

İnflamatuar barsak hastalıklarının immünolojisi

Dr. Aşkın SEFEROĞLU, Prof. Dr. Kadir BAHAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Ilk defa 1988 yılında inflamatuar barsak hastalıklarının patogenezi ile ilgili hipotetik model oluşturulmuş ve bu model üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Mukozal immünoloji, genetik, çevresel faktörler, bakteriyel ürünler, inflamasyonda rolü olduğu düşünülen mediatörler üzerinde birçok çalışma ortaya konmuştur (1).

Mukozal bütünlüğün sağlanmasıında intestinal konak savunma mekanizmalarının önemi büyektür. Normal şartlarda intestinal immun sistem, spesifik olarak zararlı toksin, antijen ve infeksiyöz ajanları tanıma ve nötralize etme yeteneğine sahiptir (2). İnflamatuar barsak hastalıklarının patogenezinde immün mekanizmaların önemli rolü vardır. İnfiamasyonlu mukozada artmış nötrofil, plazma hücresi, mast hücresi, mononükleer hücre ve lenfosit infiltrasyonu söz konusudur (2). Antijenler, makrofaj ve monositler tarafından intraselüler uptake'e uğradıktan sonra peptidlere yıkılarak, endozomal/ lizozomal kompartmanda HLA Class II molekülleriley birleşir ve hücre yüzeyine transfer edilir. Helper T hücreler, antijen ile aktive olmuş makrofajlardan serbestleşen interlökin-1 (IL-1) ile uyarılır. T hücrelerinde artmış interlökin-2 (IL-2) sentezi, T helper hücreleri stimüle ederek klonal çoğalmaya neden olur. İnfiamasyonda T supresör aktivitesi kaybolduğu için, fazla miktarda aktive olmuş effektör hücreler uzamış ve şiddetli hasara yol

açar (3). Deneysel hayvan modellerinde görülmüştür ki; enterit ve kolit gelişiminde T hücre aracılı immün mekanizmanın rolü büyüktür. Mukozal antijenlere karşı aşırı bir hücresel immün yanıt oluşmaktadır. Crohn hastalığında TH1 cevabı artarken ülseratif kolitisde TH2 cevabı artmıştır. İnflamatuar barsak hastalığında antijen maruziyeti sırasında epitel hücreleri CD4 helper hücreleri aktive ederken CD8 supressör hücrelerin aktive olmadığı görülmüş. Supressör aktivitedeki inhibisyon membran proteini olan GP180'in ekspresyonunda azalmaya bulunmaktadır. T hücre aktivasyonu sonucu lenfosit proliferasyonunda ve sitokin sentezinde artışa yol açar (1). Hastalığın kronik faza geçtiğinin en önemli göstergelerinden birisi, IL-1 ve IL-1 reseptör antagonistinin konsantrasyonudur (3). İnfiamasyonda gamma interferon (IFN- δ) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi sitokinlerin serbestleşmesiyle epitelyal hücreler, endotelyal hücreler, makrofajlar ve B hücre yüzeyinde HLA Class II ekspresyonu artar (4). İnflamatuar barsak hastalıklarında doku hasarına yol açan immün yanıtın, ekzojen mikroorganizmalara karşı konak cevabından kaynaklandığı düşünülmektedir (5). Ülseratif kolitis ve Crohn hastalığı, kronik tekrarlayıcı inflamatuar barsak hastalığının majör iki formudur. Yaş, coğrafya, ırk, etnik ve sosyal sınıflar açısından dağılımları benzerdir (5). Monozygot ikiz-

Tablo 1. Ülseratif kolit ile Crohn hastalığı arasındaki immünolojik farklılıklar

	Ülseratif kolitis	Crohn hastalığı
Otoimmün hastalıklarla birliktelik	+	-
Otoantikorlarla birliktelik	çok	az
Ig ve kompleman depolanması	+	-
Granülom	-	+
Mukozal Ig subgrubu	IgG1	IgG2
Mukozal IL-2 mRNA ekspresyonu	Normal	Artmış
İntestinal IL-2R ekspresyonu (CD25)	Makrofaj	T hücreler

lerde yapılan çalışmalarda, mukozal IgG1 ve IgG2 sentezinin genetik olarak kontrol edildiği ileri sürülmüştür (6). Crohn hastalığı ile ülseratif kolitis arasında immunolojik farklılıklar olduğu deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (tablo 1) (3).

Crohn hastalığında tetanus toksoidine IgG cevapsızlığı gösterilmiştir. Potansiyel antijenlere karşı normal humoral immün cevaptaki bu yetersizlik, persistan infeksiyonlara ve inflamasyona yol açar. Immünize antijenlere karşı bozulmuş antikor cevabı, inflamatuar barsak hastalıklarında humoral antikor sentez regülasyonundaki bozukluğa bağlanmaktadır (3). Çevresel faktörlerden enfeksiyöz ajanlar hedef dokuda değişikliğe neden olarak, mukozal immün sistemi aktive edebilir. Sigara, Crohn hastalığında riski artırırken ülseratif kolitisde bu etki görülmemiştir. Inflamatuar barsak hastalıklarında, stresin substans P bağlayan kolonik reseptörlerde upregülasyona yol açtığı gösterilmiştir. Substans P'nin proinflamatuar etkiye sahip olması nedeniyle, patogenezde rolü olduğu ileri sürülmektedir (tablo 2) (3,7). Deneysel hayvan modellerinde; kronik enterokolit oluşturulan transjenik farelerde HLA B27 ve (2-mikroglobulin ekspresyonu yüksek bulunmuştur (3).

Inflamatuar barsak hastalıklarında mukozal hasarda immün sistemin rolü direkt otoimmün aktivite ve non-otoimmün mukozal T hücre aktivasyonuyla açıklanmaktadır (Tablo 2) (3,7).

A. DİREKT OTOİMMÜN REAKTİVİTE

Epitelyal otoimmünite

Inflamatuar barsak hastalıklarında kontrol grubuya mukayese edildiğinde IgG, IgA, IgM sentez ve sekresyonunda artış olduğu gösterilmiştir (8). Bakterial antijenlerin kolon antijenleri ile serolojik cross aktivite göstererek, otoimmün cevabı stimüle ettiği de gösterilmiştir (7). Ülseratif kolitiste, bu antikorların varlığı ile hastalığın yaygınlığı ve şiddeti arasında korelasyon yoktur. Kolon epitel hücrelerine karşı oluşan otoantikorlar ve reaktif

lenfositler doku hasarına neden olur. Epitel hücrelerine karşı lenfosit aracılı sitotoksisite ile oluşan doku hasarı sonucu permeabilite ve bakterial kemotaktik faktörlerin etkinliği artar ve böylece inflamatuar olaylar şiddetlenir (7). İlk defa 1978'de Das ve arkadaşları, ülseratif kolitli hastaların mukozasında kolon epitel hücre antijenine karşı oluşan 40 kilodalton ağırlığında ve IgG yapısında antikor izole etmişlerdir (9). P40 olarak adlandırılan bu antikor, yapica tropomyozine benzer (7). Kolon epitelinde, deride, biliyer traktüsünde buna benzer antijenler gösterilmiş ve ekstra-intestinal tutulumda rolü olduğu ileri sürülmüştür. Ancak, epitelyal otoantikorlar ülseratif kolit için spesifik değildir ve hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermez (9). Hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığında otoantikor epitel hücrelerine karşı MHC antijen spesifik T hücre sitotoksik yanıtı gösterilmiştir. Ülseratif kolitte mukozal lezyonlara bakıldığından, patogenezde otoimmun hasarın tek

Tablo 2. İnflamatuvar barsak hastalıklarında patogenez

Genetik predispozisyon (HLADR2, HLAB27, β 2-mikroglobulin, ANCA)
Çevresel faktörler (enfeksiyöz ajanlar, sigara, stress ve nöroendokrin sistem)
İmmün sistem
Epitelyal otoimmünite
Kolonik epitelye karşı antikorlar
Lenfosit aracılı sitotoksiste
Non-epitelyal otoimmünite
Non-otoimmün T hücre aktivasyonu

başına rolü olmadığını gösteren bulgular şunlardır (3):

- 1) Kolonik epitelyal hücrelerin hedef hücre olduğunu gösteren yeterli morfolojik veriler yoktur.
- 2) Epitelyal hiperplazi söz konusudur. Oysa, otoimmün hasar esas olarak epitelyal hipoplaziye yol açar.
- 3) Epitelyal hasar ve ülserasyon ileri basamaklardır ve ancak hastalığın şiddetli formlarında görülür.

Non-epitelyal otoimmünite

Ülseratif kolitli hastalarda ve bunların sağlıklı akrabalarında ANCA(anti-nötrofil sitoplazmik antikor) prevalansı yüksek bulunmuştur. Perinükleer ANCA pozitifliğinin ülseratif kolitis ve sklerozan kolanjitisli olgularda predispozan faktör olduğu ileri sürülmüştür(10). Ülseratif kolitisli hastalarla yapılan son çalışmalarda klinik semptomların şiddeti ile serum p-ANCA arasında korelasyon olduğu saptanmış (1). Ülseratif kolitli hastalarda ANCA pozitifliği %40-79 oranında tespit edilmiştir. ANCA pozitif hastalarda HLA-DR2, ANCA negatif hastalarda ise HLA-DR4 prevalansında artış saptanmıştır (10) . Ülseratif kolitisde spesifik mukozal immün cevapta p-ANCA belirleyici rol oynar. Ülseratif kolit lezyonlarının olduğu mukozal bölgelerde p-ANCA sentezi artmıştır. p-ANCA, mukozal ve bakteriyel抗原lerle interreaksiyona girer ve T hücre aracılığıyle B hücre proliferasyonuna neden olur; spesifik immün cevabı yol açar (1).

B. NON-OTOİMMÜN MUKOZAL T HÜCRE AKTİVASYONU

Yüzey抗igenlerinin ekspresyonunun artması, mukozal T hücre aktivasyonuna ve poliklonal çoğalmaya neden olur. Aktive T hücrelerden veya makrofajlardan sentezlenen sitokinler, intestinal kript hücrelerinin büyümeye yol açar. TNF- α ve IL-1 büyümeye faktörü gibi rol oynar. Ülseratif kolitte artmış epithelial turnover, bu mekanizma ile açıklanmaktadır (11-13). Mukozal immün yanıtta intestinal epithelial hücrelerin, T hücrelerine抗igen sunumunda rolü vardır. Ülseratif kolitte ve Crohn hastalığında epithelial hücrelerin supresör T hücreleri indükleme kapasitesi kaybolmuştur. Dolayısıyle, T hücre aktivasyonu söz konusudur. Otoimmünite veya non-otoimmün T hücre aktivasyonu sonucunda, nötrofillerin ve akut inflamatuvar hücrelerin lokal olarak göçüyle mukozal inflamasyon ortaya çıkar (3).

İNTESTİNAL MUKOZAL İMMÜN SİSTEM

Özel epithelial hücreler (M hücreleri) büyük抗igenlerin, viruslerin ve bakterilerin gastrointestinal sistem epitel hücreleri ile lamina propria makrofaj ve lenfositleri arasında transportu sağlar (4). M hücreleri, farklılaşmamış immatür epithelial kök hücreleridir ve kriptlerde yerleşmiştir. M hücreleri sayıca daha az, daha kısa ve daha geniş mikrovilluslara sahiptir. Sitoplazmasındaki veziküler aracılığıyla bakteriyel duvar抗igenlerinin, virusların, bakterilerin ve diyet抗igenlerinin hücreler arası transportunu sağlar (4). Antigen, M hücresi içinde ilerleyerek lenfosit ve makrofajlarla temas eder. M hücresi, yüzeyinde Class II antigenini taşımaz ve antigen sunumunda rolü yoktur. Esas rolü, antigenin lümenden mukozaya trasnsportunu sağlamaktır. Makrofajın antigeni sunmasıyla spesifik mukozal immün cevap başlar. M hücreleri enfeksiyöz ajanlar, reovirusler, vibrio kolera ve mikobakterileri transsitoza uğratırlar. Benzer şekilde büyük moleküller, ferritin, bakteri duvar ürünleri de güçlü aktivatör olarak fonksiyon görür ve M hücrelerince transsitoza uğrarlar. Crohn hastalığı-

nin erken döneminde lezyonlar M hücrelerinin ve lenfoid folliküllerin bulunduğu bölgelerden başlar (2).

Aktive lenfositler intestinal mukozadan hareket ederek, afferent lenfatikler yolu ile mezenterik lenf bezlerine göçeder ve efferent lenfatikler aracılığıyla da torasik duktus yoluyla periferik kana geçer. Bu göç sırasında lenfositler matür T ve B hücrelerine dönüşür ve Payer plaklarında yer alan düzenleyici T hücreleri tarafından immünglobulin sentezi başlatılır(2). B lenfositleri kendi mukozal bölgelerinde IgA sekrete eden plazma hücrelerine dönüşür. Spesifik homing antijenlerle teması ile sekratuar bölgelere matür B hücreleri şeklinde ulaşır. Endotelyal venül yüzeyi üzerindeki spesifik adhezyon molekül reseptörleri ile lenfoblastlar üzerinde bulunan addressinlerin etkileşmesiyle, sekratuar bölgelere ulaşırlar. Endotelyal hücreler üzerinde bulunan adhezyon molekül ailesinden integrin aracılığıyla, lenfosit spesifik proteinler selektif olarak tanınır. Lenfoblastlar antijenik stimülasyonun olduğu bölgelere ve mukozal sekratuar bölgelere tekrar resirküle olur(2). Hücre interraksiyonu, adherans ve ekstravazasyon olayları, 85-95 kD ağırlığında lenfosit yüzey adhezyon molekülleri aracılığıyla olur. Bunların endotelyal venüller üzerinde kendi reseptörleri bulunur. Normalde mukozal lamina propria lenfosit populasyonu üzerinde bulunur. IgA sekrete eden B hücreleri, mukozal sekratuar lenfoid bölgelere göç eder ve T hücreleri ise esas olarak lenf bezlerine gider. Migrasyondaki bu farklılık, hücre yüzeyinde bulunan homing reseptör etkileşimine bağlıdır (2).

Antijenik stimülasyon ve kronik inflamasyon yüksek endotelyal venüllerin sayısında hızlı artışa neden olur (14). Bu artıştan sitokinlerin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. IL-1, IFN- δ , TNF- α gibi sitokinler endotelyal hücrelere karşı artmış lenfoblast adheransına yol açar. Yine bu sitokinler, endotelyal hücre diferansiasyonunu arttırmış ve endotelyal adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Endotel hücreleri üzerinde bulunan adhezyon moleküllerinin ekspresyonundaki artış,

kronik inflamasyonun olduğu bölgeye anti-jen spesifik sensitize lenfosit, monosit ve granülositlerin artmış göçüne yol açar (14). Mononükleer hücre aracılı olaylarla birlikte, yoğun lenfosit infiltrasyonunun olduğu bölgelerle endotel venülleri yakın ilişkidedir. Antijenik stimülasyonu takiben, IgA sekrete eden lenfoblastlar dolaşma katılarak diğer mukozal sekratuar bölgelere ulaşır. Periferik kanada aktif T hücrelerde Fc α reseptör ekspresyonunda artış ve B hücrelerinde artmış IgA sekresyonu söz konusudur (2). Jalkanen'in çalışmasında, barsaktan kaynaklanan aktif lenfoblastların insan sinovyal dokularına adherans gösterdiği saptanmıştır. Değişen hücre homing'ine bağlı sinovaya adherans gösterme, hastalığın aktif dönemine artraljilerle seyreden eklem tutulumunun eşlik etmesine neden olur (15).

Barsağın intraepitelial bölgesinde yer alan T lenfositleri, λ/δ TCR subgrubunu taşıyan CD8 pozitif T lenfositleridir. Beta zincirleri yoktur ve α/α homodimerine sahiptir. TCR, CD3 kompleksiyle birlikte fonksiyon görür ve TCR'ünden sinyali alarak hücre sitoplazmasına iletir. Tirozin fosforilasyonu ile bu sinyal iletimi gerçekleşir (10). CD3 kompleksi tüm lenfositlerde bulunurken; CD8 T lenfositleri, sitotoksik aktivite gösterir. CD4 lenfositleri ise diğer lenfositlerin aktivasyon, diferansiasyon ve büyümesinde yardımcı rol oynar. T hücreleri, hedef hücre ile direkt olarak kontakt kurarak ya da sitokinler aracılığıyla fonksiyonlarını gösterir. Sitotoksik T lenfositleri perfarin, membran por proteini, diğer serin esterazlar, protein toksinler (TNF- β) ve proteoglikanları serbestleştirerek etki gösterir. Büyük granüllü lenfositler, CD8 pozitif doğal killer hücrelerdir. Bu hücreler sitotoksik aktiviteye sahiptir ve antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksitede rol oynar. NK hücreler, proinflamatuar sitokinleri sentezler. Perfardin gibi yeni sentezlenen mediatörler aracılığıyla hedef hücreleri öldürür. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığında lenfosit aktivasyonuna yol açan T ve B hücre yüzey antijenlerinin ekspresyonunda belirgin artış vardır. İnflamasyonda gamma interferon ve TNF- α gibi sitokinlerin serbestleşmesiyle, kolon epi-

tel hücre yüzeyinde HLA Class II moleküllerin ekspresyonunda artış olur. Bu moleküller antijen sunumunda rol oynar (10). Son çalışmalarla, inflamatuar barsak hastalıklarında lenfositlerin sayısında değişikliğin olmadığı, ancak fonksiyonel durumlarının ve aktivasyon derecelerinin değişebileceği yeni bir görüş olarak ileri sürülmüştür (2). Raedler ve Pallone'nin çalışmalarında, periferik kandaki T hücrelerinin aktivasyon kapasitelerinin artmış olduğu gösterilmiştir. T9 antijeni transferrin reseptörü ile aynıdır ve erken lenfosit aktivasyonunda eksprese olur. Aktif Crohn hastlığında periferik kanda lenfositlerin % 24'ünde erken aktivasyon göstergeleinin ekspresyonu gösterilmiştir (16). Hastalığın aktivitesine bağlı olarak, lenfosit aktivasyonunun derecesi de değişmektedir. İnaktif Crohn hastlığında lenfositlerin sadece % 10'unda aktivasyon ve T9 antijen ekspresyonu gözlenir (11). Barsakta artmış hücresel aktivasyonun gösterilmesi, patogenezde önemlidir. Fc α reseptör ekspresyonunda up-regülasyon ile intestinal lenfosit popülasyonunun inflamasyonlu barsaktan periferik kana göçüğü ileri sürülmüştür (2). Mueller, solubl IL-2 reseptörünün Crohn hastlığında serumda arttığını saptamıştır. IL-2 reseptö-

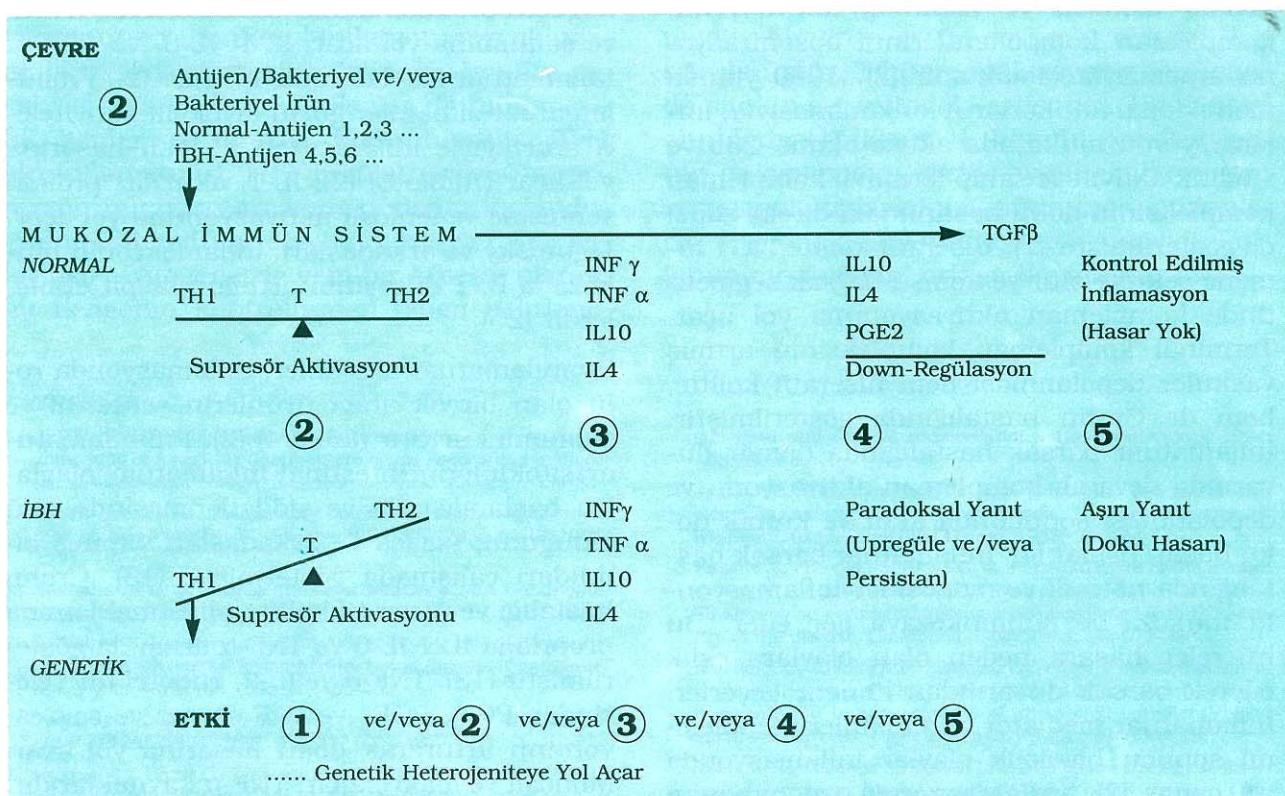
Tablo 3. Proinflamatuar sitokinlerin (IL-1, IL-6, TNF- α) rolü

- Nötrofil ve makrofaj kemotaksisi
- Adezyon moleküllerinin stimülasyonu ile lökosit-damar aduvar adheransında artış
- Makrofaj aktivasyonu
- Hücresel immün sistem up-regülasyonu
- Monosit sitokin sentezinde artış
- Endotel hücrelerinden PAF salınımında artış
- Ateş, kaşeksi ve katabolizma artışı
- Akut faz proteinlerinin sentezinde artış

rü, T hücrelerinin veya makrofajların yüzeyinden hücresel aktivasyon sonrasında köparak solubl hale gelir (17). Crohn hastlığında periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-2 reseptör sentez kapasitesinin arttığı gösterilmiştir (18). Mahida'nın yapmış olduğu *in vivo* çalışmalarla, Crohn hastlığında inflamasyonlu barsaktan portal ven kanına solubl IL-2 reseptör salınınının olduğu gösterilmiştir (18). Crabtree, solubl IL-2 reseptör düzeyinde artışın inflamatuar aktivite ile korelasyon gösterdiğini saptamıştır (19). Biyolojik aktif moleküllerin, örneğin solubl IL-2 reseptörü ve sitokinlerin ölçülmesiyle, doku inflamasyonunun derecesi tayin edilebilir ve

Tablo 4. İnflamatuar barsak hastalıklarında rol oynayan mediatör ve sitokinler

Mediatör	Etki	Kaynak
IL-1	T hücre aktivasyonu, ateş, granülosit kemotaksisi	monosit, makrofaj, epitel hücreler, fibroblast
IL-2	T ve B hücre aktivasyon ve proliferasyonu, T hücre IL-2 reseptör stimülasyonu, makrofaj stimulasyonu	T hücreler
IL-6	B hücre diferansiasyon ve proliferasyonu	monosit, makrofaj, epitel hücreler
TNF- α	otokrin makrofaj stimulasyonu, artmış hücre metabolizması	monosit, makrofaj, T hücre subpopülasyonu, NK hücre
IL-8	granülosit kemotaksisi, adezyon molekül ekspresyonu	monosit, makrofaj, epitel hücreler, granülosit, endotel
LTB4	granülosit adhezyonu, granülosit ve mast hücre degranülasyonu,	monosit, makrofaj
PGE2	vazodilatasyon, vasküler ödem,	nötrofiller
PGI2	monosit, makrofaj ve lenfosit aktivasyon inhibisyonu	monosit, makrofaj, endotel, fibroblast
TXA2	vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu	monosit, makrofaj, endotel fibroblast



Figür 1. Inflamatuar barsak hastalığının patogenezı

hastalığın aktivitesi hakkında bilgi edinilebilir (4). Flowsitometrik analiz ile lamina propria da lenfosit aktivasyon antijenlerinin, IL-2 reseptörünün, 4F2 antijeninin ve intestinal B ve T hücrelerde CD4 ve CD8 T lenfosit subpopulasyonlarının ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (11). James ve arkadaşları, Crohn hastalığında inflamasyonlu mukozada IL-2 mRNA düzeyinin arttığını göstermişlerdir. Ülseratif kolitis'te ise bu artış gözlenmemiştir (20).

Inflamatuar barsak hastalığı, B ve T hücrelerinden oluşan mikst hücresel infiltrasyonla karekterizedir. B hücreleri, intestinal ülser bölgelerine yakın yerleşimdedir. T hücreleri ise granulomlar etrafında ve Crohn lezyonlarının bulunduğu submukozal alanlarda lokalizedir. Ig sekresyonu, özellikle IgG ve subgruplarında artış söz konusudur. İntestinal mononükleer hücrelerden, normalde spontan olarak aşırı IgA sekresyonu olmaktadır. Lümen içinde sürekli antijenik stümlasyon, lamina propria'daki T ve B hücre-

rinde aktivasyona yol açar (4). Ülseratif kolitte intestinal mononükleer hücrelerde büyük miktarda IgG₁ ve IgG₃ sentezi ortaya çıkar. Crohn hastalığında ise mononükleer hücrelerde esas olarak IgG₁ ve IgG₂ sentezi artmıştır. Hastalığın aktif fazında tedavi görmemiş hastalarda bu durum in vivo koşullarda gösterilmiştir (21). Artmış total IgG ve IgG subgruplarının sentez ve sekresyonu, intestinal plazma hücre popülasyonunda sayıca artışa bağlanmaktadır (21). IgA sekresyonu, T helper hücreler ve sitokinlerin kontrolü altındaır. IgA, majör protektif mukozal immünglobülindir. İst ve orta ince barsakta IgA₁ / IgA₂ oranı 2.5 iken, kolonda IgA₂ sentezyen hücreler daha fazladır (10). Badr-El Din, ülseratif kolitte defektif IgA senteziğini göstermiştir (22).

Klasik veya alternatif yolla kompleman sisteminin aktivasyonu sorucu ortaya çıkan ürünler, inflamasyona ve doku hasarına neden olur. Bakteri ve hücresel artıkların fagositozu intestinal inflamasyonda artmıştır.

Artmış monosit ve makrofaj aktivasyonu, kompleman komponentlerinin opsonizasyonu aracılığıyla olmaktadır (2). 1990 yılında monoklonal antikorların kullanılmasıyla, inflamasyonlu mukozada aktive olmuş C3b ve sitolitik aktiviteye sahip terminal kompleman kompleksinin doku hasarındaki direkt etkisi de gösterilmiştir (2). Ülseratif kolitte IgG1 lümmene sekrete olur ve komşu barsak segmentinde kompleman aktivasyonuna yol açar. Terminal kompleman kompleksinin artmış vasküler depolanması hem ülseratif kolitte, hem de Crohn hastlığında gösterilmiştir. İnflamatuar barsak hastlığında damar duvarında devamlı kompleman aktivasyonu ve depolanması sonucunda akut ve kronik doku hasarı başlar (4). İnflamatuar barsak hastlığında nötrofil ve monositler inflamasyonlu mukoza ve submukozaya göç eder. Bu hücreler hasara neden olan olaylara eşlik ederek barsak duvarından lümene geçerler. İnflamatuar mediatör ve sitokinlerin etkileşimi sonucu biyolojik olaylar inflamasyonda rol oynar (2). **İnflamasyonda rol oynayan mekanizmaları üç kısımda toplayabiliriz (2,3).**

- 1) Adezyon ve intestinal mukozaya göç
- 2) Lenfosit, monosit ve makrofajlardan sitokinler salımı
- 3) Lipid mediatörlerin (lökotrien, prostaglandin, PAF) proinflamatuar rolü. İnflamatuar barsak hastlığında endotelyal hücreler üzerinde ICAM-1 ekspresyonunda belirgin artış olurken mononükleer fagositler üzerinde CD11a (LFA-1) ekspresyonu da artmıştır. LFA-1, intersellüler molekülü ICAM-1 ile bağlanır. İnflamasyonlu barsağ bu hücrelerin göçü olur (23,24).

SİTOKİNLER

İmmün sistem regülasyonunda ve inflamatuar cevapta en büyük rol sitokinlere aittir. Sitokinler, protein hormonlardır. Bir grup sitokinler inflamatuar hücreleri aktive ederken, bir grup ise diğer hematopoietik hücrelerin büyümeye, farklılaşma ve aktivasyonunu sağlar (2). Lenfosit ve makrofajların bakteri hücre duvar ürünleri tarafından aktive olmasayı

le güçlü proinflamatuar mediatörlerin sentez ve salımına yol açar. IL-1, IL-6 ve TNF- α inflamatuar olaylara aracılık eder (2). Proinflamatuar sitokinler güçlü biyolojik aktiviteleri aracılığıyla inflamasyonda doku hasarına yol açar (tablo 3) (2). IL-1, akut faz protein sentezine ve lenfosit aktivasyonuna yol açar. Ligumsky ve arkadaşları, inflamasyonlu mukozada IL-1 düzeyinin arttığını taspit etmişlerdir (25).

Proinflamatuar sitokinler, inflamasyonda rolü olan birçok aracı ürünlerin sentezini ve salımını artırır (tablo 4) (2). Proinflamatuar sitokinlerin intestinal inflamatuar olayların başlamasında ve şiddetlenmesinde rolü olduğunu; Isaacs ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada göstermiştir (13). Crohn hastlığı ve ülseratif kolitte intestinal lamina propria IL-1, IL-6 ve TNF- α artışı da gösterilmiştir (13). TNF- α ve IL-2, endotel hücrelerinden PGI₂, PGE₂ ve PAF sentez ve sekresyonunu artırarak doku hasarına yol açar. Monosit ve makrofajlar, TNF- α kaynaklarıdır. Ayrıca lamina propria'daki T lenfositlerinden de sekrete edilirler. IL-6, monositlerden salınan proinflamatuar sitokinidir ve B hücrelerin maturasyonunu ve plazma hücrelerine dönüşümünü regule eder. Shirota, IL-6 düzeyinin ülseratif kolit ve Crohn hastlığında arttığını ve tedavi sonrası düzeyinin azaldığını göstermiştir (2). İnflamatuar barsak hastlığında IL-1 α / IL-1 β oranı azalmıştır. IL-4, proinflamatuar sitokinlerin sentezini normal kişilerde inhibe eder. İnflamatuar barsak hastlığında, IL-4'ün bu inhibitör etkisi ortadan kalkmıştır (26). Kronik inflamasyon sonucu gamma interferonun mukozada serbestleşmesi hücrelerde HLA-Class II ekspresyonunu ve kolon epitel hücrelerinde HLA-DR antijen ekspresyonunu artırmaktadır (2).

İnflamatuar barsak hastlığında, mukozada LTB₄ ve PGE₂ sentezi artmıştır. Vasküler permeabiliteyi değiştirebilen bu mediatörlerin inflamatuar olayın patogenezinde ve doku hasarında önemli oldukları kabul edilmektedir (2).

Güçlü stimülatör bakteriyel ürünler ve çevresel faktörler, intestinal immün sistemin akti-

vasyonuna ve mukozal inflamatuar mekanizmaların tetiklenmesine yol açar. İmmün cevabı ortaya çıkan antijenler, immünspesifik genler tarafından kontrol edilir. TH1 (proinflamatuar), TH2 (regülatuar) ve T suppressör hücreler arasındaki denge bozulduğunda inflamatuar olayların ortaya çıkışının kovalayılır. Patogenezde yeni bir hipotez olarak; bu dengenin kontrolünden halen belirlene-

memiş bir grup genin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. T hücre aktivasyonu sonucunda sitokin sentezindeki artış genetik kontrol altındadır (1) (Figür 1). İmmün patofiziolojinin anlaşılması; genetik uygulamaların, gen replasman tedavisinin, süppressör sitokinlerin ve monoklonal antikorların tedavide kullanımının önemini ortaya koymuştur (2).

KAYNAKLAR

1. S. R Targan. Pathogenesis of inflammatory bowel disease. Annual meeting of American Gastroenterological Association in digestive disease weak postgraduate course book. 1995; pp 334-341
2. Julian Katz et al. inflammatory bowel disease. The Medical clinics of North America November1994; cilt 78, sayı 6 ,1207-1231.
3. Shanahan F et al. Pathogenesis of ulcerative colitis. Gastroenterology 1993. 342; 407-411.
4. Schreiber S, Raedler A, Stenson WF et al. The role of the mucosal immun system in inflammatory bowel disease. Gastroenterology Clin North Am 1992; 21:453-454.
5. Podolsky DK. et al. inflammatory bowel disease. N England Journal of Med. 1991; 325: 928-37, 1008-16.
6. Helgeland L, Tysk C, Jarnerot G, et al: Ig G subclass distribution in serum and rectal mucosa of monozygotic twins with or without inflammatory bowel disease. Gut 1992; 33: 1358-64
7. Editorials et al. Autoimmunity and ulcerative colitis: Can two enigmas make sense together? Gastroenterology 1995; 109: 307-322.
8. Brandtzæg P, Halstensen TS, Kett K. immunopathology of inflammatory bowel disease. in: Mac Dermott RP, Stenson WF, eds. inflammatory bowel disease, current topics in gastroenterology. London: Elsevier. 1992; 95-136.
9. Das KM, Dubin R, Nagai T. Isolation and characterization of colonic tissue-bound antibodies from patients with idiopathic ulcerative colitis. Proc. Natl. Acad. Sci USA 1978; 74: 4528-32.
10. Martin F, Kagnoff . Immunology and inflammation of the gastrointestinal tract in M.H Sleisenger, and J.S Fordtran eds. Gastrointestinal disease. Philadelphia. W.B. Saunders, 1989; pp 114-177.
11. Schreiber S, Mac Dermott RP, Raedler A et al. Increased activation of isolated intestinal lamina propria mononuclear cells in inflammatory bowel disease . Gastroenterology 1991; 101: 1020-1030
12. Matsuura T et al. Immun activation genes in inflammatory bowel disease.Gastroenterology 1993; 104: 448-458.
13. Isaacs KL, Sartor RB et al. Cytokine messenger RNA profiles in inflammatory bowel disease mucosa detected by polymerase chain reaction amplification. Gastroenterology 1992; 103: 1587-9
14. Balfour R. et al. Cytokines in intestinal inflammation: Pathophysiological and clinical considerations. Gastroenterology 1994; 106:533-539.
15. Jalkanen, et al: Lymphocytic and endothelial cell recognition elements that control lymphocyte traffic to mucosa-associated lymphatic tissues monogr. Allergy, 1988; 24: 144-149.
16. Raedler A, Fraenkel S, Klose G, et al: Involvement of the immun system in the pathogenesis of Crohn's disease: Expression of the T9 antigen on peripheral immunocytes correlated with the severity of the disease. Gastroenterology 1985; 88: 978-983.
17. Mueller CH, Knoefel P, Zielinski CC et al: T cell activation in Crohn's disease. intestinal levels of soluble interleukin-2 receptor in serum and in supernatants of stimulated peripheral blood mononuclear cells. Gastroenterology 1990; 98: 639-646.
18. Mahida YR, Gallager A, Kurlak L, et al: Plasma and tissue interleukin-2 receptor levels in inflammatory bowel disease. Clin. Exp. Immunol 1990; 82: 75-80.
19. Crabtree JE et al. Soluble interleukin-2 receptor in Crohn's disease: Relation of serum concentrations to disease activity. Gut 1990; 31:1033-1036.
20. James SP, Murakaway, Kanof ME: Role of intestinal lymphokine production in inflammatory bowel disease. in Tsuchiya M (ed): Frontiers of Mucosal Immunology. Amsterdam. Elsevier. 1991; pp 727-731.
21. Kett K et al.Mucosal subclass distibution of IgG producing cells is different in ulcerative colitis and Crohn's disease of colon. Gastroenterolog 1987; 94:1419-25
22. Badr-El-Din S et al. Local immunity in ulcerative colitis: Evidence for defective secretory IgA production. Gut 1988; 29: 1070-1075.
23. Malizia G et al.Expression of leukocyte adhesion molecules by mucosal mononuclear phagocytes in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1991; 100:150-159.
24. Vito Lelio Burgio et al. Peripheral monocyte and naive T-cell recruitment and activation in Crohn's disease. Gastroenterology 1995; 109: 1029-1038.
25. Ligumsky M et al. Role of interleukin-1 in inflammatory bowel disease: Enhanced production during active disease. Gut 1990; 31:686-689.
26. Schreiber S et al. Impaired response of activated mononuclear phagocytes to interleukin-4 in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1995; 108:21-33.

Güçlüklər; başarıının değerini artıran süslerdir.

Moliere