

İltihabi barsak hastalıklarında etyolojik faktörler

Dr. Nurdan TÖZÜN, Dr. Hülya Över HAMZAOĞLU

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul



Dr. N. TÖZÜN
Dr. H.Ö.
HAMZAOĞLU

Iltihabi barsak hastalıkları (İBH), kalın barsağın kronik inflamasyonu ile seyreden, nedeni bilinmeyen, ancak toplumun ekonomik düzeyi iyi olan kesimini göreceli olarak daha fazla etkileyen hastalıklardır. Başlıca özellikleri, genetik yatkınlık, alevlenme-remisyon dönemleri, ekstraintestinal belirtiler ve uzun süreli hastalıkta görülen kanser riskidir (1).

İBH'nın etyolojisi halen bilinmemekte ve bu nedenle bu hastalıklar sorusu cevabından fazla bir bilmece olmaya devam etmektedir. Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) konularında yaklaşık 60 yıldır yürütülen epidemiyolojik araştırmaların getirdiği yol ayrımı şudur;

1) ÜK ve CH aynı hastalığın çeşitli faktörler-

den etkilenen değişik tablolarıdır.

2) CH ve ÜK birbirine çok benzeyen, ortak risk faktörlerinin tetiklediği çok farklı bir hastalık grubudur.

Son yıllarda yürütülen epidemiyolojik çalışmalar sayesinde kilometrelerce yol katedilmiştir. Bu çalışmaların çoğu hastalığın değişkenliği ve bu değişkenliğin nedenlerini araştırmaya yöneliktir. Ancak asıl yönlendirici ve toplum sağlığı açısından önem taşıyan çalışmalar, İBH'nın kişi, çevre ve zamana bağlı değişkenlerinin netleştirildiği çalışmalardır. Her iki hastalık her iki cinsten genç erişkinde ve Kuzey Avrupa'da, Güney'e oranla, Batı'da Doğu'ya oranla, Askanazi musevilerinde diğerlerine oranla, beyaz ırkta siyah ırkta oranla daha sık görülmektedir. Tüm çalışmaların ortak bölüni ise, bu hastalıkların genetik olarak duyarlı kişide değişik antijenler ya da çevresel faktörlere mazur kalma ile gelişebileceği, alevlenme ve remisyonların da bu faktörlerle ilişkili olabileceği konusudur. İBH'dan sorumlu faktörler tam olarak bilinmemekle birlikte Tablo 1'deki başlıklar altınad toplanabilirler. İBH'da genetik yatkınlığa ait kanıtlar, kuşkusuz diğer etyolojik faktörlerden daha iyi bir konumdadır. İBH olan hastalarda ailevi tutulum eskiden beri bilinen bir olgudur (2-3). Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar da bunu destekler niteliktedir.

Genetik faktörler; İBH'da genetik yatkınlık

İBH tek bir barsak hastalığı değil, etyolojik ve genetik olarak birbiri ile ilişkili olan ancak benzer klinik tablo ile kendini gösteren hastalıklar topluluğudur.

Tablo 1. İBH'de etyolojik faktörler

- GENETİK FAKTÖRLER
- ÇEVRESEL FAKTÖRLER
İklim
Toksinler-İlaçlar
Besinler
Sigara
Bakteriyel-Viral Ajanlar
Psikolojik faktörler

varsayımını destekleyen veriler, hastalığın aile içi dağılımı, ikizlerde görülmesi, eşlerde az rastlanması, değişik ırk gruplarındaki prevalansı ve bazı doğumsal ve genetik hastalıklarla birlikte görülmesidir (Turner sendromu, Hermansky-Pudlak sendromu, glikojen depo hastalıkları).

Bugünkü bilgilerimizle varılan sonuç, İBH'da hem hastalıklar arası (CH-ÜK), hem de hastalıkların kendi içinde genetik heterojenite bulunduğudur. Ancak, hastalıkla ilgili genlerin tanımlanması ve bu genlerdeki değişikliklerin belirlenmesi ile genetik olarak risk altında olan gruplar ortaya konabilir. Genetik heterojenite teorisine göre, İBH tek bir barsak hastalığı değil, etyolojik ve genetik olarak birbiri ile ilişkili olan ancak benzer klinik tablo ile kendini gösteren hastalıklar topluluğudur. Genetik yatkınlık varsayımını incelemede kullanılan yöntemler aile çalışmaları, subklinik göstergeler ve genetik göstergelerdir (4).

I) Aile Çalışmaları; İBH'da ailesel kümelenme dramatik boyutlardadır. İBH hastalarının yakınlarında, bu hastalıklara yakalanma sıklığı normal populasyona göre artmıştır (5-7).

Genel anlamda ÜK'li hastalarının 1. dereceden akrabalarının %5.2'sinde ve CH'larının 1. dereceden akrabalarının ise %1.6'sında İBH'ya rastlanmaktadır (8). Ayrıca ikizlerde normal popülasyona oranla İBH'ya yakalanma riski 30 kat daha fazladır. Tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine kıyasla bu insidans daha da belirgindir. ÜK'li hastaların akrabalarında CH'na yakalanma riski akraba olmayanlara göre 10 kat artmıştır. Tek bir genin bozukluğuyla kendini gösteren Mendel modeli burada geçerli değildir. Segregasyon incelemesi adı verilen matematiksel genetik analiz yöntemleri kullanılarak CH'da inkomplet penetranslı bir resesif gen gösterilmiştir. ÜK içinde dominant majör bir gen bulunduğu öne sürülmüş ise de, bu ancak küçük bir alt grup için geçerli olabilir. 6. kromozomun kısa bacağındaki genler CH ve ÜK arasındaki farklılıktan sorumlu olabilirler (9-10).

II) Subklinik Göstergeler: Subklinik göstergeler tam bir genotipin belirlenemediği durumlarda anormal genotipin saptanmasına yardımcı olan göstergelerdir. Ancak bu göstergelerin bulunması mutlaka hastalığın ortaya çıkacağını göstermez. Böyle bir anomalinin saptanması ya hastalığa genetik yatkınlığı gösterir ya da erken dönemde saptanacak ve belkide hiç ilerlemeyecek bir hastalığın subklinik döneminin belirlenmesinde

Tablo 2. İBH'de genetik yatkınlığı destekleyen faktörler

Aile içi dağılım
İkizlerde sık görülmesi
Çiftlerde nadir görülmesi
Etnik gruplardaki dağılım

Subklinik göstergeler tam bir genotipin belirlenemediği durumlarda anormal genotipin saptanmasına yardımcı olan göstergelerdir.

Tablo 3. İBH'de genetik göstergeler

HLA antijenleri
Kompleman haplotipleri
T hücresi beta reseptör genleri
Nötrofil antikorları
İntestinal permeabilite
Mukus glikoproteinleri

yarar sağlayabilir (3). Subklinik gösterge olarak en iyi bilinenler, ÜK'de perinükleer anti-nötrofilsitoplazmik antikorlar (p-ANCA), CH'nda ise intestinal geçirgenliktir. P-ANCA'nın önemli bir özelliği aile bireylerinde de saptanması ve HLA Class-II genleri ile beraberlik göstermesidir.

a) İntestinal permeabilite; Barsak mukozası barsak lümenindeki eksojen ve endojen antijenler, bakteri yıkım ürünleri, endotoksin ve proteolitik, hidrolitik enzimlere karşı bir bariyer rolü oynar. Barsağın bu savunma özelliğine geçirgenlik denilir. Geçirgenliğin üç majör komponenti; süperfisiyel mukus tabakası, yüzey epiteli (epitelin fırçamsı kenarı ve paraselular tight junction yolu) ve immüno-lojik faktörlerdir. 5-6 A'den büyük moleküller fırçamsı kenarı geçemeyip paraselüler yolu kullanırlar. Barsağın geçirgenlik derecesi, marker olarak kullanılan moleküllerin barsaktan emilerek kana geçmesi, ya da damar yolu ile verilen makromoleküllerin barsak lümenindeki düzeyinin saptanması ile belirlenebilir. Rutin kullanılan permeabilite ölçütleri tight junction ve paraselüler geçiş yolunu değerlendirirler, ancak fırçamsı kenarı değerlendiremezler. En sık kullanılan küçük prob- lar Polyetilen Glikol 400 (PEG 400) ve manni- toldür. Orta boy probe Rannoz, büyük prob-

lar ise, Laktüloz ve Cr 51 EDTA'dır. Bunlar oral yolla verilerek paraselüler yoldan emilip böbrek yolu ile atılırlar ve bu sayede intestinal geçirgenlik derecesi ölçülebilir. CH'da Laktüloz ve Cr 51 EDTA ile yapılan incelemelerde intestinal geçirgenliğin arttığı saptanmıştır. PEG'le ise sonuçlar çelişkilidir (11-12). CH'ndaki bu geçirgenlik artışının primer genetik bir defekt mi, yoksa inflamasyona bir yanıt mı olduğu iyi bilinmemektedir. CH olanların 1. derece yakınlarının %10'nunda geçirgenlik artışı saptanmıştır. Bu genetik defekt sonucu lümendeki antijenlerin epiteli geçerek mukozaya ulaşmaları mümkün olmakta ve böylece inflamatuvar reaksiyon başlamaktadır. Ancak tek sorumlu faktör geçirgenlik değildir. Normal antijene anormal immun yanıt, ya da patojen antijene anormal yanıt inflamatuvar olayı başlatabilir.

b) P-ANCA; Subklinik göstergelerden bir diğeri de p-ANCA'dır. Nötrofil ve monositlerdeki granüllere karşı bir antikör olan p-ANCA'da hedef antijen iyi bilinmemekte ve bu nedenle X ANCA adı verilmektedir (13-14). Ülseratif kolit ve p-ANCA beraberliği birçok çalışmada %50-80 arasında bulunmuştur (15-16). CH'ında bu birliktelik %2-20 ve primer sklerozan kolanjit ile birlikte olan ÜK'de ise %60 olarak bulunmuştur. P-ANCA titresi

**İntestinal permeabilitenin
üç majör komponenti;
süperfisiyel mukus
tabakası, yüzey epiteli ve
immüno-lojik faktörlerdir**

Üseratif kolit ile HLA-DR2 arasında pozitif bir ilişki vardır.

ile hastalığın aktivitesi arasında ilişki olduğu ileri sürülmüş ise da daha sonraki çalışmalar bunu doğrulamamıştır. ÜK'li hastalarda kolektomiden sonra da p-ANCA pozitifliğinin devam etmesi de bunun kanıtıdır.

Bugünkü bilgilerimize göre p-ANCA'nın hastalığın patogeneğinde doğrudan etkisi yoktur. Ancak p-ANCA hastalığın immünolojik kökenini açıklamak ve aile bireylerini taramak için iyi bir göstergedir. Genetik yatkınlığı ortaya koyar. HLA grupları ile de ilişkisi vardır.

III) Genetik göstergeler; altıncı ve yedinci kromozomlar İBH'ya yatkınlık açısından önem taşımaktadır. İBH ile HLA antijenleri, kompleman, T hücre reseptör genleri ve p-ANCA arasında ilişki saptanmıştır (17). Yapılan çalışmalarda ÜK ile HLA-DR2 arasında önemli bir beraberlik saptanmıştır. HLA-DR4 ile de negatif korelasyon bildirilmiştir. P-ANCA pozitif ÜK'li hastalarda DR2 sıklığı, p-ANCA negatiflerden fazla bulunmuştur (%44 karşı %22). p-ANCA negatif ÜK'de ise HLA-DR4 sıklığı artmıştır (18). Tüm bu sonuçlar, ÜK'deki genetik heterojenitenin kanıtlarıdır. CH'da HLA-DR1, HLA-DR5 ikilisi saptanmıştır. Yine bu hastalarda HLA-DR4 daha sık bulunmaktadır.

P-ANCA negatif ÜK'li hastaların HLA genotipi, CH ile ortak özellikler göstermektedir. P-

P-ANCA negatif ÜK'li hastaların HLA genotipi, CH ile ortak özellikler göstermektedir.

Tablo 4. İBH'de genetik yatkınlığı destekleyen yandaş hastalıklar

Ankilozan spondilit
Psöriazis
Atopi ve egzema
Çölyak hastalığı
Otoimmün hemolitik anemi
Primer sklerozan kolanjit

ANCA negatif ÜK'liler CH ve ÜK arasındaki overlaptan sorumlu olabilirler. Bugün için İBH çalışmalarında, HLA antijenleri ile hasta ve sağlam ayırımı yapacak kadar bilgi birikimine sahip değiliz. Belki de bu haplotiplerin alt allellere bakmak yararlı olabilecektir. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında yapılan çalışmada, ÜK'ile birlikte p-ANCA pozitifliği %41, CH ile ise %11 olarak bulunmuştur. Buna karşılık kontrol grubunda hiç p-ANCA saptanmamıştır. Ayrıca ÜK grubunda HLA DR2 sıklığı kontrollere göre artmış bulunmuştur. HLA allelleri dağılımına bakıldığında ise, p-ANCA negatif ÜK'de HLA-DRB1 1502 alleli sıklığı anlamlı olan fazla bulunmuştur (19-20) (Tablo 5).

Kompleman allotipleri; Komplemanın bileşenlerini kodlayan gen lokusu HLA kompleksine çok yakındır. C3'ün iki aleli C3F ve C3S'tir. C3F aleli CH'da kontrole göre artmış ÜK'de ise farksız bulunmuştur. CH'da ince barsakta kompleman bileşenlerinin lokal yapımı söz konusudur (21).

T hücre antijen reseptörü; T hücreleri, antijeni T hücresi reseptör antijeni aracılığı ile tanırlar. Bu molekülün alfa ve beta genleri vardır. Bunları kodlayan genler 7. kromo-

Musin glikoproteinindeki yapısal değişiklikler İBH'da barsak duvarının bakterilere karşı olan direncini azaltmaktadır.

Tablo 5. ÜK'de HLA-DRB1 allellerinde dağılım (MÜTF gastroenteroloji bilim dalı)

	ÜK	Kontrol	ANCA (+)	ANCA (-)
HLA-DRB1 1502	%16.9	%6.6	%5.5	%3.5*
HLA-DRB 07			%21**	%0

*p=0.03, *p=0.04, **p=0.03 (20)

zomdadır. ÜK'de T hücre beta reseptör geninde anormallik saptanmıştır (22).

Diğer taraftan ankilozan spondilit, psöriazis, atopi, egzema, çölyak hastalığı, multipl skleroz, otoimmün hemolitik anemi ve primer sklerozan kolanjit gibi hastalıkların İBH ile birlikte olması da genetik yatkınlık teorisini destekleyen diğer faktörlerdir.

Mukus glikoproteinleri; Normal barsak fonksiyonlarında musin glikoproteinlerinin, yüzeyi kaygan hale getirme ve mikroflora ile temas yüzeyi oluşturma gibi önemli rolleri vardır. Musin glikoproteinindeki yapısal değişiklikler İBH'da barsak duvarının bakterilere karşı olan direncini azaltmaktadır.

Sigara ve Ülseratif Kolit; Sigara içenlerde ÜK'e yakalanma olasılığı azdır. Sigarayı bırakanlarda ise hastalık alevlenebilir. Bu olay sigara içiminin süresi ve miktarı ile de ilişkilidir. Örneğin hiç sigara içmeyen Hint'liler ve Mormon'larda ÜK siktir. Daha da ilginç olan ise sigaranın poşiti önlemesidir. ÜK'de sigara içmeyenlerde risk en fazladır. İçilen sigara sayısının artışı ile orantılı olarak ÜK riski azalır. Sigara içerken bırakanlarda risk daha fazladır (23). CH ise tam tersi söz konusudur yani, sigara kullanımı CH'nin sıklığını artırır ve sigarayı bırakanlarda 4 yıl sonra hastalık riskinin azaldığı saptanmıştır. Sigarayı bira-

kanlarda ÜK riskinin artmasının bu kişilerde şeker tüketiminin artmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüş ise de bu daha çok CH için geçerlidir (24). Ülseratif kolitli hastaların 40 mg/gün nikotin içeren sakız çiğnemelerinin, hastalığın remisyona girmesinde etkili olduğu saptanmıştır (25). Nikotinin bu etkisi, kolondaki mukus yapımını değiştirmesine veya kolonik kan akımını artırmasına bağlı olabilir.

Diğer faktörler; 1950'li yıllarda İBH olan kişilerde özel bir kişilik tipi olduğu ileri sürülmüş hatta bu kişiler psikiyatrik tedavi görmüşlerdir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar psikoterapinin hastalığın seyrine bir etkisinin olmadığını göstermiştir (22). Oral kontraseptif kullanımının İBH sıklığını artırdığı ileri sürülmüş ise de böyle bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir. Hastalığın belli bir mevsimsel özellik gösterdiğine dair de kanıt yoktur. İBH'nda diyet konusu tam açıklığa kavuşmamıştır. Bir çalışmada, anne sütü almamış çocuklarda hayatın daha ileri dönemlerinde ÜK'e yakalanma riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bebeklerin daha erken çağda inek sütü ile beslenmiş olmaları da buna neden olarak gösterilmiştir. Yine ÜK'li hastalarda akut dönemde defektif ince barsak fonksiyonları ile birlikte laktoz intoleransının geliştiği ve dışkıda laktik asid konsantrasyonlarının arttığı saptanmış ve alevlenmeler esnasında sütsüz diyetin faydalı olabileceği öne sürülmüştür (26). İBH profesyoneller ve bürokratlarda daha siktir. Ancak yine de herhangi bir mesleğin kesin risk oluşturduğu saptanmamıştır.

Enfeksiyonlar; Kronik enfeksiyon hastalığına benzerliği nedeni ile İBH'da enfeksiyöz etyoloji ileri sürülmüştür. Bakteriler doğrudan doğruya veya toksik faktörler, enzimler salgı-

Tablo 6. Kronik inflamasyonda genetik faktörler

Başlangıç Cevabı	Lümen Faktörleri	Genetik Düzenleme	İltihabi Cevap	Doku
Viral	PG-PS	Yıkılma	Düzelme-Tamir	İyileşme
Bakteriyel	LPS	Normal Konak		Hasak yok
Enfeksiyonlar	FMLP			
NSAİD	Bakteri ve			
	Diyet faktörleri	Genetik yükü olan konak	Kronik iltihap	Yavaş iyileşme
Toksinler		Amplifikasyon	Doku hasarı	Nedbe dokusu
			Fibroz	Dönüşümsüz Hasar

(Sartor RB. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. Gastroenterology Clinics of North America 1995; 24:475-507)

layarak ya da sitokinler aracılığı ile etki edebilirler. Lokal antikor oluşumuna yol açarak yada kompleman ile reaksiyona girerek iltihabı başlatırlar. İBH'da goblet hücre azalması mukozanın mikroorganizmalara karşı savunmasını bozar. Temastan sonra bakteri kolonize olur ve çoğalarak alttaki dokuyu invaze eder. Normalde immunolojik mekanizmalar bu olayı engellerler. Ancak İBH'da bu mekanizma primer veya sekonder olarak bozulmuştur. ÜK ve basilli dizanteri arasında ilişki kurulmuş ve %7 vakada dışkıda Shigella üretilmiştir. Yine E. Coli suşları, Campylobacter, Yersinia ve Salmonella da saptanmıştır. Bu etkenler daha çok hastalığın alevlenmelerinde rol oynayabilirler. Mycobacteriumlar özellikle CH'nda en ilgi çeken ajanlar olmuşlardır. Mycobacterium paratuberculosis CH'larının barsaklarında izole edilmiştir. Mycobacteriumun varlığı barsak lümenindeki kontaminasyona bağlı olabilir. Ancak CH'larında Mycobacteriumun DNA sekansları da gösterilmiş ve antimikobakteriyel ilaçlarla iyi sonuçlar alınmıştır. Yine de uzun dönemde tedavi başarısız kalmıştır. Aneerob bakteriler, E. Histolitica gibi parazitler ve virüsler de etken olabilirler. Belki de barsakta hasar yapan ama sonra kültürde üretilmeyen bir bakteriyel ajanın varlığı söz konusu olabilir (27).

İBH'DA PATOGENEZ

Hastalığı başlatan ve tetikleyen olaylar; Hastalığı başlatan olaylar çok değişken ve nonspesifiktir. İnfeksiyöz ajanlar ve luminal toksinlerin genetik olarak hassas bir konakçıda mukozal bariyeri geçerek inflamasyonu başlatırlar. Enterik patojenler, viral enfeksiyonlar, parazit enfeksiyonları ve sepsis İBH'ni alevlendirebilir. Hastalığı alevlenen kişilerde yapılan serolojik çalışmalarda, dokümanite edilen viral yada bakteriyel enfeksiyon oranı %25 olarak bulunmuştur (27). NSAİD, toksik gıda katkıları, sigara ve antibotikler de barsak florasını değiştirerek alevlenmelere yol açarlar. 1940-1980 yılları arasında CH'nda görülen artış, çevresel faktörlerin yanısıra NSAİD'lere bağlanmıştır.

Hastalığın devamını sağlayan faktörler; Barsak lümeninde çok sayıda canlı bakteri, toksik bakteriyel bileşenler, antijenler vardır ve bunlar intestinal inflamasyonu başlatır ve devam ettirirler. Emilen antijenler ile barsaktaki iltihabi hücreler uyarılarak bunlardan, sitokinler, araşidonik asid metabolitleri, proteazlar, nitrik oksit ve toksik oksijen radikalleri sekrete edilirler. Bu immun uyarı, daha sonra süregelen bir inflamasyona yol açar ve genetik olarak duyarlı bir kişide, inflamatuvar cevaba karşı koyamayan organizmada kronik kolit oluşur. Deneysel çalışmalarda infla-

masyonu yaratan bakteri ürünleri arasında FMLP, endotoksin, hücre duvarı, polimer peptidoglikan-polisakkaridi sayılabilir. Bunlar sitokinleri, ekosanoidler, oksijen metabolitlerini, nitrik oksidi ve fagositik hücrelerden proteaz salınımını uyarırlar. Ayrıca kompleman, kinin-kallikrein kaskadı da aktive olur. Bakteri yada gıda bileşenleri, antibiyotikler veya eliminasyon diyetleri ile azaltıldığında hastalığın iyiye gitmesi bunun bir kanıtıdır. CH'nda antibiyotikler ve metronidazolden yarar sağlanırken ÜK'de bu konu tartışmalıdır.

İmmunoregülatuar anormalliker; Toksik bakteri ürünleri duvarı geçtikten sonra genetik faktörler devreye girer. İmmunoregülatuar lenfositler ve makrofajların aktivitesini etkileyen luminal uyarıya karşı, iltihabi cevabın amplifikasyon yada supresyon ile sonlanmasını sağlayan faktörler genetik faktörlerdir. Böylece hasarın olup olmayacağı, proinflatuar ve kontrinflatuar immunoregülatuar hücreler arasındaki dengeye bağlıdır. CH ve ÜK'de IL-1/IL-1 reseptör antagonisti ilişkisi bozulmuştur. IL-1'in biyolojik etkilerini yok etmek için 50 kat daha fazla IL-1 reseptör antagonisti gerekmektedir (28). IL-1 ve IL-1RA aktive monosit ve makrofajlarda yapılıdır. CH'nda IL-1RA yapımındaki bozukluk genetik bir defekte bağlıdır.

İBH'da ayrıca epitele antijen prezentasyonu da bozulmuştur. Bu bozukluk bazı HLA-II haplotipleri ile ilişkilidir. Sonuç olarak T lenfosit alt gruplarında aberan aktivasyon oluşur (27). CH'nda Th1 lenfositler selektif olarak aktive olurlar ve böylece IL2 ve INF-gamma salgınır. ÜK'de ise Th2 lenfosit sitokinleri artar (IL-4, IL-10). Ayrıca CH'nda IGg2 ve ÜK'de IGg1 artmıştır (29).

İnflatuar cevabın amplifikasyonu; İnflatuar cevabı amplifiye eden en önemli sitokinler makofajlardan salınan IL-1, TNF-alfa ve Th1 lenfositlerden salınan IL-2 dir. IL-1 ve TNF-alfa, diğer sitokinlerin, araşidonik asit metabolitlerinin ve proteazların, makrofaj, PNL, fibroblast ve endotel hücrelerinden salınımını sağlarlar. IL-1, IL-2 yapımını ve IL-1 reseptör ekspresyonunu artırır. IL-1 ve IL-2 reseptör konsantrasyonları dokuda artar.

İBH'da iltihabi cevabın amplifikasyonunu sağlayan barsakta dolaşan immun hücrelerin çekilmesidir. IL-1, TNF-alfa ve INF-gamma nötrofil, monosit ve lenfositlerin damar duvarına yapışmasını ve damar duvarından migrasyonunu sağlayan adhesyon moleküllerinin salgılanmasına neden olurlar. İnflatuar hücrelerin hasar alanına göç etmeleri ayrıca immun cevap sırasında salgılanan kemotaktik faktörler ile de hızlanır (TGF-beta, lökotrien B4, PAF, aktive kompleman parçaları ve FMLP gibi). Effektör hücrelerin aktive olması ile çözünebilir medyatörlerin salınımı artar ve inflammatuar reaksiyon şiddetlenir.

Doku Hasarı; Aktive olmuş fagositik hücreler, lenfositler ve terminal kompleman fragmanları hücre nekrozuna yol açar. Matriks proteini hasar görür ve ödem gelişir. INF-gamma epiteldeki tight junctionda hasar, villöz atrofi ve kript hiperplazisi yapar. LB-4, PAF ve bakteriyel ürünlerin uyarısı ile nötrofil ve makrofaj kaynaklı reaktif oksijen metabolitleri, protein, karbonhidrat, hiyaluronik asid ve müsini degrade eder ve lipid peroksidasyonu yaparlar. Oksijen metabolitlerinin damar duvarına direkt toksik etkisi vardır ve vasküler hasar özellikle CH'nda ön plandadır. Ayrıca makrofaj ve nötrofillerde yapılan nitrik oksid de (NO) doku hasarında önem taşır. Bakteri, LPS, PG-PS, IL1, TNF-alfa ve INF-gamma NO'yu indükler. NO ise mitokondri fonksiyonlarını durdurur, DNA sentezini inhibe eder (30). Diğer taraftan sitokinler ve transforming growth faktörler, mezankim hücresi proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırır, dolayısı ile fibrozise yol açarlar (31).

ÜK ve CH değişik nedenleri olan ve çeşitli antijen uyarılarına farklı yanıt veren ancak benzer genetik yapıyı paylaşan hastalıklardır. Benzer doku hasarına karşı immunoregüasyon farklıdır. Enterik inflamasyon veya toksinler ile nonspesifik intestinal inflamasyon oluşur. Mukozal permeabilite artışı ile toksik bakteriyel ürünler emilir ve lokal hasarı başlatır. Çoğu zaman bu hasar inflammatuar cevapla önlenir ve mukozal hasar iyileşir. Ancak genetik yatkınlığı olan kişilerde

supresyon olmaz ve inflamatuvar yanıt artar. İmmün zincir aktive olur, sürekli lümen bileşenlerine maruz kalan mukozada olay süregenleşir, kronik inflamasyon, doku hasarı ve fibrozis oluşur. Sonuç olarak İBH'ları bugün için sırlarını koruyan, ancak etyolojik faktörleri ve patojenitesi daha iyi tanımlandıkça tedavisi de daha akılcı bir zemine oturtulan, genetik-immun-enfeksiyöz faktörlerin tetik-

lediği hastalıklardır. Neden ÜK tüm barsağı CH belli segmentleri tutmaktadır, neden ÜK daha distal CH daha proksimalde gelişir, neden kanser gelişimi ÜK'de CH'na göre daha fazladır, CH'da perianal komplikasyonların, ÜK'den daha sık oluşunun gerekçesi nedir? Tüm bu soruların cevabı 21. yüzyılda hekimleri çok meşgul edeceğe benzemektedir.

KAYNAKLAR

- Rachmilewitz D. Inflammatory bowel disease; concept or puzzle in Perspectives in Gastroenterology. Current facts and future trends. K.H. Meyer zum Buscherfelde, G. Paumgartner and J. Schölmerick. Eds; Urban Schwarzenberg. Munich 1995, p 97-99.
- Lewkonz RM, Mc Conell RB. Familial IBD, hereditary or environmental. Gut 1976; 17: 235-241.
- Sofaer J. Crohn's Disease. The fenetic contribution. Gut 1993; 34: 869-871.
- Rotter JI, Yang H, Toyoda H. Ulcerative colitis a genetically heterogen group defined by genetic (HLA Class II) and subclinical (Antineutrophil cytopasmic antibodies) markers. J Clin Invest 1993; 92: 1080-84.
- Monsen U, Brostörn O, Nordewall B, Hellen G. Prevalance of IBD among relatives of patients with ulcerative colitis. Scand J Gastroenterology. 1987;22: 214-218.
- Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TIA, Binder V. Familial occurrence of Inflammatory Bowel Disease. N Engl Med 1991; 324: 84-88.
- Yang H, Mc Elree C, Roth MP, Familial empirical risks for inflammatory bowel disease. differences between Jews and non-jews. Gut: 34: 517-524.
- Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus R, Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monzygotic and dizygotic twins. Gut 1988; 29: 990-96.
- Marks IN, Candy S. IBD family studies and genetic markers. Reflexions on the epidemiology of IBD, In Inflammatory Bowel Diseases 1994. Ed D Rachmilewitz. Falk symposium. Kluwer Academic Publishers, UK, 1994; 12-31.
- Rotter IJ. Genetic suseptibility in IBD from familial aggregations to chromosome 6. IBD June 29-July 1. Den Haag Abstracts of Falk symposium. 1995; 85:47.
- Hollander D. Crohn's disease: a permeability disorder of the tight junction. Gut 1988; 29: 162-65.
- Hollander D. The Intestinal permeability barrier. A hypothesis as to its regulation and involvement in Crohn's Disease. Scand J Gastroenterol. 1992; 27: 721-726.
- Targan SR, Saxon A, Landers C. Serum antineutrophil cytoplasmic antibodies distinguish between Ulcerative Colitis from Crohn's Disease patients. Gastroenterology 1989; 96: A505.
- Duerr RH, Targan SR, Landers CS, Shanan F. Neutrophil auto-antibodies in ulcerative colitis comparison with other colitides diarrheal and diseases. Gastroenterology. 1991; 100: 1590-96.
- Landers C, Sutheland LR, Shanan F. A subset of antineutrophil anticytoplasmic antibodies associated with IBD. J Allergy Clin Immunol. 1990; 86: 202-10.
- Handersen S, LA Brecque, Itros SA et al. Anticytoplasmic antibody in inflammatory bowel and hepatobiliary diseases. High prevalence in ulcerative colitis primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis Am J Clin Pathol 1993; 99: 277-81.
- Sugumura K, Asakura H, Muzuki N: Analysis of genes within HLA region affecting susceptibility to ulceative colitis. Human Immunol 1993; 36: 112-18.
- Toyoda H, Wang SJ, Yang H. Distinct association of HLA class II genes with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 1993; 104: 741-48.
- Çeker H, Tözün N, Avşar E, İmeryüz N ve ark. İnflamatuvar barsak hastalıklarında serum perinükleer antinötrofil antikor prevalansı ve HLA antijenleri ile ilişkisi. XI. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi. 6-9 Kasım 1994 Antalya, Özet Kitabı: s110.
- Uyar A, İmeryüz N, Saruhan DH, Çeken H ve ark. İnflamatuvar barsak hastalığında HLA DRB alleleri dağılımı. XIII. Ulusal Gastroenteroloji kongresi. 8-13 Ekim 1996 Antalya, Özet Kitabı: s 324.
- Ahrenstedt O, Knutsan L, Nillson Ekdahl K Odind B, Hallgren R. Enhanced local production of complement components in the samll intestine of patients with Crohn's Disease. N Engl J Med 1990; 322: 1345-49.
- Kobayashi K, Atoh M, Konoeda Y, Yagita A Jnoko H, Sekigushi S. HLA-Dr, DQ and T cell antigen reseptor constant beta genes in Japanese patients with ulcerative colitis. Clin Exp Immunol 1990; 80: 400-403.
- Langman M. Factors predisposing to Inflammatory bowel disease. In Inflammatory Bowel Disease. Jarnerot G, Lennard-Jones J, Truelove S, Eds. Corona-Astra. 1992; 64-66.
- Katschinski B, Logan RFA, Edmond M, Langman MJS. Smoking and sugar intake are separate but interactive risk factors in Crohn's disease. Gut 1988; 29: 1202-208.
- Kirsner JB. Overview of etiology, pathogenesis and epidemiology of inflammatory bowel diseases. In Bockus Gastroenterology. Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE. W.B. Saunders Company. 1995; 1293-317.
- Jarnerot G. Dietary factors in Inflammatory bowel disease. In Inflammatory Bowel disease. Jarnerot G, Lennard-Jones J, Truelove S, Eds. Corona-Astra. 1992; 53-54.
- Kangro HO, Cong SK, Hardman A. et al. A prospective study of viral and mycoplasma infections in chronic inflammatory bowel diseases. A moleculer genetic evaluation of the immunoglobulin and T cell antigen reseptor. Gastroenterology 1988; 95: 364-370.
- Nishiyama T, Mitsuya K, Toyonaga A, Sasaki E, Tanikawa K. Colonic mucosal interleukin-1 reseptor antagonist in inflammatory bowel disease. Digestion 1994; 55(6): 368-73.
- Brandtzaeg P, Kett K, Halstensen TS, Helgeland L. Pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease: humoral mechanisms. Eur J Gastroenterol Hepatol 1990; 2: 256-66.
- Lundberg JON, Hellström PM, Lundberg JM, Aving K. Greatly increased luminal nitric oxide in ulcerative colitis. Lancet 1994; 344: 1673-674.
- Sartor RB. Cytokines in intestinal inflammation: Pathophysiological and clinical considerations. Gastroenterology 1994; 102: 533-39.