 haftada bir infliximabın tekrarlanması şeklinde olmalıdır (82).

Infliximab tedavisinde infüzyon reaksiyonları, yanıt alınamaması, geç infüzyon reaksiyonları benzeri rahatsızlıklara neden olabilir. Özellikle immunsupresyon ile epizodik tedavi uygulanan hastalarda geç dönemde tüberküloz gibi fırsatçı enfeksiyonların gelişimine zemin hazırlayabildiği bildirilmiştir (61). CH tedavisi alırken infliximabın kullanıldığı hastalarda lenfoma nadiren görülmüş olmasına rağmen bu ilacın malignite oranlarını arttırdığına yönelik henüz elimizde net bir kanıt bulunmamaktadır (80).

CH ve ÜK beraber değerlendirildiğinde %40'ında barsak dışı tutulum söz konusudur. Infliximabın barsak dışı tutulumlara etkisi daha az araştırılmasına rağmen etkin olduğu bilinmektedir. İntestinal inflamasyona paralel seyreden barsak dışı tutulumlardan periferik artrit, pyoderma gangrenosum, eritema nodozum, episklerit genelde infliximab tedavisine yanıt verir. Ancak İBH'de asıl hastalıktan bağımsız seyreden barsak dışı tutulumun tedavisi

daha zordur. Örnek vermek gerekirse; ankilozan spondilit, üveit, primer sklerozan kolanjitin İBH medikal tedavisi daha zordur. Infliximabın üveit üzerine etkili olduğu bilimsel kurullarca onaylanmış olmasına rağmen primer sklerozan kolanjit üzerine etkinliği henüz bilinmemektedir. Infliximabın barsak dışı tutulumlardaki önerilen dozajı, başlangıçta 0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg'dan infüzyon ve bunu takip eden her 8 haftada doz tekrarı şeklindedir. Barsak dışı tutumların remisyonunu sürdürmek için tedavide uzun dönem infliximab gerekirse de bunun gelecekte yapılan çalışmalarla İBH'deki gibi etkinliğinin ortaya konması gerekmektedir (69).

İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Hayvan Modelleri

İBH'nin etyopatogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi için pek çok deneysel kolit modeli geliştirilmiştir. Uygun hayvan modeli; barsağın morfolojik değişikliklerini, inflamasyonu, semptom ve bulguları, patofizyolojiyi sergileyecek nitelikte ve insan İBH seyrine benzer ya da özdeş olmalıdır. Aynı zamanda önerilen deney modelinde kullanılan deneğin immun sistem ve genetik özelliklerinin iyi tanımlanmış olması gerekmektedir. İBH'de hayvan modelleri beş grupta değerlendirilmektedir:

1. Gene knockout (KO) modeli; IL-2 KO/IL-2 α KO, IL-10 KO, T hücre reseptör mutant, TNF-3' tanımlanmamış bölge KO, Trefoil faktör defektli rat,
2. Transgenik fare ve rat modeli; IL-7 transgenik, Sinyal transdüser ve aktive edici transkripsiyon-4 transgenik, HLA B27 transgenik,
3. Spontan kolit modeli; C3H/HeJBir, SAMP1/Yit,

4. İndüklenebilir kolit modeli; Asetik asit ile indüklenen, İodoasetamid ile indüklenen, İndometazin ile indüklenen, 2, 4, 6 Trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS) ile indüklenen, Okzasolon koliti, Dekstran sülfat sodyum (DSS) koliti, Peptidoglikan-polisakkarit koliti,
5. Adoptive transfer modeli; sıcak şok proteini 60'a spesifik CD T hücre transferi, CD45RB transferi olarak alt gruplarda tanımlanmıştır (34).

TNBS (2,4,6 Trinitrobenzen sülfonik asit) kolit modeli: 10-30 mg TNBS' nin 0,25 ml %50 etanol içinde rektal yoldan uygulanmasını takiben denek hayvanda kolit modeli oluşturulur (47). Hasar bir haftada pik yapar ancak en az sekiz hafta devam edebilir. İnflamatuvar hücreler eksternal kas ve serozayı infiltre ederek mukozada granülom oluşumuna neden olur. %3 denek kolit gelişimi esnasında kaybedilebilir. Etanol veya TNBS tek başına uygulandığında geçici, nongranülatöz kolit oluşturur. Enemayı takiben verilen TNBS ise inflamasyonu reaktif etme özelliğine sahiptir. Etanol ile verildiğinde ise etanolün mukozal bariyeri hasarını takiben TNBS absorbe edilerek kronik granülatöz hastalığa neden olur (70).

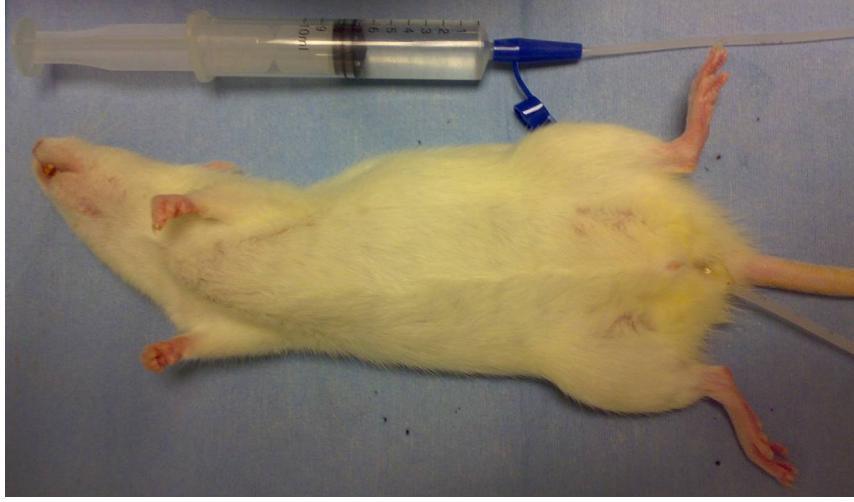
GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nce desteklenmiş olup Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Deney Hayvanları Etik Kurulu Başkanlığı'nın 14.02.2007/07-2408 sayı ve Gazi Üniversitesi Tıp Laboratuvar Hayvanları Yetiştirme ve Deneysel Araştırmalar Merkezi Müdürlüğü izniyle, Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Laboratuvarında yürütülmüştür.

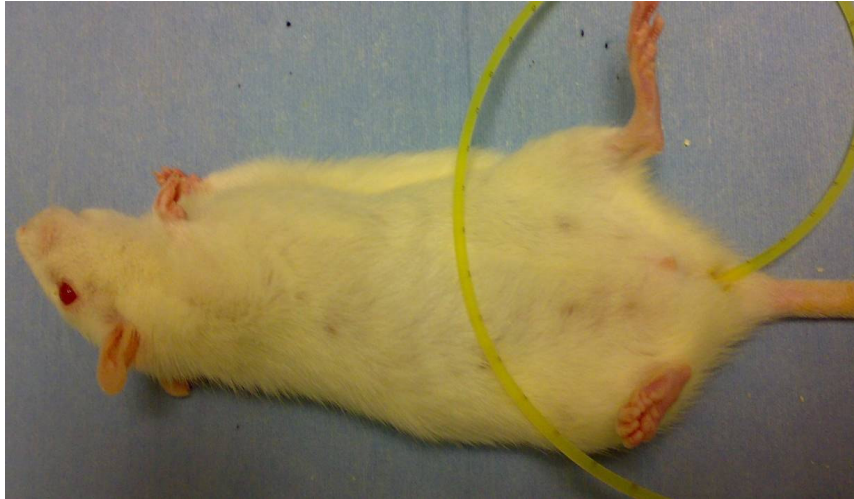
Çalışmada ağırlıkları 190–270 gr arasında değişen, ortalama yaşları 4 ay olan 40 adet dişi Wistar albino rat kullanıldı. Her grupta 10 rat mevcuttu. Deney süresince ışık düzeni 12 saat gündüz, 12 saat gece olacak şekilde ayarlandı, ratlar beşerli gruplar halinde kafeslere yerleştirildiler ve yaklaşık 21°C oda sıcaklığında barındırıldı. Araştırma süresince dinlendirilmiş musluk suyu ve standart pelet yem ile beslendiler. Deneyden 24 saat öncesinden aç bırakılan, ancak suya serbest erişim sağlandı. Ratlara anestezi, intramusküler Ketamine hydrochloride (Ketalar, Parke Davis ve Eczacıbaşı, İstanbul) 50 mg/kg dozunda+Xylazine hydrochloride (Rompun, Bayer HealthCare) 5 mg/kg enjekte edilerek sağlandı.

Deneysel kolit oluşturmak için 30 mg (80 mg/kg) TNBS (92823, picrylsulfonic acid solution 10 ml, purum, Switzerland)+%50 etanol karışımı kullanıldı. Bu yöntemle göre anestezi altındaki ratlara 8 French poliüretan kanül rektal yoldan 8 cm içeri itildi. Bu kanülden 30 mg/0,1 ml/rat TNBS+0,5 ml %50 etanol yavaşça içeri verilerek kolit oluşturuldu. Daha sonra ratlar, verilen maddenin geri kaçmasını engellemek için 30 saniye süre ile kuyruktan

kaldırılarak baş aşağı tutuldu sonrasında trandelenburg pozisyonunda anesteziden çıkana kadar bekletildi (yaklaşık 30 dakika) (47).



Şekil 1: Rektal yoldan %0,9'luk sodyum klorür (NaCl) verilışı.



Şekil 2: Rektal yoldan TNBS-E verilışı.

GRUPLAR:

* **Grup 1:** kontrol (sham) grubu olup, anestezi altındaki ratlara rektal yoldan kataterizasyonu takiben 1 ml % 0,9 NaCl verildi.

* **Grup 2:** kolit grubu olup, anestezi altındaki ratlara rektal yoldan kataterizasyonu takiben 30 mg/0,1 ml TNBS ile 0,5 ml %50 etanol karışımı verilerek kolit oluşumu indüklendi, sonrasında ikinci ve altıncı günlerde subkutan 0,1 ml %0,9 NaCl uygulandı.

* **Grup 3:** ilk tedavi grubu olup, anestezi altındaki ratlara rektal yoldan kataterizasyonu takiben TNBS-E verilerek kolit oluşturuldu, ikinci ve altıncı günlerde 0,1 ml/5 mg/kg Infliximab (Remicade, Shering-plough, İtalya) subkutan olarak uygulandı.

* **Grup 4:** ikinci tedavi grubu olup, anestezi altındaki ratlara rektal yoldan kataterizasyonu takiben TNBS-E verilerek kolit oluşturuldu, ikinci ve altıncı günlerde 0,2 ml/10 mg/kg Infliximab (Remicade, Shering-plough, İtalya) subkutan olarak uygulandı.

Cerrahi prosedür: İntramusküler olarak 50 mg/kg ketamin+5 mg/kg xylazine uygulanması ile sağlanan anestezi sonrası ksifopubik median kesi ile laparotomi yapıldı, eksplorasyon gerçekleştirildi. Vena kavadan TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, MDA, MPO, Alanin aminotransferaz (ALT), total bilirubin çalışılmak için yaklaşık 5 ml kan örneği alındı. Takiben transvers kolonun ortasından rektum distalde mümkün olan en aşağı seviyeden transekte edildi ve yaklaşık 10 cm'lik kolon segmenti, pankreas ve karaciğer dokusu çıkarıldı. Deney sonunda anestezi altındayken vena cavadan kan alınmak suretiyle vasküler kollaps oluşturularak ratlar sakrifiye edildi.

Patolojik değerlendirme: Alınan karaciğer, pankreas dokuları ve kolon rezeksiyon materyali (longitudinal olarak açılıp fekal içerik %0,9 NaCl ile hafifçe temizlendi) patolojik inceleme için %10'luk formaldehit içerisinde tespit edilip rutin takip işlemi sonucunda parafin bloklara gömülmüştür. Karaciğer, pankreas ve kolon bloklardan hazırlanan 5 mikron kalınlığındaki kesitler Hematoksilen-Eosin ile boyanarak ışık mikroskobu ile değerlendirilmiştir. Karaciğer dokuları fibrozisi değerlendirmek amacıyla Hematoksilen-Eosin'e ek olarak Masson trikrom boyası ile boyanarak değerlendirildi.

TNBS-E uygulamasını takiben yedinci günde dekapite edilen ratlardan elde edilen kolon mukozasındaki makroskobik hasar değerlendirilmesi için tablo V'deki (77), mikroskobik hasar değerlendirilmesi için tablo VI'daki (46) skorum kriterleri kullanıldı.

Tablo V: Kolon hasarı için makroskobik skorum kriterleri (77).

PUAN	KRİTER
0	Hasar yok
1	Hiperemi
2	Hiperemi ile birlikte duvar kalınlaşması
3	Duvar kalınlaşması olmadan soliter ülser saptanması
4	İki veya daha fazla ülser veya inflamasyon alanı saptanması
5	İki veya daha fazla alanda ağır ülser ve inflamasyon saptanması veya tek bir alanda 1 cm'den daha uzun ülser veya inflamasyon alanı saptanması
6-10	Kolondaki hasarın 2 cm'den daha uzun olduğu durumlarda her fazla 1 cm için puanlamaya bir puan eklenmiştir.

Tablo VI: Kolon hasarı için mikroskopik skorlama kriterleri (46).

	0	1	2
Nötrofil infiltrasyonu			
Epitel			
Lamina propria			
Muskularis mukoza			
Submukoza			
Muskularis propria			
Seroza			
Fibrin depolanması			
Mukoza			
Submukoza			
Submukozal nötrofil marjinasyonu			
Submukozal ödem			
Epitel nekrozu			
Epitel ülseri			

Maksimum skor: 20

TNBS-E uygulamasını takiben yine yedinci günde dekapite edilen ratlardan elde edilen karaciğer dokusundaki hasarın değerlendirilmesi için tablo VII'deki mikroskopik skorlama

kriterleri (48), pankreas dokusundaki hasarın değerlendirilmesi için tablo VIII'deki mikroskopik Scihmidt kriterleri (22) kullanıldı.

Tablo VII: Karaciğer hasarının mikroskopik skorlaması (48).

	0	1	2	3
Perikolanjit	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Duktal proliferasyon				
Fibrozis				

Tablo VIII: Pankreas hasarı için mikroskopik Scihmidt kriterleri (22).

	0	1	2	3
Ödem	Yok	İnterlobuler	İntralobüler	Asiniler arası
Asiner vakuolizyon	Yok	Fokal (<%5)	Sublobuler (%5–20)	Lobuler (>%20)
İnflamasyon	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Hemoraji	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli

Biyokimyasal analiz: Kan örnekleri 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildi ve plazma numuneleri hazırlandı. Eppendorf tüplere alınan plazmalar analiz dönemine kadar -80°C’da saklandı.

Plazma Alanin aminotransferaz (ALT) ve total bilirubin ölçümü: Plazma ALT düzeyi, NADH’ın NAD’ye oksidasyonu sırasında 340 nm dalga boyunda ölçülen absorbansın azalması prensibine dayalı hazır kitler (Abbott) kullanılarak otoanalizörde (Abbott-Aeroset) analiz edilmiştir (31). Plazma total bilirubin düzeyleri, total bilirubin ile diazo reagent’ının reaksiyonu sonucu renkli bir bileşik oluşması prensibine dayalı hazır kitler (Abbott) kullanılarak otoanalizörde (Abbott-Aeroset) analiz edilmiştir (78). ALT değerleri U/L, total bilirubin değerleri mg/dL olarak ifade edildi.

Plazma Miyeloperoksidaz (MPO) Ölçümü: MPO düzeyi ELISA (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay) yöntemi ile hazır Hycult biotechnology b.v. (The Netherlands) kitleri kullanılarak çalışıldı. Değerler ng/mL olarak ifade edildi.

Plazma TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10 Ölçümü: TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10 düzeyleri ELISA (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay) yöntemi ile hazır Bender MedSystems (Vienna, Austria) kiti kullanılarak değerlendirildi. Standart rekombinant TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10 eğrileri kullanılarak TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-10 konsantrasyonları hesaplandı. Değerler pg/mL olarak ifade edildi.

Plazma MDA Ölçümü: MDA düzeyleri ise MDA ile tiobarbütirik asitin (TBA) reaksiyonunu temel alan spektrofotometrik yöntemle analiz edilmiştir (MDA: Northwest Life Science Specialties, LLC). Değerler mikromolar (μM) olarak ifade edildi.

İstatistiksel analiz: Verilerin değerlendirilmesinde SPSS® 11,0 (Standart Package of Statistical Sciences) programı kullanılmıştır. Plazma TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, MPO, MDA, ALT, total bilirubin düzeylerinin karşılaştırılmasında ve kolon makroskopik ve mikroskopik, karaciğer ve pankreas hasar skorlarının karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Çalışma sonuçları ortalama $\pm$ standart sapma değerleri olarak verildi. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada her biri 10 rattan oluşan dört grup mevcuttu. Çalışma esnasında ölen veya herhangi bir sebeple çalışma dışı bırakılan denek olmadı. Deneklerde değerlendirilen değişkenlerin ortalamaları ve standart sapmaları tablo IX’da verilmiştir.

Tablo IX: Deneklerde değerlendirilen değişkenlerin ortalamaları ve standart sapmaları.

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
TNF- α	41,81 $\pm$ 7,01	112,9 $\pm$ 30,39	49,4 $\pm$ 18,34	48,7 $\pm$ 14,05
IL-1 β	23,96 $\pm$ 6,01	87,4 $\pm$ 22,48	26,44 $\pm$ 12,62	36,15 $\pm$ 18,23
IL-6	46,44 $\pm$ 14,80	112,92 $\pm$ 34,92	65,64 $\pm$ 21,05	61,08 $\pm$ 40,21
IL-10	82 $\pm$ 14,82	238 $\pm$ 98,58	258,20 $\pm$ 121,24	250,9 $\pm$ 76,26
MPO	447,6 $\pm$ 62,81	933,4 $\pm$ 149,61	639 $\pm$ 109,12	671,9 $\pm$ 83,61
MDA	4,82 $\pm$ 2,17	10,54 $\pm$ 1,89	4,21 $\pm$ 1,64	4,14 $\pm$ 1,24
T BİL	0,9 $\pm$ 0,86	0,92 $\pm$ 0,42	0,91 $\pm$ 0,31	0,91 $\pm$ 0,33
ALT	27,9 $\pm$ 6,44	87,7 $\pm$ 61,03	28,3 $\pm$ 11,61	24,4 $\pm$ 4,7
Kolon makroskopik skoru	0	4,7 $\pm$ 1,25	2,5 $\pm$ 0,97	2,8 $\pm$ 0,92
Kolon mikroskopik skoru	0	14 $\pm$ 1,49	6,4 $\pm$ 1,65	9,6 $\pm$ 1,71
Karaciğer hasar skoru	0	2,5 $\pm$ 1,43	2,3 $\pm$ 1,16	2,3 $\pm$ 1,49
Pankreas hasar skoru	0	3,6 $\pm$ 1,43	2,9 $\pm$ 1,2	2,9 $\pm$ 1,2

Tablo X: Biyokimyasal parametrelerin gruplar arası istatistiksel değeriendirilmesi.

	GRUP 1-2	GRUP 1-3	GRUP 1-4	GRUP 2-3	GRUP 2-4	GRUP 3-4
TNF- α	p=0,0001	NS	NS	P=0,0001	p=0,0001	NS
IL-1 β	p=0,0001	NS	NS	P=0,0001	p=0,0001	NS
IL-6	p=0,0001	NS	NS	p=0,005	p=0,005	NS
IL-10	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	NS	NS	NS
MPO	p=0,0001	p=0,001	p=0,0001	P=0,0001	p=0,001	NS
MDA	p=0,001	NS	NS	P=0,0001	p=0,0001	NS
T BİL	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ALT	p=0,0001	NS	NS	p=0,0001	p=0,0001	NS

NS= p>0,05, istatistiksel olarak anlamlı değil (Non significant).

Grup 1-2: Kontrol grubu ile kolit oluşturulup tedavi verilmeyen grubun,

Grup 1-3: Kontrol grubu ile kolit oluşturulup 5 mg/kg infliximab verilen grubun,

Grup 1-4: Kontrol grubu ile kolit oluşturulup 10 mg/kg infliximab verilen grubun,

Grup 2-3: Kolit oluşturulup tedavi verilmeyen grup ile 5 mg/kg infliximab verilen grubun,

Grup 2-4: Kolit oluşturulup tedavi verilmeyen grup ile 10 mg/kg infliximab verilen grubun,

Grup 3-4: Kolit oluşturulup 5 mg/kg infliximab verilen grup ile 10 mg/kg infliximab verilen grubun istatistiksel değeriendirilmesi verilmiştir.

Biyokimyasal parametrelerin gruplar arası istatistiksel değeriendirilmesi tablo X'da verilmiştir.

TNF- α ve IL-1 β , değerieleri karşılaştırıldığında, grup 2'de grup 1, 3 ve 4'e göre belirgin şekilde daha yüksek değerieler saptandı ve bu değerieler istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ($p=0,0001$). Grup 1, 3 ve 4 arasında ise anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$).

IL-6 değerieleri karşılaştırıldığında, grup 2'de belirgin olarak arttığı, tedavi grupları olan grup 3 ve 4'de ise grup 2'ye göre belirgin düzeyde azaldığı bulundu ($p<0,05$). Grup 1, 3 ve 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

IL-10 değerieleri karşılaştırıldığında, gerek grup 2'de gerek grup 3 ve 4'de kontrol grubuna göre düzeyinin belirgin olarak artmış olduğu saptandı ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu($p=0,0001$). Bununla birlikte grup 2, 3 ve 4 arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

MPO değerieleri incelendiğinde, grup 1'e göre grup 2'de ($p=0,0001$), grup 3'de ($p<0,05$) ve grup 4'de ($p=0,0001$) belirgin olarak yükseldiği bulundu. Ancak grup 2'ye göre her iki tedavi grubunda belirgin olarak azalmış bulundu fakat grup 3 ve 4 arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

MDA düzeyleri değeriendirildiğinde, grup 1'e göre grup 2'de MDA düzeylerinin belirgin derecede arttığı ($p<0,05$), kontrol grubu ile tedavi grupları arasında istatistiksel olarak fark

olmadığı bulundu ($p>0,05$). Ancak grup 2 ile tedavi grupları arasında MDA düzeyleri belirgin olarak düşük bulunmuştur ($p=0,0001$).

Total bilirubin değerleri karşılaştırıldığında, tüm gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadığı ortaya konmuştur ($p>0,05$).

ALT değerleri karşılaştırıldığında, grup 2’de grup 1, 3 ve 4’e göre belirgin şekilde daha yüksek değerler saptandı ve bu değerler istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ($p=0,0001$). Grup 1, 3 ve 4 arasında ise anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Patolojik parametrelerin gruplar arası istatistiksel değerlendirilmesi tablo XI’da verilmiştir.

Tablo XI: Patolojik parametrelerin gruplar arası istatistiksel değerlendirilmesi.

	GRUP 1–2	GRUP 1–3	GRUP 1–4	GRUP 2–3	GRUP 2–4	GRUP 3–4
Kolon makroskopik skoru	P=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,001	p=0,003	NS
Kolon mikroskopik skoru	P=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	p=0,002
Karaciğer hasar skoru	P=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	NS	NS	NS
Pankreas hasar skoru	P=0,0001	p=0,0001	p=0,0001	NS	NS	NS

NS= $p>0,05$, istatistiksel olarak anlamlı değil (Non significant).

Kolonun makroskopik skorlaması kontrol grubu ile (grup 1) karşılaştırıldığında, makroskopik skorların grup 2, 3, 4'de belirgin olarak yüksek olduğu bulundu ($p=0,0001$). Bununla beraber her iki tedavi grubunda grup 2'ye göre skorların belirgin olarak düştüğü görüldü ($p<0,05$). Ancak grup 3 ile 4 arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$).

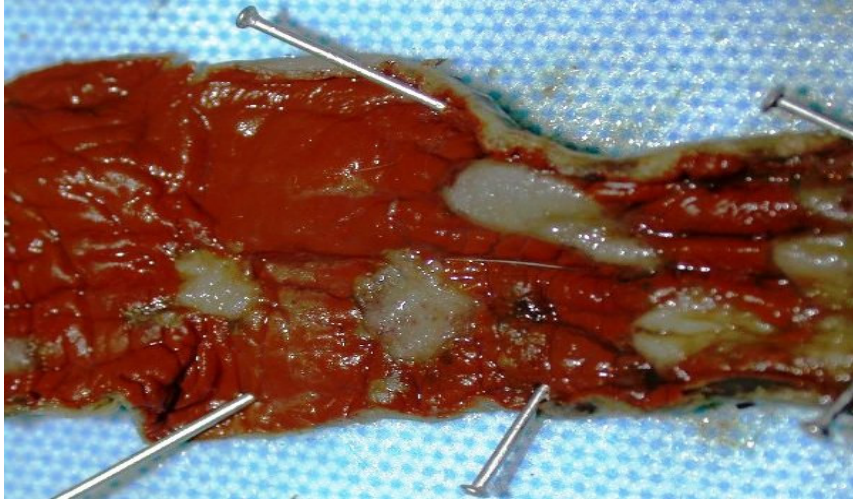
Kolonun mikroskopik skorları grup 1 ile karşılaştırıldığında, mikroskopik skorların grup 2, 3, 4'de belirgin olarak yüksek olduğu bulundu ($p=0,0001$). Bununla birlikte her iki tedavi grubunda mikroskopik skorlar grup 2'ye göre belirgin azaldığı saptandı ($p=0,0001$). Her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında; grup 3'de, 4'e göre mikroskopik değerler daha düşük bulundu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu ortaya kondu ($p<0,05$).

Karaciğer ve pankreas hasar skorları karşılaştırıldığında, gerek grup 2'de gerek grup 3 ve 4'de kontrol grubuna göre skorların belirgin olarak artmış olduğu saptandı ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu ($p=0,0001$). Bununla birlikte grup 2, 3 ve 4 arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

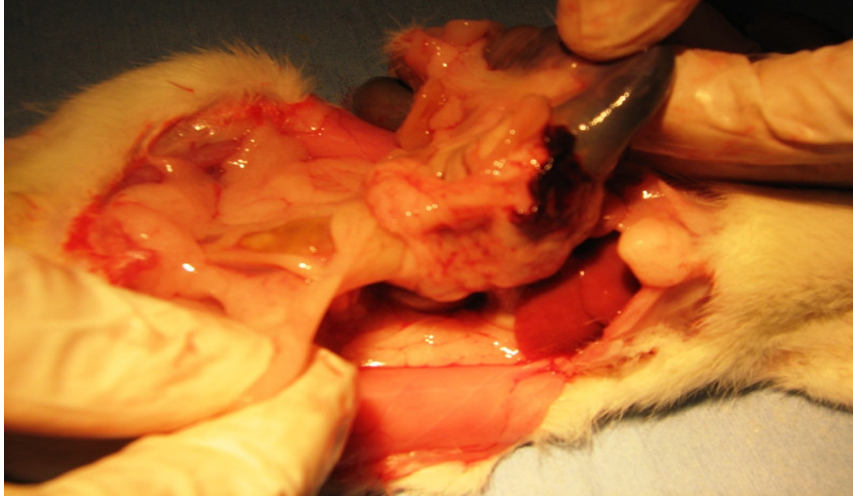
Gruplardan makroskopik ve histopatolojik görünüm örnekleri şekillerde verilmiştir (Şekil 3–19).



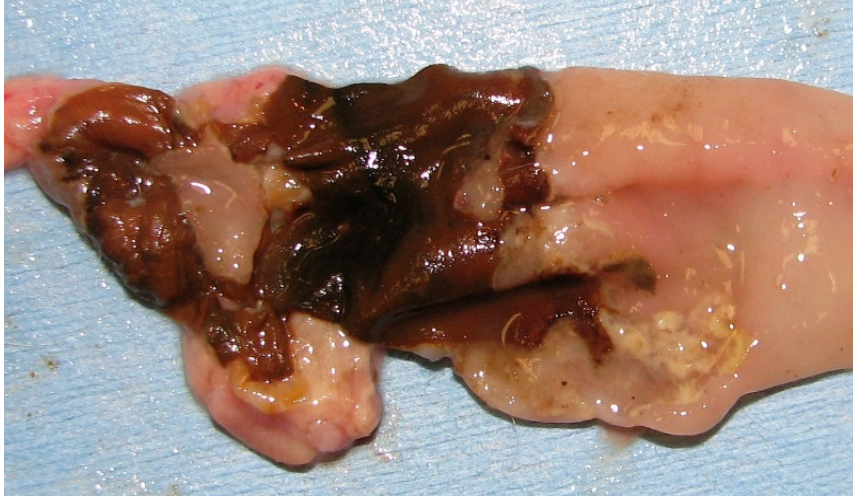
Şekil 3: Grup 2’de kolitin makroskobik görünümü.



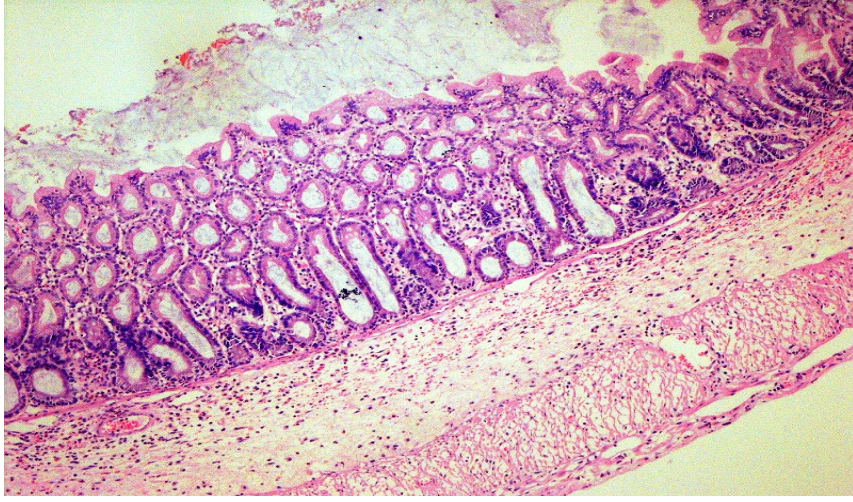
Şekil 4: Grup 2’de kolit oluşumu ile beraber mukozal ülserlerin görünümü.



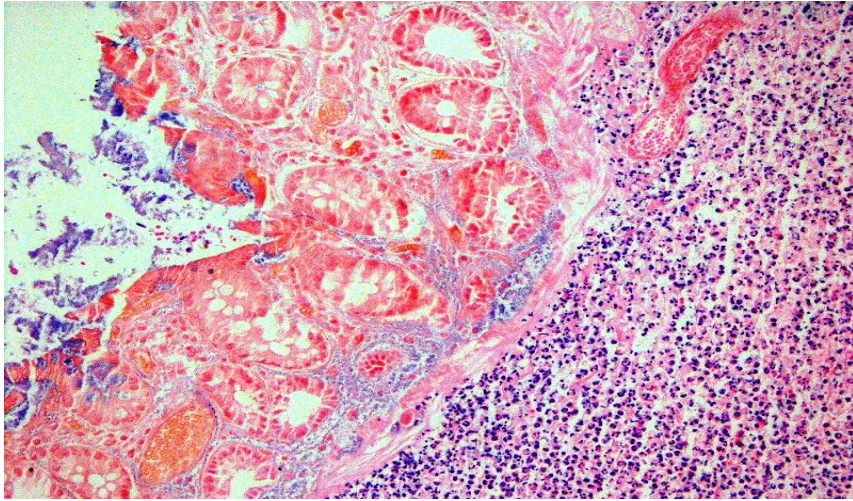
Şekil 5: Kolit oluşumu sonrası intraabdominal yapışıklık görünümü.



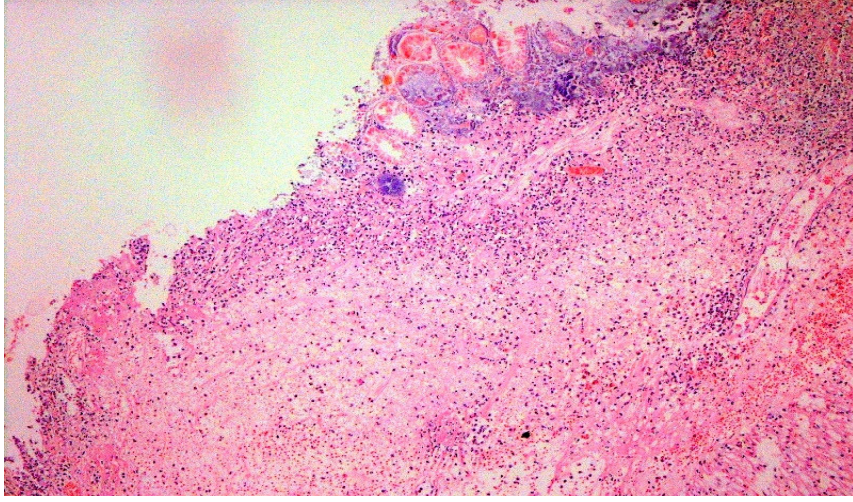
Şekil 6: Grup 3’de infliximab sonrası kolon makroskopik görünümü.



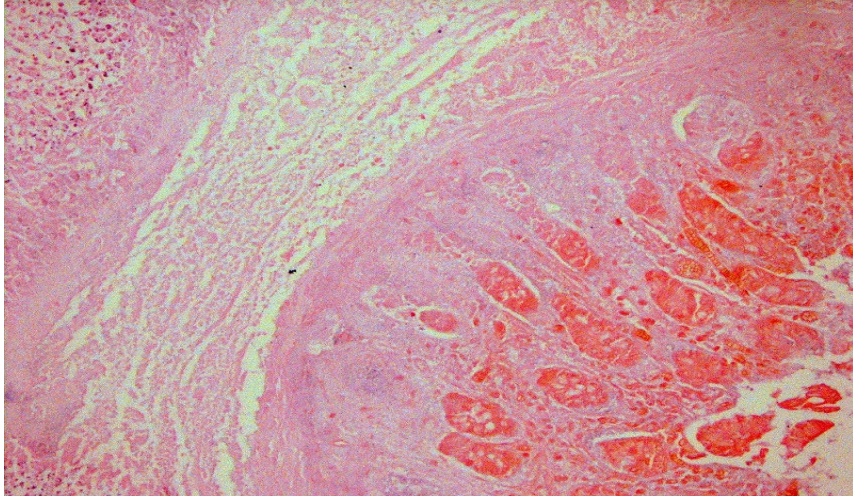
Şekil 7: Normal kolon mikroskobisi (H&E x100).



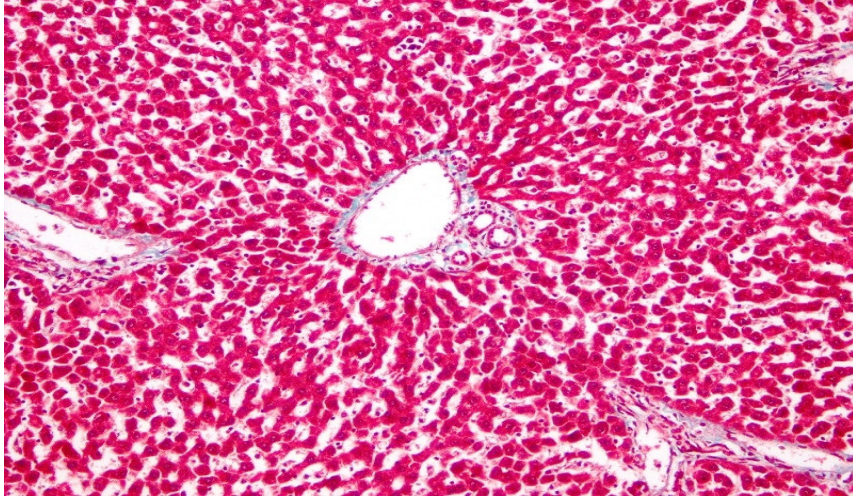
Şekil 8: Kolon epitelinde nekroz ve submukozal nötrofil infiltrasyonu (H&Ex200).



Şekil 9: Kolon epitelinde ülser (H&E x100).



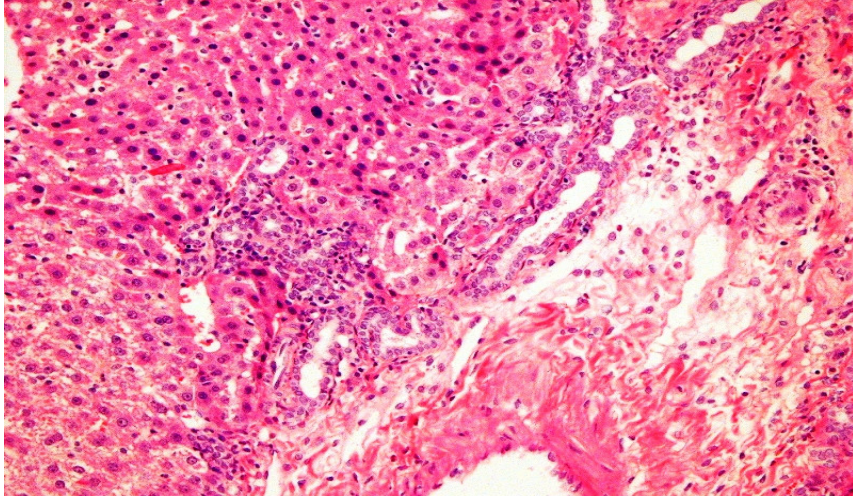
Şekil 5: Kolonda submukozal ödem (H&Ex200).



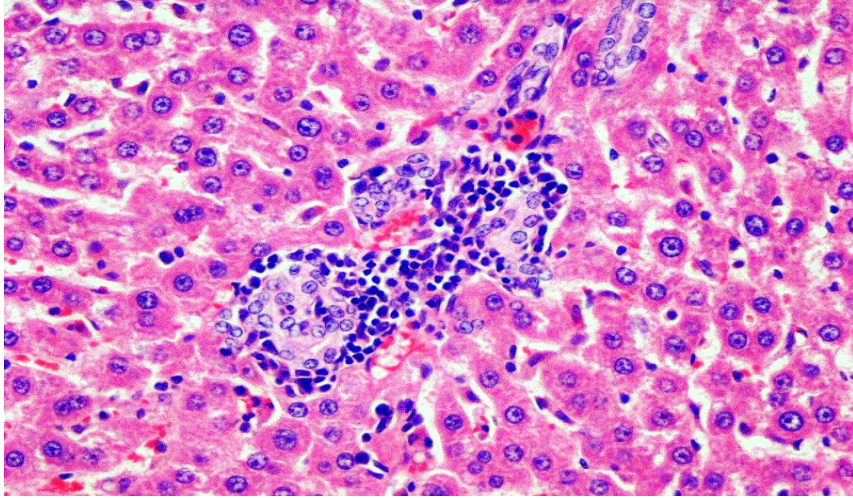
Şekil 6: Normal karaciğer mikroskobisi (Trikromx200).



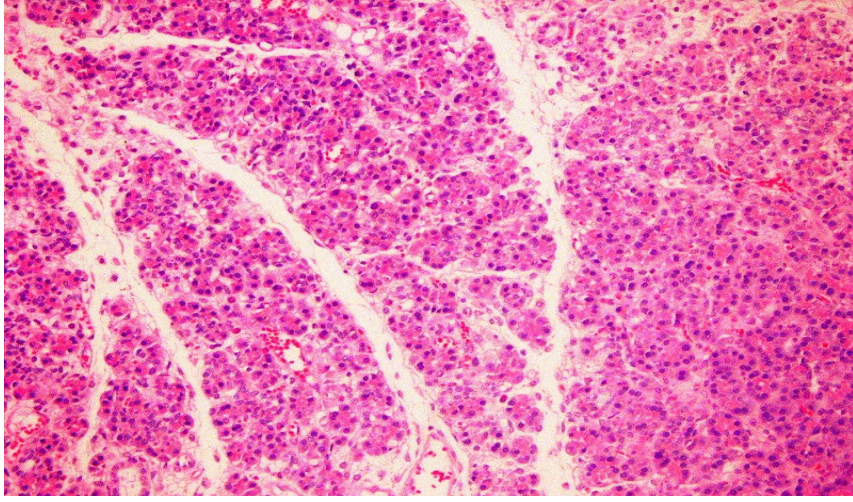
Şekil 7: Karaciğerde portal alanda genişleme, hafif derecede fibrozis ve porto-parankimal septa oluşumu (Trikromx100).



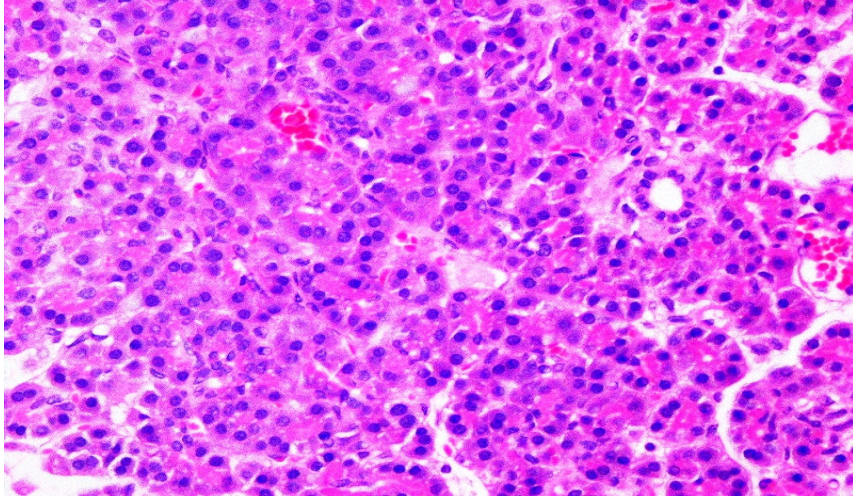
Şekil 8: Karaciğerde duktal proliferasyon (H&Ex200).



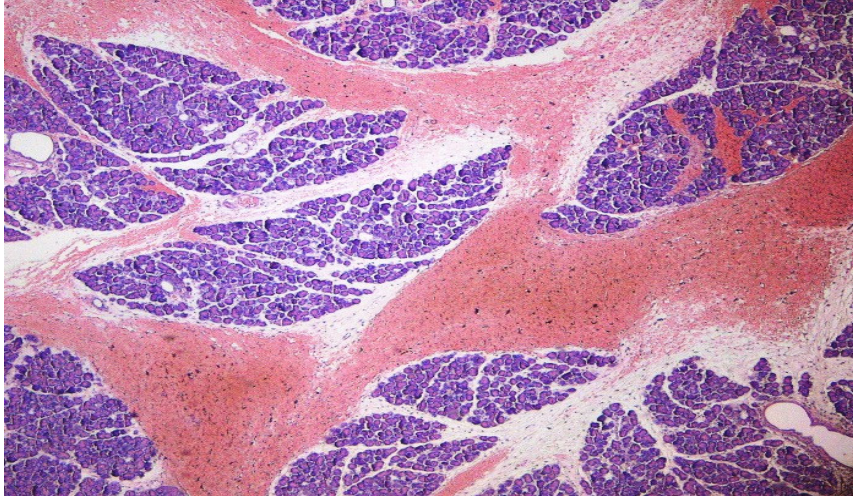
Şekil 9: Karaciğerde perikolanjit görünümü (H&Ex400).



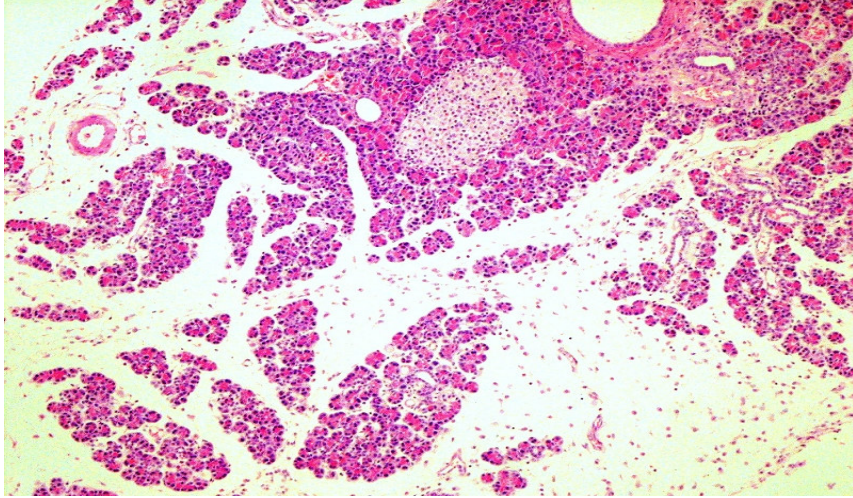
Şekil 10: Pankreas normal mikroskobisi (H&Ex200).



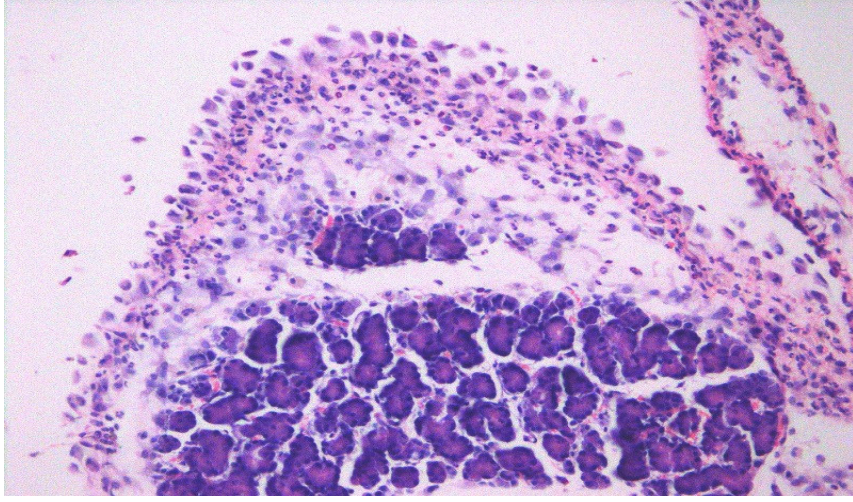
Şekil 11: Pankreasta asiner vakuolizasyon (H&Ex400).



Şekil 12: Pankreasta hemoraji (H&Ex40).



Şekil 13: Pankreasta ödem (H&Ex100).



Şekil 19: Pankreasta perilobuler yağ dokuda inflamasyon (HEx100).

TARTIŞMA

İBH'nin etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir, buna rağmen günümüzde kabul gören teori immünolojik bir takım defekt ya da kusurları olan bireylerde multifaktoriyel sebeplerle hastalığın ortaya çıktığıdır (79). Etyopatogenezinin aydınlatılmasında çeşitli kolit modelleri kullanılmıştır. Birçok hayvan modelinde İBH'nin akut inflamasyon sürecini temsil eden özellikler ön plana çıkmıştır ancak İBH'nin asıl belirleyici karakteristiğini akut değişikliklerden ziyade sıklıkla kronik değişiklikler oluşturmaktadır. Bu yüzden TNBS kullanarak oluşturduğumuz kolit modelinde İBH'nin hem akut hem de kronik değişiklikleri oluşturulabilmiştir (56). Ayrıca TNBS ile oluşturulan akut inflamatuvar yanıt, diğer kolit modellerinden asetik asit ile oluşturulan kolite göre daha az şiddetlidir. Bundan dolayı da TNBS ile oluşturulan kolit modelinde farmakolojik çalışmalar daha kolay yapılabilir (2). TNBS ile oluşturulan deneysel kolit modelinin geçerliliği daha önceki araştırmalarda da gösterilmiştir. TNBS modelinde etanol yardımı ile kolon epitelinde hasar oluşturularak haptenin lamina propriaya girmesi sağlanır ve antijen gibi hareket ederek dokuya bağlanır (47). TNBS-E'ye bağlı kostik hasarın oluşturduğu kolon hasarı ve inflamasyonun yanı sıra bu modelin immun komponent modeli oluşturduğuna yönelik de birçok kanıt mevcuttur. TNBS-E uygulamasından sonra maksimum hasarın 7 ile 14 gün içinde olduğu bildirildiğinden, çalışmamızda ratları intrarektal TNBS-E uygulamasından yedi gün sonra sakrifiye ederek değerlendirmeye aldık (81). Araştırmamızda kontrol grubu hariç diğer üç gruba TNBS-E verildi ve TNBS-E verilen grupların hepsinde kolit ile uyumlu makroskobik ve mikroskobik değişiklikler ve ayrıca karaciğer ve pankreasta histopatolojik değişiklikler saptandı ($p<0,05$).

İBH, kronik, akut alevlenme ve relapslarla seyreden nonspesifik kronik inflamatuvar bir bozukluktur. Patogeneizde; intestinal inflamasyon gelişiminde etkin nötrofil, makrofaj, lenfosit ve mast hücreleri sorumlu tutulmaktadır. İnflamasyonda önemli bir reaktif oksijen radikali ve proinflamatuvar sitokin kaynağı olan aktive nötrofiller önemli bir yer tutar. Aktive olmuş doğal öldürücü hücreler; makrofaj, lenfosit ve nötrofilleri indükleyerek TNF- α , IL-1, IL-6 ve aktive adezyon moleküllerinin sentezini sağlar (35). Bu sitokinler, sonrasında kolonda inflamasyona neden olur. IL-1, IL-6, IL-12 ve TNF- α 'nın anlamlı şekilde artmış ekspresyonuna karşın antiinflamatuvar sitokinlerden olan IL-4, IL-5, IL-10'un ekspresyonu daha düşük olarak saptanmaktadır (72).

Triantafillidis ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, ratlarda oluşturulan kolit modelinde infliximabın 5, 10, 15 mg/kg dozlarında antiinflamatuvar etkinliği araştırılmıştır. TNF- α düzeyleri değerlendirildiğinde tüm tedavi verilen gruplarda anlamlı bir azalma ($p<0,05$) saptanır iken 5 mg/kg infliximab verilen grupta doku TNF- α düzeyleri diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur (76). Yine bir çalışmada kolit oluşturulduktan sonra kolonik dokuda TNF- α düzeyleri araştırıldığında kontrol grubuna göre artmış TNF- α düzeyleri saptanmıştır ve bu değerler TNF- α inhibitörü verilmesi ile düşüş göstermiştir (18). Nakai ve ark.'nın bir çalışmasında ise TNBS ile oluşturulan kolit modelinde TNF- α reseptörünün rolü araştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre kolit oluşturulan grupta kontrol grubuna göre TNF- α düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığı ancak TNF- α mRNA ekspresyonunun kolonda anlamlı düzeyde artmış olduğu vurgulanmıştır. TNF- α düzeyindeki anlamlı artış olmaması da lokal inflamasyonun belki de serum TNF- α düzeylerini etkilememiş olmasına bağlanmıştır (50). Bizim çalışmamızda ise, infliximabın 5 ve 10 mg/kg dozdan verildiği her iki grup ile kolit grubu arasında değerlendirme yapıldığında plazma TNF- α

düzeylerinin anlamlı şekilde azaldığı ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu görüldü ($p=0,0001$). Ancak her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında TNF- α düzeylerini düşürme açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Bu da çalışmamızda infliximabın 5 ve 10 mg/kg dozu arasında antiinflamatuvar etkinlik açısından farklılık olmadığını düşündürmüştür.

İnflamasyon bölgesinde proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α dışında IL-1 β , IL-6 da artmış olarak bulunmaktadır. Karmeli ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, oluşturulan kolit modelinde siklooksijenaz-2 inhibitörlerinin (nimesulid, vs) inflamasyon sürecine etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonuçlarında inflamasyon belirteci olarak TNF- α ve IL-1 β bakılmıştır. Sonuç olarak kolit modelinde inflamasyonun serum TNF- α ve IL-1 β düzeylerinde anlamlı bir artışa yol açtığı ve siklooksijenaz-2 inhibitörleri ile bu artışta gerileme sağlandığı bildirilmiştir (36). Bizim çalışmamızda TNBS ile kolit oluşturulan gruba göre tedavi verilen grupta, artış gösteren IL-1 β , IL-6 düzeyleri tedavi sonrası gerileyerek, anlamlı düşüş saptandı, sonuçlarımız literatür ile uyumlu bulundu ($p<0,05$).

IL-10, antiinflamatuvar özelliği olan önemli bir immun-modülatör sitokindir (32). ÜK patogeneğinde IL-10'un önemli bir rolü vardır. IL-10 eksikliği olan ratlarda spontan kolit geliştiği, IL-10 verildiğinde de kolit gelişiminin önlenebildiğine ait bildiriler mevcuttur (38). Aktif ÜK'de artmış serum IL-10 düzeylerine (37) rağmen kolon dokusunda azalmış IL-10 mRNA ekspresyonu söz konusudur (54). Ayrıca lokal IL-10 aktivasyonu, inflamatuvar reaksiyonların sonlandırılmasında önemli rol oynar ve IL-10 enemalarının ÜK tedavisinde yerinin olduğu bilinmektedir (64). Araştırma sonuçlarımıza göre de plazma IL-10 düzeyleri; kolit grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanırken ($p=0,0001$), 5 ve 10 mg/kg dozda infliximab verilen iki grupta da artan değerlerde gerileme saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuçlarımız literatür ile uyumlu olarak, IL-10'un inflamasyon belirteçlerinden biri olduğunu ancak infliximab tedavisi ile gerilemediğini göstermiştir.

MPO aktivitesi; nötrofil infiltrasyon düzeyinin ve dolayısıyla inflamasyon aktivitesinin göstergesi olarak kullanılabilir. Tenikoff ve ark.'nın çalışmasında, kolit modelinde lyprinol tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. Kolonik inflamasyona sekonder MPO düzeylerinde anlamlı bir artış bildirilmiş ancak lyprinol tedavisiyle MPO düzeyinde değişiklik saptanmamıştır (73). Yine benzer bir çalışmada kolit modelinde bakılan MDA ve MPO değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde artış gösterdiği bildirilmiştir. Melatonin tedavisi ile de bu değerlerde gerileme sağlanmıştır (52). Çalışma sonuçlarımıza göre MPO değerleri, kolit grubunda kontrol grubuna göre anlamlı artış gösterdi ($p=0,0001$). Kolit grubu ile tedavi verilen grup karşılaştırıldığında, MPO değerlerinde tedavi verilen grupta anlamlı bir düşüş saptandı ($p=0,0001$). Ancak 5 ve 10 mg/kg dozda infliximab verilen iki grup arasında, MPO değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$), bu da MPO düzeylerinin inflamatuvar belirteçlerden biri olduğunu ancak infliximabın MPO düzeylerine dozdan bağımsız azaltıcı etkisinin olduğunu düşündürmüştür.

MDA, lipid peroksidasyonunun bir göstergesidir, membran iyon transportunu, akışkanlığını, enzim aktivasyonunu ve deformasyon kabiliyetini bozar. Böylece sitotoksositeye, mutojen oluşumuna, membran yıkımına yol açar (42). Oluşturulan kolit modellerinde inflamasyonun belirteci olarak MDA'nın güvenilirliği, çalışmamızda olduğu gibi birçok çalışmada da irdelenmiştir. Triantafillidis ve ark.'nın yaptığı çalışmada, ratlarda kolit oluşturularak TNF- α ve MDA düzeylerinin araştırılmıştır. Infliximab tedavisi ile doku TNF- α ve MDA düzeylerinde düşme sağlanmış, ayrıca 5 mg/kg infliximab tedavisinin 10 mg/kg'a göre hem

TNF- α düzeylerinde hem de histopatolojik yanıtlarda daha anlamlı bir iyileşme sağladığı bildirilmiştir (76). Bizim araştırma sonuçlarımız değerlendirildiğinde, kolit grubunda kontrol grubuna göre MDA değerlerinde anlamlı bir artış mevcuttu ($p<0,05$). Yine MPO değerleri gibi MDA değerlerinde de kolit grubu ile tedavi verilen grup karşılaştırıldığında tedavi verilen grupta anlamlı bir düşüş sergiledi ($p=0,0001$). Ancak 5 ve 10 mg/kg dozda infliximab verilen iki grup arasında MDA değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Bu da MPO gibi, MDA düzeyinin de inflamatuvar belirteçlerden biri olduğunu ancak infliximabın MDA düzeylerine dozdan bağımsız azaltıcı etkisinin olduğunu düşündürmüştür.

İBH’de ekstraintestinal tutulumlardan olan karaciğer hasarı birçok çalışmada bildirilmiştir, aynı zamanda karaciğer hasarını araştırarak biyokimyasal belirteçler belirlenmeye çalışılmıştır. Wojcysz’sın çalışmasında kolit modelinde bilirubin, alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP) değerleri araştırılmıştır. Histolojik olarak tespit edilen karaciğer hasarına rağmen biyokimyasal olarak bu parametrelerde artış olmaması dikkati çekmiştir. Normal biyokimyasal verilerin olası karaciğer hasarını ekarte ettiremeyeceği kanısına varılmıştır (79). Aitola ve ark.’nın çalışmasında da ÜK’de hepatobiliyer bozukluklar araştırılmış, araştırma sonuçlarına göre biyokimyasal parametrelerde anlamlı bir değişiklik saptanmazken histopatolojik değişiklikler anlamlı bulunmuştur. Çalışma sonucunda normal biyokimyasal parametrelerin histopatolojik hasarı ekarte ettiremeyeceği konusunda birleşilmiştir (1). Yine benzer bir çalışmada bilirubin değerlerinde kolite sekonder gelişen karaciğer hasarı varlığında artış olmadığının altı çizilmiştir (11). Bizim çalışma sonuçlarımız değerlendirildiğinde, bilirubin düzeyleri yönünden kontrol grubuna göre kolit gruplarında ve kolit oluşturulan gruplar ile tedavi verilen gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). ALT değerleri incelendiğinde ise kolit grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir artış mevcuttu ($p=0,0001$).

Yine ALT düzeyleri kolit grubu ile tedavi verilen gruplar karşılaştırıldığında, tedavi verilen gruplarda anlamlı bir düşüş gözlemlendi ($p=0,0001$). Ancak 5 ve 10 mg/kg dozda infliximab verilen iki grup arasında ALT değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Literatür ile sonuçlarımız beraber değerlendirildiğinde, bilirubinin karaciğer hasarını gösteren güvenli bir belirteç olarak kullanılamayacağı, ALT'nin ise yararlı bir belirteç olabileceği ancak kesinlik kazanmamış olduğu, biyokimyasal değerlerin infliximab tedavisinde doz değişikliğinden etkilenmediği sonucuna varılmıştır.

Literatürde bildirilmiş birçok çalışmada TNBS ile oluşturulan kolit modellerinde kolonda makroskopik ve mikroskopik değişiklikler saptanmıştır (2, 11, 36, 56, 73, 76). Ancak infliximab tedavisi sonrasında kolonda gelişen histopatolojik düzelme hakkında bilgiler kısıtlıdır. Triantafillidis ve ark.'nın çalışmasında, deneysel kolit oluşturulan ratlarda infliximab tedavisine yanıt araştırılmıştır. 5 ve 10 mg/kg dozunda infliximab tedavisiyle her iki grupta da anlamlı histopatolojik düzelme kaydedilmiştir. İnfliximab dozları yönünden değerlendirildiğinde ise 5 mg/kg dozuyla hem inflamasyon belirteçlerinde hem de histopatolojik hasarda daha anlamlı bir düzelme saptanmıştır (76). İBH tedavisinde de infliximab dozuyla ilgili genel yaklaşım 0, 2, 6. haftalarda tekrarlanan 5 mg/kg doz uygulanması şeklindedir (69). Değerlendirme sonuçlarımıza göre TNBS-E ile kolit oluşturulan grupta kontrol grubuna göre kolonda anlamlı makroskopik ve mikroskopik değişiklikler saptandı ($p=0,0001$). İnfliximab tedavisi verilen kolit grupları, tedavi verilmeyen kolit grubu ile karşılaştırıldığında makroskopik ($p<0,05$) ve mikroskopik ($p=0,0001$) değişikliklerde anlamlı bir gerileme olduğu görüldü. Ayrıca infliximabın kolit tedavisindeki bu yararlı etkisinin 5 veya 10 mg/kg doz arasında mikroskopik kolon skoru açısından anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Literatürde sıklıkla 5 mg/kg dozunda infliximab tedavisinin kolit

tedavisinde daha etkin olduğunun altı çizilmektedir. Bizim çalışmamızda da infliximab tedavisi ile kolonda histopatolojik açıdan anlamlı bir düzelme saptanırken, 5 mg/kg infliximab dozunun kolonda histopatolojik düzelmede daha etkin olduğunu düşündürmüştür.

ÜK çok sayıda ekstraintestinal tutulumlarla beraberdir. Kronik ÜK ile karaciğer tutulumu arasındaki ilişki birçok kez bildirilmiştir (1, 10, 11, 79). Bu tutulumlardan karaciğer hasarının yanı sıra pankreatit de gelişebilir (68). Otopsi çalışmalarında ÜK’de makroskobik ve mikroskobik pankreas değişiklikleri %14–53 olguda saptanmıştır (6). Pankreatit gelişiminde otoimmün mekanizmalar suçlanmaktadır (25). Barthet ve ark.’nın yaptığı araştırmada TNBS-E ile oluşturulan kolit modelinde pankreasta mikroskobik ve makroskobik değişiklikler gelişmiştir. Aynı çalışmada kolonda olduğu gibi pankreasta da inflamasyona sekonder TNF- α ve IL-1 β değerlerinde artış saptanmıştır. Yani bu belirteçlerin artışı; kolite bağlı olabileceği gibi pankreas tutulumuna bağlı bir artışı da bağlı olabilir (7). Bizim çalışmamızda, TNBS-E ile oluşturduğumuz kolit modelinde proinflamatuvar etkisi bilinen TNF- α ’nın İBH’de önemli etkisi 5 ve 10 mg/kg infliximab ile antagonize edilerek oluşan karaciğer ve pankreastaki ekstraintestinal tutulumlar tedavi edilmeye çalışıldı. Ancak çalışma sonuçlarımız şunu göstermiştir ki kontrol grubu ile TNBS-E ile kolit oluşturulan grup arasında anlamlı bir karaciğer ve pankreas mikroskobik hasarı gelişmesine rağmen ($p=0,0001$), 5 ve 10 mg/kg infliximab ile tedavi verilen her iki grupta da anlamlı bir düzelme saptanmadı ($p>0,05$). Literatürde de kabul gören yaklaşım infliximabın ekstraintestinal tutulumlara etkisinin özellikle karaciğer ve pankreas hasarında yeterli olmadığı, az sayıda verinin olması ve bu konuya ışık tutacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğudur (69). Çalışma sonuçlarımız ışığında, TNBS-E ile oluşturulan kolit modelinin İBH’yi temsil eden ve ekstraintestinal tutulumları oluşturması yönünden güzel bir model olduğunu ancak infliximabın karaciğer ve

pankreasta oluşan ekstraintestinal tutulumlara tedavi edici etkisinin olmadığı fikrine varılmıştır.

SONUÇLAR

Deneysel olarak TNBS-E ile oluşturulan kolit modelinde ekstraintestinal tutulumlar üzerine infliximabın etkisi araştırılmış ve aşağıdaki sonuçlar ortaya konmuştur:

1. TNBS-E ile deneysel olarak anlamlı şekilde kolit ve ekstraintestinal tutulumların oluşumu sağlanmıştır.
2. 5 mg/kg ve 10 mg/kg infliximab verilen tedavi gruplarında kolitin makroskobik ve mikroskobik değerlendirilmesi açısından belirgin bir iyileşme saptanmış olup 5 mg/kg infliximab dozunun histopatolojik iyileşme açısından daha etkin olduğu görülmüştür.
3. TNBS-E uygulaması sonucunda karaciğerde ve pankreasta oluşan ekstraintestinal tutulumlar üzerine infliximabın gerek 5 mg/kg gerekse 10 mg/kg dozunda belirgin bir etkisinin olmadığı saptanmıştır.
4. Proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-1 β , IL-6'nın kolit oluşumu sonucunda belirgin olarak arttığı ve infliximab tedavisi ile belirgin olarak azaldığı görülmüştür. Antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 düzeyinin kolit oluşumu sonrasında arttığı ancak infliximab tedavisi ile gerilemediği gözlenmiştir.
5. Nötrofil sekestrasyonunun bir göstergesi olan MPO'nun kolit oluşumuna sekonder plazma değerlerinin yükseldiği ve her iki tedavi grubunda da kolit oluşturulan gruba göre anlamlı olarak gerilediği bulunmuştur.
6. Lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA'nın plazma düzeyleri kolit oluşumu ile belirgin olarak yükseldiği ve her iki tedavi grubunda da anlamlı olarak gerilediği bulunmuştur.

7. Karaciğer hasarının değerlendirilmesi amacı ile bakılan total bilirubin değerlerinde tüm gruplara bakıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte ALT değerlerinin kolit grubunda anlamlı olarak yükseldiği, tedavi gruplarında ise ALT düzeylerinin belirgin olarak gerilediği görülmüştür.

Bu sonuçlar doğrultusunda infliximabın kolit oluşumu üzerine belirgin tedavi edici etkisi olduğu görülmüştür, 5 mg/kg infliximab uygulamasının değerlendirilen tüm parametreler arasında sadece kolitin histopatolojik iyileşmesi üzerine etkisinin 10 mg/kg'dan daha etkin olduğu ortaya konmuştur. Bununla beraber infliximabın her iki dozda da karaciğer ve pankreasta oluşan ekstraintestinal tutulumlar üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür. Çalışmamızın kolit tedavisi ile ilgili yapılacak gelecekteki çalışmalara ışık tutacağını umuyoruz.

ÖZET

İnflamatuvar Barsak Hastalığı (İBH), barsağın kronik inflamatuvar bir bozukluğudur, karaciğer ve pankreası gibi birçok barsak dışı tutulumla seyreder. Bu çalışmanın amacı, ratlarda 2, 4, 6-trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS) ile oluşturulan kolit modelinde hepatik ve pankreatik değişikliklerin saptanması ve kolon, pankreas, karaciğer üzerine infliximabın etkinliğinin araştırılmasıdır.

Çalışmaya alınan kırk Wistar albino rat, dört gruba ayrıldı. Grup 1: kontrol grubu, Grup 2: TNBS-E ile kolit oluşturulan grup, Grup 3: TNBS-E ile kolit oluşturulup ardından 5 mg/kg infliximab verilen tedavi grubu, Grup 4: TNBS-E ile kolit oluşturulup ardından 10 mg/kg infliximab verilen tedavi grubu. Kolit, kolona rektal yolla 0,5 ml %50 etanol içinde çözünmüş 30 mg TNBS verilerek oluşturuldu. Infliximab sadece grup 3 ve 4'e subkutan olarak verildi. 2. ve 6. günlerde 5 ve 10 mg infliximab uygulandı. Denekler 7. gün sakrifiye edildi. Plazma TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10, MPO, MDA, biyokimyasal parametreler, kolonik, karaciğer, pankreasa ait histolojik örnekler alındı. Çalışmamızda infliximab tedavisi, plazma TNF- α , IL-1 β , IL-6, MPO, MDA düzeylerinde anlamlı bir gerileme sağladı ve bu değerlerin inflamasyon sürecinde patojenik öneme sahip olduğunu düşünüldü. Subkutan infliximab tedavisinin inflamatuvar aktiviteyi azalttığı ve bu parametreleri düşürücü etkisi olduğu kanısına varıldı. Infliximab tedavisi ile kolonik skorlarda gerileme mevcuttu. Ancak infliximab tedavisi ile karaciğer ve pankreas skorlarında anlamlı bir düzelme saptanmadı. Çalışmamızda kolon mikroskobik skorları haricinde 5 ve 10 mg/kg infliximab dozu arasında anlamlı fark bulunamadı.

İBH'nin ekstraintestinal tutulumları üzerine infliximab tedavisinin etkisi henüz kanıtlanmamıştır. Çalışma sonuçlarımıza göre İBH'ye bağlı karaciğer ve pankreas hasarında infliximab tedavisinin etkinliğinin olmadığı görüldü. Infliximabın ekstraintestinal tutulumlara etkinliği, gelecekte yapılacak klinik ve deneysel çalışmalarla açıklığa kavuşacağı kanaatindeyiz.

ANAHTAR KELİMELER: *TNBS kolit modeli, infliximab, ekstraintestinal tutulum, inflamatuvar barsak hastalığı*

KAYNAKLAR

1. Aitola P, Korvonen AL, Matikainen M: Prevalance of hepatobiliary dysfunction in patients with ulcerative colitis. *Ann Chir Gynaecol* 3: 275-278, 1994.
2. Allgayer H, Descryver K, Stenson WF: Treatment with 16,16-dimethyl prostaglandin E2 before and after induction of colitis with trinitrobenzene sulfonic acid in rats decreases inflammation. *Gastroenterology* 96: 1290–1300, 1989.
3. Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CJ, Plum F, Smith LH: İnflamatuvar Barsak Hastalıkları: Cecil Essentials of Medicine, Türkçesi. Üçüncü baskı. Philadelphia 1995, S. 299–305.
4. Ardizzone S, Bianchi Porro G: Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *Journal of internal medicine* 252: 475-496, 2002.
5. Ardizzone S, Porro GB: Biologic therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Drugs* 65: 2253-2286, 2005.
6. Ball WP, Baggenstoss AH, Barga JA: Pancreatic lesions associated with chronic ulcerative colitis. *Arch Pathol* 50: 347-358, 1950
7. Barthet M, Dubucquoy L, Garcia S, Gasmi M, Deereumaux P, Colombel J, Grimaud J, Iovanna J, Dagorn J: Pancreatic changes in TNBS-induced colitis in mice. *Gastroenterol Clin Biol* 27: 1-4, 2005.
8. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA: Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 1620-25, 1990.

9. Blumberg RS, Strober W: Prospects of research in inflammatory bowel disease. *JAMA* 285: 643-647, 2001.
10. Boberg KM, Schrumpf E, Fanse O, Elgio K, Kolmannskog F, Haalenal T, Holter E: Hepatobiliary disease in ulcerative colitis. An analysis of 18 patients with hepatobiliary lesions classified as a small duct primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 29: 744-752, 1994.
11. Brand HS, Maas MAV, Bomsa A, Van Ketel RJ, Speelman RA, Chamuleau FM: Experimental colitis in rats induces low-grade endotoxemia without hepatobiliary abnormalities. *Dig Dis Sci* 34: 1210-1215, 1994.
12. Carroll MC, Katzman P, Alicot EM, Koller BH, Geraghty DE, Orr HT, Strominger JL, Spies T: Linkage map of the human histocompatibility complex including the tumor necrosis factor genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 8535-8539, 1987.
13. Casey LC: Immunologic response to infection and its role in septic shock. *Crit Care Clin* 16: 193-213, 2000.
14. Classen M, Tytgat G NJ, Lightdale CJ: Inflammatory bowel disease: Gastroenterological Endoscopy. Birinci baskı. Stuttgart 2002, S. 575-597.
15. Corman ML. Ulcerative Colitis, Crohn's Disease and Indeterminate Colitis. Colon and Rectal Surgery. Beşinci baskı. New York 2005, S. 1319-1536.
16. Danase S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G, Gasbarrini G, Gasbarrini A: Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* 11: 7227-7236, 2005.
17. Dchmann R, Meyer Z, Buschenfelde K: Tolerance towards resident intestinal flora in mice is abrogated in experimental colitis and restored by treatment with interleukin-10 or antibodies interleukin-12. *Eur J Immunology* 26: 934-938, 1996.

18. Dubigeon BC, Colin X, Grimaud N, Robert JM, Le Baut G, Petit JY: Effects of tumour necrosis factor-alpha synthesis inhibitors on rat trinitrobenzene sulphonic acid-induced chronic colitis. *Eur Pharmacol* 431: 103-110, 2001.
19. Ekbom A, Wakefield AJ, Zack M, Adami HO: Perinatal measles infection and subsequent Crohn diseases. *Lancet* 344: 508-510, 1994.
20. Elson CO, Sartor RB, Tennyson GS, Riddell RH: Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 109: 1344-1367, 1995.
21. Elson CO, McCabe RP: The immunology of inflammatory bowel disease: Inflammatory Bowel Disease. Kirsner JB, Shorter RG (eds) Williams and Wilkins 1995, S. 203-251
22. Eşrefoğlu M, Gül M, Ateş B, Batçioğlu K, Selimoğlu MA. Antioxidative effect of melatonin, ascorbic acid and N-acetylcysteine on caerulein-induced pancreatitis and associated liver injury in rats. *World J Gastroenterol* 12: 259-264, 2006.
23. Fazio VW, Church JM, Delaney CP: Current Therapy in Colon and Rectal Surgery Türkçe Çevirisi İstanbul. 2006, S: 211-219, 257-261
24. Gionchetti P: Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology* 12: 4819-4831, 2006.
25. Gironella M, Iovanna JL, Sans M, Gil F, Penalva M, Closa D, Miquel R, Pique JM, Panes J: Antiinflammatory effects of pancreatitis associated protein in inflammatory bowel disease. *Gut* 54: 1244-1253, 2005.
26. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J: Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 25: 19-37, 2007.
27. Grisham MB, Granger DN: Neutrophil-mediated mucosal injury-role of reactive oxygen metabolites. *Dig Dis Sci* 33(Suppl): 6-15, 1988.

28. Grisham MB, MacDermott RP, Deitch EA: Oxidant defence mechanisms in the human colon. *Inflammation* 14: 669-680, 1990.
29. Gutteridge JMC: Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clinical Chemistry* 41: 1819-1828, 1995.
30. Hanauer SB: Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory Bowel Diseases* 12: 3-9, 2006.
31. Henry RJ, Cannon DC, Winkelman JW: *Clinical Chemistry Principles and Technics*, İkinci baskı. Hangerstown, MD: Harper and Row; 1974, S.754-888.
32. Howard M, O'Garra A: Biological properties of interleukin 10. *Immunol Today* 13: 198-200, 1992.
33. Ince MN, Elliott DE: Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease. *Surg Clin N Am* 87: 681-696, 2007
34. Jurjus AR, Khoury NN, Reimund JM: Animal models of inflammatory bowel disease. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 50: 81-92, 2004.
35. Kankuri E, Hamalainen M, Hukkanen M: Supression of pro-inflammatory cytokine release by selective inhibition of inducible nitric oxide synthase in mucosal explants from patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroentrol* 38: 186-192, 2003.
36. Karmeli F, Cohen P, Rachmilewitz D: Cyclo-oxygenase-2 inhibitors ameliorate the severity of experimental colitis in rats. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12: 223-231, 2000.
37. Kucharzik T, Stoll R, Lugerling N, Domschke W: Circulating antiinflammatory cytokine IL-10 in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol* 100: 452-456, 1995.

38. Kuhn R, Lohler J, Rennick D, Rajewsky K, Muller W: Interleukin-10 deficient mice develop chronic enterocolitis *Cell* 75: 263-274, 1993.
39. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL: Gastrointestinal sistem: Basic pathology, Türkçesi. İkinci baskı, İstanbul. 1995, S. 473–523
40. Lindberg E, Tysk C, Anderson K, Jarnerot G: Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut* 29: 352-357, 1988.
41. Lobos EA, Sharon P, Stenson WF: Chemotactic activity in inflammatory bowel disease. *Dis Dig Sci* 32: 1380-1388, 1987.
42. Lykkesfeldt J: Malondialdehyde as biomarker of oxidative damage to lipids caused by smoking. *Clinica Chimica Acta* 380: 50–58, 2007.
43. Madsen KL: Inflammatory bowel disease: Lessons from the IL-10 deficient Mouse. *Clinical and Investigative Medicine* 24: 250-259, 2001.
44. McKenzie SJ, Baker MS, Buffinton GD, Doe WF: Evidence of oxidant-induced injury to epithelial cells during inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 98: 136-141, 1996.
45. Meissner M: Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Current Opin Crit Care* 11: 473-480, 2005.
46. Millar AD, Rampton DS, Chander CL, Claxson AWD, Blades S, Coumbe A, Panetta J, Morris CJ, Blake DR: Evaluating the antioxidant potential of new treatments for inflammatory bowel disease using a rat model of colitis. *Gut* 39: 407-415, 1996.
47. Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szewczuk MR, Wallace JL: Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology* 96: 795-803, 1989.

48. Mourelle M, Salas A, Vilaseca J, Guarner F, Malagela JM: Induction of chronic cholangitis in the rat by trinitrobenzenesulfonic acid. *Journal of Hepatology* 22: 219-225, 1995.
49. Murch SH, Lamkin VA, Savage MO: Serum concentrations of released tumor necrosis factor-alpha in childhood chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 32: 913-917, 1991.
50. Nakai M, Sudo K, Yamada Y, Kojima Y, Kato T, Saito K, Moiwaki H, Seishima M: The role of the tumor necrosis factor receptor in 2,4,6-Trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice. *Digestive Diseases and Sciences* 50: 1669-1676, 2005.
51. Nauseef WM: Insights into myeloperoxidase biosynthesis from its inherited deficiency. *Mol Med*; 76: 661-668, 1998.
52. Necefli A, Tulumluoğlu B, Giriş M, Barbaros U, Gündüz M, Olgaç V, Güloğlu R, Toker G: The effect of Melatonin on TNBS-induced colitis. *Dig Dis Sci* 51: 1538-1545, 2006.
53. Nielsen OH, Brynskov J, Vainer B: Increased mucosal concentrations of soluble intracellular adhesion molecule-1 (SICAM-1), sE-selectin and interleukin-8 in active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 41: 1780-1785, 1996.
54. Nielsen OH, Koppen T, Rudiger N, Horn T, Eriksen J, Kirman I: Involvement of interleukin-4 and -10 in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 41: 1786-1793, 1996.
55. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL: Cytokine signaling regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit care Med* 28: 3-12, 2000.
56. Olson CO, Sartor RB, Tennyson GS, Ridell RH: Experimental models of bowel disease. *Gastroenterology* 109: 1344-1367, 1995.

57. Ökten A. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları: Gastroenterohepatoloji. Birinci baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 2001, S. 189-211.
58. Prytz H, Benoni C, Tagesson D: Does smoking tighten the gut? Scand J Gastroenterol 24: 1084-1088, 1989.
59. Rachmilewitz D, Karmeli F, Okon E, Bursztyn M: Experimental colitis is ameliorated by inhibition of nitric oxide synthase activity. Gut 37: 247-255, 1995.
60. Retsky JE, Kraft SC: The extraintestinal manifestations: Inflammatory Bowel Disease. Shorter EG (ed) Williams and Wilkins 1995, S. 474-491
61. Rutgeerts P, Assche VG, Vermeire S: Review article: infliximab therapy for inflammatory bowel disease seven years on. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 23: 451-463, 2006.
62. Sandborn WJ, Hanauer SB. Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical results and safety. Inflamm Bowel Dis 5: 119-133, 1999.
63. Sartor RB: Microbial factors in the pathogenesis of Crohn's disease, ulcerative colitis and experimental intestinal inflammation: Inflammatory Bowel Disease. Williams and Wilkins 1995, S. 96-124
64. Schreiber S, Heining T, Thiele HG, Raedler A: Immunoregulatory role of IL-10 in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 108: 1434-1444, 1995.
65. Schreiber S, Raedler A, Stenson WF, MacDermott RP: The role of the mucosal immune system in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 21: 451-501, 1992.
66. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC: Kolon, rektum ve anüs: Principles of Surgery, Türkçesi. Yedinci baskı. Geçim IE (ed) Ankara 1999, S. 1283-1403

67. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC. Travmaya sistemik yanıt: Principles of Surgery, Türkçesi. Yedinci baskı. Geçim IE (ed) Ankara 1999, S: 3-55
68. Scully RE, Mark EJ, Neely WF, Ebeling SH: Acute pancreatitis complicating inflammatory bowel disease. Lancet 240: 215-221, 1999.
69. Siemanowski B, Regueiro M: Efficacy of Infliximab for extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Current Treatment Options in Gastroenterology 10: 178-184, 2007.
70. Souba WW, Wilmore DW: Surgical Models of Inflammatory Bowel Disease: Surgical Research. Birinci baskı. Academic Press, California 2001, S. 547-555.
71. Stiehl A: Ursodeoxycholic acid therapy in treatment of primary sclerosing cholangitis. Scand J Gastroenterol Suppl 204: 5-61, 1994.
72. Stokkers P, Hommes D: New cytokine therapeutics for inflammatory bowel disease. Cytokine 28: 167-173, 2004.
73. Tenikoff D, Murphy KJ, Le M, Howe PR, Howarth GS: Lyprinol (stabilised Lipid extract of New Zealand green-lipped mussel): a potential preventative treatment modality for inflammatory bowel disease. J Gastroenterol 40: 361-365, 2005.
74. Thijs LG, Hack CE: Time course of cytokine levels in sepsis. Intensive Care Med 21: 56-63, 1995.
75. Thoreson R, Cullen JJ: Pathophysiology of inflammatory bowel disease: An overview. Surg Clin N Am 87: 575-585, 2007.
76. Triantafyllidis JK, Papalois AE, Parasi A, Anagnostakis E, Burnazos S, Gikas A, Merikas EG, Douzinas E, Kragianni M, Sotiriou H: Favorable response to subcutaneous administration of infliximab in rats with experimental colitis. World of Gastroenterol 11: 6843-6847, 2005.

77. Wallace JL, MacNaughton WK, Morris GP, Beck PL: Inhibition of leukotriene synthesis markedly accelerates healing in a rat model of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 96: 29-36, 1989.
78. Winsten S, Cehelyk B: A rapid micro diazo technique for measuring total bilirubin. *Clin Chim Acta* 25: 441-446, 1969.
79. Wojczys R: Liver involvement and its course in experimental colitis in rats. *Hepato-Gastroenterology* 44: 1193-1195, 1997.
80. Wolfe F, Michaud K: Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 50: 1740-1751, 2004.
81. Yamada T, Marshall S, Specian RD, Grisham MB: A comparative analysis of two models of colitis in rats. *Gasroenterology* 102: 1524–1534, 1992.
82. Yamamoto-Furusho JK: Innovative therapeutics for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 13: 1893-1896, 2007.