



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

**DENEYSEL KOLİT MODELİNDE**  
**ANTİ GM – CSF’NİN ETKİLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Namık YILMAZ**

**KAYSERİ – 2006**



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

**DENEYSEL KOLİT MODELİNDE**  
**ANTİ GM – CSF’NİN ETKİLERİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Namık YILMAZ**

**Danışman**  
**Doç. Dr. Can KÜÇÜK**

**KAYSERİ – 2006**

## İÇİNDEKİLER

ŞEKİL VE TABLO DİZİNİ .....	III
KISALTMALAR .....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. KOLON ANATOMİSİ .....	3
2.2. SIÇAN GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ANATOMİSİ.....	7
2.3. FİZYOLOJİ.....	8
2.4. KOLİT .....	12
2.5. GRANÜLOSİT MAKROFAJ-KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖR. ....	17
2.6. ANTİ GRANÜLOSİT MAKROFAJ – KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖR.....	20
2.7. SİTOKİN BİYOLOJİSİ .....	21
3. MATERYAL ve METOD.....	28
3.1. GRUPLAR .....	29
3.2. CERRAHİ PROSEDÜR .....	30
3.3. MAKROSKOPİK SKORLAMA .....	30
3.4. MİKROSKOPİK ANALİZ .....	31
3.5. MPO AKTİVİTE ÖLÇÜMÜ .....	32
3.6. SERUM TNF- $\alpha$ VE IL-6 DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI .....	32
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	32
4. BULGULAR.....	33
4.1. MAKROSKOPİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI.....	33

4.2. MİKROSKOPİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI .....	35
4.3. TNF- $\alpha$ SONUÇLARI.....	37
4.4. IL-6 SONUÇLARI .....	39
4.5. MPO SONUÇLARI .....	39
5. TARTIŞMA .....	41
6. SONUÇLAR .....	52
7. KAYNAKLAR .....	53

## ŞEKİL VE TABLO DİZİNİ

<b>Şekil 1</b>	: Granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) ve T hücre yanıtları.....	19
<b>Şekil 2</b>	: GM-CSF'ün anti GM-CSF tarafından nötralizasyon eğrisi .....	21
<b>Tablo 1</b>	: İnflamatuvar özelliklerine göre sitokinlerin sınıflandırılması.....	22
<b>Tablo 2</b>	: Kolonik mukozadaki makroskopik bulguların sınıflandırılması.....	31
<b>Tablo 3</b>	: Kolonik mukozadaki mikroskopik bulguların sınıflandırılması.....	31
<b>Tablo 4</b>	: Gruplara göre makroskopik ve mikroskopik skorlar.....	33
<b>Tablo 5</b>	: IL-6, TNF- $\alpha$ ve MPO değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması ..	40
<b>Resim 1</b>	: TNBS-E uygulanması.....	29
<b>Resim 2</b>	: Vena Kava İnferiordan Kan Alınması.....	30
<b>Resim 3</b>	: TNBS-E (Kolit) grubunda izlenen inflamasyon ve nekroz görünümü .....	34
<b>Resim 4</b>	: Gruplardan histopatolojik görünüm örnekleri .....	36
<b>Resim 5</b>	: Kolit grubundan hepitel hücre kayıpları, kriptit, erozyon ve lenfoid follikül görünümü.....	36
<b>Resim 6</b>	: Tedavi grubunda epitelyumda orta derecede ödem, hafif inflamasyon görünme.....	37
<b>Grafik 1</b>	: Gruplara göre makroskopik olarak kolit formasyonu .....	34
<b>Grafik 2</b>	: Gruplara göre mikroskopik skorlar .....	35
<b>Grafik 3</b>	: Gruplara göre TNF- $\alpha$ ortalamaları .....	38
<b>Grafik 4</b>	: Gruplara göre IL-6 ortalamaları.....	39
<b>Grafik 5</b>	: Gruplara göre MPO ortalamaları.....	40

## KISALTMALAR

<b>Anti GM-CSF</b>	: Anti Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>BCL-1</b>	: B Hücreli Lökosit Lenfoma 1
<b>CH</b>	: Crohn Hastalığı
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleikasit
<b>DSS</b>	: Dekstran Sülfat Sodyum
<b>G-CSF</b>	: Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör
<b>GMCSF</b>	: Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
<b>HLA</b>	: İnsan Lökosit Antijeni
<b>İBH</b>	: İnfalamatuar Barsak Hastalığı
<b>IgG</b>	: İmmünglobilin G
<b>IL-2</b>	: İnterlökin 2
<b>IMA</b>	: İnferior Mezenterik Arter
<b>MPO</b>	: Myeloperoksidaz
<b>NK</b>	: Doğal Öldürücü Lenfosit (Natural Killer)
<b>PG</b>	: Prostaglandin
<b>PMNL</b>	: Polimorfonükleer Lökosit
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>SMA</b>	: Süperior Mezenterik Arter
<b>TNBS-E</b>	: Trinitrobenzen Sülfonik Asit-Etanol
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
<b>ÜK</b>	: Ülseratif Kolit
<b>VIP</b>	: Vazointestinal Polipeptit

# DENEYSEL KOLİT MODELİNDE ANTİ GM – CSF’NİN ETKİLERİ

## ÖZET

**Amaç:** İnflamatuar barsak hastalıklarında epitelyal fonksiyon bozuklukları ile birlikte oluşan inflamasyonda yaygın olarak proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin önemli rol aldığı ortaya konmuştur. Bu çalışmada sıçanlarda deneysel kolit modelinde oluşan inflamasyonda açığa çıkan bir proinflamatuvar madde olan granülosit makrofaj kolonü stimüle edici faktöre (GM–CSF) karşı oluşan anti granülosit makrofaj – koloni stimüle edici faktörün (anti GM–CSF) etkilerini incelemek amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Çalışmada ağırlıkları 225–275 gram arasında değişen 30 adet Spraque–Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar randomize olarak eşit sayıda 3 gruba ayrıldı (kontrol, kolit ve tedavi grupları). Kontrol grubundaki sıçanlara rektal yoldan serum fizyolojik (SF), kolit grubuna trinitrobenzen sülfonik asit ve etanol karışımı (TNBS–E), tedavi grubuna ise TNBS–E ile kolit oluşturulduktan sonra 30 µg/kg dozunda subkutan olarak anti GM–CSF verildi. Deneklere, bir hafta sonra anestezi altında orta hat insizyonla laparotomi yapıldı. Öncelikle vena kava inferiordan kan örnekleri alındı ve santrifüj edildi. Eş zamanlı olarak kolektomi yapılarak patolojik ve biyokimyasal incelemeler için örnekler ayrıldı. Kolondaki inflamasyonun makroskobik ve mikroskobik olarak derecelendirildi. Doku düzeyinde myeloperoksidaz, serumda ise Tümör Nekroz Faktör–α (TNF–α) ve interlökin–α (IL–6) düzeylerine bakıldı.

**Bulgular:** Kolit ve tedavi grupları karşılaştırıldığında gruplar arasında makroskobik ve mikroskobik açıdan belirgin farklılık mevcuttu ( $p<0,05$ ). Tedavi grubunda doku düzeyinde ölçülen myeloperoksidaz aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü ( $p<0,05$ ). Serumda çalışılan gerek TNF–α gerekse IL–6 düzeyleri de tedavi grubunda kontrol grubuna göre belirgin şekilde düşük saptanmıştır. Kolit grubunda belirgin düzeyde oluşan inflamasyon verilen anti GM–CSF’nin etkisiyle (tedavi grubu) azalmıştır ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Deneysel olarak TNBS–E ile oluşturulmuş kolit modelinde uygulanan anti GM–CSF, morfolojik ve biyokimyasal parametrelere bakıldığında inflamasyonu belirgin düzeyde azaltmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Anti GM–CSF, Deneysel kolit, TNBS–E koliti



## THE EFFECTS OF ANTI GRANULOCYTE MACROPHAGE COLONY STIMULATING FACTOR ON THE EXPERIMENTAL COLITIS MODEL

### ABSTRACT

**Aim:** During colitis, epithelial function is impaired, leading to increased inflammation. Recent studies have shown the important role of proinflammatory cytokines and chemokines including granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) in inflammatory bowel disease (IBD). To investigate the effects of anti granulocyte macrophage colony stimulating factor (anti GM-CSF) on the experimental colitis model was aimed.

**Materials and Methods:** In this study, 30 Spraque–Dawley male rats weighing 225–275 g were used. Rats were divided randomly into 3 groups, each including 10 (control, colitis and treatment groups). Normal saline (SF) were given to control group rectally. To the colitis group, trinitrobenzene sulfonic acid and ethanol mixture (TNBS–E) instilled to colon rectally for colitis formation. Finally; after instillation of TNBS–E, 30 µg/kg of anti GM–CSF administered subcutaneously to the treatment group. After one week, a midline laparotomy performed. Samples from vena cava inferior were taken and the left colon resected. Microscopic and macroscopic grades of specimens evaluated. Myeloperoksidase (MPO) activity of the colonic tissues, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-6 (IL-6) levels calculated from blood samples.

**Results:** In terms of macroscopic and microscopic grades, colitis and treatment groups' grades were statistically different ( $p < 0,05$ ). MPO activities of tissues were different. Increased MPO levels were decreased in study group. TNF- $\alpha$  and IL-6 levels were significantly higher in colitis group than treatment group ( $p < 0,05$ ). Results suggest that the inflammation in colitis group, decreased significantly in treatment group ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** Administration of anti GM-CSF to TNBS-E colitis formed rats reduced the inflammation which had been showed by histopathologically and biochemically. Further studies are required for clinical approach and use of anti GM-CSF.

**Key words:** Anti GM-CSF, Experimental colitis, TNBS-E colitis.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) gastrointestinal sistemi tutan ve hastanın yaşam kalitesini etkileyen hastalıklardır. Son yıllarda bu hastalıkların insidensinde belirgin bir artış dikkati çekmektedir. Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) İBH olarak değerlendirilmekte ve benzerliklerinden ötürü aynı grupta incelenmektedir. Etkilenen dokuya karşı olan inflamatuvar hücre göçü ve sitokinlerin etkisiyle ilerleyici doku yıkımı gelişmektedir (1).

Kolit, kolon ve rektumun klinik olarak genellikle kanlı veya seröz karakterde diyare ile seyreden hastalıdır. Makroskopik olarak ülser lezyonlar ile mikroskopik olarak değişik boyutlarda inflamatuvar patolojiler bulunur. Bu grup hastalar rektum ve kolon mukozasının diffüz inflamatuvar, etiolojisi kesin olmayan, diare ve mukusla karakterize, remisyon ve alevlenmelerle seyreden ülseratif kolit kliniği ile ayrıca diğer ekolojik sebeplere bağlı benzer kolit tablosu ile başvurabilir. Kolit üzerine yapılan çok sayıdaki araştırma sonucunda etkinliği gösterilen tedavi yöntemlerine rağmen halen başarılı şekilde tedavi mümkün olamamaktadır.

İnflamatuvar barsak hastalıklarının kesin nedeni halen bilinmemekle birlikte araşidonik asit metabolitlerinin patogeneizde önemli roller oynadıkları konusunda giderek artan bilgi birikimi mevcuttur (1, 2). Son yıllarda prostoglandinlerin (PG) barsak mukozası üzerinde koruyucu etki gösterdikleri, buna karşılık diğer bir araşidonik asit metaboliti olan lökotrienlerin mukoza üzerine zararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (3). PG inhibitörleri kullanılması ile inflamatuvar barsak hastalıklı olgularda klinik olarak alevlenme ortaya çıkmaktadır ve kalsiyum varlığı halinde hücre içinde lökotrien sentezi artmaktadır.

Daha çok kolit kliniği ile izlenen inflamatuvar barsak hastalıklarının immünopatogenezindeki gelişmelere paralel olarak bu hastalıkların tedavisinde değişik ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) aktive T hücreleri, endotelyal hücreler, fibroblastlar ve makrofajlar tarafından sentez edilen, glikoprotein yapısında bir büyüme faktörüdür. GM-CSF, sitokin ve reaktif oksijen üretim artışı yapması gibi rollere sahiptir. Yapılan birçok çalışmada inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda GM-CSF'nin fazla salgılandığı ve bunun inflamasyon ve doku hasarının gelişiminde önemli bir etken olduğu bildirilmiştir (4,5).

Kolitte artan GM-CSF üretimi ve bunun paralelinde artan inflamasyonla birlikte barsak hasarı sürecinin anti GM-CSF ile azaltılabileceği düşüncesiyle bu çalışma tasarlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KOLON ANATOMİSİ

Primitif barsak gebeliğin 4. haftasında oluşur ve foregut, midgut ve hindgut olmak üzere üçe ayrılır. Dördüncü haftadan itibaren midgut peritoneal kaviteye yönelerek yine 4 haftalık bir sürede saat yönünün tersi yönde hareket ederek 270 derecelik rotasyon yapar. Midguttan duodenumun 2. kısmından itibaren transvers kolonun proksimal yarısı dahil olmak üzere ince ve kalın barsak ansları meydana gelir. Transvers kolonun distal yarısı, desenden kolon, sigmoid kolon, rektumun proksimal kısmı ve ürogenital traktus ise hindguttan köken alır (6).

Kalın barsak ileoçekal bileşmeden başlar ve anüse kadar uzanır. Ortalama uzunluğu 1,5 metredir ve çapı 2,5–7,5 cm. arasında değişir. İleum ile çekumun birleşme yerinde ileoçekal valv denen bir kapak mekanizması mevcuttur. Bu valv sistemi kolonik içeriğin ileuma geçişine engel olur. İnce barsaktan farklı olarak kalın barsağın büyük bölümü sabittir. Longitudinal kas lifleri biraraya gelerek kolon duvarında tenya denen bantları meydana getirir, yaklaşık 6 mm kalınlığında 3 tane tenya yapısı kolonda makroskopik olarak rahatlıkla ayırt edilir.

1– Tenya Libera

2– Tenya Mesokolika

3– Tenya Omentalis

Tenyalar sirküler kas tabakasından daha kısa olduklarından kolon büzüşmüş olarak görünür ve bunun sonunda oluşan keseciklere haustra adı verilir. Kalın barsağın

dış yüzünde periton ile kaplı yağ dokusu uzantıları izlenir ve 'appendices epiploica' olarak adlandırılırlar (7).

### **Kalın barsak şu kısımlardan oluşur;**

- 1– Çekum
- 2– Çıkan kolon
- 3– Transvers kolon
- 4– İnen kolon
- 5– Sigmoid kolon
- 6– Rektum

#### **2.1.1. Çekum ve Apendiks Vermiformis**

Kalın barsağın ilk parçasıdır. Sağ iliak fossada yer alır. Uzunluğu ortalama 6 cm ve genişliği 7,5 cm kadardır. Arka yüzü musculus psoas major ve musculus iliakus ile komşudur. Ön yüzü çekum dolu iken karın ön duvarı ile, boş iken ince barsak ansları ile komşudur. Çekumun tamamı periton ile örtülüdür. Tenyalar çekumun posteromedial noktasından apendiks vermiformisin yapıştığı yerden başlar.

İleoçekal bileşke, terminal ileumun kas liflerinin kalınlaşarak çekum içerisine posteromedial kenarından sokulması ile meydana gelmiştir. Bauchini Valvi olarak da anılır. Valvin ince barsak tarafına bakan yüzü ileum villusları ile kaplıdır. Çekum tarafında ise ileum mukozasında olduğu gibi villuslar bulunmaz. Fizyolojik önemi ileal içeriğin hızla çekuma geçmesini önlemek ve kolon içeriğinin ileuma reflüsünü engellemektir. Kolon tarafında oluşan 40–45 mmHg basınca kadar bu görevini yerine getirebilir (6).

Apendix vermiformis ortalama 9 cm uzunluğunda (2 cm – 22,5 cm) kör bir barsak ansıdır. Çekumun posteriomedial yüzüne, tenyaların birleşme noktasına açılır. Retroçekal, pelvik, subçekal, preial, postileal lokalizasyonlarda bulunabilir. Mezentere

kısa bir mezoapendiks ile bağlıdır. Bu yapı içerisinde ileokolik arterin uç dalı olan apendiküler arter geçer.

### **2.1.2. Çıkan Kolon**

Çekum ile hepatic fleksura arasında kalan ortalama 15–20 cm'lik kısımdır. Çekumdan yukarı doğru karaciğer komşuluğuna dek uzanır, buradan itibaren sola ve öne doğru kıvrılarak transvers kolonu oluşturur. Ön ve yan yüzleri periton ile örtülüdür. Ön yüz ileal kıvrımlar, omentum majusun sağ kenarı ve karın duvarı ile komşudur. Arkada iliak kaslar, musculus quadratus lumborum ve sağ böbrek ile komşuluk gösterir.

### **2.1.3. Transvers Kolon**

Hepatic fleksuradan itibaren başlar. Buradan itibaren önce öne aşağıya ve lateralden mediale doğru ilerleyerek umblikusa doğru yönelir. Orta hattan itibaren medialden laterale, aşağıdan yukarı ve önden arkaya doğru yönelerek splenik fleksuraya ulaşır. Ortalama uzunluğu 50 cm. dir. Hepatic fleksura tarafında duodenum 2. kısmı ve pankreas başı ile komşudur. Tamamen periton ile örtülüdür ve kolonun en hareketli kısmıdır. Ayrıca gastrokolik ligaman ile mideye bağlıdır. Omentum majusa tamamen yapışıktır. Dalağın hemen inferiorunda keskin bir açı ile inferiora yönelir ve splenik fleksurayı oluşturur. Bu bölge hepatic fleksuraya göre hem daha yukarıda hem de daha arkadadır.

### **2.1.4. İnen Kolon**

Splenik fleksuradan itibaren sol iliak fossaya dek uzanır. Ortalama 25 cm uzunluğundadır. Sol böbreğin dış kenarı boyunca ilerleyerek musculus psoas major ve quadratus lumborum kasları arasında aşağı iner. Lateral ve anterior yüzü periton ile örtülüdür. Arka yüz çıkan kolonda olduğu gibi gevşek bağ dokusu ile örtülüdür. Önde jejunal ansar ve batın ön duvarı ile komşuluk gösterir (7).

### **2.1.5. Sigmoid Kolon**

Rektum ile inen kolon arasında olup ortalama uzunluğu 40 cm kadardır. Üçüncü sakral vertebra üst sınırı promontoryumun hemen önünde rektosigmoid bileşke alt

sınırını oluşturur. Omega şeklinde bir mezokolon ile karın arka duvarına asılmış haldedir. Sigmoid kolonun uzunluğu ve mobilizasyonu oldukça değişken olabilir. Rektosigmoid bileşkeye yaklaştıkça barsak çapı daralır, tenyalar dağılarak longitudinal lifler olarak devam ederler, gerçek bir mezokolon yapısı ayırtedilemez olur ve “appendiks epiploika” lar kaybolur.

### **2.1.6. Rektum**

Sigmoid kolon 3. sakral vertebradan itibaren rektumla devam eder. Sakrum ve koksiksin eğimine uyarak konkav bir hal alır. Önce aşağıya ve arkaya doğru yönelerek fleksura sakralisi daha sonra ise pelvik diaframı geçip öne doğru kavislenerek fleksura perinealisi oluşturur. Erişkinlerde ortalama uzunluğu 14 cm ve boş iken genişliği 4 cm kadardır. Haustra, appendiks epiploika ve tenya içermez. Üst 2/3' lük kısmı periton ile örtülüdür.

### **2.1.7. Vasküler Yapılar**

Süperior mezenterik arter (SMA) tüm ince barsaklar ve splenik fleksuraya değin kolonun arteriel kan akımını sağlar. SMA, lomber 1 vertebra seviyesinde ve trunkus çölyakusun 1,5 cm kadar altında aortadan ayrılır. A. Kolika Media ayrımından sonra ince barsak mezenter yapılarının içine girer.

İnferior mezenterik arter (İMA) ise SMA nın çıkış yerinden 3 cm kadar aşağıda aortadan ayrılır ve splenik fleksuranın distalinde kalan kolon anslarını besler. İMA ilk 3 cm'den sonra sol kolik arter dalını verir. Bu dal çıkan ve inen dallara ayrılarak transvers kolonun distali ve sol fleksura ile inen kolonu kanlandırır. İkinci dalı sigmoid arterdir. İMA promontoriumun hemen altında superior hemoroidal arter olarak devam ederek internal iliak arterin dalı olan median hemoroidal arter ve internal pudental arterin dalı olan inferior hemoroidal arterle birleşir (7).

Bu noktada ayrıca irdelenmesi gereken iki kavram mevcuttur. Drummond' un arter kavsi ve Riolan arkı. Birinci yapı ilioçekal valvden itibaren rektosigmoid bölgeye kadar arter uzantılarının birbirleri ile anastomoz yapmasıdır ki, mezenterik kenar boyunca devamlı bir kan akımı elde edilmiş olur. Riolan arkı ise bir öncekinden farklı



olarak süperior mezenterik sistem ile inferior mezenterik sistem arasında köprü kurar. Arteria Kolika Media (AKM) ile sol kolik arter arasındaki ark Riolan arkı olarak bilinir.

Buraya kadar arter akımları anlatılan sahaların hemen tümü arterlere eşlik eden ve aynı isimlerle anılan venöz yapılar sayesinde aynı hatta drene olurlar. Sol kolonun ve splenik fleksuranın venöz dönüşü inferior mezenterik ven yolu ile sağ kolonun ve hepatic fleksuranın venöz dönüşü Henle trunkusu ve süperior mezenterik ven ile portal vene olmaktadır.

Lenfatik drenaj ilginç bir noktayı barındırmaktadır. Submükoz ve subseröz lenf pleksusları direkt olarak epiploik lenf nodlarına drene olurlar, yani lenfatik pleksus kolonda neredeyse yoktur. Bu yüzden de teorik olarak submukozaya ulaşmamış tümörlerin lenfatik yoldan metastaz yapmayacağı kabul edilir. Epiploik lenf nodları parakolik lenf nodlarına, onlarda intermedier ve SMA etrafındaki ana lenf nodlarına drene olurlar.

Kolonun sekresyonlarını ve peristaltizmini azaltan, ilioçekal valv ve anal sfinkterlerin tonusunu artırarak defekasyon dürtüsünün gecikmesini sağlayan sempatik tonus T11–L3 ten kaynaklanan sempatik ganglionlardan sağlanır. Sekresyonları ve peristaltizmi artıran parasempatik inervasyon ise sağ kolon ve transvers kolonun ilk yarısı N. Vagus tan splenik fleksura ve inen kolon için ise S1–S3 pleksusundan köken alır. Bu nedenle fikse olan kolon segmentlerinin kolik ağrısı organ lokalizasyonunda izlenirken, serbest olan kolon segmentlerinin ağrısı göbek altında ve orta hatta yer alır (7).

## **2.2. SIÇAN GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ANATOMİSİ**

Jejunum ve ileum toplam 70–90 cm uzunlukta olup uzun bir mezenter ile karın arka duvarına asılı halde durur. İleum direkt olarak kolona açılır, arada insanda olduğu gibi ileoçekal valve benzeyen bir yapı bulundurmaz. Çekum sıçanlarda kolonun en geniş kısmını oluşturur. Kendi üzerine kıvrılmış 6 rakamını andıran bir yapıda karnın alt kadranını neredeyse tamamen doldurur. 6–9 cm kadar bu çapta seyrettikten sonra daralarak tıpkı insandaki gibi assenden kolon, transvers kolon ve dessenden kolon kısımlarını oluşturur. Ortalama uzunluğu 21–24 cm kadardır. Makroskopik olarak ayırt

edilebilen tenya yapısı içermez. Rektum mukozal oblik pililerin barsak uzun eksenine paralel hale gelmesiyle kolayca kolonun diğer segmentlerinden ayırt edilebilir. İnsandan farklı olarak kolonun hemen tamamı mobildir ve visseral periton ile örtülüdür. Bu özellikleri ile sıçan kolonu anatomik olarak kolit modeli oluşturmak açısından uzun zamandır kullanılan yeterli bir modeldir (8).

### 2.3. FİZYOLOJİ

Kolon ve rektum uzun bir süre dinamik bir rezervuar olarak kabul edilmiştir. Fakat bugün için çok karmaşık fizyolojik mekanizmalara sahip olduğu bilinmektedir (9).

#### 2.3.1. Kolonik Motilite ve Myoelektrik Motilite

Teknik olarak çalışma zorluğu ve kolonik motilitenin heterojenitesi nedeniyle uzun yıllar bu konuda yeterli ve tatmin edici açıklamalar yapılamamıştır. Bu yüzyılın ilk dekadında radyolojik olarak yapılan incelemelerde kolonda üç tip hareket olduğu ortaya konulmuştur.

**1. Geriye Doğru Hareket:** Transvers kolondan oluşan ve inen kolona doğru yayılan kasılma dalgasıdır. Transit zamanını uzatarak, kolon içeriği ile kolon mukozası arasında daha uzun bir temas yüzeyi ve daha geniş bir temas süresi oluşmasını sağlar.

**2. Segmental kontraksiyon:** En sık olarak görülen paterndir. Longitudinal ve sirküler kasların, izole bir kolon segmentinde eşzamanlı kontraksiyonu ile karakterizedir. Tüm kolonda oluşmakla birlikte daha çok sağ kolonda oluşur. Sigmoid kolondaki divertikül oluşmasında uyumsuz segmental kontraksiyonların sorumlu olduğu yönünde görüşler mevcuttur. Bu kontraktıl aktivite yiyecekler ve kolinerjik ilaçlar ile uyarılabilirken, antikolinerjik ilaçlar ile azaltılabilir.

**3. Kitle hareketi:** En az görülen paterndir. Uzun bir kolon segmentinde ilerletici kontraktıl dalga ile karakterizedir. Koordine bir hareketle kitle uyarısının olduğu noktanın proksimalinde sirküler bir kasılma ve distalinde de gevşeme ile karakterizedir. Kolonik içeriğin 0,5 – 1 cm/sn hızla ileri doğru itilmesini sağlar. 20–30 sn kadar sürer ve lümeninde 100–200 mmHg'lık bir basınç artışı oluşturur. Sıklıkla kahvaltı sonrası

olmak üzere günde 3–4 kez ortaya çıkar. Sigmoid kolonda da defekasyon sırasında bu dalga şeklinin oluştuğu saptanmıştır.

İnce barsak ve mide düz kasları üzerinde yapıları çalışmalarda myoelektrik aktivite çok iyi belirlendiği halde insan kolonu üzerindeki aynı aktiviteler daha az aydınlatılabilmektedir. İnsanlarda kolon elektromyogram çalışmaları çok sınırlıdır ve en iyi anal kanal ve sigmoid kolon düzeyinde elde edilebilmiştir. Bu çalışmalar ile kolonda üç tip miyoelektrik aktivite mevcuttur.

**1. Tip I:** Kısa süreli, düşük amplitüdü, monofazik basit dalgalardır. Lümende 5–10 cm H<sub>2</sub>O'luk bir basınç artışı oluşturur. 5–10 sn. kadar sürer ve 8–12 /dak. ritminde oluşur.

**2. Tip II:** Daha uzun süreli (25–30 sn.), daha yüksek basınç oluşturabilen (15–30 cm.H<sub>2</sub>O) ve ortalama 2/dak. hızda gelen dalgalardır. Tip I ve Tip II kolonik içeriğin ilerletilmesinden çok karıştırılmasına yönelik hareketlerdir.

**3. Tip III:** Tip I ve Tip II'ye süperimpoze genellikle 10 cm H<sub>2</sub>O'dan daha düşük basınç ve bazal basınçta değişiklik oluşturan dalgalardır. 2–5 dak. süren daha büyük amplitüdü dalgalar (Tip IV) da bildirilmiştir. Kolonun bu karmaşık motilitesini etkileyen ve regülasyonunda rol alan çeşitli faktörler mevcuttur.

**(a) Yemek:** En büyük fizyolojik uyarandır. Gastrokolik ve duodenokolik refleks özellikle sabah kahvaltısından sonra propulsif hareketi arttırarak içeriğin distale iletilmesini, defekasyon hissini oluşmasını sağlar. Refleks gıda alımından genellikle 15–30 dak. sonra ortaya çıkar. Bu nedenle kolon operasyonlarından sonra, özel bir sakınca yoksa oral beslenmeye mümkün olduğunca erken başlanmalıdır. Refleksin ortaya çıkması için yiyeceğin mutlaka mideye girmesi gerekli değildir. Hayvan deneylerinde sefalik ya da intestinal fazda da refleksin oluştuğu, gastrektomi ile bu refleksin ortadan kaldırılamadığı, yiyeceğin duodenuma girmesi ile kolonik aktivitenin arttığı saptanmıştır. Yiyecek alımı sonrası kolonun bu cevabının düzenlenmesinde nöral mekanizmaların veya hormonal mekanizmaların ya da her ikisinin de beraber rol alıp almadığı ortaya konulamamıştır. Yemek alımından sonra kolonik aktivitenin başlaması için gastrin, kolesistokinin ve gastrik inhibitor polipeptidin kan düzeylerinde yükselmesi

arasında bir paralellik saptanmıştır. Nöral yolların ise nervus vagus ile sağlandığı kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar ile bu refleksin oluşmasında santral sinir sistemi, lumbal kolonik sinirler, vazovagal yollar ve vazolumbal kolonik refleks yolları etkili olmaktadır. Antikolinergik ilaçlar ile bu refleksin erken cevabı önlenirken geç dönemdeki etkisi (40 dakika) önlenememektedir.

**(b) Emosyonel durum:** Nefret, kızgınlık ve küskünlük hipermotiliteye, kaygı ve korku hipomotiliteye neden olur.

**(c) Egzersiz:** Fizik aktivite sırasında segmental ve peristaltik kasılma artarken, uyku sırasında azalmaktadır.

**(d) Kolonik distansiyon:** Kolonda oluşan gerilim ile kolonik aktivitede artış izlenir. Bu özellik laksatif kullanım prensibinin temelini oluşturur. Sindirilemeyen polisakkarit ve sellüloz derivelere, lümende suyu absorbe ederek kitle etkisi oluşturur ve propulsif hareketi başlatır.

**(e) Motilite:** Kompleks ve henüz tam anlaşılmamış ekstrensek ve intrinsek nöronal sistemlerle regüle edilir. Ekstrensek sistem; N.vagus ve pregangliyonik parasempatik sinir lifleri ve postgangliyonik sempatik lifleri içerir. İntrensek (Enterik) sistem ise kolon duvarına yerleşmiş subserozal, myenterik (Auerbach) ve submukozal (Meissner) pleksuslarından oluşur. Ayrıca intrinsek nöronlar duyuşsal ya da motor olarak ikiye ayrılabilir. Duyusal nöronlarda oluşan uyarı motor nöronlara aktararak, komplike bir şekilde uyarının oluştuğı yerin proksimalinde kasılma, distalinde gevşeme oluşturur. Motor nöronlar eksitator veya inhibitör olabilir. Eksitator nöronlar subserozal ve submukozal pleksustaki postgangliyonik parasempatiklerdir. Asetilkolin en önemli eksitator nörotransmitterdir. Etkisi atropin ile bloke edilebilir. Nonkolinerjik ajan olarak Substans-P enterik noronlardan salınır ve eksitator etki gösterir. İnhibitör noronlar ise esas olarak subserozal pleksusta yerleşir. Bunlar nonkolinerjik ve nonadrenerjiktir. Adenozintrifosfat (ATP) gibi pürin nükleotidlerini ve vazoaaktif inhibitör peptidi (VIP) nörotransmitter olarak kullanır. İnhibitör nöronlar esas olarak kitle hareketi gibi propulsif kontraksiyonların koordinasyonunu sağlar (9).

### 2.3.2. Sıvı – Elektrolit Dengesi

Kolonun bir diğer etkisi sıvı–elektrolit dengesi üzerinedir. Kolonda esas olarak su, sodyum ( $\text{Na}^+$ ), klor ( $\text{Cl}^-$ ) absorpsiyonu, potasyum ( $\text{K}^+$ ), bikarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) ve mukus sekresyonu olur. Suyun ve elektrolitlerin %90'dan fazlasını absorbe ederek, kendisine gelen içeriğin miktarını azaltır. 24 saatlik periyod boyunca ince barsaklara toplam 8 litreye yakın sıvı girer. Bunun 6,5 litresi ince barsaklarda absorbe olurken, 1,4 litresi kolonda absorbe edilir. Kalan 100 cc. ise feçes içindeki günlük sıvı miktarını oluşturur. Yapılan çalışmalarda kolonun günlük absorpsiyon kapasitesi 5–6 litre su, 800–1000 mEq NaCl olarak saptanmıştır. Su ve  $\text{Na}^+$  esas olarak sağ kolon ve transvers kolonda absorbe edilir. Eğer ince barsak düzeyindeki absorpsiyon kapasitesi herhangi bir nedenle günlük 2 litrenin altına inerse kolonun absorpsiyon kapasitesi aşılmış olur ve klinik olarak diyare oluşur. Kolon  $\text{Na}^+$ 'u yüksek gradiyent farkına karşı absorbe eder. Yapılan hayvan deneylerinde aktif  $\text{Na}^+$  transportunun bazı hayvanlarda elektrojenik, bazı hayvanlarda ise nötral NaCl absorpsiyonu şeklinde olduğu saptanmıştır. İnsanlarda ise her iki mekanizmanın da sorumlu olduğu düşünülmektedir.  $\text{Na}^+$  absorpsiyonu, intrasellüler  $\text{Na}^+$  konsantrasyonu ve aldesteron aktivitesi ile regüle olur. İleostomili hastalarda kolonun günlük 1000 mEq'a varan absorpsiyon fonksiyonunun ortadan kalkmış olması bazı hastalarda klinik olarak önem kazanabilir.  $\text{Cl}^-$  ve  $\text{HCO}_3^-$  lüminal yüzeyde değişme uğrar. Lümen pH'sının düşmesi  $\text{Cl}^-$  absorpsiyonunu artırır. Lümendeki artmış  $\text{Cl}^-$  konsantrasyonu da  $\text{HCO}_3^-$  sekresyonunu artırır. Bunun klinik önemi olarak üreterosigmoidostomili hastalarda üriner  $\text{Cl}^-$  absorpsiyonu ve aşırı  $\text{HCO}_3^-$  sekresyonu nedeniyle metabolik asidoz ve hiperkloremi gelişebilir.  $\text{Cl}^-$  konsantrasyonu, %25 oranında  $\text{HCO}_3^-$  değişimi, %75 oranında nötral NaCl absorpsiyonu şeklinde olur.  $\text{Cl}^-$  hem aktif hem de pasif transport mekanizmaları ile değişime uğramaktadır.  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ 'un aktif transportu ile oluşan elektrokimyasal gradiyent ile sekrete edilir.  $\text{K}^+$  lüminal konsantrasyonunun belli bir seviyenin altına inildiğinde sekresyonun durduğu ve minimal absorpsiyonun başladığını belirten çalışmalar vardır. Kolonda nütrisyonel absorpsiyon minimal olmasına rağmen, bazı lifli gıdaların ve sindirilemeyen karbonhidratların lümente bakteriyel fermantasyonu sonucu oluşan kısa zincirli yağ asitleri pasif olarak absorbe edilir. Bu işlem ile günlük 540 kCal ek enerji sağlanmış olur. Bütirat, asetat ve propionat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin absorpsiyonu sonucu elde edilen bu enerjinin kolon epitelinin canlılığının sürdürülmesinde ve sodyumun aktif

transportunda kullanıldığı bildirilmiştir. Ülseratif kolitli hastalarda kısa zincirli yağ asitlerinin metabolizmasının bozulduğu ve intralüminal kısa zincirli yağ asitlerinin infüzyonundan hastaların yararlandığı saptanmıştır (9, 10).

Kolondaki sıvı elektrolit dengesini etkileyen birçok faktör mevcuttur. Aldosteron ve glikokortikoidler apikal membran permeabilitesinin  $\text{Na}^+$ 'a karşı geçirgenliğini arttırarak absorpsiyonunu artırır. Bu nedenle ülseratif kolitli hastalara tuzsuz diyet önerilmektedir. Aldosteron  $\text{K}^+$ 'un ise sekresyonunu arttırır. Epinefrin aktif NaCl absorpsiyonunu ve  $\text{K}^+$  sekresyonunu arttırırken, betanekol (muskarinik kolinerjik agonist) ise azaltır. Bakteriler, enterotoksinler, hormonlar ve nörotransmitterler gibi pek çok ajan sıvı elektrolit sekresyonunu uyarabilir. VIP'in kolonda su absorpsiyonunu bloke ettiği saptanmıştır. PG laksatiflerle oluşan ya da ülseratif kolitte meydana gelen diyarenin oluşum mekanizmasında önemli bir etken olarak ortaya çıkmıştır. Yapılan çalışmalarda kolonik motiliteyi arttırmak suretiyle etki gösterdiği düşünülen bisakodil, dekstran sülfat sodyum (DSS), fenolftalein, risinoleik asit gibi laksatiflerin kolon lümeninde PG E artışı ile etki gösterdikleri, bu etkinin indometazin ile bloke edildiği ortaya konulmuştur (10–11).

## **2.4. KOLİT**

### **2.4.1. Etyoloji ve Patogenez**

İnflamatuvar barsak hastalıkları hakkında söylenmesi gereken ilk ve en önemli nokta halen etyolojilerinin tam olarak bilinmiyor olmasıdır. Günümüzde inflamatuvar barsak hastalıkları bir spektrumun iki yanında daha çok birbirine zıt özellikler gösteren iki ve isim altında incelenmelidir. Bir yanda transmural granülomatöz yangı ve segmenter tutulum ile birlikte giden CH, diğer yanda daha çok mukozanın etkilendiği, intestinal muskuler duvarın olaya pek katılmadığı, devamlı tutulumla karakterize ülseratif kolit mevcuttur. Ancak her iki hastalığında benzer yanları yok değildir. İkisi de hemen daima kronik bir şekilde alevlenme ve iyileşme dönemleri ile karakterizedir. Etioloji tam olarak ortaya konamamış olduğu için de tedavi semptomatiktir. Tedavi 5-aminosalisilat türevleri, immünsupresif ajanlar ve kortikosteroidler ile tedavide olumlu etkileri olduğu düşünülen deneysel aşamadaki farmakolojik ajanları içermektedir.

Etyoloji halen sırrını korusa da bugün için geçerli olan görüş, zeminde yer alan inflamatuvar hücreler ve sitokinlerle oluşan inflamasyondur. Etyolojik olarak bir takım genetik yetmezlikler, enfeksiyöz ajanlar, emosyonel stres, alkol ve sigara kullanımı, oral kontraseptif alımı, rafine yiyeceklerin tüketimi gibi çevresel bazı faktörler sorumlu tutulmaktadır. Etyolojiden sorumlu olan ajan ne olursa olsun her iki hastalıkta sonuçta doku düzeyinde hasar ile seyretmektedir. Kronik hasarın çeşitli sebeplerle ortaya çıktığı kabul görmektedir (12).

Kapalı Yahudi topluluklarında, beyaz ırkta ve birisi İBH sahip olan tek yumurta ikizlerinin diğerinde de yüksek oranda İBH görülmesi hastalığın genetik altyapısı fikrini desteklemektedir (13).

Öte yandan İBH olan hastalarda normal popülasyona göre daha sıklıkla görülen otoimmün hemolitik anemi gibi otoimmün kökenli hastalıkların varlığı İBH için otoimmün teorinin ortaya atılmasına neden olmuştur. İdiopatik sklerozan kolanjit ve ankilozan spondilit için HLA B8 / DR3 genleri, extraintestinal tutulumla beraber seyreden artrit gibi tablolarda HLA B27 defektleri gösterilmiş olsa da İBH'nın kendisi için bu ilişki gösterilememiştir. İmmünesupresif ajanların semptomatik tedavide başarı sağlaması olayın bu yönünü desteklemektedir (13, 14).

İntestinal geçirgenliğin her iki hastalık grubu ve arada kalan formlarda da arttığı gösterilmiştir. Bu ise genetik nedenlerle bozulmuş olan mukozal immün sistemin lumen içerisinde yer alan proinflamatuvar ve antijenik özellikteki maddelerin sistemik dolaşıma geçebildiği ve otoimmün kökenli hastalıkların tetikleyebileceği teorisini desteklemektedir (15).

Genetik ve otoimmün teoriler kadar ilginç olan bir başka konuda enfeksiyöz ajanların olayların tetiklenmesinde ya da sürecinde rol aldığı fikridir. İBH alevlenme döneminde enfeksiyöz barsak hastalıklarından tamamen ayırt edilmesi neredeyse olanaksızdır. CH alevlenme dönemlerinde sıklıkla *Yersinia enterocolitica* ve *Mycobacterium tuberculosis* suşları identifiye edilebilmektedir. Benzer şekilde *Campylobacter*, *Shigella*, Amip ya da Cytomegalovirus enfeksiyonları ÜK ile benzerlik gösterebilmektedir. Crohn hastalığı için patognomonik özellikte olan granülomlar, enfektif ajanların kendilerinin ya da antijenik özellikte olan partiküllerinin doku

içerisindeki birikimlerle ve reaktif artritlerde saptanan granülomlarla benzerlik göstermektedir. Bu olguların da inflamasyona olan immün yanıtı uzatarak doku destrüksiyonunu arttırdığı bildirilmektedir (16). Yine benzer bir teori Paramyxovirusler hakkındadır. Crohn hastalığında görülen granülomların vasküler endotelinde paramyxovirüslere ait partiküller gösterilmiştir. İsveç'ten yapıları iki çalışmanın birincisinde 30 yaşın altında oluşmuş Crohn hastalığı ile kızamık epidemisi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. İkinci çalışmada ise hamileliğin başlangıcında geçirilmiş kızamık enfeksiyonunun çocuğu gelecek yaşamında artmış Crohn hastalığı riski ile karşı karşıya bıraktığı saptanmıştır (17, 18).

İnfeksiyöz teoriyi destekleyen bir başka nokta ülseratif kolitli hastaların kolon mukoza hücrelerinin nükleus içi ve sitoplazmik kompartmanlarından Epstein-Barr ve Herpes virüsüne ait inklüzyon cisimciklerinin %75 oranında izole edilebilmesidir. Cytomegalovirüsün neden olduğu anti-CMV antikoları bu hastalarda sıklıkla yüksek olarak bulunmuştur (16).

Enfeksiyöz ajanların bu şekilde doku destrüksiyonu ile giden bir tablodan tek başına sorumlu tutulmaları pek akılcı görünmemektedir. Çünkü antijenik yapıdaki bu proteinler hemen her insanın intestinal florasında bulunabilmektedir. O zaman yanıt aramamız gereken soru kimin mukozal bariyerindeki hangi defekt nedeni ile hastalık oluşturduğudur.

İBH'da doku yıkımı T lenfositler ve makrofajların hücreler gibi spesifik ya da nonspesifik immün yanıt elemanlarının uygunsuz yanıtı ile beraber gider. Mukozal T hücrelerinde interlökin-2 (IL-2)'ye yanıtı ve sitotoksik özelliğin artmış olduğu gösterilmiştir. Normalde CD8 (süpresör) T lenfositleri epitelde hakimdir. Buna karşın İBH olan hastaların epitellerinde CD4 (helper) T hücrelerinin hakimiyeti gösterilmiştir (15, 19). Benzer şekilde proinflamatuvar etkileri bilinen tümör nekrosiz faktör alfa TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin regülasyonunda etkili olduğu bilinen IL-10 ve IL-6 gibi sitokinlerin miktar ya da yapı olarak bozulması ile karakterize fare suşlarında enterokolit benzeri tabloların oluşması mukozal immün sistemin olaya katıldığına kanıtı olarak sunulmuştur (20). Bu durumda İBH proinflamatuvar olan ve olmayan sitokinlerin tek başlarına yarattığı bir hastalık grubu mudur? Deneysel olarak sıçanlarda oluşturulmuş



kolit modelinde proinflamatuvar etkileri bilinen TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-8, IL-12 serum seviyelerinin patolojik oranda arttığı gösterilmiştir. Öte yandan bu deneklerde inflamasyonu yatıştırıcı özellikteki IL-10, IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-13 gibi sitokinlerin istatistiksel olarak anlamlı seviyede azaldığı da bu çalışmada kanıtlanmıştır (21).

Neden olan uyaran ne olursa olsun sonuçta epitel hücreleride ya da içerdikleri partiküller ya da tahminlerimiz dışında kalan bir nedene ikincil olarak inflamatuvar yanıt tetiklenmektedir. Bunun sonucunda da makrofajlardan salınan sitokinler, özellikle TNF- $\alpha$  ve IL-2, T hücrelerini sitotoksik hale getirmekte, proliferasyonlarını uyarmaktadır. Bu yanıt özellikle yardımcı T hücrelerini ve B hücrelerini stimüle ederek hem özgül olmayan sitotoksik etkiyi hem de özgül antikor yapımını artırarak antikora bağımlı sitotoksisiteyi körüklemektedir. Sonuçta, lenfositlere ek olarak diğer lokositlerin de katılımıyla birlikte araziidonik asit metabolizmasındaki ürünler ve serbest oksijen radikalleri nedeni ile doku yıkımı oluşur (22).

#### **2.4.2. Klinik Belirti ve Bulgular**

İnflamatuvar barsak hastalıkları farklı klinik görünümlere sahip olabilir. CH'nın spektrumu oldukça geniştir. En yaygın görülen şekli, sağ tarafı tutan kolitle beraber ileal tutulumdur (ileokolit). Diğer formlar arasında rektumu tutmayan pankolit, proktit, anal kanal ve perianal tutulum ve pan-proktokolit bulunur. Anatomik yerleşime bağlı olarak klinik bulgular da çeşitlilik gösterir. Örneğin ileokolit çoğunlukla, ateş, sağ alt kadranda kitle, lökosit artışı, karın ağrısı ve hassasiyet gibi septik bulgularla kendisini gösterir. Terminal ileumdaki darlığa bağlı olarak obstrüktif bulgular da tabloya eşlik eder. İBH tümünde olduğu gibi ishal, kilo kaybı, gelişme geriliği, kanama ve anemi bulguları görülebilir. Ağır koliti veya proktokoliti olan hastalarda bulgular sıklıkla beslenme yetersizliği, arada bir kanamanın da eşlik ettiği ishal ve karın ağrısıdır. Anorektal ve perianal Crohn hastalığı ise, kanama, fistüller, abseler, fissürler, ağrılı cilt lezyonları, darlık ve inkontinans gibi bulgularla seyreden bir klinik gösterir.

ÜK tipik semptomu kanlı ishaldir. Subakut veya kronik anemi oluşabilir. Kronik aktif kolit veya ciddi ataklar, sıklıkla hipoproteinemi ile beraber görülür. Abdominal kramplar, ani tuvalet ihtiyacı, tenezm ve inkontinans diğer yakınmalar arasındadır.

Kolonda selim karakterli darlıklar oluşabileceği gibi, karsinom da gelişebilir. Sklerozan kolanjit, ve safra kanalı kanseri ülseratif kolitle beraber görülebilir (23). Diğer ekstra-intestinal bulgular arasında, piyoderma gangrenozum, eritema nodozum, artrit, artralji ve çeşitli oftalmik ve hepatik komplikasyonlar bulunur. Yaşamı en çok tehdit eden unsurlar ise, toksik megakolon veya masif kolon kanaması gibi acil durumların oluşmasıdır.

İmmün sistemdeki kolonik mukoza hem deneysel hem de klinik bir çok çalışmada sitokin üretimi açısından incelenmiştir (24, 25). Böyle çalışmalarda sitokinler mukozal immün yanıtın bileşenleri olarak anılmıştır. L. propriadaki hücreler tarafından sentezlenen ve salınan sitokinler hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizlik intestinal inflamatuvar hastalıklarda çalışılmıştır. Bu hastalıklarda IL seviyeleri artmakta ve proinflamatuvar sitokin olarak da IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  bulunmaktadır ve artmaktadır (24-26). Artmış IL1:IL1ra oranı CH, ÜK, divertikülit ve infeksiyöz kolit gibi hastalıkların mukozalarında gösterilmiştir (26-30).

İBH olan kişilerde proinflamatuvar sitokinlerin artışı lokal ve sistemik doku hasarı ile birlikte olur. Bu inflamatuvar sitokinler bir çok hastalığın yaygınlığını belirlemede kullanılabilirler. Sitokinlerin lokal artışlarında vasküler permeabilitede artış, vasküler konjesyon ve ödem görülebilir (31). Diğer sitokinlerin üretimi aynı zamanda vasküler endotel aktivasyonu, inflamatuvar hücrelerin toplanması ve koagülasyon sisteminin aktivasyonuna neden olur (32).

### **2.4.3. Deneysel Kolit**

Bir çok deneysel kolit modeli oluşturulmuştur (24). Günümüzde deneysel kolitin eksojen indüksiyon modelleri teknik olarak basit olması, tekrar uygulanabilirliği ve ucuz olması nedeniyle tercih edilir. En sık kullanılan ajanlar asetik asit, etanol, DSS, indometazin ve trinitrobenzen sülfonik asit ve etanol (TNBS-E)'dir (33-39).

DSS veya TNBS-E ile oluşturulan deneysel kolit modelinde antiinflamatuvar sitokinlerin uygulanmasının kolonik inflamasyonu azalttığı iddia edilmiştir (40, 41).

Sitokinlerin sekresyonuyla ilgili olarak büyüme faktörlerinin baskılanması üzerine önemli bulgular mevcuttur. IGF1'in (insülin benzeri büyüme faktörü) Crohn hastalıklı çocuklarda azaldığı, IL-6 üretiminin ise arttığı gösterilmiştir (42, 43).

IL-6, CRP gibi hastalık aktivitesini klinik olarak izlenmesini sağlayabilecek akut faz reaktanlarının seviyelerini artırır (44). IL6'nın aşırı üretimi IGF1'in dolaşımdaki seviyelerinin azalmasına neden olmaktadır (45). Verilen IL6 reseptör antagonistleri hastalık bulgularının gerilemesini sağlamıştır. İnsan IL6 geni kromozomal olarak 7p15-7p21'de bulunur ve 5 ekson ile 4 intron içerir (46, 47). Hızlı yıkılması nedeniyle IL-6 üretimi birincil olarak gen transkripsiyonu ile regüle edilir (47). Doku yıkımı T lenfositler ve makrofajların hücreler gibi spesifik ya da nonspesifik immün yanıt elemanlarının uygunsuz yanıtı ile beraber gider. Mukozal T hücrelerinde IL-2'ye yanıtızlık ve sitotoksik özelliğin artmış olduğu gösterilmiştir. Normalde CD8 (süpresör) T lenfositleri epitelde hakimdir. Buna karşın İBH olan hastaların epitellerinde CD4 (helper) T hücrelerinin hakimiyeti gösterilmiştir (15, 19, 48).

Nötrofillerin Lamina propriadaki lokal birikimi ve aktivasyonu IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinler ile ilişkilidir. Bunlardan başka monositler, aktive makrofajlar, endotel hücreleri, epitelyum hücreleri, IL-8 için majör kaynaklar olup IL-8, nötrofil kemotaksisini ve degradasyonunu aktive eder. IL-8 üretimi IL-2, IL-3, TNF- $\alpha$  ve GM-CSF gibi sitokinler tarafından indüklenir. İBH'de IL-8 üretiminin artması ve hastalıkla ilişkisi İBH'li kişilerden alınan plateletlerde kolit grubuyla karşılaştırıldığında daha fazla GM-CSF reseptörleri bulunmuştur ve CD4+T hücreleri İBH'li immün defisitli farelerde GM-CSF açısından yüksek boyanma paterni göstermiştir (49, 50).

## **2.5. GRANÜLOSİT MAKROFAJ-KOLONİ STİMÜLE EDİCİ FAKTÖR**

GM-CSF, 14 kDa moleküler ağırlığında olan, aktive T hücreleri, endotelial hücreler, fibroblastlar ve makrofajlar tarafından sentez edilen, glikoprotein yapısında bir büyüme faktörüdür (51). GM-CSF, polimorfonötrofil lökosit (PMNL) ve eozinofillerde myeloproliferasyon, PMNL ve makrofaj kemotaksisi ve makrofajlardaki sitokin üretimini arttırmaktadır. GM-CSF değişik hemopoetik hücrelerin yaşam sürelerini,

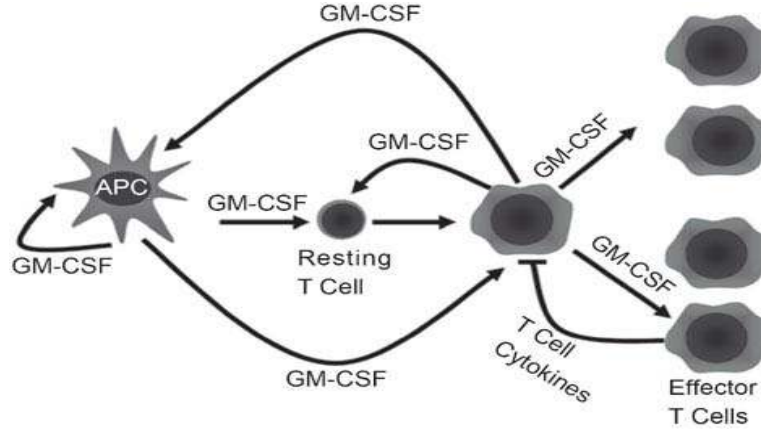
diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu stimüle eden glikoprotein yapısında bir sitokindir (51, 52). GM-CSF sağkalımı, klonal büyümeyi, granüosit-makrofaj yollarındaki diferansiyasyonu, ayrıca megakaryositik ve eritroid progenitör hücrelerin diferansiyasyonunu sağlar. GM-CSF'nin ayrıca apoptozise karşı koruma, reaktif oksijen üretim artışı ve nötrofillerde bakterisidal aktivite artışı yapması gibi birçok rolü de vardır (51-55).

IL-3 ve GM-CSF reseptörleri  $\alpha$  ve  $\beta$  olmak üzere iki alt üniteden oluşmuş olup, sitokin reseptör üst ailesinin üyeleridir.  $\alpha$  alt ünitesi her sitokin için özgündür.  $\beta$  alt ünitesi ise IL-3, IL-5 ve GM-CSF tarafından paylaşılmıştır (56-61).

Klinik çalışmalar GM-CSF'ün otolog kemik iliği transplantasyonu yapılan lösemili hastaların iyileşmesini hızlandığını göstermiştir.

Ülkemizde rekombinant insan GM-CSF (rHu GM-CSF) olan Molgramostim (Leucomax flakon, Novartis Consumer Health ŞA., Nyon, Switzerland) hemato-onkolojik hastalıklarda kullanılmaktadır. Saklanması 2-8°C sıcaklıkta yapılmalıdır. Liyofilize formda bulunur ve steril distile su ile çözündürülerek kullanılır. İntravenöz ve subkütan olarak uygulanmaktadır. Subkütan uygulandıktan 15 dakika sonra serumda saptanır. Eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 162 dakikadır. Pik plazma seviyeleri subkütan enjeksiyondan 1-3 saat sonra oluşur. Tek doz olarak 250  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{gün}$  uygulanmaktadır (62, 63). Renal tübüllerden inaktif protein fragmanları şeklinde atılır, idrarda çok az miktarda Molgramostim şeklinde bulunabilir.

GM-CSF, nötrofillerin uygun matürasyonu, normal inflamatuvar cevap ve potansiyel yara iyileşmesi için gereklidir. Majör onkolojik cerrahi uygulanan hastalara perioperatif GM-CSF vermenin hastalarda nötrofil sayı ve fonksiyonlarında artışa katkıda bulunduğu bildirilmiştir (63). İn vitro çalışmalar, GM-CSF'ün PNL ve makrofaj apoptozisini geciktirme gibi başlıca rolünü ortaya koymuştur (64).



**Şekil 1.** Granulocyte–macrophage colony–stimulating factor (GM–CSF) ve T hücre yanıtları (64).

GM–CSF insan barsağı epitelyal hücreleri tarafından üretilir ve barsak myeloid hücrelerin proliferasyonunu düzenler. Mukozal epitel ve lamina propriyadaki mononükleer hücreler GM–CSF’yi meydana getirir ve barsak mukozal myeloid hücrelerin proliferasyonunu düzenler. Yapılan çalışmalarda kolitli hastaların intraluminal ve doku düzeyinde GM–CSF seviyelerinin arttığı saptanmıştır. GM–CSF’nin nötrofil ve eozinofil birikimini artırarak hastalığın başlangıç ve devamında etkili olduğu bildirilmiştir. Kolitli hastalarda etkilenen mukozadan yüksek miktarda GM–CSF salgılandığı gösterilmiştir. IL–10, IFN  $\gamma$  ve IL–4 salınımı inhibe etmektedir (65–68). Bunlara ek olarak siklosporin A ve glukokortikoidler gibi farmakolojik ajanlar GM–CSF üretiminin kuvvetli inhibitörleridirler (68–71). Normal koşullar altında dolaşımdaki GM–CSF seviyeleri tesbit edilemeyecek kadar düşük seviyededir, bununla birlikte lipopolisakkaridler gibi immün uyarılara yanıt olarak oldukça yüksek seviyelere çıkar. GM–CSF, PMN’ler tarafından hızlıca ortadan kaldırılır (72). Ancak allerjik hastaların derisindeki reaksiyon alanları ve astımlı akciğer gibi lokal dokularda oldukça yüksek GM–CSF düzeylerine rastlanır. Eklem sıvısında da eklem ve kemik yıkımına bağlı olduğu düşünülen ölçülebilir düzeyde saptanabilir (64). GM–CSF birtakım yardımcı uyarıcıların da etkisiyle T hücreleri tarafından üretilir. T hücrelerindeki bu üretimin düzenlenme mekanizması henüz net olarak anlaşılammıştır. Akut ve kronik miyeloid lösemi, T hücreli lösemi ve viral enfeksiyonlar yüksek GM–CSF düzeyleri ile ilişkilidir (73–76).

## 2.6. ANTİ GRANÜLOSİT MAKROFAJ – KOLONİ STİMULE EDİCİ FAKTÖR

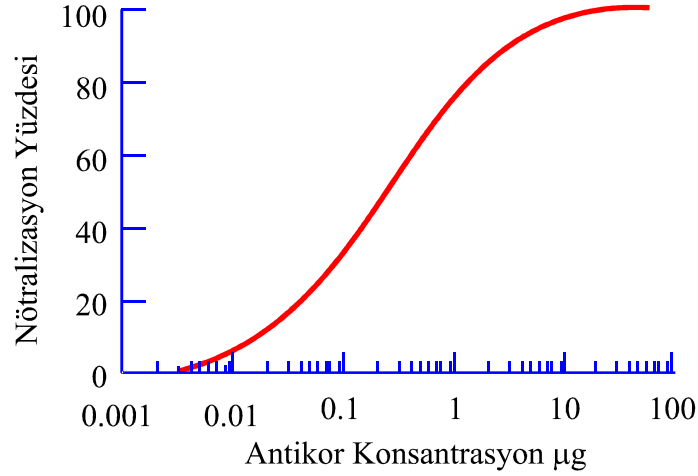
GM-CSF 'ye karşı oluşan antikör baskın bir antisitokin aktivite göstermektedir. Yaklaşık olarak 0.2 – 0.8 µg/ml anti GM-CSF, 0.5 ng/ml GM-CSF'nin %50'sini nötralize etmektedir. Anti GM-CSF gibi otoantikörler nötralizan özellikleri ile GM-CSF'ün etkisini azaltarak nötröpeniye zemin hazırlar. GM-CSF romatoid artrit patolojisinde, kollajeni indükleyerek yer alır. Anti GM-CSF tedavisi ile artrit ve GM-CSF blokajı ile eklem destrüksiyonunun azaldığı bildirilmiştir (64, 75).

Anti GM-CSF, GM-CSF'nin etkisini ve nötröfil apoptozisini azaltarak inflamasyonu azaltmaktadır. Anti GM-CSF antikoru ile GM-CSF hedef reseptöre yarışmalı olarak bağlanırlar. Anti GM-CSF B hücreli lösemi/lenfoma hücreleri 1 (BCL1) hücrelerinin GM-CSF tarafından proliferasyonlarının indüklenmesini inhibe eder (55–57). GM-CSF'ye karşı antikör tedavisinin endotoksin verilmiş farelerde ayrıca IL-3 ile kombine edilerek uygulandığında deneysel serebral malaryada, sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (58–60).

Pulmoner alveoler proteinoziste uygulandığında dolaşımında nötralize edici anti GM-CSF antikörlerinin varlığı anlaşılmıştır. Anti GM-CSF seviyeleri tedaviye yanıtı göstermektedir. Plazmaferez yapıldığında anti GM-CSF seviyeleri azalır (77).

GM-CSF'ye karşı doğal antikörler kord kanı ve üçüncü trimesterdeki gebenin periferik kanında incelenmiştir. Bu ortamdaki antikörlerin nötralizan olmadığı bildirilmiştir. GM-CSF uygulamasından sonra yüksek titrede antikör üretildiği ve bununla nötralizan aktivite gösterdiği belirtilmiştir (58, 62, 78).

GM-CSF, RA (Romatoid Artrit) patolojisinde kollajeni indükleyerek rol oynar. Anti GM-CSF tedavisi ile artrit iyileştirildiği gösterilmiştir (77). GM-CSF blokajı ile eklem yıkımı azalmıştır (79). Anti GM-CSF ile tedavide eklemlerde TNF ve IL-1 β seviyelerinin azaldığı görüldü (77). Şekil 2'de GM-CSF'ün anti GM-CSF tarafından nötralizasyonu görülmektedir. (Monoclonal Anti-rat GM-CSF Antibody, R&D systems Wiesbaden, Germany) (56).



**Şekil 2.** GM-CSF'nin anti GM-CSF tarafından nötralizasyon eğrisi

Yapılan çalışmalarda anti GM-CSF dozu romatoid artrit gibi dejeneratif hastalıklarda 30–300 µg/kg verilmesine rağmen, yukarıdaki nötralizasyon şemasında da görüldüğü gibi sıçanlarda GM-CSF'nin %100'nü nötralize etmek için 10–15 µg yeterli olmaktadır (77). Bu nedenle bu çalışmada 30 µg/kg rat olacak şekilde anti GM-CSF uygulanmıştır.

## 2.7. SİTOKİN BİYOLOJİSİ

Sitokinler nonspesifik immün sistemin temel haberleşmesini sağlayan proteinleridir. Sitokinler, protein veya glikoprotein yapısında moleküllerdir. Hücre büyümesi ve değişimi, doku tamiri ve yeniden yapılanması, immün cevabın düzenlenmesinde hücreler arasında kimyasal haberleşmeyi sağlarlar (80). Doğal immünette sitokinler, mononükleer fagositler ve doğal öldürücü (natural killer, NK) hücreler tarafından üretilirler. Kazanılmış immünette ise, T hücreleri tarafından üretilirler. TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 doğal immün cevapta en önemli sitokinlerdir (80, 81). Bu sitokinler tek başlarına immün cevabın düzenlenmesinde rol oynamazlar, fakat yardımcı T hücre yanıtına neden olarak edinsel immüntenin gelişmesine ve yayılmasına neden olurlar. Sitokin biyolojisinin önemi anlaşıldıkça, cerrahi hastalardaki önemide artmaya başlamıştır. Yara iyileşmesi, iskemi ve reperfüzyon hasarı ve septik şok gelişimi gibi inflamatuvar durumlarda sitokinlerin oynadığı rol ve önemleri artık tamamen anlaşılmıştır. İnsan genomunun anlaşılması ile birlikte, bilinen sitokin

sayısında dramatik bir artış olmuştur. İnterferon  $\alpha$  /  $\beta$ 'nin kronik hepatit-C enfeksiyonunda kullanılması, son dönem böbrek yetmezliğinde meydana gelen anemide eritropoetin kullanılması ve kemoterapiye bağlı nötropeni tedavisinde G-CSF kullanılması sitokin terapi rejimlerine verilebilecek örneklerdir.

Sitokinler farklı hücre tiplerinde farklı etkiler göstermektedirler. Bir sitokin diğerlerinin sentez ve salgılanmasını artırarak ya da azaltarak, immün ve inflamatuvar cevabı baskılayabilir veya aktive edebilir. Sitokinler hedef hücrelerde, hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak aynı hücreden sitokin sekresyonu (otokrin), bitişik hücrelerde (parakrin) veya uzak hücrelerde (endokrin) aktivasyona neden olabilirler (81).

Sitokinler etki mekanizmalarına göre proinflamatuvar ve antiinflamatuvar olarak adlandırılırlar. Proinflamatuvar sitokinler inflamasyonun başlangıcında salınırlar, immün cevabın başlaması ve sürdürülmesi için gereklidirler. İnsan immün cevabında temel proinflamatuvar sitokinler, TNF- $\alpha$  ve IL-1'dir. Sekonder veya bunlara yardımcı sitokinler ise, IL-6 ve IL-8'dir (80-82). Bunun zıttı olarak anti-enflamatuvar sitokinler ise inflamasyonun daha sonraki evrelerinde salınırlar. İnflamatuvar yanıtın kilitünü sağlarlar (80, 83, 84).

**Tablo 1:** İnflamatuvar özelliklerine göre sitokinlerin sınıflandırılması

<b>Proinflamatuvar</b>	<b>Anti-İnflamatuvar</b>	<b>Çift etki</b>
TNF $\alpha$	IL-4	IL-6
TNF $\beta$	IL-10	TGF $\beta$
IL-1	IL-11	
IL-2	IL-13	
IL-8		
IL-12		
IL-15		
IL-17		
IL-18		
INF- $\gamma$		



Monosit, makrofaj, granülosit, endotel hücresi, dendritik hücre, keratinosit, T ve B lenfosit, mast hücresi, tümör hücresi ve diğer pek çok hücre sitokin sentezleme ve salgılama yeteneğine sahiptir (84, 85). Sitokinler, genellikle geçici olarak etki gösterirler. Normal koşullar altında düşük konsantrasyonlarda bulunurlar. Özellikle zar bağımlı reseptörler sitokinlerin biyolojik aktivitelerini düzenlerler. 4 çeşit reseptör ailesi tanımlanabilir. Bunlar:

1) İmmunglobulin reseptör ailesi (IL-1 reseptörleri)

2) Hemopoetin süper ailesi (örneğin IL-2, IL-6, INF  $\alpha$  ve CSF reseptörleri ).

3) TNF reseptör ailesi (örneğin TNF- $\alpha$  reseptörleri)

4)  $\beta$  adrenerjik reseptörler (yedi zar geçişli alfa helikal reseptörleri içeren kemokin reseptör ailesi (85).

Birçok sitokin reseptörleri iki veya daha fazla zar geçişli polipeptid zinciri içerir. Bunlar sinyal iletim kompleksi şeklinde çalışırlar. Bunun yanında, çözülebilen sitokin reseptörleri hücre bağımlı reseptörlerle rekabet içindedir ve sitokin sinyallerini ayarlarlar. Çözülebilen sitokin reseptör seviyeleri enfeksiyon hastalarında (örneğin sepsis) ve enfeksiyon hastalıkları dışında (örneğin romatizmal hastalıklar) yükselir (84, 85). Bu çözülebilen reseptörler geçirgen zarın ve sitoplazmik aralığın yok edilmesiyle ortaya çıkan mRNA şeklinde de olabilir. Çözülebilir sitokin reseptörlerinin sitokin konsantrasyonuna oranı, çözünür sitokin-reseptör kompleksinin oluşumunda önemli rol oynar. Örneğin düşük konsantrasyonda bulunduğu, çözülebilen reseptörler sitokin taşıyıcısı olarak görev yapar. Bu da sitokinlerin biyolojik aktivitesini stabilize eder ve etkinliğini uzatır. Bunun yanısıra bu reseptörler yüksek konsantrasyonda bulunduğu zaman (örneğin bakteriyel enfeksiyonlar sırasında), sitokinlerin aktivitesini engellerler. Bazı sitokinlerin biyolojik hareketi IL-1 reseptör antagonisti gibi reseptör antagonistleri tarafından düzenlenir. Sitokinlerin etkileri reseptör sayısı ve afinitesi, ikincil haberci, gen kopyalaması, sitokin üretimi ve salınması veya metabolizması ile düzenlenir.

### 2.7.1. İnterlökin-6

İnterlökin-6 (IL-6); çeşitli hücreler üzerinde çok sayıda biyolojik aktivitesi olan bir sitokindir. IL-6 geni, insan 7. kromozomunda lokalizedir. “ $\beta$  cell growth faktör”, “plazmositom büyütücü faktör” ve “hepatosit stimüle faktör” olarak da adlandırılır. Aktive T ve B hücreleri, monositler, endotel hücreleri, epitel hücreleri, fibroblastlar, keratinositler, hepatositler, nöroglial hücreler gibi çok değişik hücreler tarafından sentezlenir. IL-1, IL-2, TNF, interferonlar, platelet-kaynaklı büyüme faktör, IL-6 sentezini artırırken; IL-4, IL-10, IL-13 inhibe eder (87). IL-1 ve TNF- $\alpha$  ile birlikte sinerjik etki ile T hücre stimülasyonu yapar. T hücrelerinin, sitotoksik T hücrelerine farklılaşması da dahil olmak üzere differansiasyon, aktivasyon ve büyümesinde görev alır.

IL-6 reseptörleri, 80 kDa ağırlığında protein bağlayan bölge ve 130 kDa ağırlığında sinyal iletimini sağlayan alt birimlerden oluşur. Protein bağlayan immünglobulin bölgesi içerir. IL-6 reseptörleri; ayrıca dış ortama salınırlar. Dolaşımda bulunan IL-6 reseptörleri diğer sitokin reseptörlerinden farklı olarak IL-6'nın etkilerini arttırmırlar.

IL-6, IL-1 gibi ateş ve akut faz cevabında rolü vardır. Doku hasarı ve enflamasyon durumunda, hepatositleri aktive ederek C-reaktif protein, fibrinojen, haptoglobulin, amiloid gibi akut faz proteinlerinin sentezini uyarır. IL-6, IL-1 ile birlikte proinflamatuvar protein olarak sınıflandırılır. Hipotalamik ateş merkezini uyarak endojen pirojen olarak aktive eder.

IL-6'nın en önemli biyolojik etkinliği, B lenfosit matürasyonunu stimüle etmesidir. IL-6'nın etkisi ile B Lenfositler immünglobulin sentezleyebilen olgun plazma hücrelerine farklılaşırlar. Hematopoezi ve trombopoezi uyarır. IL-6, nötrofil aktivatörüdür. Kemik iliği kök hücresinin matürasyonunda diğer sitokinlerle sinerjistik etki gösterir (86-89). Malign plazmasitom hücreleri otonomik aktivite ile IL-6 üretir ve bunu otokrin büyüme faktörü olarak kullanırlar. IL-6, bundan başka B lenfositlerinin plazma hücrelerine dönüşümünü uyarak monoklonal antikor üretimine neden

olmaktadır. Bu etkilerine ek olarak in vitro deneyler göstermiştir ki; IL-6 T hücrelerinin ve timositlerin aktivatörü olarak rol oynar.

IL-6'nın endokrin etkisi ise kortizol salınımını uyarmasıdır (90). IL-6'nın interferonlar gibi antiviral etkinliği de mevcuttur ve class-I MHC yapımını artırır. TNF ve IL-1'e benzer, antitümör etkisi de vardır. (88, 90)

Sağlıklı kişilerde serum IL-6 düzeyleri saptanamamakla birlikte, sepsis travma, alkolik siroz, doku reddi, otoimmün hastalıklar gibi inflamatuvar durumlarda düzeyleri artar.

Bakteriyel enfeksiyonlarda, bakteriyel hücre komponentlerine cevap olarak ya da diğer sitokinlerin (TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ ) stimülasyonu ile salınır. IL-6 düzeyleri ile inflamasyona bağlı mortalite ve morbidite arasında direkt bir korelasyon vardır. IL-6 artışı ile organ sistem disfonksiyonları ve mortalite oranları artmaktadır (91, 92).

### **2.7.2. Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- $\alpha$ )**

TNF- $\alpha$  nötrofil birikiminde, granülom oluşumunun indüksiyonunda, adezyon moleküllerinin endotel hücrelerine etkilerinde ve intestinal permeabilite artışında etken olan bir maddedir. Klinik çalışmalarda serum TNF- $\alpha$  düzeyleri ve gaytadaki TNF- $\alpha$  seviyeleri CH olan bireylerde normale göre artmış olarak tesbit edilmiştir (93).

Etkisini IL-6'yı artırarak gösterir. IL-6 hepatositler üzerine hem mitojenik, hem de anti-apoptotik etkiler göstermekte ve hasar sonrası karaciğer rejenerasyonunu olumlu etkilemektedir. Parsiyel hepatektomi sonrası TNF- $\alpha$  ve IL-6 kanda hızla yükselmektedir (89).

Yapılan deneysel çalışmalarda, yüksek doz TNF- $\alpha$  enjekte edilen sıçanlarda karaciğerde hücre replikasyonunun arttığı gösterilmiştir. TNF- $\alpha$ 'nın serumsuz ve büyüme faktörlerinin olmadığı ortamlarda mitojenik etkisi saptanmamıştır.

TNF- $\alpha$  gram negatif bakterilere konak yanıtının temel mediyatörüdür. TNF- $\alpha$  yüksek konsantrasyonlu lipopolisakkarit (LPS)'e bağlı doku hasarında, damar içi

pıhtılaşmada (DIC) ve septik şokta temel mediyatördür. TNF- $\alpha$ 'nın temel hücrel kaynağı LPS'nin uyardığı mononükleer fagositlerdir. Ayrıca bu protein, antijen ile uyarılmış T hücreleri, aktive edilen doğal öldürücü hücreler ve aktive edilmiş mast hücreleri tarafından salgılanır. Aktive olan hücrelerin TNF sentez ve salgılama olayı çok sayıda ardışık olayı içerir. T hücreleri tarafından üretilen interferon  $\gamma$ , reseptör defekti olan farelere verildiğinde, TNF- $\alpha$  üretiminin volümün azaldığı çalışmalarda gösterilmiştir (94, 95).

TNF- $\alpha$ , inflamasyon patogeneğinde ilk suçlanan sitokindir. TNF- $\alpha$  ve TNF- $\beta$  birbiri ile yakın ilişkili olan benzer biyolojik aktiviteleri paylaşan proteinlerdir. TNF- $\alpha$ , monosit ve makrofajlar tarafından üretilir. TNF- $\beta$  ise, aktive edilmiş T lenfositleri tarafından üretilir (95).

TNF- $\alpha$ 'nın biyolojik aktivite göstermesi için TNF-RI ve TNF-RII olmak üzere iki adet reseptörü vardır. Bu iki reseptör birçok hücre üzerinde beraber bulunur. TNF- $\alpha$ 'nın vücuttaki biyolojik etkileri çok çeşitlidir. Düşük konsantrasyonlarda TNF, lökosit ve endotel hücrelerinin parakrin ve otokrin düzenlenmelerine lokal olarak etki eder. Düşük konsantrasyonlarda TNF- $\alpha$ 'nın biyolojik etkileri şu şekilde özetlenebilir:

TNF- $\alpha$  vasküler endotel hücrelerinin yeni yüzey reseptörü oluşturmaya yol açarak endotel yüzeyine lökosit adezyonuna neden olur. TNF- $\alpha$  nötrofilleri uyardır güçlü bir araçtır. Aynı zamanda eozinofil ve mononükleer fagositleride aktive eder.

TNF- $\alpha$  mononükleer fagositlerden ve diğer hücrelerden sitokin üretimini uyarır. TNF- $\alpha$  virüslere karşı koruyucu etki gösterir. Sınıf I major histokompatibilite (MHC) antijenlerinin çoğalmasına ve virüsten etkilenen hücrelerin immün yanıtla parçalanmasına neden olur (96).

TNF- $\alpha$  miyokardiyal kontraksiyonu engelleyerek doku kanlanmasını bozar. Bu etkinin mekanizması, argininden nitrik oksit ve sitrullin dönüşümünü sağlayan kardiyak miyozitlerdeki nitrik oksit sentetaz enziminin aktivitesinin arttırılmasıdır. TNF- $\alpha$  ciddi metabolik bozukluğa neden olur. Kan glukoz konsantrasyonunu yaşayla bağdaşmayacak şekilde düşürür. Bunu kas hücrelerinde aşırı glukoz tüketimine ve karaciğer tarafından, glukoz üretiminde yetmezliğe neden olarak yapar (96).

### 2.7.3. Miyeloperoksidaz

Miyeloperoksidaz (MPO) fagositik hücrelerde bulunan lizozomal bir enzimdir. Polimorfonükleer lökositlerin azurofil granüllerinde fazla miktarda bulunur. Diğer inflamatuvar hücreler olan monosit ve makrofajlarda çok az miktarda bulunur veya hiç bulunmaz. Bu nedenle nötrofil sekestrasyonunun kantitatif bir göstergesi olarak ölçülmesinde kullanılan ve duyarlı bir gösterge oluşturan MPO aktivitesi giderek artan bir poplarite kazanmaktadır (97). MPO'nun görevi nötrofiller tarafından fagosite edilen ürünlerin yıkımını oluşturan bazı tepkimeleri katalizlemektir (98).

MPO moleküler ağırlığı 140 kDa olan bir kan proteindir. İki çift alt birim içeren tetramer yapıda bir enzimdir. Oldukça stabil bir yapısı vardır. Alt birimlerinden ikisi ağır (55.000–62.000 Da), ikisi de hafif (10.000–15.000 Da) alt birim olarak adlandırılır. Ağır olanların her birine bir prostatik grubu ve bir de karbonhidrat grubu bağlıdır (99). Nötrofiller savunma sisteminin en önemli bakterisidal silahıdır. Bu etkileri Hipoklorik asit (HOCl) üretimini katalize etmeleri sonucu ortaya çıkan hidrojen peroksit ve klor iyonundan gelen güçlü bir antioksidan olmalarına bağlıdır. İnflamasyon durumunda MPO ekstrasellüler ortama salınır. Bunun ölçümü nötrofil aktivasyonunun bir göstergesi olarak kullanılır. Bir başka deyişle dokulardaki nötrofillerin çokluğunun bir göstergesidir (100, 101).

### 3. MATERYAL ve METOD

Bu deneysel çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Çetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde (DEKAM), Ocak–Mayıs 2006 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma ile ilgili olarak Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındı. (Etik kurul onay no: 05.04.2005, 05/162)

Çalışmada ağırlıkları 225–275 gram arasında değişen, 28–32 haftalık 30 adet Spraque–Dawley erkek sıçan kullanıldı. Gruplar randomize olarak her biri 10'ar sıçandan oluşan 3 gruba ayrıldı: grup 1 (kontrol) = normal hayvanlar, grup 2 (kolit) = TNBS–E maddesi ile kolit oluşumu indüklendi ve tedavi verilmedi, grup 3 (tedavi) = kolit indüklendikten sonra anti GM–CSF uygulandı.

Sıçanlar deneyden 1 hafta önce laboratuvar koşullarına alınarak, 21<sup>0</sup>C'de barındırıldı ve standart rat yemeği ile beslendi. Deneylerden önceki gece su serbest olmak üzere sıçanlar 12 saat aç bırakıldı. Bütün cerrahi işlemler sabah 08:00 – 11:00 saatleri arasında yapıldı. Sıçanlara intraperitoneal 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg xylazine ile anestezi sağlanıp, deney süresince spontan solunuma bırakıldı. Anestezi sonrası sıçanlar tartılarak kaydedildi.

Kolit oluşumu Yano ve ark.'ın tarif ettikleri şekilde oluşturuldu (102). Bu metoda göre 3.5 F plastik kanül rektal yoldan 8 cm içeri itildi. Bu kanülden %50 TNBS+%50 etanol (TNBS–E) olacak şekilde 15 mg/0.3 ml/rat TNBS–E kolon içerisine yavaşça instile edilerek kolit indüklendi. Daha sonra sıçanlar verilen maddenin kaçmasını engellemek için supin pozisyonunda anesteziden çıkana kadar bekletildi (yaklaşık 15 dk.).



**Resim 1.** TNBS–E Uygulanması

### **3.1. GRUPLAR**

Kontrol grubunda (grup 1) rektal yoldan yapılan kateterizasyonla kolona sadece % 0,9'luk NaCl verildi.

Kolit grubunda (grup 2) kateterizasyon ile 15 mg 2, 4, 6–trinitrobenzene sulphonic acid ile 0.25 ml %30'luk etanolun karışımı (TNBS–E) intrakolonik olarak verilip kolit oluşumu indüklendi.

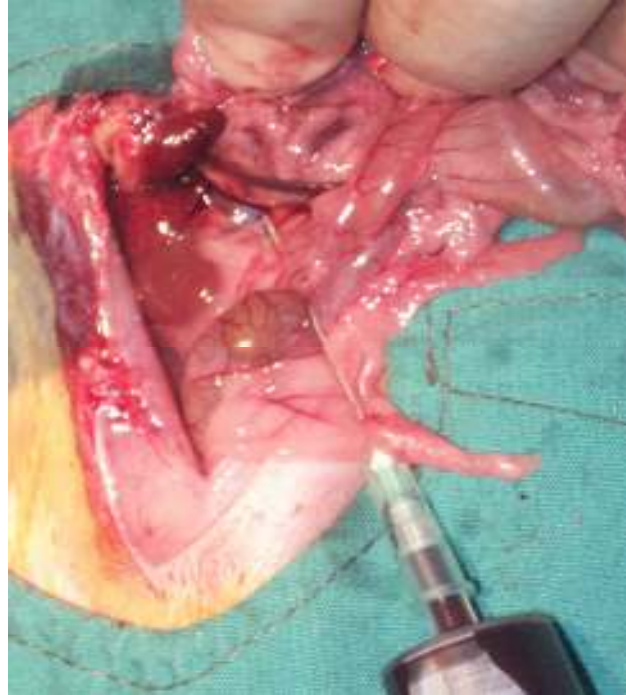
Tedavi grubuna ise (grup 3) kateterizasyon ile TNBS–E intrakolonik olarak verilip kolit oluşumu indüklendikten hemen sonra subkutan olarak tek doz 30 µg/kg anti GM–CSF enjeksiyonu yapıldı.

Bu aşamadan sonra kolona instile edilen maddelerin anal kaçağını engellemek için sıçanlar anesteziden çıkana kadar supin pozisyonunda tutuldu.

Tüm sıçanlar yedi gün boyunca standart sıçan yemi ile beslendi.

### 3.2. CERRAHİ PROSEDÜR

İntraperitoneal olarak 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg xylazine ile sağlanan anestezi sonrasında sıçanlara orta hat laparotomi yapıldı. Vena kavadan TNF- $\alpha$  ve IL-6 çalışmak üzere yaklaşık 5 cc kan örnekleri alındı (Resim 2). Ardından transvers kolonun ortasından rektuma kadar kolon rezeksiyonu yapıldı.



**Resim 2.** Vena Kava İneriordan Kan Alınması

Sıçanlar letal doz tiopental sodyum verilerek sakrifiye edildiler. Kan örnekleri santrifüj edilip  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de korundu. Alınan kolon rezeksiyon materyali longitudinal olarak açılıp fekal içerik %0.9 salin ile hafifçe temizlendi ve %10'luk formaldehit içerisinde saklandı.

### 3.3. MAKROSKOPİK SKORLAMA

Kolonik mukozadaki makroskopik değişiklikler Pedro ve Campos tarafından tarif edildiği şekilde 5 dereceye sınıflandırıldı (103). Makroskopik morfoloji skorlamaları Tablo-2'de gösterilmiştir.



**Tablo 2:** Kolonik Mukozadaki Makroskopik Bulguların Sınıflandırılması

<b>DERECE</b>	<b>BULGU</b>
0	Korunmuş, normal görünümlü mukozal tabaka
1	Ödem konjesyon ve yüzeysel ülserasyon olmadan eritemli alanlar
2	Lineer yüzeysel ülserasyonlar (7–15mm), deprese olmuş eritematöz veya daha koyu mukoza görünümü, granüler zemin
3	Düzensiz zemin üzerinde ülserli alan (15–45mm); ülserli mukoza çevresinde normal adacıkların ve ödematöz mukozanın bulunması
4	Yaygın düzensiz ve multipl ülserler (>45mm); incelmış barsak duvarı, granüler, irregüler zemin

### 3.4. MİKROSKOPİK ANALİZ

Mukozanın makroskopik olarak değerlendirilmesinden sonra çıkarılan kolon patolojik değerlendirme ve biyokimyasal çalışmalar için ikiye bölündü. Yarıları dokuda miyeloperoksidaz çalışılmak üzere  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de dondurularak saklandı. Diğer yarıları 6 mm'lik kesitler alınarak % 10 formaldehit içerisinde tespit edildi. Histolojik analizler Yamamoto ve ark tariflediği şekilde yapıldı. Kısaca, parafin bloklar oluşturulduktan alınan kesitler H&E ile boyanıp mikroskop altında incelendi. Kolonik mukozadaki mikroskopik değişiklikler 0–3 değerleri arasında derecelendirildi (104).

**Tablo 3:** Kolonik Mukozadaki Mikroskopik Bulguların Sınıflandırılması

<b>DERECE</b>	<b>BULGU</b>
0	Normal epitel, hücrelerde şişme yok, normal kript görünümü mevcut, düşük düzeyde monosit infiltrasyonu, ya hiç ya da çok az nötrofil infiltrasyonu
1	Tek epitel hücre kaybını ifade eder. Epitelyumda orta derecede şişme, kriplere tek inflamatuvar hücre infiltrasyonu, hafif monosit-nötrofil infiltrasyonu
2	Multipl epitel hücre kaybı, epitelyal düzleşme, kriptit oluşumu ve orta düzeyde monosit-nötrofil infiltrasyonu
3	Belirgin epitelyal ülserasyon, kript abseleri ve monosit ve nötrofil

### 3.5. MPO AKTİVİTE ÖLÇÜMÜ

Kolon mukozasındaki miyeloperoksidaz aktivitesi kolon homojenatları oluşturularak Krawisz ve ark'ın tariflediği şekilde ölçüldü (97).

Bu tekniğe göre kolonik mukoza buz soğukluğunda potasyum fosfat buffer ile (PH:6.0) heksadesiltrimetil amonyum bromid içeren çözeltide homojenize edildi. Homojenat 3 kez freeze low döngüsüne tabi tutuldu. 15 dk boyunca 40000 g'de 4 derecede santrifüj edildi. O-Dianisidin-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> buffer süpernatanta eklendi ve absorbans değişikliği ( $\lambda=460$  nM) 2 dk boyunca ölçüldü. 1 MPO aktivite ünitesi 1 dk'da degrade olan 1 mMol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'e karşılık gelmektedir. Sonuçlar gram doku başına enzim aktivite ünitesi (U/g doku) MPO aktivite ünitesinin çalışılan NOS inhibitörlerinden etkilenme olasılığını ortadan kaldırmak için bu çalışmada MPO aktivitesi sıçan periferik lokositlerinde çalışılmıştır.

### 3.6. SERUM TNF- $\alpha$ VE IL-6 DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI

Serum TNF- $\alpha$  ve IL-6 düzeyi için kan örnekleri 4000 devir/dakikada 10 dakika santrifüj edilerek serum ayrıştırıldı. Serum örnekleri eppendorf tüplerine konularak analiz gününe kadar -70°C'de saklandı. Serum IL-6 düzeyi pg/ml olarak rat IL-6 Elisa kiti ile saptandı (rat IL-6 Enzyme KRC 0061 Immunometrik Assay Kit, Biosource, Catalog, USA). Serum TNF- $\alpha$  düzeyi pg/ml olarak rat TNF- $\alpha$  Elisa kiti ile saptandı (Rat TNF- $\alpha$  Enzyme Immunometric Assay Kit, Biosource, Catalog KRC 3011, USA).

### 3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistik; bilgisayar ortamında, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (11.0 version) programında yapıldı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. IL-6, TNF- $\alpha$ , MPO değişken dağılımları ortalama  $\pm$  standart sapma (X $\pm$ SD) olarak tanımlandı. Bu değişkenlerin gruplar arasındaki farkına Anova testi kullanılarak bakıldı. Hangi grubun farklı olduğu ise Scheffe prosedürü uygulanarak bulundu. Makroskobik ve mikroskobik değerlendirmede kullanılan veriler medyan (min-max) değerleri ile tanımlandı. Gruplar arasındaki farklılık Kruskal Walls varyans

analizi kullanılarak test edildi. Hangi grubun farklı olduğu ise Benforoni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılarak bulundu.

## 4. BULGULAR

### 4.1. MAKROSKOPİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI

Çalışmamızda, TNBS-E ile kolit oluşturulan gruptaki makroskopik skorların hesaplanması sonucunda tedavi grubuna (anti GM-CSF) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı ( $p<0,05$ ). Kolit ve tedavi gruplarının makroskopik skor değerleri, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Tablo-4'te gruplardaki makroskopik skorlar ve grup ortancaları gösterilmiştir. Kolit grubunda belirgin düzeyde oluşmuş olan inflamasyon tedavi grubunda anlamlı şekilde azalmıştır ( $p<0,05$ ).

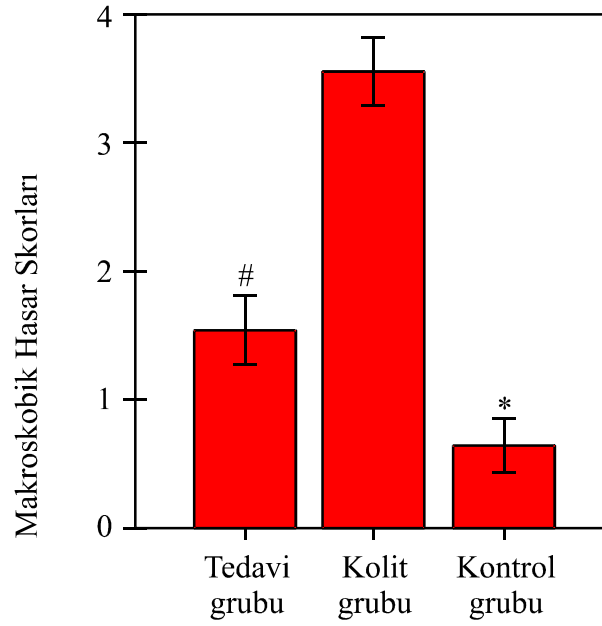
**Tablo 4:** Gruplara göre makroskopik ve mikroskopik skorlar.

	<b>Tedavi (Anti GM- CSF) median (aralık)</b>	<b>Kolit median (aralık)</b>	<b>Kontrol median (aralık)</b>	<b>F</b>	<b>p1</b>	<b>p2</b>	<b>p3</b>
Makroskopik skor	1.0 (0-2)	2 (0-3)	0 (0-1)	8	$p<0.05$	$p<0.05$	$p<0.05$
Mikroskopik skor	1.0 (0-2)	2 (1-3)	0 (0-1)	10	$p<0.05$	$p<0.05$	$p<0.05$

p1 : Kolit ve tedavi grubunun karşılaştırılması

p2 : Kontrol ve tedavi grubunun karşılaştırılması

p3 : Kontrol ve kolit grubunun karşılaştırılması



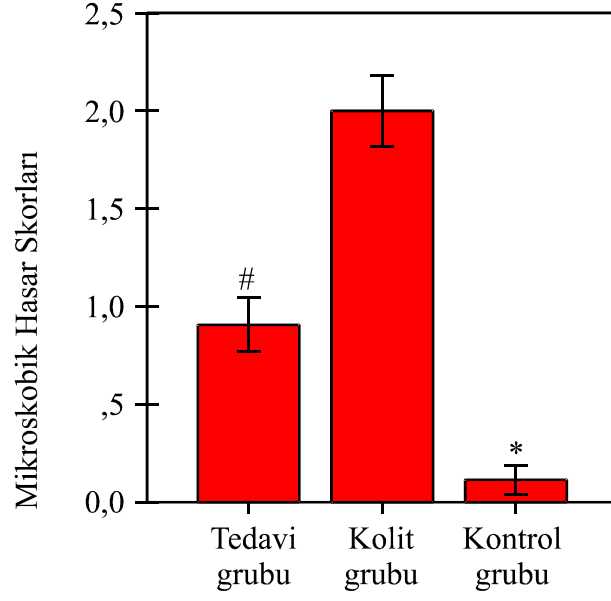
**Grafik 1.** Gruplara göre makroskopik olarak kolit formasyonu. Değerler mean (ortalama) ( $\pm$  SEM) olarak ifade edilmiştir. #P < 0,05 kolit grubuna karşı tedavi grubu değeri. \*P < 0,01 kolit grubuna karşı kontrol grubu değeri ifade edilmektedir.



**Resim 3.** TNBS–E (kolit) grubunda izlenen inflamasyon ve nekroz görünümü

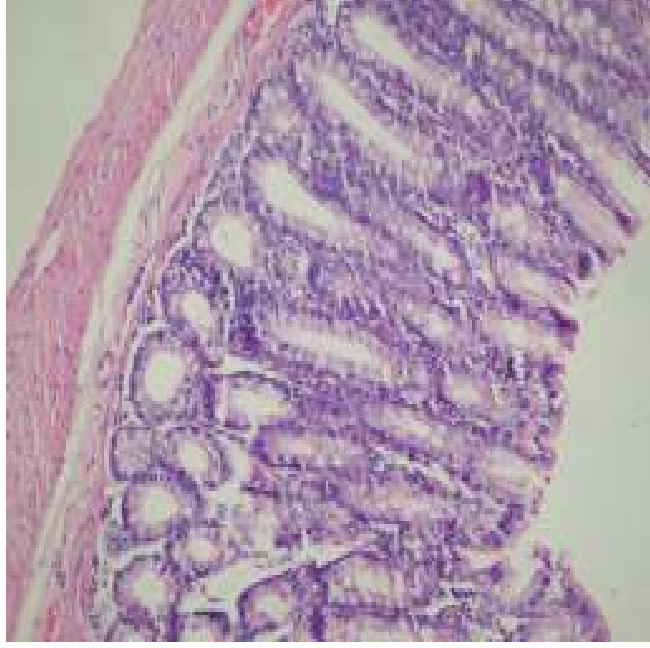
#### **4.2. MİKROSKOPİK DEĞERLENDİRME SONUÇLARI**

Kolit grubundaki mikroskopik skorların hesaplanması sonucunda tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptandı ( $p<0,05$ ). Kolit ve tedavi gruplarının mikroskopik skor değerleri, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Tablo–4’te gruplardaki mikroskopik skorlar ve grup ortancaları gösterilmiştir. Kolit grubunda belirgin düzeyde oluşmuş olan inflamasyon tedavi grubunda anlamlı şekilde azalmıştır ( $p<0,05$ ).

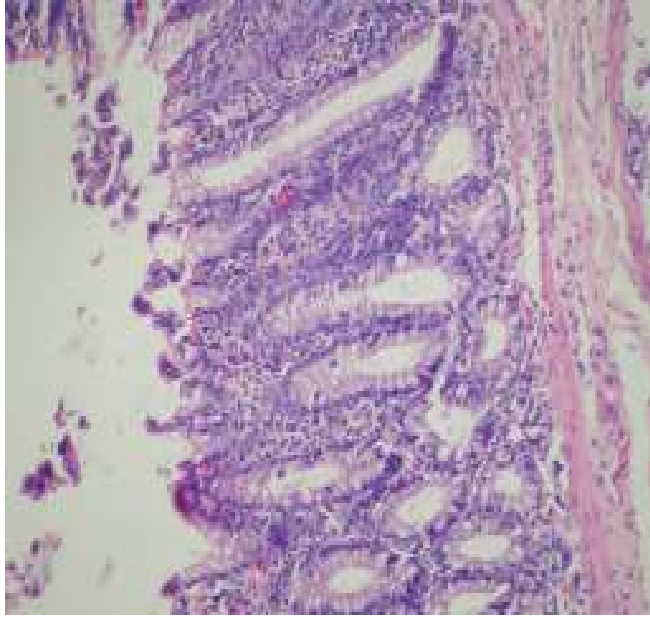


**Grafik 2.** Gruplara göre mikroskopik olarak kolit formasyonu. Değerler mean (ortalama) ( $\pm$  SEM) olarak ifade edilmiştir. #P < 0,01 kolit grubuna karşı tedavi grubu değeri. \*P < 0,01 kolit grubuna karşı kontrol grubu değeri ifade edilmektedir.

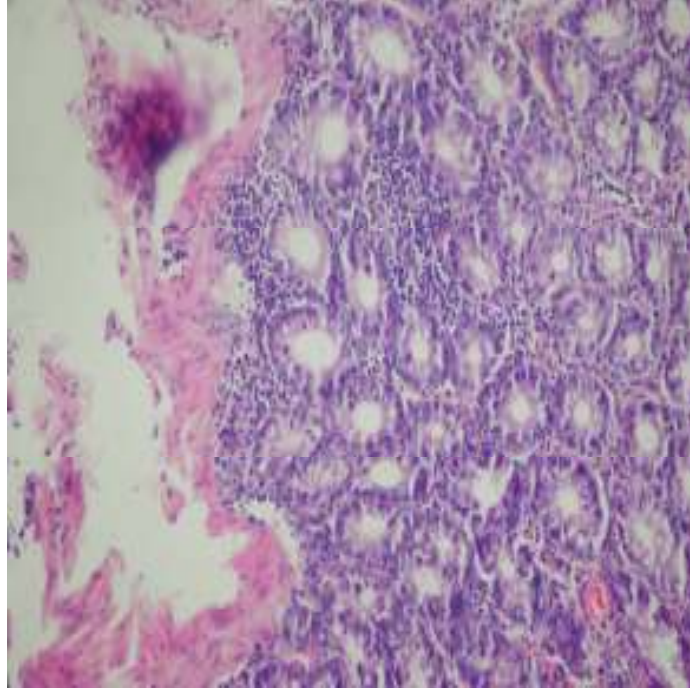
Grumlardan histopatolojik görünüm örnekleri;



**Resim 4.** Kontrol grubundan normal kolonik epitel görünümü



**Resim 5.** Kolit grubundan epitel hücre kayıpları, kriptit, erozyon ve lenfoid follikül görünümü

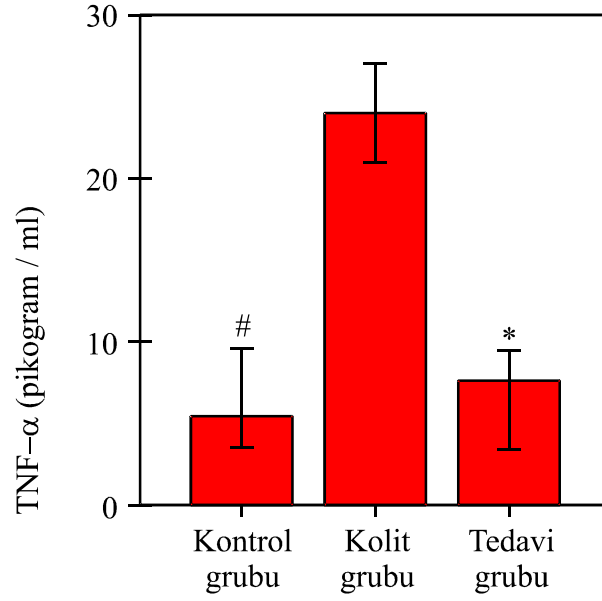


**Resim 6.** Tedavi grubunda epitelyumda orta derecede ödem, hafif inflamasyon görünümü

#### **4.3. TNF- $\alpha$ SONUÇLARI**

Serumda çalışılmış olan TNF- $\alpha$  değerleri karşılaştırıldığında kolit grubunda hem tedavi hemde kontrol gruplarından belirgin şekilde daha yüksek değerler saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Anti GM-CSF verilen grupta TNF- $\alpha$  değerleri kolit grubuna göre belirgin düzeyde azalmıştır ( $p < 0,05$ ). Tedavi ve kontrol gruplarında TNF- $\alpha$  düzeyleri istatistiksel olarak farklı değildir ( $p > 0,05$ ) (Tablo-5).





**Grafik 3.** Gruplara göre TNF- $\alpha$  konsantrasyonları. #P < 0,01 kolit grubuna karşı tedavi grubu değeri. \*P < 0,01 kolit grubuna karşı kontrol grubu değeri ifade edilmektedir.

**Tablo 5:** IL-6, TNF- $\alpha$  ve MPO Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması

	Anti GM-CSF ( $\bar{X} \pm SD$ )	Kolit ( $\bar{X} \pm SD$ )	Kontrol ( $\bar{X} \pm SD$ )	F	p1	p2	p3
IL-6	162.70 $\pm$ 18.4	1510.40 $\pm$ 144.01	386.51 $\pm$ 53.9	28	p<0.001	p>0.05	p<0.001
TNF- $\alpha$	4.98 $\pm$ 1.0	24.60 $\pm$ 3.92	7.17 $\pm$ 1.95	72	p<0.05	p>0.05	p<0.05
MPO	20.12 $\pm$ 6.97	40.73 $\pm$ 10.15	13.75 $\pm$ 2.77	3	p<0.05	p>0.05	p<0.05

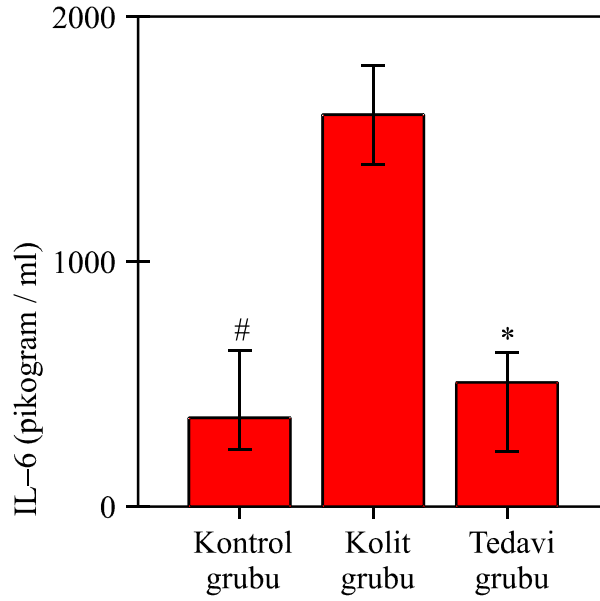
p1 : Kolit ve tedavi grubunun karşılaştırılması

p2 : Kontrol ve tedavi grubunun karşılaştırılması

p3 : Kontrol ve kolit grubunun karşılaştırılması

#### 4.4. IL-6 SONUÇLARI

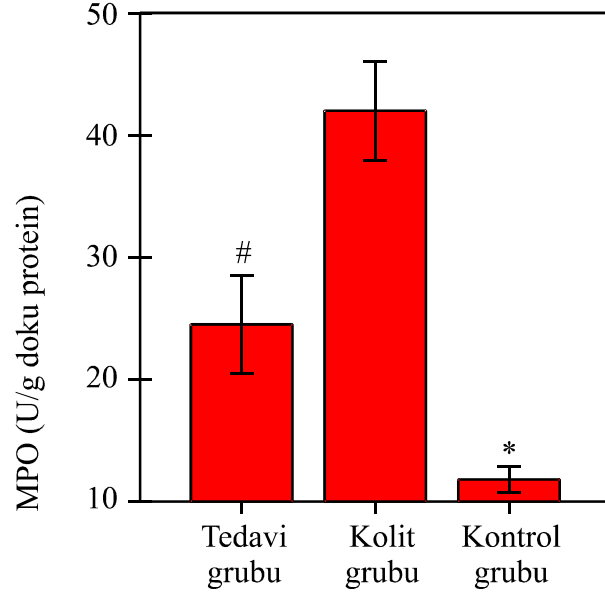
IL-6 değerleri karşılaştırıldığında kolit grubunda artmış olan konsantrasyon tedavi grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır ( $p < 0,001$ ). Kolit ve kontrol grubu değerleri istatistiksel olarak farklı değildir ( $p > 0,05$ ). Ortalama ve standart sapmalarının karşılaştırılması Tablo-5’de gösterilmiştir.



**Grafik 4.** Gruplara göre IL-6 konsantrasyonları. #P < 0,01 kolit grubuna karşı tedavi grubu değeri. \*P < 0,01 kolit grubuna karşı kontrol grubu değeri ifade edilmektedir.

#### 4.5. MPO SONUÇLARI

Doku düzeyinde çalışılan MPO değerleri karşılaştırıldığında kolit grubundaki miyeloperoksidaz aktivitesi tedavi grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p < 0,05$ ). Tedavi ve kontrol grubu değerleri istatistiksel olarak farklı değildir ( $p > 0,05$ ). MPO düzeyleri şekil de gösterilmiştir. Ortalama ve standart sapmalarının karşılaştırılması Tablo-5’de gösterilmiştir.



**Grafik 5.** Gruplara göre gram dokuya düşen miyeloperoksidaz aktivitesi. #P < 0,05 kolit grubuna karşı tedavi grubu değeri. \*P < 0,01 kolit grubuna karşı kontrol grubu değeri ifade edilmektedir.

## 5. TARTIŞMA

İBH gastrointestinal sistemi tutan ve hastanın yaşam kalitesini belirgin düzeyde etkileyen hastalıklardır. Son yıllarda bu hastalıkların insidansında belirgin bir artış dikkati çekmektedir. Çeşitli toplumlarda farklı insidans oranları verilmektedir. Yaklaşık olarak 50/100000 (% 0,05) kabul edilirse ortalama 70 milyon nüfuslu ülkemizde 35000, yaklaşık 6 milyar nüfuslu dünyamızda 3 milyon kişiyi etkilemektedir. İlk olarak 1930'larda başlayan epidemiyolojik çalışmalar hastalığın 1970'lere doğru hızla arttığını göstermiştir (105). Son iki dekatta İBH insidansında artış ile birlikte Avrupa ve Kuzey Amerika'daki insidans 200/100.000 kişi olarak bildirilmiştir (106).

İnflamatuvar barsak hastalıkları içerisinde ÜK ve CH gibi iki majör klinik formun bulunduğu genellikle gelişmiş ülkelerde ve daha çok genç erişkinlerde görülen kronik ve alevlenmelerle seyreden hastalık spektrumudur. Bu iki hastalık yakın ilişki içindedir ve değişik antijenlere karşı kontrolsüz immün yanıtı yol açan, gastrointestinal traktüste immün mekanizmanın düzenindeki bozulmadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ülseratif kolit genellikle kalın barsakta sınırlı olan ve mukozayı tutan (mukozal kolit) bir hastalık olmasına karşılık, Crohn hastalığı gastrointestinal traktüsün ağızdan anüse kadar herhangi bir yerini etkileyebilir ve barsağın tüm katlarını tutar. Klinik tablolar birbirine karışır ve hastaların %15'inde kolit belirsizdir (10). Herhangi bir yaş döneminde görülebilmektedir. Yüksek riskli popülasyonlarla ilgili çalışmaların çoğunda pik insidansı, 20–40 yaşları arasındaki hastalarda bulunmuştur. Yine bu popülasyonlarda erkeklerde bazen hafif bir baskınlık ifade edilmiş olmasına rağmen belirgin cinsiyet farklılıkları saptanmamıştır (107). ÜK için Mendel kurallarına göre belirgin bir katılım olmamasına rağmen belirgin bir ailesel eğilim görülmektedir (108).

Bazı çalışmalar, ülseratif koliti olan hastaların % 10–25'nin birinci dereceden akrabasında İBH bulunduğunu göstermiştir. Ailelerde, hastalık tipi açısından bir uyumluluk eğilimi vardır, ancak Crohn hastalığında uyumluluk, ülseratif kolite göre daha fazla görünmektedir. İBH'si olan kişilerin kardeşlerinde ve çocuklarında, yaşam boyu riskin % 8–9 olduğu hesaplanmıştır (109).

Son dönem çalışmalar İBH'da immünolojik hiperaktivasyona neden olan bir mukozal bağışıklık defekti üzerine odaklanmaktadır. Bu defekt çevresel ajanlara ve antijenlere karşı başlayan kontrol dışı immün reaksiyonlara neden olmaktadır. Ortaya çıkan kontrol dışı immün yanıtta lenfosit proliferasyonu, stokinlerin salınımı, diğer hücre birikimleri aşırı nötrofil üretimi olur ve sonuçta hücre hasarı gelişir (10).

Etiyolojinin halen sırrını koruyabilmesinin nedenlerinden bir tanesi de hastalığı tam olarak taklit ederek üzerinde insan modeline benzer şekilde kolit oluşturarak çalışmanın zorluğudur (110).

Deneysel modellerde İBH mekanizmaları geniş olarak araştırılmıştır. İBH'de barsaklar kontrollü bir inflamasyon durumundadır. Enfeksiyon veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar gibi çeşitli çevresel tetikleyiciler akut hasara neden olabilir. Normal konakta hasara karşı yanıt supresör T hücreleri ve antiinflamatuvar stokinlerin uyarılması ile inflamasyonun azalması, tolerans ve tam iyileşme ile sonuçlanır (107). Duyarlı konakta tolerans kaybı gelişirse TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-6, IL-1, GM-CSF ve interferon gamma gibi proinflamatuvar sitokinlerde artışla birlikte kontrolsüz inflamasyon görülür. Bu süreçte proinflamatuvar sitokin dengesizliği doku hasarı ile klinik semptomlara yol açar (54, 111).

Bir çok deneysel model İBH karakteristiklerini açık olarak ortaya koyamamış olup, İBH'nin akut olaylarını daha belirgin şekilde temsil etmektedir (67). TNBS ile indüklenen kolit akut dönem ile birlikte kronik yapıyı da temsil edebildiğinden çalışmamızda bu yöntem ile kolit oluşturmayı tercih ettik. TNBS koliti iyi tanımlanmış olup klinik, biyokimyasal ve patolojik olarak kolite benzerlikleri içerir (112). Bu yönüyle birlikte kantitatif skorlamaların da yapılabilmesi yeni terapötik ajanların çalışılabilmesini sağlamaktadır. Bu modelin başka avantajları da tekrarlanabilir ve kolit tedavisinde kullanılan ajanların etkinliğini ortaya koymada yeterli olmasıdır (112, 113).

Deneysel kolit modeli oluşturmak için kullanılan ajanlar dextran sulfat sodyum, asetik asit, trinitrobenzen sulfonik asit, iodoacetamid gibi normal mukoza üzerine çeşitli oranlarda uygulandığında irritatif etkileri görülen genel de asit pH a sahip ajanlardır (114–119).

TNBS ile oluşturulan akut inflamatuvar yanıt asetik asit ile oluşturulan kolite göre daha az şiddetlidir. Bu yüzden TNBS ile oluşturulan kolit modelinde farmakolojik manipülasyonlar daha kolay yapılır (120). Bu çalışmada klinik olarak kolit ile benzerlikleri nedeniyle TNBS–E ile kolit oluşturulmuştur. Günümüze dek komplikasyonlara yönelik cerrahi girişimler dışında tedavi üzerine yapılan çalışmalarda ilaç grupları antibiyotikler, NSAİD’ler jmmün baskılayıcılar ve glukokortikoidlerdir.

Viral üst solunum yolları hastalıkları, viral veya bakteriyel gastroenterit gibi kendi kendini sınırlayan enfeksiyonlar, ülseratif kolit semptomlarının başlangıcından önce sık görülür. Hastalığın ilk başlangıcında ve daha sonraki nökslerde, mevsimsel bir predominans da öne sürülmüştür. Doğum kontrol hapı kullanmakta olan kadınlarda, İBH insidansında artışı göstermek üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır, ama iyi kurgulanmış bir araştırma, bunların kullanımı ile ülseratif kolit gelişimi arasında bir ilişki göstermemiştir (121). Anektodal bildirimler, ülseratif kolitin başlamasını ve nöksleri, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımı ile ilişkilendirmiştir, ama bu konu ile ilgili kontrollü çalışmalar eksiktir (107).

Semptomlar genellikle barsak inflamasyonuna bağlıdır ve diyare, rektal kanama, tenesmus, karın ağrısı, ateş ve kilo kaybını içerir. Daha az görülmekle birlikte toksik megakolon, intestinal traktın internal ya da eksternal fistülleri, malnütrisyon, bilinen hastalığa tıbbi yanıtızlık, kas iskelet sistemi (spondilit, artrit), deri (eritema nodosum), göz (irit), hematopoetik sistem (anemi, trombositoz), böbrekler (nefrolitiazis), safra yolları (sklerozan kolanjit, kolelitiazis) gibi diğer organlar da etkilenebilir. Klinik tablo tutulumun yaygınlığına, inflamasyonun şiddetine ve kronikleşmeye bağlıdır. İBH tedavisi %90 oranda medikal yaklaşıma yanıt verir (122, 123).

Semptomların başlangıcında rektal kanama her zaman bulunmamasına rağmen, ülseratif proktitisi ve distal ülseratif koliti olan hemen hemen bütün hastalarda sonuçta rektal kanama görülür. Belirgin enflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ile birlikte rektal

kanamanın bulunmaması, Crohn hastalığını düşündürmelidir. Bu hastalıkta kanama çok daha değişkendir. Ciddi karın ağrısı, bol kanama, kilo kaybı ve ateş, ülseratif proktitisi ve distal ülseratif koliti olan hastalarda nadir görülür ve hafif hastalık tablosunun bir parçası değildir (107).

İnflamatuvar süreç, sigmoid kolonun ötesine geçtiği zaman hastalar, günde 6–10 kere cıvık gaita, hafif anemiye yol açan sık kanamalar, belirgin karın ağrısı ve düşük derecede ateş ile karakterize olan orta derece semptomlarla prezente olabilir. Kilo kaybı varsa, genellikle az miktardadır. Sol tarafta koliti olan ve hatta distal koliti olan hastalarda, bazen ciddi semptomlar olabilmesine rağmen, ciddi ve hatta fulminan tablosu olan hastalarda, çoğunlukla tüm kolonu tutan yaygın kolon hastalığı daha sık görülür. Bu hastalarda, genellikle günde 10'dan daha fazla sayıda dışkılama olur. Birçoğunda, kan transfüzyonu gerektirecek kadar ciddi kanama, ciddi karın ağrısı ve 38°C kadar ateş olur. Azalmış alım ve artmış katabolizmaya bağlı olarak az miktarda kilo kaybı görülür (107).

Ciddi hastalığı olan bu kişilerin bazılarında, ülseratif süreç mukoza ve submukozayı geçerek kolonun müköler tabakialarına yayılır ve motor tonusun kaybına bağlı olarak kolon dilatasyonu görülür. Bu hastaların karınları şişkin görünür ve genel klinik durumlarında kötüleşmeye paradoksal olarak dışkı sıklığında bir azalma olur. Toksik megakolon adı verilen bu durum, hastalık serozal yüzeye yayıldığında kolon perforasyonuna yol açabilir (107).

Medikal tedavi ÜK ve CH için benzerdir ve benzer etiyolojiye sahip olduklarını düşündürür. Önceleri kullanılan ana ilaç sulfasalazin yerine, günümüzde yaygın olarak daha az yan etkileri olan ve hastalar tarafından daha iyi tolere edilen 5-ASA (5 aminosalisilik asit) preparatları kullanılmaktadır. Bu ilaçlar stabil seyreden ÜK ve CH'nin idame tedavisinde kullanılır (10).

İlk başvurularında akut dönemde olan hastalarda veya daha önce tanı konulmuş hastaların alevlenme döneminde, akut faz, steroidlerle genellikle 20–80 mg/gün dozda prednizon kullanılarak kontrol altına alınır. Doz hastanın klinik cevabına göre kısa sürede yavaş yavaş azaltılır. Ciddi klinik tabloya sahip hastalarda hastaneye yatırılarak intravenöz sıvı tedavisi, barsak istirahati, intravenöz steroidler verilmesi gerekebilir.

Eğer birkaç gün içerisinde medikal tedaviye cevap alınamazsa, genellikle abdominal kolektomi yapılır (10).

6-merkaptopürin (6MP) ve imüran gibi immünomodülatörlerin (önceden immünosupresanlar olarak adlandırılırdı) etkinliği ve güvenirliliği daha iyi ortaya konuldukça, bu ilaçların rolü giderek artmaktadır. Bu ilaçlar hastalığın idame tedavisinde ve kortizon kullanılması istenilmeyen ve sadece 5-ASA kullanmasına rağmen önemli ölçüde semptomları devam eden hastalarda kullanılır. Yan etkiler içerisinde kemik iliği supresyonu, pankreatit ve teorik olarak özellikle lenfomayı olmak üzere malignitele yol açmak sayılabilir. Uzun süre kullanımda 6MP steroidlerden daha iyi tolere edilebilir ve yan etkileri daha azdır (10).

Steroidlerle kontrol altına alınamayan akut kolit tablosunda, kısa aralıklarla intravenöz şekilde verilen siklosporin A tedavisinin başarılı olduğu bildirilmiştir. Antibiyotik kullanımı geniş biçimde araştırılmaktadır. Sadece metronidazolün perianal CH'da ve abselerin ve fistüllerin kontrolünde etkinliği kanıtlanmıştır. 1998 yılında Gıda ve Yiyecek Kurumunun (FDA) onayladığı, TNF'nin simerik monoklonal antikoru olan yeni bir ilaç, infliximab, diğer tedavilere dirençli CH'da kullanılmaktadır (10).

Günümüzde, standart steroid ajanlarla aynı antiinflamatuvar aktiviteye ve klinik etkinliğe sahip olan ve uzun vadede yan etki potansiyeli olmayan kortikosteroid formülasyonları vardır. Bunlarda toksisite riskinin düşük olması, karaciğer veya eritrositler tarafından yaygın ilk geçiş metabolizmasını içeren (sistemik dolaşımda bulunan aktif ilaç miktarını büyük ölçüde azaltan) farmakolojilerine atfedilebilir.

Hem tiksokortal pivalat hem de beklometazon dipropiyonat lavmanlar, aktif ülseratif kolitte, standart steroid lavmanlarına göre daha etkilidir (124-126).

En yoğun olarak incelenmiş olan hızlı metabolize edilen ajan budenoziddir. Aktif distal ülseratif kolitte, budenozid lavmanları mesalamin (5-ASA) lavmanlar ile karşılaştıran bir çalışmada, budenozid lavman, sigmoidoskopik remisyon ve düzelmeyi sağlamak açısından 5-ASA lavmanı kadar etkili bulunmuştur. Ayrıca, distal ülseratif koliti olan hastalan içeren küçük bir çalışmada, budenozid lavmanlar, prednizolon lavmanlara göre daha üstün bulunmuştur (127). Plasebo kontrollü bir çalışmada, aktif



distal ülseratif kolit veya proktitisi olan hastalar, plasebo veya budenozid lavman grubuna randomize olarak ayrılmıştır. 6 haftalık tedaviden sonra plasebo almakta olan hastalara göre daha fazla sayıda budenozid tedavi almakta olan hasta remisyonda görülmüştür (128). Hafif–orta derecede yaygın veya sol taraflı aktif ülseratif kolitte, budenozidin oral, kontrollü salınımlı bir formu, oral prednizonla karşılaştırmıştır. Ortalama endoskopik puanlar, her iki grupta da düzelmiştir ve 2 tedavi arasında anlamlı fark saptanmamıştır (129).

Bizmut, diyarenin sistemik tedavisinde uzun zamandan beri kullanılmaktadır ve *Helicobacter pylori* eradikasyonu için bazı tedavi rejimlerinin bir parçasıdır. Enteksiyöz diyarede, dokuda hasar oluşturan toksinlere bağlanır.

Prospektif, açık bir çalışmada, refrakter ülseratif koliti olan 15 hastaya bizmut subsalisilat lavmanları uygulanmıştır. 2 ay tedaviden sonra 15 hastanın hepsinde, belirgin klinik ve sigmoidoskopik düzelme görülmüştür (130). İkinci bir çalışmada, distal ülseratif koliti olan hastalarda, bizmut sitrat karbomer lavmanlar, 5–ASA lavmanlar ile karşılaştırılmıştır. Klinik remisyon, 5–ASA lavmanı kullanmakta olan 32 hastanın 18’inde ve bizmut almakta olan 31 hastanın 12’sinde görülmüştür. Sigmoidoskopik düzelme, 5–ASA grubundaki 32 hastanın 20’sinde ve bizmut grubundaki 31 hastanın 15’inde saptanmıştır. İki rejim arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (131).

Bir çalışmada, topikal % 2’lik lidokain jel, aktif ülseratif koliti olan (proktitisten pankolite kadar değişen) 100 hastada etkili bulunmuştur (132). Daha yeni yapılan benzer bir açık çalışmada, kortikosteroidlere ve 5–ASA’a refrakter ülseratif koliti olan 22 hastaya % 2’lik lidokain jel lavman verilmiştir. 2 hafta içinde, 22 hastanın 16’sında olumlu bir yanıt sağlanmıştır (133).

Araştırmacılar, lidokainin, hiperaktif sinir reflekslerini inhibe ettiğini ve nöroimmün etkileşimleri engelleyerek proinflamatuvar sitokinlerde azalma oluşunu bildirmiştir.

Hafif–orta derecede aktif kolit tedavisinde transdermal nikotin kullanılır. Ancak, bu tedavide çoklukla yan etkiler görülür. Nikotin lavmanları ile tedavinin alternatif bit

formu, açık çalışmalarda, aktif ülseratif kolitli hastalarda, etkinlik ve güvenliği test etmek üzere araştırılmıştır. Aktif ülseratif koliti olan ve sigara içmeyen 22 kişiyi kapsayan bir çalışmada, 1 ay her gece nikotin lavmanı (po-Hakrilik asid karbomeri İle birlikte) uygulandıktan sonra 16 hastada düzelme saptanmıştır. Üç hastada bulantı ve baş dönmesi gibi yan etkiler bildirilmiştir (134).

Probiyotikler, barsak mikroflorasını değiştiren canlı mikrobiyolojik besin maddeleridir. Aktif ülseratif koliti olan bir grup hastada, 59 hasta mesalamin ve 57 hasta nonpatojen E coli grubuna randomize olarak ayrılmıştır. Remisyon oranı, her iki grupta da benzerdir (sırası ile % 78 ve % 68). Remisyona kadar geçen ortalama zaman, mesalamin grubunda 44 gün ve E coli grubunda 42 gün olarak saptanmıştır (135). Aynı bir grupta, inaktif ülseratif koliti olan 120 hasta, mesalamin tedavi grubuna veya oral E coli tedavi grubuna randomize olarak ayrılmıştır ve 3 ay takip edilmiştir. Relaps oranları, her iki grupta da benzer olarak bildirilmiştir (% 11.3 ve % 16) (136).

Bazı araştırmacılar, mikro damar düzeyinde hiperkoagülabilitenin ülseratif kolit patogenezinde önemli olabileceği hipotezini ortaya atmışlardır. Bu düşünceye dayanılarak, açık çalışmalarda, ülseratif koliti olan hastalarda, hem subkutan hem de intravenöz heparin incelenmiştir ve pozitif sonuçlar doğurmuştur (135–138). Bu sonuçlar, orta derece veya ciddi ülseratif koliti olan hospitalize edilmiş hastaların, sürekli infüzyon şeklinde heparin tedavisi veya metilprednizolon tedavisi gruplarına randomize olarak ayıldığı bir çalışmaya yol açmıştır (138). Onuncu günde, metilprednizolonun grubunun % 69'unda, düzelme veya remisyon görülmüştür, ama heparin grubundaki hastaların hiçbirisinde düzelme veya remisyon görülmemiştir. Heparin grubunda iki hastaya, aşın kanama nedeni ile kan transfüzyonu yapılması gerekli olmuştur. Sonuç olarak, ülseratif kolitin tedavisinde heparinin gelecekteki rolü şüphelidir.

Crohn hastalığında, siprofloksasin ile ilişkili geniş prospektif çalışmalar bildirilmemiş olmasına rağmen, küçük prospektif çalışmaların bulguları ve anektodal deneyimler, bu ajanın aktif hastalık tedavisinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Ülseratif kolitte yararı ile ilgili veriler, bir adet çift kör, plasebo kontrollü çalışma ile sınırlıdır (139).

6 ay sonra, sifprofloksasin grubunda hastaların % 79'unda, pozitif bir yanıt elde edilmiştir. Plasebo grubunda ise aynı oran % 56 olarak saptanmıştır. Siprofloksasin almakta olan ve orta derecede–ciddi hasta olanların sadece % 10'unda, 6 ay içinde kolektomi gerekli olmuştur. Plasebo grubunda ise aynı oran % 40 olmuştur (P=0,02). Çalışma durdurulduktan 6 ay sonra orijinal plasebo grubunun % 49'unda, kolektomi gerekli olurken, siprofloksasin grubunun % 29'unda kolektomi gerekli olmuştur (P=0,06).

Siklosporinin, ciddi steroide refrakter ülseratif koliti olan hastaların % 80'inde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Güçlü ve kolay emilen bir immünosupresan olan takrolimus, transplantasyon hastalarında siklosporin gibi yaygın olarak kullanılmaktadır. Takrolimusun etkinliğini değerlendirmek için steroide refrakter ciddi Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan çocuklarda etkinliği bildirilmiştir (140).

İBH'de etkilenen dokuya dolaşımdan sürekli bir şekilde inflamatuvar hücre göçü olur. Bu göçün sonucunda ilerleyici doku yıkımı gelişir. Daha çok kolit kliniği ile izlenen İBH immünopatogenezindeki gelişmelere paralel olarak bu hastalıkların tedavisinde değişik ajanlar kullanılmaya başlanmıştır.

GM–CSF aktive T hücreleri, endotelyal hücreler, fibroblastlar ve makrofajlar tarafından sentez edilen, glikoprotein yapısında bir büyüme faktörüdür. GM–CSF, sitokin ve reaktif oksijen üretim artışı yapması gibi rollere sahiptir. Yapılan bazı çalışmalarda İBH olan hastalarda GM–CSF'nin fazla salgılandığı ve bunun enflamasyon ve doku hasarının gelişiminde önemli bir etken olduğu bildirilmiştir (54, 57, 64).

GM–CSF değişik hematopoetik hücrelerin yaşam süresini, diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu stimüle eden glikoprotein yapısında bir sitokindir. Ayrıca GM–CSF, nötrofillerin uygun matürasyonu, normal inflamatuvar yanıt ve potansiyel yara iyileşmesi için gereklidir. GM–CSF insan barsağı epitelyal hücreleri tarafından üretilir ve barsak myeloid hücrelerin proliferasyonunu düzenler. Mukozal epitel ve lamina propriyadaki mononükleer hücreler GM–CSF'yi meydana getirir ve barsak mukozal myeloid hücrelerin proliferasyonunu düzenler. Yapılan çalışmalarda kolitli hastaların intraluminal ve doku düzeyinde GM–CSF seviyelerinin arttığı saptanmıştır (141). İnvitro çalışmalar, GM–CSF'ün PNL ve makrofaj apoptozisini geciktirme gibi başlıca

rolünü ortaya koymuştur (142). GM-CSF'nin nötrofil ve eozinofil birikimini arttırarak hastalığın başlangıç ve devamında etkili olduğu bildirilmiştir. Anti GM-CSF gibi otoantikolar nötralizan özellikleri ile GM-CSF'ün etkisini azaltarak nötropeniye zemin hazırlar. Anti GM-CSF, GM-CSF'nin etkisini ve nötröfil apoptozisini azaltarak enflamasyonu azaltmaktadır. GM-CSF romatoid artrit patolojisinde, kollajeni indükleyerek yer alır. Anti GM-CSF tedavisi ile artrit ve GM-CSF blokajı ile eklem yıkımının azaldığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da anti GM-CSF uygulanmış olan sıçanlarda makroskopik, mikroskopik ve bakılan diğer parametreler göz önüne alınarak yapılan karşılaştırmada inflamasyonun belirgin düzeyde azaldığı ve bu maddenin iyileşme sağladığı saptanmıştır.

Plazma IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin İBH'nin etiolojisinde etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiş endojen pirojenlerdir (143). TNF- $\alpha$  romatoid artrit ve İBH'de, inflamatuvar yanıtın önemli bir mediatörüdür. CH'de monoklonal anti-TNF antikor, infliximab (Remicade) ile ilgili çalışmalar, remisyonun indüklenmesi ve sürdürülmesi açısından ve fistüllerin iyileştirilmesi açısından plaseboya göre daha etkin bulunmuştur (144). Aktif CH olan kişileri içeren bir çalışmada, humanize IgG 4 anti-TNF antikor da umut vermektedir (145).

Anti-TNF'nin, ülseratif kolitte etkinliği belirsizdir. Hospitalize edilmiş, steroide yanıt vermeyen ülseratif kolit hastalarını içeren küçük bir infliximab çalışmasında, belirgin bir yarar saptanamamıştır (146). Bunun tersine, hospitalize edilmiş olan 8 hastanın 7'si ve aktif ülseratif koliti olan 9 hasta, infliximaba yanıt vermiştir (1 hafta içinde klinik ve endoskopik düzelme olmuştur). Kolit oluşturulmuş sıçanların kolonik dokularından alınan örneklerde tedavi edilmemiş sıçanlara göre belirgin olarak artmış TNF- $\alpha$  seviyeleri saptanmış ve bu sıçanlara TNF- $\alpha$  sentez inhibitörlerinin verilmesiyle bu yüksek seviyelerde düşme olduğu tesbit edilmiştir (147). Neilly ve arkadaşları ise TNBS kolitinde plazma TNF- $\alpha$  seviyelerinin yükselmediğini bildirilmişlerdir (148). Ancak bir çok yayında sıçanlarda oluşturulan kolitte ve İBH'da serum TNF- $\alpha$  düzeyleri ve gaytadaki TNF- $\alpha$  seviyeleri normale göre artmış olarak tesbit edilmiştir (93, 149, 150).

Mitsunori ve arkadaşlarının İBH'li hastalardaki çalışmasında kolon mukoza kültürlerinde GM-CSF üretimi artmış ve bunun TNF- $\alpha$  üretimiyle paralellik seyrettiği

saptanmıştır buradan hareketle GM-CSF'nin İBH'de öncü rol oynadığı ve kronik barsak iltihabına sebep olabilecek ayrıca antikor ile inhibe edilebildiği bildirilmiştir (54). Çalışmamızda da benzer şekilde TNF- $\alpha$  düzeyleri kolit oluşturulmuş sıçan serumlarında yükselmiş ve tedavi edilmiş çalışma grubu sıçan serumlarında düşmüştür. Bu düşüş kontrol grubu düzeyleri kadar olmasa da anlamlı bulunmuştur.

IL-6 inflamatuvar barsak hastalığındaki inflamasyon için bir belirteç olarak anılmıştır ve konsantrasyonları serumda, periferik mononükleer hücre, mukoza biyopsilerinde ve lamina propria MNH'de yüksek bulunmaktadır (151, 152). Rubin ve arkadaşlarının çalışmasında İBH'da TNF- $\alpha$  ve IL-2 düzeylerinin düştüğü IL-6'nın arttığı saptanmıştır (152).

Küçük ve ark. deneysel kolitte oluşan bakteriyel translokasyona karşı metranter tedavisini deneysel bir TNBS-E kolitinde incelemiştir. TNF- $\alpha$  seviyelerinin inflamasyonunun artmasına paralel şekilde yükseldiğini saptamışlardır. Metranter tedavisinin serum TNF- $\alpha$  düzeylerini ve bakteriyel translokasyonu azalttığını bildirmişlerdir. Ayrıca deneysel kolit üzerine rantes antagonistinin tedavi edici etkisinin kemokin reseptörlerine karşı olan antagonistlerin potansiyel olarak İBH tedavisinde ufuk açabileceğini ifade etmişlerdir (67).

Jones ve ark. İBH olan kişilerde bakılan kolonik biyopsi örneklerinde IL-6 kolit grubuna göre belirgin olarak yüksek bulmuşlardır (153). Yine benzer bir çalışmada IL-6 mRNA'nın İBH'li hastaların mukozada homojenizatlarında arttığı görülmüştür (154). Bizim çalışmamızda IL-6 düzeyleri sıçan serumlarında ölçülmüş olup kolit oluşturulan sıçanlarda belirgin şekilde artmış ve anti GM-CSF uygulanan sıçanlarda düzeyler göreceli olarak anlamlı şekilde düşmüştür.

Son yıllarda T hücrelerinin deneysel kolit oluşumundaki inflamasyonun immünoopatogenezinde anahtar bir rol oynadığı görülmüştür. CD4+ hücrelerinin intestinal mukozaya inflamatuvar bölgeler oluşturacak şekilde göçü söz konusudur. Daha önceki bazı çalışmalarda İBH olan veya TNBS-E kolitli sıçanlarda anti CD4 antikor tedavisinin fayda sağladığı görülmüştür. Artmış CD4 nötrofil ve makrofaj sayısı ile birlikte MPO aktivitesi de paralellik gösterir (96). Bu hücrelerin fonksiyon göstergesi

olarak da bilinen myeloperoksidaz düzeyleri birçok çalışmada bir parametre olarak ölçülmüştür (155).

Masukawa ve arkadaşları kolit modeli oluşturdukları sıçanlarda deneyin 5. gününde kolit gruplarına göre tedavi uygulanan gruplarda MPO aktivitelerinin anlamlı olarak gerilediğini izlemişlerdir (156). Bu gerilime bizim çalışmamızda da kaydedilmiş olup tedavi verilmiş grupta kolit grubuna göre belirgin düzeyde azalma saptanmıştır. İba Y. ve arkadaşları bir çalışmalarında dextran sülfat ile oluşturulmuş deneysel kolit modelinde saptanan MPO aktivitesinin 11 gün boyunca yüksek kaldığını bildirmişlerdir (157). Bu veriler ışığında kolit çalışmalarındaki MPO düzeyinin ölçümünün 5 ile 7. günler arasında yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Domek ve ark. yaptıkları çalışmada deneysel kolit modelinde IBH patogenezini araştırmışlar ve nötrofil infiltrasyon ve aktivasyonunun önemli rol oynadığını bunun da dokudaki myeloperoksidaz düzeyi ile belirlendiğini öne sürmüşlerdir (158).

Karmeli F. ve arkadaşları tarafından yapılan sıçanlardaki kolit modelinde kullanılan COX-2 inhibitörlerinin etkileri karşılaştırılmış ve tedaviyle myeloperoksidaz aktivitesinin kolit deneklerine göre %61 oranında azaldığını belirtmişlerdir (149).

Bu çalışmada ise, ortaya çıkan mukozal hasar ve inflamasyon sürecinde, anti GM-CSF'nin antiinflamatuvar sisteme katkıda bulunup, myeloperoksidaz düzeylerini düşürdüğü görülmüştür.

## 6. SONUÇLAR

Deneysel olarak TNBS-E ile oluşturulan kolit modelinde araştırılan anti GM-CSF'nin etkileri incelenmiş ve aşağıdaki sonuçlar ortaya konmuştur.

1. TNBS-E ile deneysel olarak anlamlı şekilde kolit oluşumu sağlanmıştır.
2. Anti GM-CSF verilen tedavi grubunda makroskopik skorlar ve histopatolojik görünüm açısından belirgin bir iyileşme saptanmıştır.
3. Kolit grubunda anlamlı düzeyde yükselmiş olan dokuda miyeloperoksidaz aktivitesi tedavi grubunda belirgin şekilde azalmıştır.
4. Kolit grubunda artan IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri de tedavi grubunda anlamlı düzeyde azalmıştır.

Sonuçlar ışığında anti GM-CSF daha ileri deneysel ve klinik çalışmalar ile desteklenerek İBH tedavisinde alternatif bir yaklaşım olabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Sharon P, Stenson WF. Enhanced synthesis of leukotriene B4 by colonic mucosal inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984; 86; 453–60.
2. Sharon P, Stenson WF. Metabolism of arachidonic acid in acetic acid induced colitis in rats. Similarity to human inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1985; 88; 55–63.
3. Rampton DS. Functional aspects of eicosonoids in inflamatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1989; 1; 145–49.
4. Sagawa K, Mochizuki M, Sugita S, et al. Suppression by IL–10 and IL–4 of cytokine production induced by two-way autologous mixed lymphocyte reaction. *Cytokine* 1996; 8 : 501–6.
5. Neurath MF, Becker C and Barbulescu K Role of NF-kappaB in immune and inflammatory responses in the gut. *Gut* 1998; 43 : 856–60.
6. Antonioli DA, Madara JL. Functional Anatomy of the Gastrointestinal Tract In: *Pathology of the Gastrointestinal Tract*. W.B. Saunders Co. Philadelphia, 1992. pp 211–356.
7. Deschryver–Kecskemeti, K., Eliakim, R., Green, K., and Alpers, D.H. A Novel Intracellular Pathway for Rat Intestinal Digestive Enzymes (Alkaline Phosphatase and Sucrase) via a Lamellar Particle. *Lab Invest* 1991; 65 : 365–73.
8. Williams PL, Warwick R, Gray's Anatomy (36<sup>th</sup> ed). Churchill Livingstone, Edinburgh 1980; pp 874–936.
9. Guyton AC. *Textbook of Medican Physiology (Tıbbi Fizyoloji)*. Çeviren: Çavuşoğlu HA, Cilt 2, 8. Baskı, Nobel Yayınevi, İstanbul, Sayfa 981–1108, 1998.



10. Bullard KM, Rothenberg DA. Colon, rectum, and anus. In: Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE (eds), Schwartz's Principles of Surgery (8th ed). McGraw Hill Companies, New York 2005, pp 1055–117.
11. Keighley MRB, Ulcerative Colitis and Colorectal Cancer. In: Keighley MRB, Williams NS (eds), Surgery of the Anus, Rectum and Colon (2nd ed) W.B. Saunders Company, London 1999, pp 623–42.
12. Çalışkan C. Sıçanlarda oluşturulan Deneysel Kolit Modelinde N–Acetylcysteinin Etkileri. Tıpta Uzmanlık Tezi. İzmir, 2003.
13. Retsky JE, Kraft SC. The extraintestinal manifestations of in Inflammatory Bowel Disease. In: Shorter EG (ed), Inflammatory Bowel Disease. Williams and Wilkins, Baltimore 1995, pp 474–91.
14. Veys EM, Mielants H, de Vos M, Cuvelier C. Spondylarthropaties : from gut to target organs. Clin Rheumatol 1996; 10 : 123–46.
15. Elson CO, McCabe RP. The immunology of inflammatory bowel disease. In Inflammatory Bowel Disease. Williams and Wilkins, Baltimore, 1995; pp 203–51.
16. Sartor RB. Microbial factors in the pathogenesis of Crohn's disease, ulcerative colitis and experimental intestinal inflammation. In: JB Kirsner (ed), Inflammatory bowel disease. Williams and Wilkins, Baltimore 1999; pp 153–78.
17. Ekobom A, Wakefield AJ, Zack M, Adami HO Perinatal measles infection and subsequent Crohn diseases. Lancet 1994; 344 : 508–10.
18. Ekobom A, Daszak P, Kraaz W, Wakefield AJ. Crohn's disease after in utero measles virus exposure. Lancet 1996 348 : 515–7.
19. MacDermott RP. Alterations of the mucosal immune system in IBD. J Gastroenterol 1996; 31 : 907–16.
20. Kuhn R, Lohler J, Rennick D, Rajewsky K, Muller W Interleukin 10 deficient mice develop chronic enterocolitis. Cell 1993; 75 : 263–74.

21. 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* 1996; 26, 934-8.
22. Asik M, Bayraktar Y. İnflamatuvar barsak hastalığında patogenez ve tedavide yenilikler. *Güncel gastroenteroloji* 1998; 2 : 156-62.
23. Lee KS, Medline A, Shockey S. Indeterminate colitis in the spectrum of inflammatory bowel disease. *Arch Pathol Lab Med* 1979; 103 : 173-6.
24. Sartor RB. Cytokines in intestinal inflammation: pathophysiologic and clinical considerations. *Gastroenterology* 1994; 106 : 533-9.
25. Elson CO, Sartor RB, Tennyson G, Riddel R. Experimental models of IBD. *Gastroenterology* 1995; 109 : 1344-67.
26. Autschbach F, Schürmann G, Qiao L, Merz H, Wallich R, Meuer SC. Cytokines messenger-RNA expression and proliferation status of intestinal mononuclear cells in noninflamed gut and Crohn's disease. *Virchows Arch* 1995; 426 : 51-60.
27. Murata Y, Ishiguro Y, Itou J. The role of proinflammatory and immunoregulatory cytokines in the pathogenesis of ulcerative colitis. *Gastroenterol* 1995; 30 : 56-60.
28. Casini-Raggi V, Kam L, Chong YIT, Fiocchi C, Pizarro TT, Cominelli F. Mucosal imbalance of IL-1 and IL-1 receptor antagonist in inflammatory bowel disease: a novel mechanism of chronic intestinal inflammation. *Immunol* 1995; 154 : 2434-40.
29. Andus T, Daig R, Lock G et al. Balance between pro and anti-inflammatory cytokines in the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases (IBD). *Gastroenterology* 1995; 108 : 770-4.
30. Andus T, Vogl D, Aschenbrenner E, Kollinger M, Scholmerich J, Gross V. IL-1ra genotype 2 is associated with reduced IL-1ra in colonic mucosa. *Gastroenterology* 1996; 110 : 855-7.

31. Tateishi H, Mitsuyama K, Toyonaga A, Tomoyose M, Tanikawa K. Role of cytokines in experimental colitis: relation to intestinal permeability. *Digestion* 1997; 58 : 271–81.
32. Van Deventer SJ. Cytokines and mucosal inflammatory response in Crohn's disease. *Eur J Surg* 1998; 164 : 897–901.
33. Wallace JL, Whittle BJ, Bought-Smith NK. Prostaglandin protection of rat colonic mucosa from damage induced by ethanol. *Dig Dis Sci* 1985; 30 : 866–76.
34. Psaila JV, Myers B, Jones IR, Rhodes J. Effect of prostaglandin PGE-2 on alcohol-induced ulceration in the rat colon. *Digestion* 1986; 35 : 224–8.
35. Marotta F, Chui DH, Safran P, Rezakovic I, Zhong GG, Ideo G. Shark fin enriched diet prevents mucosal lipid abnormalities in experimental acute colitis. *Digestion* 1995; 56 : 46–51.
36. Stewart THM, Hetenyi C, Rowsell H, Orizaga M. Ulcerative enterocolitis in dog induced by drugs. *J Pathol* 1980; 131 : 363–78.
37. Campos FG, Waitzberg DL, Logulo AF et al. Padronização técnica e histológica de colite experimental com ácido trinitrobenzenosulfônico (TNBS). *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1997; 52 : 180–6.
38. Morris GP, Beck PL, Herridge MS, Depew WT, Szewczuk MR, Wallace JL. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterol* 1989; 96 : 795–803.
39. Inui K, Fukuta Y, Kameda H, Kokuba Y, Sato M. The nutrition effect of a linolenic acid-rich emulsion with total parenteral nutrition in a rat model with inflammatory bowel disease. *Ann Nutr Metab* 1996; 40 : 227–33.
40. Murthy SN, Fondacaro JD, Murthy NS, Bolkenius F, Cooper HS. Effects of MDL 73404 in experimental murine colitis. *Gastroenterology* 1995; 104 : 752–8.
41. Albert LM, Ferranti TJ, Erickson JE, Donnelly LH, Schaub RG, Keith JC. Dose response and schedule studies of recombinant human interleukin-11 in acetic acid induced colonic injury in rats. *Gastroenterology* 1995; 108 : 768–71.

42. Mahida YR, Kurlac L, Gallagher A, Hawkey CJ. High circulating concentrations of interleukin-6 in active Crohn's disease but not ulcerative colitis *Gut*. 1991; 32 : 1531-4.
43. Gross V, Andus T, Caesar I, Roth M, Schölmerich J. Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1992; 102 : 514-9.
44. Gabay C, Kushner L. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340 : 448-54.
45. De Benedetti F, Alonzi T, Moretta A et al. Interleukin 6 Causes Growth Impairment in Transgenic Mice through a Decrease in Insulin-like Growth Factor-I. A Model for Stunted Growth in Children with Chronic Inflammation *J Clin Invest* 1997; 99 : 643-50.
46. Bowcock AM, Kidd JR, Lathrop GM et al. The human "interferon-beta 2/hepatocyte stimulating factor / interleukin-6" gene: DNA polymorphism studies and localization to chromosome 7p21. *Genomics* 1988; 3 : 8-16.
47. Castell JV, Geiger T, Gross V et al. Plasma clearance, organ distribution and target cells of interleukin-6 / hepatocyte-stimulating factor in the rat. *Eur J Biochem* 1988; 177 : 357-61.
48. Schultz M., Tonkonogy S. L, Sellon R. K et al. IL-2 deficient mice raised under germfree conditions develop delayed mild focal intestinal inflammation. *Am. J. Physiol* 276 : 1461-72.
49. Matsuda K, Watanabe T, Abo Y et al. Severe complications of ulcerative colitis after high-dose prednisolone and azathioprine treatment. *J Gastroenterology* 1999; 34 : 390-4.
50. Copeland BH, Aramide OO, Wehbe SA, Fitzgerald SM, Krishnaswamy G. Eosinophilia in a patient with cyclical vomiting: a case report. *Clinical and Molecular Allergy* 2004; 2 : 7-10.

51. Horton J. W, Walker P. F. Oxygen radicals, lipid peroxidation, and permeability changes after intestinal ischemia and reperfusion, *J Appl Physiol* 1993; 74 : 1515–20.
52. Seven A, Candan G. Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu. *Klinik Gelişim* 1995; 8 : 3906–11.
53. Lee A, Whyte MK, Haslett C. Inhibition of apoptosis and prolongation of neutrophil functional longevity by inflammatory mediators. *J Leukoc Biol* 1993; 54 : 283–8.
54. Mitsunori N, Nobuo H, Zhang L, Takayoshi T. Increased secretion of Granulocyte–Macrophage Colony–Stimulating factor in mucosal lesions of inflammatory bowel disease. *Digestion* 2001; 63 : 32–6.
55. Svenson M, Hansen B, Ross C, Diamant M, Rieneck K, Nielsen H. Antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is a dominant anti-cytokine activity in human IgG preparations. *Blood* 1998; 91 : 2054–61.
56. Ihle JN. *Advances in viral oncology*. Raven Press, New York (NY) 1994; pp 95–137.
57. Gough NM, Nicola A. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Immunol Ser* 1990; 49 : 111–53.
58. Grabstein KH, Urdal DL, Tushinski J, et al. Induction of macrophage tumoricidal activity by granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Science* 1986; 232 : 506–7.
59. Mels A K, Stadius Muller M G, van Leeuwen P A, et al. Immune-stimulating effects of low-dose perioperative recombinant granulocyte–macrophage colony–stimulating factor in patients operated on for primary colorectal carcinoma. *Br J Surg* 2001; 88 : 539–44.
60. Van Grieken NC, Meijer GA, zur Hausen A, Meuwissen SG, Baak JP, Kuipers EJ. Increased apoptosis in gastric mucosa adjacent to intestinal metaplasia. *J Clin Pathol* 2003; 56 : 358–62.

61. Li YH, Wang C, Meng K, Chen LB, Zhou XJ. Influence of survivin and caspase-3 on cell apoptosis and prognosis in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10 : 1984–8.
62. Bedirli A, Soyuer I, Muhtaroglu S, Güler I, Role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on apoptosis induced by ischemia–reperfusion in the intestinal epithelium. *Eur Surg Res* 2003; 35 : 357–62.
63. Chiu C. J, McArdle A. H, Brown R, Scott H. J, Gurd F. N. Intestinal mucosal lesion in low–flow states, *Arch Surg* 1970; 101 : 478–83.
64. Yufang Sh et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM–CSF) and T–cell responses: what we do and don't know. *Cell Research* 2006; 16 : 126–33.
65. Carlson M, Raab Y, Seveus L, Xu S, Hallgren R and Venge P Human neutrophil lipocalin is a unique marker of neutrophil inflammation in ulcerative colitis and proctitis. *Gut* 2002; 50 : 501–6.
66. Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, Vos M. Spondyloarthralhy is underestimated in inflammatory bowel disease. *Rheumatol* 2000; 27 : 2860–5.
67. Küçük C, Sözüer E, Gürsoy Ş. Treatment with Metranter reduces translocation in experimental colitis. *Am J Surg* 2006; 191 : 77–83.
68. Fukaura H, Kent S.C, Pietruszewicz M.J, Khoury S.J, Weiner H.L, and Hafler D.A. Induction of circulating myelin basic protein and proteolipid protein-specific transforming growth factor– $\beta$ –secreting Th3 T cells by oral administration of myelin in multiple sclerosis patients. *J Clin Invest* 1996; 98 : 70–7.
69. Kitani A, Fuss IJ, Nakamura K, Schwartz OW, Usui T, Strober W. *J Exp Med* 2000; 192 : 41–52.
70. Ozawa H, Aiba S, Nakagawa O, Tagami H. Interferon-gamma and interleukin–10 inhibit antigen presentation by Langerhans cells for T helper type 1 cells by suppressing their CD80 (B7–1) expression. *Eur J Immunol* 1996; 26 : 648–52.

71. Jansen JH, Wientjens GJ, Fibbe WE, Willemze R, Kluin-Nelemans HC. Inhibition of human macrophage colony formation by interleukin 4. *J Exp Med* 1989; 170 : 577–82.
72. Metcalf D, Nicola NA, Mifsud S, Di Rago L. Receptor clearance obscures the magnitude of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor responses in mice to endotoxin or local infections. *Blood* 1999; 93 : 1579–85.
73. Drexler HG, Meyer C, Quentmeier H. Effects of FLT3 ligand on proliferation and survival of myeloid leukemia cells. *Leuk Lymphoma* 1999; 33 : 83–91.
74. Shannon MF, Himes SR, Coles LS. GM-CSF and IL-2 share common control mechanisms in response to costimulatory signals in T cells. *J Leukoc Biol* 1995; 57 : 767–73.
75. Oster W, Mertelsmann R, Herrmann F. Role of colony-stimulating factors in the biology of acute myelogenous leukemia. *Int J Cell Cloning* 1989; 7 : 13–29.
76. Bailer RT, Lazo A, Bautista CL, et al. Comparison of constitutive cytokine release in high and low histologic grade AIDS-related Kaposi's sarcoma cell strains and in sera from HIV+/KS+ and HIV+/KS–patients. *J Interferon Cytokine Res* 1995; 15 : 473–83.
77. Cook A D, Braine E L, Campbell I K, et al. Blockade of collagen-induced arthritis post-onset by antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF): requirement for GM-CSF in the effector phase of disease, *Arthritis Res Ther* 2001; 3 : 293–98.
78. Sweeney J F, Nguyen P K, Omann G, Hinshaw D B. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor rescues human polymorphonuclear leukocytes from ultraviolet irradiation-accelerated apoptosis, *J Surg Res* 1999; 81 : 108–12.
79. Hellmich B, Csernok E, Schatz H, Gross W L, Schnabel A. Autoantibodies against granulocyte colony-stimulating factor in Felty's Syndrome and neutropenic systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheum* 2002; 46 : 2384–91.

80. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Cytokine signaling regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med* 2000; 28 : 3–12.
81. Thijs LG, Hack CE. Time course of cytokine levels in sepsis. *Intensive Care Med* 1995; 21 : 56–63.
82. Alkharfy KM, Kellum JA, Matzke GR. Unintended immunomodulation: part II. Effects of pharmacological agents on cytokine activity. *Shock* 2000; 13 : 346–60.
83. Cohen S, Cohen MC. Cytokine function: a study in biologic diversity. *Am J Clin Pathol* 1996; 105 : 589–98.
84. Casey LC. Immunologic response to infection and its role in septic shock. *Crit Care Clin* 2000; 16 : 193–213.
85. Munoz C, Misset B, Fitting C et al. Dissociation between plasma and monocyte-associated cytokines during sepsis. *Eur J Immunol* 1991; 21 : 2177–84.
86. Oppenheim JJ, Taub DD. Chemokines, inflammation and the immune system. *The Immunol* 1994; 1 : 229–46.
87. Meisner M. Biomarkers of sepsis : clinically useful? *Curr Opin Crit Care* 2005; 11 : 473–80.
88. Torpy DJ, Bornstein SR, Chrousos GP. Leptin and interleukin-6 in sepsis. *Horm Metab Receptor* 1998; 30 : 726–9.
89. Grobmyer SR, Barie PS, Nathan CF, et al. Secretory leukocyte protease inhibitor, an inhibitor of neutrophil activation, is elevated in serum sepsis and experimental endotoxemia. *Crit Care Med* 2000; 28 : 1276–82.
90. Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79 : 1605–8.
91. Blackwell TS, Chirstman JW. Sepsis and cytokines: current status. *Br J Anaesth* 1996; 77 : 110–7.
92. Molloy RG, Mannick JA, Rodrick ML. Cytokines, sepsis and immunomodulation. *Br J Surg* 1993; 80 : 289–97.



93. Murch SH, Lamkin VA, Savage MO, et al. Serum concentrations of released tumor necrosis factor-alpha in childhood chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1991; 32 : 913–17.
94. Parker SJ, Watkins PE. Experimental models of gram-negative sepsis. *Br J Surg* 2001; 88 : 22–30.
95. Beutler B, Cerami A. Cachectin : more than a tumor necrosis faktor. *N Engl J Med* 1987; 316 : 379–85.
96. Giroir BP. Mediators of septic shock: New approaches for interrupting the endogenous inflammatory cascade. *Crit Care Med* 1993; 21 : 780–6.
97. Krawisz JE, Sharon P, Stenson WF. Quantitive assay for acute intestinal inflammation based on myeloperoxidase activity. Assesment of inflammation in rat and hamster models. *Gastroenterology* 1984; 87 : 1344–50.
98. Buell MGand, Berin MC Neutrophil-independence of the initiation of colonic injury. *Dig Dig Sci* 1994; 39 : 2575–88.
99. Nauseef WM. Insights into myeloperoxidase biosynthesis from its inherited deficiency. *Mol Med.* 1998; 76 : 661–8.
100. Pfeiffer S, Leopold E, Schmidt K, Brunner F and Mayer B Inhibition of nitric oxide synthesis by NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME): requirement for bioactivation to the free acid, NG-nitro-L-arginine. *Br J Pharmacol* 1996; 118 : 1433–40.
101. Strober W. Animal models of inflammatory bowel disease—an overview. *Dig Dis Sci.* 1985; 30 : 3–10.
102. Yano Y, Yao H, Aoyagi K et al. Photochemically induced colonic ischaemic lesions: a new model of ischaemic colitis in rats *Gut* 1997; 41 : 354–7.
103. Pedro L. Bertevello, Angela Flavia Logullo, Sueii Nonogaki et al, Immunohistochemical Assessment of Mucosal Cytokine Profile in Acetic Acid Experimental Colitis. *Clinics* 2005; 60 : 277–86.

104. Yamamoto M, Yoshizaki K, Kishimoto T, and Ito H. IL-6 Is Required for the Development of Th1 Cell-Mediated Murine Colitis. *J Immunol* 2000, 164 : 4878–82.
105. Ekblom A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative proctitis in central Sweden 1965–1983. A population-based epidemiological study. *Dig Dis Sci* 1991; 36 : 97–102
106. Calkins BM, Mendelhoff AI. The epidemiology of idiopathic inflammatory bowel disease. In: Kirsner JB, Shorter RG (eds), *Inflammatory Bowel Disease*. Williams and Wilkins, Baltimore 1995, pp 31–68.
107. Pepercorn MA. *Contemporary Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis and Proctitis* (2nd ed), Handbooks in Health Care Co, Pennsylvania, 2001; pp 5–17.
108. Yang H, Shohat T, Rotter JI: The genetics of inflammatory bowel disease. In: MacDermott RP, Stenson WF, eds. *Inflammatory Bowel Disease*. New York, Elsevier, 1992, pp 17–51.
109. Monsen U, Brostrom O, Nordenvall B, et al: Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22 : 214–8.
110. Fabia R, Willen R, Ar'Rajab A, Andersson R, Ahren B, Bengmark S – Acetic acid-induced colitis in the rat. A reproducible experimental model for acute ulcerative colitis. *Eur Surg Res* 1992; 24 : 211–25.
111. Sartor RB : Pathogenesis and immune mechanisms. Of chronic inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 : 105–15.
112. Wallace JL, Naughton WK, Morris GP, et al. Inhibition of leukotriene synthesis markedly accelerates healing in a rat model of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 96 : 29–36.
113. Olson CO, Sartor RB, Tennyson GS, et al. Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995; 109 : 1344–67.
114. Swapna M, Anindita U, Sudipan K et al. The major polyphenol of black tea, ameliorates mucosal injury in trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Eur J Pharmacol* 2003; 407 : 103–12.

115. Daisuke K, Fumio T, Kazuaki K et al. Impaired Antioxidant Defense System of Colonic Tissue and Cancer Development in Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice. *J Surg Res* 2002; 102 : 144–9.
116. Paiva LAF, Gurgel LA, Silva RM et al. Anti-inflammatory effect of kaurenoic acid, a diterpene from *Copaifera langsdorffii* on acetic acid-induced colitis in rats, *Vascular Pharmacology* 2003; 85 : 1–5.
117. Mahgoub Afaf A. Thymoquinone protects against experimental colitis in rats. *Toxicology letters* 2003; 145 : 133–44.
118. Fukunaga T, Tsujikawa T, Sasaki M, Fujiyama Y, Bamba T, Fujimiya M. A novel diamino-pyridine derivate (IS-741) attenuates rat ileitis induced by trinitrobenzene sulfonic acid. *J Gastroenterology* 2003; 38 : 451–9.
119. Eliakim R, Karmeli F, Cohen P, Heyman SN, Rachmilewitz D. Dual effect of chronic nicotine administration: augmentation of jejunitis and amelioration of colitis induced by iodoacetamide in rats. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16 : 14–21.
120. Allgayer H, Descryver K, Stenson WF. Treatment with 16 dimethyl prostaglandin E2 before and after induction of colitis with trinitrobenzene sulfonic acid in rats decreases inflammation. *Gastroenterology* 1989; 96 : 1290–300.
121. Lashner BA, Kane SV, Hanauer SB. Lack of association between oral contraceptive use and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1990; 99 : 1032–6.
122. Tsutsumi A, Ebisuka T, Murata H, Takemura H, Sumida T. An HLA-B27 positive patient diagnosed with ulcerative colitis 15 years after onset of arthropathy. *Mod Rheumatology* 2002; 12 : 349–53.
123. Kim WH, Cho YS, Yoo HM, Park IS, Park EC, Lim JG. Quality of life in Korean patients with inflammatory bowel disease : ulcerative colitis, Crohn's disease and intestinal Behçet's disease. *Int J Colorectal Dis* 1999; 14 : 52–7.
124. Hanauer SB, Kirsner JB, Barrett WG: The treatment of left-sided colitis with üxocortol pivalate. *Gastroenterology* 1986; 90 : 1449–52.

125. Friedman G: Treatment of refractory proctosigmoiditis and left-sided colitis with a rectally instilled nonglucocorticoid, nonmineralocorticoid steroid. *Gastroenterology* 1985; 88 : 1388–91.
126. Kumana CR, Seaton T, Meghji M et al. Beclomethasone dipropionate enemas for treating inflammatory bowel disease without producing Cushing's syndrome or hypothalamic pituitary adrenal suppression. *Lancet* 1982; 1 : 579–83.
127. Danielsson A, Hellers G, Lyrenas E et al. A controlled randomized trial of budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22 : 987–92.
128. Hanauer SB, Robinson M, Pruitt R et al. Budesonide enema for the treatment of active distal ulcerative colitis and proctitis. *Gastroenterology* 1998; 125 : 525–32.
129. Lofberg R, Danielson A, Suhr C et al. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 11 : 1713–8.
130. Ryder SD, Walker RJ, Jones H et al. Rectal bismuth subsalicylate as therapy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4 : 333–8.
131. Pullan RD, Ganesh S, Mani V et al. Comparison of bismuth citrate and 5-aminosalicylic acid enemas in distal ulcerative colitis: a controlled trial. *Gut* 1993; 34 : 676–9.
132. Bjorek S, Dahlstrom AA, Ahlman H. Topical treatment with lidocaine in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100 : 198–204.
133. Saibil FG. Lidocaine enemas for intractable distal ulcerative colitis: efficacy and safety. *Gastroenterology* 1998; 114 : 4395–9.
134. Green JT, Thomas GA, Rhodes J et al. Nicotine enemas for active ulcerative colitis—a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 : 859–63.
135. Rembachen BJ, Snelling AM, Hawkey PM et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomized trial. *Lancet* 1999; 354 : 635–9.

136. Knis W, Schutz E, Fri P et al. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 : 853–8.
137. Gaffney PR, Doyle CT, Hogan J et al. A paradoxical response to heparin in 10 patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993; 104 : 703–6.
138. Evans RC, Rhodes JM. Treatment of corticosteroid-resistant ulcerative colitis with heparin: a report of 9 cases. *Gastroenterology* 1997; 202 : 968–72.
139. Tünmen U, Farkkila M, Hakala K et al. Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin. A prospective double-blind placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1998; 115 : 1072–8.
140. Bousvaros A, Kirschner B, Werlin S et al. Oral tacrolimus treatment of severe colitis in children. *Gastroenterology* 1997; 112 : 941–5.
141. Carlson M, Raab Y, Peterson C et al. Increased intraluminal release of eosinophil granule proteins EPO, ECP, EPX and cytokines in ulcerative colitis and proctitis. *Gut* 2002; 50 : 501–6.
142. Bergenholt S, Claesson MH. Splenic T helper cell type 1 cytokine profile and extramedullary haematopoiesis in severe combined immunodeficient mice with inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1998; 111 : 166–72.
143. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998; 115 : 182–205.
144. Present D, Rutgeerts P, Targan S et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340 : 1398–405.
145. Stack WA, Mann SD, Roy AJ et al. Randomised controlled trial of CDP 571 antibody to tumour necrosis factor-alpha in Crohn's disease. *Lancet* 1997; 349 : 521–4.
146. Chey W, Hossaine A, Ryan C et al. Infliximab is an effective therapeutic agent for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 : 2530–4.

147. Dubigeon BC, Collin 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* 2001; 103–10.
148. Neilly PJ, Gardiner KR, Kirk SJ, Jennings G, Anderson NH, Elia M & Rowlands BJ. Endotoxaemia and cytokine production in experimental colitis. *Br J Surg* 1995; 82 : 1479–82.
149. Karmeli F, Cohen P, Rachmilewitz D. Cyclo–oxygenase–2 inhibitors ameliorate the severity of experimental colitis in rats. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12 : 223–31.
150. Bauditz J, Haemling J, Ortner M et al. Treatment with tumor necrosis factor inhibitor oxpentifylline does not improve steroid dependent chronic active Crohn's disease in a pilot study. *Gut* 1997; 40 : 470–4.
151. Holtkamp W, Stollberg T, Reis HE. Serum interleukin–6 is related to disease activity but not disease specificity in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20 : 123–6.
152. Rubin LA, Jay G, Nelson DL. The released interleukin 2 receptor binds interleukin 2 efficiently. *J Immunol*, 1986; 137 : 3841–44.
153. Jones SC, Trejdosiewicz LK, Banks RE, Howdle PD et al. Expression of interleukin–6 by intestinal enterocytes. *J Clin Pathol* 1993; 46 : 1097–100.
154. Isaacs KL, Sartor RB, Haskill S. Cytokine Messenger RNA profiles in inflammatory bowel disease mucosa detected by polymerase chain reaction amplification. *Gastroenterology* 1992; 103 : 1587–95.
155. Pfeiffer CJ, Qui BS. Recombinant human interleukin–11 decreases trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats. *Gastroenterology* 1995; 108 : 88–93.
156. Masukawa T, Iba Y, Sugimoto Y, Kamei K. Possible role of mucosal mast cells in the recovery process of colitis induced by dextran sulfate sodium in rats. *Int. Immunopharmacology* 2003; 3 : 485–91.

- 157.** Iba Y, Sugitomo Y, Kaemei C. Participation of mast cells in colitis inflammation induced by dextrane sulfate sodium. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002; 24 : 15–18.
- 158.** Domek MJ, Iwata F, Blackma EI. Anti–Neutrophil Serum Attenuates Dextran Sulfate Sodium–Induced Colonic Damage in Rat. *Scand J.Gastroenterology* 1995; 30 : 1089–94.

**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Arş. Gör. Dr. Namık YILMAZ'a ait, **DeneySEL KOLİT Modelinde Anti GM – CSF'nin Etkileri** adlı çalışma, jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Tarih :**

İmza

Başkan : Prof. Dr. Yücel ARITAŞ



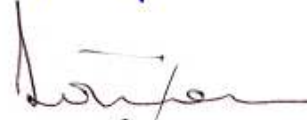
Üye : Prof. Dr. Tahir PATIROĞLU



Üye : Prof. Dr. Zeki YILMAZ



Üye : Prof. Dr. Erdoğan SÖZÜER



Üye : Doç. Dr. Can KÜÇÜK

