

Yangısal Bağırsak Hastalığı ve Probiyotiklerle Güncel Tedavi Yaklaşımı

Handan Hilal ARSLAN*

Geliş Tarihi: 03.07.2006

Kabul Tarihi: 18.12.2006

Özet: YBH (Yangısal Bağırsak Hastalığı), yangı hücrelerinin ince ve kalın bağırsakta lamina propriyaya infiltrasyonu ile karakterize bir grup gastrointestinal bozukluktur. YBH'nin etiyojisi bilinmemektedir. Bununla birlikte konakçının bireysel duyarlılığı, genetik yapı ve çevre etkilerinin önemi açıktır.

YBH'nin ilaç tedavisi genellikle kortikosteroid, azathioprin ve metronidazolü içermektedir. Kortikosteroidler, YBH'nin tedavisinin başlıca dayanağı olup en sık kullanılanı prednizolondur. Azathioprin, kronik steroid tedavisinin yan etkilerinin ve kortikosteroidlerin dozunun azaltılmasını sağlamak için kullanılabilen immunsupresif bir ilaçtır. Metronidazol, antibakteriyel ve antiprotozoal özelliklere sahiptir ve immunomodulör etkisi olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.

Probiyotikler, ağız yoluyla alındığında bağırsağın mikrobiyel florasını düzenleyici ve tedavi edici yararlı etkileri olan non-patojenik canlı mikroorganizmalardır. Deneysel ve klinik çalışmalar, YBH'nin tedavisinde probiyotiklerin potansiyel bir tedavi edici etkinliği olduğunu göstermektedir. Ancak probiyotiklerin YBH'nin tedavisinde terapötik bir ajan olarak kesin rolünün belirlenebilmesi için çalışmalar hala sürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Probiyotik, tedavi, yangısal bağırsak hastalığı.

Inflammatory Bowel Disease And Current Therapy Approach With Probiotics

Summary: IBD (Inflammatory Bowel Disease) is a group of gastrointestinal diseases, characterized by inflammatory cellular infiltrates in the lamina propria of the small or large intestine. The aetiology of IBD is unknown. However host, genetic and environmental influences are clearly important.

Drugs therapy of IBD usually contains corticosteroid, azathioprine and metronidazol. Corticosteroids are mainstay of treatment for IBD and prednisolone is the most frequently used. Azathioprine is an immunosuppressive drug that can be used to allow a reduction in corticosteroid dose and avoid some of the adverse effects of chronic steroid therapy. Metronidazol has antibacterial and antiprotozoal properties, and there is some evidence that it has also immune-modulating effect.

Probiotics are viable non-pathogenic micro-organisms that, when ingested, they have beneficial effects in the prevention and treatment of pathological conditions. Experimental and clinical studies suggest that probiotics are of potential therapeutic roles in the treatment of IBD. However, clinical studies still continue to define the role of probiotics as therapeutic agents in IBD.

Key Words: Inflammatory bowel disease, probiotic, therapy.

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı-Samsun.

Giriş

Yangısal Bağırsak Hastalıkları (YBH), ince ve kalın bağırsak kanalına lenfositler, plazma hücreleri, bazen de nötrofil ve eozinofillerin infiltrasyonu ile karakterize bir grup idiopatik ve kronik gastrointestinal bozukluğa verilen isimdir^{2,15,19}. Hastalık ince bağırsakta, kalın bağırsakta ya da her ikisinde birden şekillenebilmektedir²⁵. Hastalık kompleksi insanlarda olduğu gibi özellikle kedi ve köpek olmak üzere at ve sığır gibi çiftlik hayvanlarında da saptanmaktadır²².

YBH'nin alt grubunda yer alan ve insanlarda görülen Crohn hastalığının batı ülkelerinde görülme sıklığı yaklaşık olarak 144/100.000 dolayındadır ve hastalık dağılımında özellikle 15 ve 25 yaş arasındaki gençlerde bir artış olduğu görülmektedir¹.

YBH, başta kediler olmak üzere bazı evcil hayvanlarda kronik kusma ve ishalin en yaygın sebebi olarak tanımlanmaktadır²⁶. Köpeklerde ise YBH'nin gelişiminde ve ortaya çıkmasında genetik duyarlılık olduğu bildirilmektedir. Bu açıdan duyarlı olduğu düşünülen ırklardan Basenjis, Shar-peis, yumuşak-tüylü buğday renkli Terrierler yüksek bir hastalık insidensine sahiptirler²⁷. Ayrıca bazı ırkların YBH grubu hastalıkların bazı formlarına karşı duyarlılıkları vardır. Örneğin, Basenjis ve Lunderhunlarda immunoproliferatif hastalıklara, French Bulldog ve Boxerlerde histiyositik kolitise ve Irish Terrierlerde buğdaya duyarlı enteropatiye daha sık rastlanmaktadır⁴.

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığının etiopatogenezi ayrıntılı olarak araştırılmış olmasına karşın, insan ya da hayvandaki YBH'nin sebepleri hala kesin olarak tanımlanamamıştır^{10,15}. Yapılan çalışmalar hastalığın ortaya çıkışında mukozal immün sistem, konakçının genetik duyarlılığı ve çevresel faktörlerin önemi olduğunu göstermektedir^{1,5,14}. YBH'nin ortaya çıkmasında intestinal immün sistem ile mikroflora arasında bir ilişki bulunduğu da bildirilmesine karşın bu etkileşimin mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır¹⁰.

İnsan ve hayvanlarda benzer klinik bulgular şekillenmekle birlikte YBH'nin ilk görülen ve en önemli bulguları kusma ve ishaldir. Klinik belirtiler hastalığın şekillendiği bölge ya da bölgelere bağlı olarak değişiklik gösterebilmekte olup, kusma sadece mide ve duodenum etkilenmişse ortaya çıkabilir. Bununla birlikte jejunum, ileum ya da kolon etkilenmişse ishal ilk belirtidir. Tüm gastrointestinal kanalın etkilenmesi halindeyse hem kusma hem de ishal bir arada

görülebilir. Hastalık belirtilerine devamlı ya da aralıklı olarak ve genellikle haftalarca, aylarca (ve bazen yıllarca) rastlanılmaktadır. İshal, ince ya da kalın bağırsaktan ya da her ikisinden birden köken alabilmektedir. İshalle ilgili bulgular arasında ıkınma kanlı ve/veya mukoid dışkılamaya rastlanabilmektedir. Hasta hayvanlarda kusma ve ishalin yanında iştahsızlık, halsizlik, ateş ve kilo kaybı da ortaya çıkmaktadır^{11,14}.

YBH, bazı sistemik hastalıklar, kronik parazitizm, diyet duyarlılığı (örn. gıda allerjisi ya da intolerans), enfeksiyöz hastalıklar ve alimenter lenfosarkoma gibi hastalıklarla kolaylıkla karışabilmektedir. Tanıda klinik belirtilerin yanında endoskopik muayene ve histopatolojik inceleme önemli yer tutmaktadır¹⁷.

YBH'nin seyri sırasında endoskopik muayenede gözlenebilen anormallikler; mukozal gevşekliğin artması, mukozal granülitide artış, submukozal damarlaşma kaybı ve erozyon olarak sıralanabilmektedir¹⁵. Histopatolojik olarak ise intestinal biyopsi örnekleri genellikle infiltrasyonun derecesi ve sekonder mukozal değişiklikler temel alınarak hafif, orta ya da şiddetli olarak sınıflandırılmaktadır. Sekonder değişiklikler, villuslarda atrofi ve yapışmalar, epiteliyal anormallikleri ya da fibrozisi içermektedir²⁷.

Hastalığın klasik tedavisi; kontrollü diyet, diyete lifli gıdaların ilavesi, anti-inflamatuvarlarla kontrol, immuno-supressif ilaçlar ve antibiyotikleri tek tek ya da birarada içerebilmektedir^{13,15}. Klasik tedavi prosedürü oldukça uzun ve zahmetli bir süreçtir, ancak her zaman hasta bu tedaviye cevap vermemektedir. Ayrıca, klasik sağaltım sürecinde uzun süreli kullanılması zorunlu görülen glikokortikoidler gibi bazı ilaçların olumsuz yan etkileri nedeniyle ek bir tedavi de gerekebilmektedir¹. YBH'nin ilaç tedavisi genellikle kortikosteroid, azathioprin ve metronidazolü içermektedir. Kortikosteroidler, YBH'nin tedavisinin başlıca dayanağı olup en sık kullanılanı prednizolondur. Azathioprin, kronik steroid tedavisinin yan etkilerinin ve kortikosteroidlerin dozunun azaltılmasını sağlamak için kullanılabilen immunsupresif bir ilaçtır. Metronidazol, antibakteriyel ve antiprotozoal özelliklere sahiptir ve hücrel immunitiyi inhibe ettiği düşünülmektedir²⁵.

Klasik tedavi prosedürünün sayılan olumsuzlukları nedeni ile son yıllarda YBH için farklı biyolojik tabanlı tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Probiyotik tedavisinin, diğer alternatiflere göre gelecekte pratikte en fazla yer alacak yön-

tem olduğu düşünülmektedir^{13,21}. Probiyotikler, ağız yoluyla alındığında sindirim kanalında yaşayabilen, patojenik etkenlere karşı koruyucu ve tedavi edici yararlı etkileri olan, bağırsağın mikrobiyel dengesini düzenleyen, non-patojenik mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır^{7,12}. Etkilerinin genel mekanizması, bağırsak mukozasındaki diğer patojen mikroorganizmalar için mevcut reseptör bölgelerine yarışmalı olarak bağlanarak, immün sistemi stimüle etmesi ve antimikrobiyel maddelerin salgılanmasını sağlaması şeklinde açıklanmaktadır. Aynı zamanda bağırsak içerisindeki besin maddeleri için patojen etkenlerle yarışmalı olarak hareket ettikleri belirtilmektedir⁸. Probiyotiklerin immün sistem üzerindeki etkisini ise T ya da B hücrelerinin proliferasyonu (CD3 antikor ve CD79α antikor yardımıyla) ya da iNOS (inducible nitrik oksit sentaz) ile değerlendirmek mümkün olmaktadır^{3,6,18}.

YBH ile ilgili yapılan deneysel ve klinik çalışmalar probiyotiklerin potansiyel bir teröpatik ajan olabileceğini göstermiş, ancak kesin sonuçlara ulaşamamıştır^{10,24}. Hangi probiyotik ajanın ne dozda verilerek yeterli klinik cevabın alınabileceği de henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır^{23,24}. Bu yüzden, hangi probiyotik ajanın hastalığın hangi formunda ne dozda verilebileceğinin saptanabilmesi için hala kontrollü gruplarla karşılaştırmalı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır^{10,13,23}. Bazı araştırmacılar birden fazla probiyotik ajanın beraber kullanıldığı kombine uygulamaların ideal tedavi yöntemi olabileceğini bildirmektedir^{10,23}.

YBH'li hastaların endoskopik muayenelerinde probiyotik tedavisini takiben bağırsak mukozasında şekillenmiş olan mikroapseler ile mukozal ülserasyonda iyileşme olduğuna dair bulgular saptanmıştır¹⁶. Crohn hastalığı ve ülseratif kolitis şekillenmiş hastalarda yapılan çalışmalarda da probiyotiklerin tedavide etkin olduğu ortaya konulmuştur^{10,13}. Ayrıca, kronik ishallerde hastalarda ve akut ishal şekillenen çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda hastaların probiyotik tedavisine olumlu cevap verdikleri bildirilmiştir^{9,20}.

Sonuç

Bu bilgiler ışığında özellikle klinisyen veteriner hekimlerin çoğu zaman basit bir gastrointestinal bozukluk olarak düşündükleri olgular karşısında YBH'yi de göz önünde bulundurarak çok daha irdeleyici bir yaklaşım için

de bulunmaları ve yan etkisi olmadığı düşünülen yeni tedavi biçimlerini uygulamaları yararlı olacaktır.

Kaynaklar

1. ARNOTT IDR, WATTS D, SATSANGI J. Azothioprine and anti-TNFα Therapies in Chorn's Disease: A Rewiew of Pharmacology, Clinical Efficacy and Safety. *Pharmacol Res* 2003; 47: 1-10.
2. BAEZ JL, HENDRICK MJ, WALKER LM, WASHABAU RJ. Radiographic, ultrasonographic, and endoscopic finding in cats with inflammatory disease of stomach and small intestine: 33 cases (1990-1997). *J.A.V.M.A.* 1999; 215: 349-354.
3. CROSS RK, WILSON KT. Nitric Oxide in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 179-189.
4. DIEHL KJ. Eosinophylic Enteritis. In: Tilley ve Smith eds. *The 5 Minute Veterinary Consult*, Volume:1. Baltimore: Williams and Wilkins Company. 552-553, 1997.
5. ELSON CO, SARTOR RB, TENNYSON GS, RIDDELL RH. Experimental Models of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 1344-1367.
6. FABIA R, AR'RAJAB A, JOHANSSON ML, ANDERSSON R, WILLEN R, JEPSSON B, MOLIN G, BENGMARK S. Impairment of Bacterial Flora in Human Ulcerative Colitis and Experimental Colitis in the Rat. *Digestion* 1993; 54: 248-255.
7. FLOCH MH. Probiotics, Irritable Bowel Syndrome, and Inflammatory Bowel Disease, *Curr Treat Options. Gastroenterology* 2003; 6: 283-288.
8. FOSTER JC, GLASS MD, COURTNEY PD, WARD LA. Affect of Lactobacillus and Bifidobacterium on Cryptosporidium Parvum Oocyst Viability. *Food Microbiol* 2002; 20: 351-357.
9. GAON D, GARMENDIA C, MURRIELO NO, DE CUCCO GAMES A, CERCHIO A, QINTAS R, GONZALEZ SN, OLIVER G. Effect of Lactobacillus Strains (L. casei and L. acidophilus Strains cerela) on Bacterial Overgrowth-Related Chronic Diarrhea. *Medicina (B. Aires)* 2002; 62: 159-163.
10. GIONCHETTI P, RIZZELLO F, VENTURI A, CAMPIERI M. Probiotics in Infective Diarrhoea and Inflammatory Bowel Diseases. *J Gastroen Hepatol* 2000; 15: 489-493.
11. HALL EJ, TENNANT BJ, PAYNE-JOHNSON CE, KELLY DF. Boxer Colitis. *The Vet Rec* 1992; 130: 148.

12. HART AL, STAGG AJ, KAMM MA. Use of Probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 111-119.
13. HEAD KA, JURENKA JS. Inflammatory Bowel Disease Part 1: Ulcerative Colitis-Pathophysiology and Conventional and alternative treatment options. *Altern Med Rev.* 2003; 8: 247-283.
14. JERGENS AE, MOORE FM, HAYNES JS, MILES KG. Idiopathic Inflammatory Bowel Disease in Dogs And Cats: 84 Cases (1987-1990). *J.A.V.M.A.* 1992; 201: 1603-1608.
15. JERGENS AE. Inflammatory Bowel Disease. *Vet Clin N Am-Small* 1999; 29: 501-521
16. MIMURA T, KAMINISHI M, KAMM MA. Probiotic Therapy For Pouchitis and Its Endoscopic Findings. *Dig Endosc* 2002; 14: 47-52.
17. MOORE LE, BURROWS CF. Histiocytic Ulcerative Colitis. In: Tilley and Smith, eds. *The 5 Minute Veterinary Consult, Volume:1.* Baltimore: Williams and Wilkins Company. 466-467, 1997.
18. PAVAN S, DESREUMAUX P, MERCEINER A. Use of Mouse Model to Evaluate The Persistence, Safety and Immune Modulation Capacities of Lactic Acid Bacteria. *Clin Diagn Lab Immun* 2003; 10: 696-701.
19. PIZARRO TT, ARSENEAU KO, BAMIS G, COMINELLI F. Mouse Models for the study of Crohn's Disease. *Trends Mol Med* 2003; 9: 218-222.
20. RANI B, KHETARPAUL N. Probiotic Fermented Food Mixtures: Possible Applications in Clinical Anti-Diarrhoea Usage. *Nutr Health* 1998; 12: 97-105.
21. SCHOLMERICH J, HUBER G. Biological therapy in IBD. Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha and Others. *Dig Dis.* 2003; 21: 180-191.
22. SCHUMACHER J, EDWARDS JF, COHEN ND. Chronic idiopathic inflammatory bowel diseases of the horse. *J Vet Intern Med* 2000; 14: 258-265.
23. SHANAHAN F. Probiotics in Inflammatory Bowel Disease-Therapeutic Rationale and Role. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56: 809-818.
24. SHIBOLET O, KARMELI F, ELIAKIM R, SWENNEN E, BRIGIDI P, GIONCHETTI P, CAMPIERI M, MORGENSTERN S, RACHMILEWITZ D. Variable Response to Probiotics in Two Models of Experimental Colitis in Rats. *Inflamm Bowel Dis.* 2002; 8: 399-406.
25. STROMBECK DR, GUILFORD WG. Idiopathic Inflammatory Bowel Disease In: Strombeck and Guilford eds.; *Small Animal Gastroenterology, California: Stonegate Publishing.* 357-390, Chapter 21, 1990.
26. TURGUT K, OK M. Kronik Yangısal Kalın Bağırsak Hastalıkları. *Veteriner Gastroenteroloji. Konya: Mikro Dizgi,* 354-361, 2001.
27. WOOD RD. Inflammatory Bowel Disease in Dogs And Cats. *Vet Tech* 1996; 17: 401-407.