

# İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Tedavisine Genel Bakış ve Tedavide İnterferonların Yeri

Murat Törüner, Hülya Çetinkaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Sıhhiye-Ankara

**İ**nflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), gastrointestinal kanalda kronik veya tekrarlayan immün aktivasyon ve inflamasyon ile karakterli hastalıklardır. Genel olarak, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar da bir üçüncü grup olarak "indeterminate" koliti unutmamak gerekir.

İBH'nin etiolojisinde rol oynayan faktörler net olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda genetik, çevresel, immüno- lojik ve enfeksiyöz nedenler üzerinde durulmuş ancak genel olarak bu hastalıkların etiolojisinin multifaktoriyel olduğu kanaati değişmemiştir.

Ülseratif kolit, kolonun mukozasına sınırlı, tekrarlayan inflamatuvar ataklarla karakterizedir. Tutulum yerine göre 3 grupta incelenebilir;

- Sadece rektumu tutulmuş ise-Ülseratif proktit,
- Kolonun splenik fleksura'ya kadar olan kısmı tutulmuş ise-Sol tip ülseratif kolit,
- Kolonun tüm segmentlerini tutuyorsa-ülseratif pankolit kavramları kullanılmaktadır. Crohn hastalığı, gastrointestinal kanalda herhangi bir segmenti tutan, transmural inflamasyonla karakterize granülamatoz bir hastalıktır. Crohn hastalığında, %50 olguda hem ince barsak hem de kolon (ileo-

kolit) tutulumu mevcut iken, olguların %30'unda sadece ince barsak tutulumu, %20'sinde ise sadece kolon tutulumu mevcuttur, %1'den az olguda ise barsak dışı tutulum (ağız, özofagus ve mide) mevcuttur.

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının insidans ve prevalansı coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermekle birlikte, etnik gruplar ve ırklar arasında da görülme sıklığı açısından farklar bulunmaktadır. İBH, Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa ülkelerinde daha sık gözlenirken, Afrika ve Asya ülkelerinde daha nadir görülmektedir. Yahudi ırkında daha sık gözlenirken, siyah ırk'ta beyaz ırk'a oranla daha nadir görülmektedir. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı, genellikle hayatın 2. ve 3. dekatlarında ve kadınlarda daha sık görülmektedir.

İBH'nin, fistül ve fissür gelişimi, toksik mega kolon, fulminan kolit, malabsorbsiyon, eritema nodosum, pyoderma gangrenozum, artrit ve episklerit gibi birçok komplikasyonu mevcuttur. Ancak belki de en önemli komplikasyonlarından birisi kolorektal kanser gelişimidir.

Hem bu saydığımız komplikasyonların önüne geçmek, hem de hastaların hayat kalitesini düzeltmek için İBH'nin tedavisine yönelik araştırmalar giderek

artmaktadır.

## İBH'DA KONVANSİYONEL MEDİKAL TEDAVİ

Günümüzde İBH'da birçok yeni ve alternatif tedavi modelleri üzerinde çalışmalar yürütülürken, hala uygulamada olan medikal tedavide en önemli yeri glukokortikoidler ve aminosalisilatlar almaya devam etmektedir. Aminosalisilat grubu ilaçlar, tromboksan ve lipooksijenaz sentezi yolaklarına etki ederek arasidonik asit oluşumunu engelleyerek anti-inflamatuvar etkinlik gösterirler (1, 2). Aminosalisilat türü ilaçların sistemik ve lokal olarak uygulanabilen türleri ülseratif kolit ve crohn hastalarında hem remisyonu sağlamak hem de remisyonu idame ettirmek için kullanılmaktadır (3-5). Kortikosteroid tedavisi ise orta ve ciddi şiddetteki ülseratif kolit hastalarında ve Crohn hastalığında kullanılmaktadır. Etki mekanizmaları arasında arasidonik asit oluşumunun engellenmesi, lokosit fonksiyonlarının değişmesi ve pro-inflamatuvar sitokin prodüksiyonunun azalması sayılabilir (6-8). İBH'da kortikosteroidler hastalığın tipi ve tutulum yerine göre sistemik ya da topikal olarak uygulanabilirler. Kortikosteroidlerin kısa ve uzun dönem yan etkileri yüzünden İBH'da çok uzun süre kullanılmaları önerilmez (9, 10), ayrıca kortikosteroid tedavisine bu hastalarda bu ilaca karşı direnç gelişebilir (11).

Azotiopurin ve 6-merkaptopurin, steroidlere karşı direnç gelişmiş hastalarda ve steroid dozu azaltılan hastalarda idame tedavi olarak kullanılmaktadır (12-15). Ancak bu tedavilerin kullanıldığı hastalarda bu ilaçlara bağlı yan etkiler açısından yakın monitorizasyon önerilmektedir (16-18).

Bu yukarıda sayılan medikal tedaviler dışında İBH'da siklosporin ve metotreksat gibi immunmodulator tedaviler de uygulanmaktadır (19-21). Tüm bu tedavilere ek olarak Crohn hastalığında antibiyotik kullanımının olumlu sonuçları olduğu söylenmektedir, ancak ülseratif kolit'te antibiyotik tedavisinin yarar gösterilememiştir. Crohn hastalığında, siprofloksasin ve metranidazol'un kombine olarak kullanımı sonucu hastaların % 76'sında cevap alınmıştır (22).

## İBH TEDAVİSİNDE YENİ SEÇENEKLER

İBH'da kullanılan klasik tedavilerin tam anlamı ile başarılı olmaması ve bazı hastalarda tedaviye direnç veya sık nüks görülmesi sebebi ile yeni tedaviler üzerine çalışmalar sürmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalarda sigara içenlerde ülseratif kolit görülme sıklığının daha az olduğunun tespit edilmesinden sonra yapılan çalışmalarda nikotin tedavisinin tek başına olmasa bile diğer tedavilerle kombinasyonunun başarılı olduğu bildirilmiştir (23). Yapılan başka bir çalışmada ise nikotin enemanın distal tip ülseratif kolit'te faydası olduğu gösterilmiştir (24), ancak nikotin kullanımının hastalığın idame tedavisinde kullanılmasının yeri olmadığı belirtilmiştir (25).

Ülseratif kolit'li hastalarda yapılan diğer çalışmalarda heparin (28, 27), kısa zincirli yağ asitleri (28), probiotiklerin (29) tedavideki rolü araştırılmış ancak randomize kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Probiotiklerin ayrıca Crohn hastalığı tedavisinde de kullanılabileceği yönünde son zamanlarda çalışmalar vardır (30).

Son yıllarda İBH'nin etiyo-patogenezinde immün sistemin rol oynamasından yola çıkılarak başta Crohn hastalığında olmak üzere biyolojik tedavi seçenekleri üzerine yapılan çalışmaların sayısında hızlı bir artış mevcuttur. Bilindiği gibi İBH hastalarında artmış proinflamatuvar sitokin (TNF- $\alpha$ , İL-1 vb.) düzeyleri tespit edilmiştir. Crohn hastalarında TNF- $\alpha$ 'nin blokajı (Talidomid) (31, 32) ve TNF- $\alpha$  monoklonal antikorlarının (Infliximab) kullanımı ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (32, 33). Ülseratif kolit hastalarında da infliximab kullanımının faydalı olduğuna yönelik son zamanlarda yapılan çalışmalar mevcuttur (34). Bu olumlu sonuçlara rağmen Infliximab kullanan hastaların bir kısmında "human anti-chimeric antibody" oluşması ve bu hastalarda tedaviye karşı direnç oluşması bu tedavinin negatif yönüdür. Bunu önlemek için son yıllarda %100 insandan elde edilmiş TNF- $\alpha$  monoklonal antikorlar üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Romatoid artrit'li bir hasta grubunda yapılan çalışmada, Adalimumab'ın (%100 insan TNF- $\alpha$  monoklonal antikor) güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (35). Ancak İBH'da Adalimumab ile olan çalışmalar henüz yayın aşamasına gelmemiştir.

## İBH TEDAVİSİNDE İNTERFERONLAR

İnferonlar virüs replikasyonunu engelleyici birer biyolojik ajan olarak 1957'de keşfedilmişlerdir. İnterferonların birçok işlevleri bulunmaktadır;

- Çeşitli virüslerin antiviral bir etki meydana getirerek, çoğalmasını önlerler.
- Hücrelere etki ederek antiproliferatif bir etki gösterirler.

- Hücre farklılaşmasını doza bağımlı olarak azaltır veya artırır.
- Çeşitli hücrelere karşı immünomodulatör etki gösterirler.

Değişik şekillerde sınıflandırılmalarına rağmen en yaygın kullanılan sınıflandırma İFN $\alpha$ , İFN $\beta$ , İFN $\gamma$  şeklindedir.

**İFN $\alpha$ :** Daha ziyade lökositler tarafından yapılır. Birçok çeşitleri vardır. Örneğin sadece bir gen ailesinden 14 çeşit  $\alpha$  interferon oluştuğu gösterilmiştir.

**İFN $\beta$ :** Fibroblast ve diğer hücreler tarafından yapılır.

**İFN $\gamma$ :** T lenfositleri ve iri granüllü lenfositler (Natural killer NK) tarafından yapılır. NK hücrelerinde İFN $\gamma$  yapımı IL-2 tarafından uyanılır.

**İFN $\alpha$ :** İFN $\alpha$  doğal yollardan viral olarak enfekte edilmiş hücreler tarafından hücrelerin viral enfeksiyona karşı direncini artırmak ya da başlatmak amacı ile üretilir. Rekombinant İFN $\alpha$ -2 $\alpha$ , İFN $\alpha$ -2b ve İFN $\alpha$ -n klinik olarak HIV ilişkili kaposi sarkomu, melanoma, kronik hepatit B enfeksiyonu ve kronik hepatit C enfeksiyonu tedavilerinde kullanılır.

**İFN $\beta$ -1:** İFN $\beta$ , doğal yollardan, viral olarak enfekte olan hücreler tarafından, hücrelerin viral enfeksiyona karşı direncini artırmak amacıyla sentezlenir. Rekombinant İFN $\beta$  klinik olarak multiple skleroz tedavisinde kullanılır.

**İFN $\gamma$  ve anti- İFN $\gamma$ :** Th1 hücreleri tarafından artırılmış İFN $\gamma$  üretimi, Th1 immünolojik yanıtı yönelmiş polarizasyon işleminin bir parçasıdır. Klinik olarak, rekombinant İFN $\gamma$ , fagositotik bakterilerin kronik granulomatoz hastalıkta öldürülmesini geliştirmek ve artırmak amacı ile kullanılır.

İnterferonların İBH ile olan ilişkisi üzerine çelişkili yayınlar mevcuttur. Çeşitli hastalıklarda kullanılan interferonların yan etkisi olarak kolit ortaya çıktığını belirten vaka takdimlerinde ortaya konmuştur (36). İFN $\alpha$  ile immunoterapi yapılan hastalarda iskemik kolit sıklığının arttığı rapor edilmiştir (37). Başka bir vaka takdiminde ileri evre pankreas kanseri olan bir hastada interferon tedavisine bağlı CMV koliti tarif edilmiştir (38). Bu vaka takdimlerinden sonra kronik aktif hepatit ve İBH birlikteliğinde İFN  $\alpha$  kullanımı ilgili soru işaretleri ortaya çıkmıştır. Ancak 1995 yılında 14 kronik aktif hepatit ve İBH birlikteliği olan hastaların İFN  $\alpha$  ile tedavisinde sadece 1 hastada İBH alevlenmesi tespit edilmiştir (39) ve bu tür hastalarda İFN  $\alpha$ 'nın güvenli şekilde kullanılabileceği belirtilmiştir.

Bu yukarıda sayılan çalışmaların dışında, İFN'lann immunomodulator etkileri olmasının sonucunda İFN'lann İBH tedavisi üzerine etkilerini inceleyen de bir dizi çalışma yapılmıştır. Yapılan ilk çalışmalarda Crohn hastalarında SFN  $\alpha$  tedavisinin etkileri incelenmiştir. Wirth HP ve ark, 4 steroid tedavisine direnç gelişen Crohn hastasında İFN  $\alpha$  tedavisi denemişler, hastaların 2'sinde yanıt alamazken, 2 hastanın klinik seyrinde düzleme tespit etmişlerdir (40). Sümer N ve ark. 28 ülseratif kolit hastasına uyguladıkları İFN $\alpha$  tedavisi sonucunda 23 hastada (%82) 6-12 içinde klinik ve endoskopik remisyona sağladıklarını bildirmişlerdir (41). Daha önce de belirtildiği gibi İBH'nin etiolojisinde birçok faktör suçlanmaktadır. Almanya'da yapılan bir çalışmada, 12 Crohn hastası ve 4 ülseratif kolit hastası çalışmaya alınmış, bu hastaların 12'sinde "Epstein Barr Virus" veya "Herpes Simplex Virus" DNA'si tespit edilmiş ve bu hastalar İFN  $\alpha$  ile tedavi edilmişlerdir. Bu hastalara en az altı ay süre ile olmak üzere haftada 6 mU İFN- $\alpha$  SC olarak uygulanmış, çalışmanın sonucunda ise 16 hastanın 12'sinde (%75) kısmi ya da tam remisyona gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu çalışmanın tartışma kısmında ise, İBH hastalarının etiolojisinde viral nedenlerin rol oynadığı bu yüzden bu tür hastalarda anti-viral tedavinin uygulanabileceği belirtilmiştir (42). Yine son yıllarda yapılan bir başka çalışmada ise sol tip tutulum gösteren Ülseratif kolitli hastalarda steroidli lavman kullanımı (16 hasta) ile SC İFN- $\alpha$  (16 hasta) uygulaması karşılaştırılmış, her iki grupta da Powell-Tuck İndeks skorlarında tedavi ile birlikte iyileşme gözlenirken, rektal histoloji skorlarında sadece İFN- $\alpha$  ile tedavi edilen grupta iyileşme saptanmıştır (43). Bu çalışmada İFN tedavisinin etki mekanizması ile ilgili bir yorumda bulunulmamıştır. Son yıllarda kullanıma giren "Pegylated" interferon- $\alpha$  ile yapılan bir çalışmada, PEG-İFN- $\alpha$  tedavisi ile plasebo tedavisi karşılaştırılmış, 19 ülseratif kolit hastasına 0.5 ng/kg, 21 ülseratif kolit hastasına 1  $\mu$ g/kg PEG-İFN uygulanmış, 20 hasta ise çalışmanın plasebo kolunda yer almıştır. Çalışma sonucunda uygulanan her iki dozda da ilacın etkinliği gösterilememiştir (44). Görüldüğü gibi ülseratif kolit ve Crohn hastalığında İFN- $\alpha$  tedavisine yönelik çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmaktadır ve etki mekanizması tam olarak ortaya konamamaktadır. Bazı çalışmalarda İFN- $\alpha$ 'nın immunomodulator etkisinin rol oynadığı öne sürülmekte, bazı çalışmalarda ise bu hastalıkların etiolojisinde viral nedenlerin rol oynayabileceği ve İFN- $\alpha$ 'nın anti-viral özelliğinin tedavide rol oynadığı belirtilmektedir. İBH'nin tam olarak bir hayvan modeli bulun-

madığı için konu ile ilgili hayvan çalışmaları da yapılamamıştır. Konu ile ilgili literatürdeki tek çalışma kimyasal bir kolit modeli olan Dextran sodyum sülfat (DSS) ile induklenmiş kolit modelinde yapılmış tek bir çalışma mevcuttur (45). Bu çalışmada, farelerde DSS ile kimyasal kolit induksiyonu yapıldıktan sonra İFN- $\alpha$  SC uygulanmış ve histolojik hasar açısından ve sitokin düzeyleri (TNF- $\alpha$  ve IL-1) açısından tedavinin etkinliği araştırılmıştır. Sonuç olarak kullanılan İFN- $\alpha$ 'nın kolit indüklenen farelerde artmış sitokin düzeylerini azalttığı ve histolojik hasar skorunu düşürdüğü bildirilmiştir. Bu sonuç, İFN- $\alpha$ 'nın İBH'daki etkisinin daha çok immunomodulatuvar etkilerinden kaynaklandığı tezini desteklemektedir.

Rekombinant interferon  $\beta$ 'da İFN- $\alpha$  gibi immunomodulatuvar etki göstermekte ve daha çok Multiple skleroz hastalarında kullanılmaktadır (46). İFN- $\beta$  ile yapılan ilk çalışmada 5 Crohn hastasında denenmiş ve hastaların 4'ünde klinik iyileşme tespit edilmiştir (47). 2001 yılında yapılan bir başka çalışmada ise, 18 ülseratif kolit hastasında İFN- $\beta$  tedavisinin plasebo ile karşılaştırılması yapılmış, tedavi kolunda hastaların %50'sinde cevap alınırken plasebo kolunda bu oran %14 olarak tespit edilmiştir

(48). Bu çalışmada İFN- $\beta$ 'nin- İFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  düzeylerini düşürdüğü (49) ve bu sebepten dolayı bu sitokinlerin serum düzeyinin arttığı bilindiği, ülseratif kolit tedavisinde yerlerinin olabileceği söylenmiştir. Yapılan bir çalışmada ise 25 adet steroid tedavisine dirençli ülseratif kolit hastasında İFN- $\beta$  tedavisi denenmiş ve hastaların %88'inde yaklaşık 3 hafta içinde olumlu cevap alınmıştır ve bu hastalarda 13 ay remisyon durumu devam etmiştir (50). Bu çalışmada da İFN- $\beta$ 'nin olası etki mekanizması olarak artmış proinflamatuvar sitokin seviyelerini düşürmesi gösterilmiş ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan anti-inflamatuvar etkisinin tedavide rol oynadığı savunulmuştur.

Sonuç olarak, İBH'da interferon- $\alpha$  ve interferon- $\beta$  tedavileri ile ilgili çalışmalar son yıllarda artmaktadır. Özellikle birinci basamak tedavilere yanıt vermeyen ve uygulanan etkisi kanıtlanmış diğer tedavilere cevap vermeyen vakalarda güvenle kullanılabilecekleri bildirilmektedir. Bu tedavilerin etki mekanizmaları hala kesinlik kazanmamakla birlikte hem interferon- $\alpha$ 'nın hem de interferon- $\beta$ 'nin bu tedavi edici rollerinde immunomodulatuvar etkilerinin önemli bir yeri olduğu savunulmaktadır. Ancak bu konuda hem tedavilerin mekanizmasını

## KAYNAKLAR

1. Das, K.M. and M. A. Eastwood, Acetylotion polymorphism of sulfopyridine in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Pharmacol Ther*, 1975. 18(5 Pt 1): p. 514-20.
2. Gaginella, T.S. and R.E. Walsh, Sulfasalazine. Multiplicity of action. *Dig Dis Sci*, 1992. 37(6): p. 801-12.
3. Malchow, H., et al, European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1984. 86(2): p. 249-66.
4. Sutherland, L.R, G.R. May, and E. A. Shaffer, Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med*, 1993. 118(7): p. 540-9.
5. Hanauer, S.B, Dose-ranging study of mesalazine (PENTASA) enemas in the treatment of acute ulcerative proctosigmoiditis: results of a multicentered placebo-controlled trial. The U.S. PENTASA Enema Study Group. *Inflamm Bowel Dis*, 1998. 4(2): p. 79-83.
6. Brattsand, R. and M. Linden, Cytokine modulation by glucocorticoids: mechanisms and actions in cellular studies. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996. 10 Suppl 2: p. 81-90; discussion 91-2.
7. Goppelt-Strube, M, Molecular mechanisms involved in the regulation of prostaglandin biosynthesis by glucocorticoids. *Biochem Pharmacol*, 1997. 53(10): p. 1389-95.
8. Zimmerman, M.J. and D.P. Jewell, Cytokines and mechanisms of action of glucocorticoids and aminosalicylates in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996. 10 Suppl 2: p. 93-8; discussion 99.
9. Hanauer, S.B, Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*, 1996. 334(13): p. 841-8.
10. Hanauer, S.B. and G. Stathopoulos, Risk-benefit assessment of drugs used in the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Saf*, 1991. 6(3): p. 192-219.
11. Munkholm, P, et al, Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*, 1994. 35(3): p. 360-2.
12. Hawthorne, A.B, et al, Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *Bmj* 1992, 305(6844): p. 20-2.
13. George, J, et al, The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol*, 1996. 91(9): p. 1711-4.
14. Candy, S, et al, A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut*, 1995. 37(5): p. 674-8.
15. Markowitz, J, et al, A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2000. 119(4): p. 895-902.

16. Present, D.H, et al, 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short-and long-term toxicity. *Ann Intern Med*, 1989. 111(8): p. 641-9.
17. Stein, R.B. and S.B. Hanauer, Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. *Drug Saf*; 2000. 23(5): p. 429-48.
18. Evans, W.E, et al, Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J Clin Oncol*, 2001. 19(8): p. 2293-301.
19. Egan, L.J, W.J. Sandborn, and W.J. Tremaine, Clinical outcome following treatment of refractory inflammatory and fistulizing Crohn's disease with intravenous cyclosporine. *Am J Gastroenterol*, 1998. 93(3): p. 442-8.
20. Feagan, B.G, et al, Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*, 1995. 332(5): p. 292-7.
21. Cohen, R.D, R, Stein, and S.B, Hanauer, Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: A five-year experience. *Am J Gastroenterol*, 1999. 94(6): p. 1587-92.
22. Greenbloom, S.L, A.H. Steinhart, and G.R. Greenberg, Combination ciprofloxacin and metronidazole for active Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*, 1998. 12(1): p. 53-6.
23. Sandborn, W.J, et al, Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 1997. 126(5): p. 364-71.
24. Sandborn, W.J, et al, Nicotine tartrate liquid enemas for mildly to moderately active left-sided ulcerative colitis unresponsive to first-line therapy: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*, 1997. 11(4): p. 663-71.
25. Thomas, G.A, et al, Transdermal nicotine as maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 1995. 332(15): p. 988-92.
26. Torkvist, L, et al, Low molecular weight heparin as adjuvant therapy in active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999. 13(10): p. 1323-8.
27. Panes, J, et al, Comparison of heparin and steroids in the treatment of moderate and severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2000. 119(4): p. 903-8.
28. Steinhart, A.H, et al, Treatment of left-sided ulcerative colitis with butyrate enemas: a controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 1996. 10(5): p. 729-36.
29. Faubion, W.A. and W.J. Sandborn, Probiotic therapy with *E. coli* for ulcerative colitis: take the good with the bad. *Gastroenterology*, 2000. 118(3): p. 630-1.
30. Boudeau, J, et al, Inhibitory effect of probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 on adhesion to and invasion of intestinal epithelial cells by adherent-invasive *E. coli* strains isolated from patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003. 18(1): p. 45-56.
31. Ehrenpreis, E.D, et al, Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. *Gastroenterology*, 1999. 117(6): p. 1271-7.
32. Present, D.H, et al, Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*, 1999. 340(18): p. 1398-405.
33. Targan, S.R, et al, A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*, 1997. 337(15): p. 1029-35.
34. Gomet, J.M, et al, Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003. 18(2): p. 175-81.
35. Furst, D.E, et al, Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard anti-rheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*, 2003. 30(12): p. 2563-71.
36. Mavrogiannis, C, et al, Ulcerative colitis associated with interferon treatment for chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2001. 34(6): p. 964-5.
37. Sparano, J. A, et al, Colonic ischemia complicating immunotherapy with interleukin-2 and interferon-alpha. *Cancer*, 1991. 68(7): p. 1538-44.
38. Baker, J.L, et al, Cytomegalovirus colitis after 5-fluorouracil and interferon-alpha therapy. *Pharmacotherapy*, 1994. 14(2): p. 246-9.
39. Cotroneo, M, et al, Clinical course of inflammatory bowel disease during treatment with interferon for associated chronic active hepatitis. *Ital J Gastroenterol*, 1995. 27(1): p. 3-4.
40. Wirth, H.P, et al, [Alpha-interferon therapy in Crohn's disease: initial clinical results]. *Schweiz Med Wochenschr*, 1993. 123(27-28): p. 1384-8.
41. Sumer, T.S.T. and M. Palabiyikoglu, Induction of remission by interferon-alpha in patients with chronic active ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1995. 7(7): p. 597-602.
42. Ruther, U, et al, Interferon alpha (IFN alpha 2a) therapy for herpes virus-associated inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease). *Hepatogastroenterology*, 1998. 45(21): p. 691-9.
43. Madsen, S.M, et al, An open-labeled, randomized study comparing systemic interferon-alpha-2A and prednisolone enemas in the treatment of left-sided ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 2001. 96(6): p. 1807-15.
44. Tilg, H, et al, A randomised placebo controlled trial of pegylated interferon alpha in active ulcerative colitis. *Gut*, 2003. 52(12): p. 1728-33.
45. İ. Soykan, M. Toruner, A. Ensari, ve ark. Effect of Interferon Alpha in Dextran Sulfate Sodium Induced Colitis in Mice, in *Digestive Disease Week*. 2004. New Orleans, LA, USA.
46. Baron, S, et al, The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. *Jama*, 1991. 266(10): p. 1375-83.
47. Vantrappen, G. S. et al, Treatment of Crohn's disease with interferon. A preliminary clinical trial. *Acta Clin Belg*, 1980. 35(4): p. 238-42.
48. Nikolaus, S, et al, Interferon beta-1a in ulcerative colitis: a placebo controlled, randomised, dose escalating study. *Gut*, 2003. 52(9): p. 1286-90.
49. Brod, S.A, et al, Interferon-beta 1b treatment decreases tumor necrosis factor-alpha and increases interleukin-6 production in multiple sclerosis. *Neurology*, 1996. 46(6): p. 1633-8.
50. Musch, E, T. Andus, and M. Malek, Induction and maintenance of clinical remission by interferon-beta in patients with steroid-refractory active ulcerative colitis-an open long-term pilot trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002. 16(7): p. 1233-9. pathways in cancer. *Nature* 2001; 411: 349-54