

Ülseratif kolitli hastalarda plazma sitokin düzeyleri

Plasma cytokine levels in ulcerative colitis

Vedat GÖRAL¹, Tahir ÇELENK², Abdurahman KAPLAN³, Dede ŞİT²

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji¹, İç Hastalıkları Anabilim Dalı² ve Biyokimya Bilim Dalı³, Diyarbakır

Giriş ve amaç: Ülseratif kolitin etyopatogenezinden sorumlu faktörlerden birisi de immünolojik faktörlerdir. Sitokinler ile bu hastalık arasında ilişki vardır. **Gereç ve yöntem:** Bu çalışmada 20 ülseratif kolit vakası (ort. yaş 36.2, 9 kadın, 11 erkek) ve 20 kişilik (ort. yaş 27.2, 11 kadın, 9 erkek) sağlıklı kontrol grubunda; IL-1 beta, IL-2Rsp, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa düzeyleri çalışıldı. **Bulgular:** IL-2Rsp, IL-6, IL-8 ve IL-10 düzeyleri hasta ve kontrol grubunda farklı bulundu ($p<0.005$). TNF-alfa ve IL-1 beta seviyeleri her 2 grupta da aynı bulundu. **Sonuç:** Bu sonuçlara göre, IL-2Rsp, IL-6, IL-8 ve IL-10 ülseratif kolitte rol oynayan önemli sitokinlerdir. Bu sitokinlerin hastalığın, tanı, takip ve prognozunda önemli rol oynadığını düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Ülseratif kolit, sitokinler

Background/aim: Some immunological factors are responsible in the pathogenesis of ulcerative colitis. There are some relationship between cytokines and ulcerative colitis. **Materials and method:** In this study, the levels of IL-1 beta, IL-2Rsp, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alpha were studied 20 patients with ulcerative colitis (mean age 36.2 years, 9 women, 11 men) and 20 healthy individuals (mean age 27.2 years, 11 women, 9 men). **Results:** We established that IL-2Rsp, IL-6, IL-8 and IL-10 levels were different in the patients and control groups ($p<0.005$), while TNF-alpha and IL-1 beta were similar in both groups. **Conclusions:** According to these results, IL-2Rsp, IL-6, IL-8 and IL-10 play an important role in the pathogenesis of ulcerative colitis. We consider that these cytokines are beneficial parameters in the diagnosis, treatment and prognosis of ulcerative colitis.

Key words: Ulcerative colitis, cytokines

GİRİŞ VE AMAÇ

Ülkemizde ve bölgemizde bir sağlık sorunu olmaya devam eden ülseratif kolit hastalığı, rektumdan itibaren proksimale doğru değişik uzunluklarda, arada sağlam kısım bırakmaksızın kolon mukozasını tutan, remisyon ve alevlenmelerle seyreden, kronik inflamatuvar barsak hastalığıdır (1, 2). Hastalığın patogenezinde çeşitli faktörler (otoimmünite, sitokinler, genetik ve çevresel faktörler gibi) suçlanmış olup, sitokinlerin rolü ile ilişkili çeşitli çalışmalar mevcuttur (1-13). Bazı sitokinlerin (IL-2Rsp, IL-6, IL-8 ve IL-10) patogenezde önemli rollerinin olduğu vurgulanırken, bazı sitokinlerin ise (TNF-alfa, IL-1beta) öneminin az olduğu belirtilmektedir.

Bu çalışma; bölgemizde ülseratif kolit ve sitokinlerle yapılan ilk çalışma olup, bölgemizdeki kolitis ülseroza vakalarının klinik, laboratuvar, yaş, cins, lokalizasyon parametrelerinin araştırılması, ayrıca, sitokinlerle bu hastalığın tipi, tutulum şekli, yaş ve cins faktörleri ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji

polikliniklerine başvuran; klinik, laboratuvar, kolonoskopik ve biopsiyle ülseratif kolit tanısı alan, klinik aktivite indeksi orta derecede olan 20 hastada gerçekleştirilmiştir. Hastaların 9'u kadın, 11 tanesi erkek olup, yaş ortalaması $36,2\pm 15.1$ idi. Kontrol grubu için, klinik olarak, tam kan, biyokimya, sedimantasyon, gaita tetkikleri ve CRP bulguları normal olan, gönüllü 20 olgu alındı. Bu hastalara, herhangi bir şikayetleri olmadığı için kolonoskopi yapılmadı. Kontrol grubunda olguların 11'i kadın, 9'u erkek olup ve yaş ortalaması $27,2\pm 13.4$ idi. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistik olarak (student's t testi) fark yoktu ($p>0.05$, $p=1.99$).

Anamnez, fizik muayene, laboratuvar, kolonoskopi ve biyopsi bulguları ile ülseratif kolit tanısı konulan hastalar çalışmaya alındı. Tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirilmiş ve müsaadeleri alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya tüm olgular, dikkatli bir öykü alınarak, fizik muayene bulguları ile birlikte hazırlanmış olan çalışma formuna kaydedildi. Laboratuvar bulgularından; tam kan sayımı, biyokimyasal ve serolojik veriler, sedimantasyon, CRP, gaita

tetikleri, sitokinler ve görüntülenme yöntemlerinden kolonoskopik bulgular kaydedildi. Başvuran hastaların hepsi, Truelove ve Witts klinik aktivite indeksine göre, orta aktiviteye sahipti.

Tam kan sayımı Cell-Dyn 3500 R Abbott cihazı ile, biyokimyasal parametreler Aeroset Toshiba cihazıyla, CRP Dade Behring BN-2 cihazıyla, sedimentasyon Grener sedimentasyon Rate cihazıyla, gaitada gizli kan Gikan testiyle, gaita tetkiki Nikan Japan mikroskopuyla, kolonoskopi Olympus CF type 230L video kolonoskopi aletiyle ve sitokinler ise (IL-1 beta, IL-2Rsp, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa düzeyleri) Imulite cihazı ve Chemiluminescence metoduyla çalışıldı (14).

İstatistiksel analizler, SPSS 10,0 bilgisayar programında yapıldı. Verilerin analizinde Mann-Whitne U testi ve chi-square testi kullanıldı. $P<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarında, çeşitli parametreler ölçülerek mukayese edildi. CRP değerleri hasta grubunda 78,4 ve kontrol grubunda 4,05 olup, hastalar ve kontrol grubu arasında önemli derecede fark bulundu ($p<0,000$). Sedimentasyon değerleri hasta grubunda ort. 40,9 mm/h ve kontrol grubunda ort. 7,65 mm/h olup, hasta ve kontrol grubu arasında önemli derecede fark bulundu ($p<0,000$). Sigara açısından hasta grubunda 15 (%75) kişi sigara içmezken, 5 (%25) kişi sigara içmekte idi. Kontrol grubunda ise 9'u (%45) sigara içmezken, 11 (%55) sigara içmekte idi. Hasta ve kontrol grubu arasında sigara açısından fark bulundu ($p<0,05$).

Gaitada gizli kan; hasta grubunda 20 (%100) kişide pozitif iken, kontrol grubunda 20 (%100) kişide negatif idi. Hasta ve kontrol grubu arasında önemli derecede fark bulundu ($p<0,000$). Gaitada E.histolitika; hasta grubunda 13 (%65) kişide mevcut iken, 7 (%35) kişide mevcut değildi. Kontrol grubunda ise 20 (%100) kişide negatif idi. Hasta ve kontrol grubu arasında önemli derecede fark bulundu ($p<0,000$).

Grupların barsak tutulumuna göre analizi; hasta grubunda 10'u (%50) distal kolon, 7'si (%35) sol kolon, 3'ü (%15) pankolit iken, kontrol grubunda 20'sinde (%100) tutulum yoktu. Hastaların 6 tanesi yeni tanı alırken, 14 tanesi daha önce tanı alan ve bize nüks ile başvuran hastalar idi. Remisyon- da başvuran hastamız yoktu. Hastaların 2 tane-

sinde ekstra intestinal bulgu olarak eritema nodosum mevcut iken, 1 tanesinde eritema nodosum ile birlikte primer sklerozan kolanjit mevcuttu.

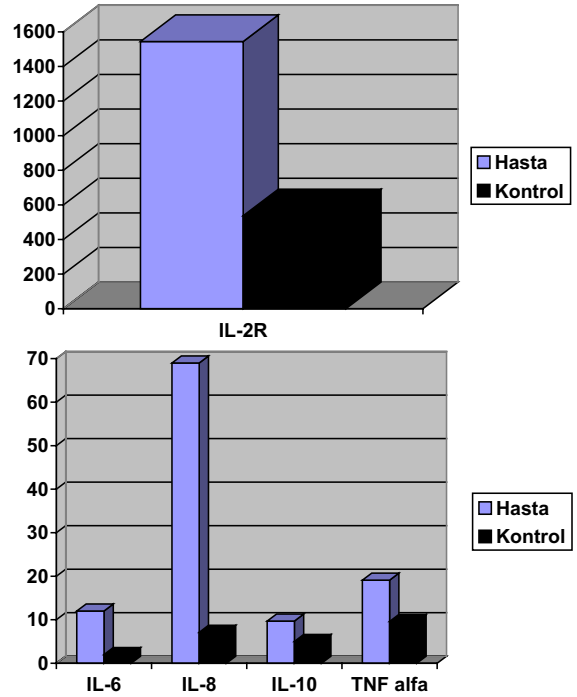
Hasta ve kontrol grubunda sitokin seviyeleri Tablo 1 (a, b) ve Tablo 2'de belirtilmiştir. Hastaların ve kontrol grubunun interlökin-1beta düzeyleri normal olarak bulundu ($p>0,05$).

Tablo 1a. Hasta ve kontrol grubunun genel özellikleri

	Hasta	Kontrol	P
Yaş	36,2	27,2	-
Cins (E/K)	11/9	9/11	-
CRP	78,4	4,05	$p<0,000$
Sedimentasyon	40,09	7,6	$p<0,000$
Sigara içen birey	5	11	$p<0,05$
Gaitada gizli kan varlığı	20	0	$p<0,000$
Gaita incelenmesi (E. histolitika varlığı)	13	0	$p<0,000$
Trofozoit	4	0	
Kist	9		

Tablo 1b. Grupların tutulumuna göre dağılımı

	Hasta	Kontrol	P
1. Distal tutulum	10	0	$p<0,000$
2. Sol kolon tutulumu	7	0	$p<0,000$
3. Pankolit	3	0	$p<0,000$
Klinik Aktivite İndeksi	Orta	0	-
İnterlökin-2Rsp	1544,5	537,4	$p<0,009$
İnterlökin-6	12,22	2,0	$p<0,000$
İnterlökin-8	69,0	7,1	$p<0,000$
İnterlökin-10	9,73	5,0	$p<0,03$
TNF-alfa	19,13	9,69	$p>0,06$



Şekil 1-2. Sitokinlerin grafiklerle gösterilmesi

TARTIŞMA

Ülseratif kolit, rektum ve kolonu tutan, immün sistemin etkilendiği inflamatuvar bir barsak hastalığıdır (1). Hastalığın nedeni, etyopatogenezi ve kronik seyri belirleyen faktörler tam olarak bilinmemektedir. Epidemiyolojik olarak dünyanın her yerinde görülmekle birlikte, en sık İngiltere, ABD ve Kuzey ve Batı Avrupa'da görülür. Hastalık primer olarak genelde gençleri etkilerken, bazı çalışmalar dışında (cinsiyet ayrımı yok) daha sık olarak kadınlarda görüldüğü belirtilmektedir (2). Çalışmalar, ülseratif kolitin sigara içmeyenler arasında içenlere göre daha yaygın olduğunu göstermiştir (3). Birçok hastalıkta olduğu gibi ülseratif kolitin patogenezinde, sitokinlerin çok önemli yeri vardır. Ülseratif kolitte, etyopatogenezinde sitokinlerin rolü ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır (4-13).

Ülseratif kolitin makroskopik görünümünde yaklaşık %20 vakada total kolit (pankolit) bulunur. %30-40'ında sigmoid gerisine kadar ilerleyen, fakat tüm kolonu tutmayan hastalık vardır (sol kolon tipi) ve %40-50'sinde ise rektum ve rektosigmoidte sınırlı hastalık (distal=rektosigmoid tip) söz konusudur. Çalışmaya aldığımız hastaların 10'unda distal kolon, 7'sinde sol kolon, 3'ünde tüm kolon tutulumu vardı. Bu verilerle, hastalarımızda en sık distal kolon tutulumu olduğunu görmekteyiz. Hastalarımızın 15 tanesinin anamnezinde sigara öyküsü varken, 5 hastamızın böyle bir anamnezi yoktu. Çalışmamızda hastaların çoğunun sigara anamnezinin olduğu görülmektedir. Hastalarımızın ortalama sedimantasyon değeri 40,9 mm/h ve ortalama CRP değerleri ise 78,4 IU/ml idi. Bu da, ülseratif kolitin inflamatuvar bir bağırsak hastalığı olduğunun başka bir göstergesidir.

Ülseratif kolitteki inflamasyonun patogenezinde, immünolojik mekanizmalar rol oynamakta, hem humoral hem de sellüler mekanizmalar devreye girmektedir (5-13). İmmün hücrelerin aktivasyonu, aşırı miktarda sitokin ve inflamatuvar mediyatör salınımına yol açar, bu da doku hasarına aracılık eder ve daha fazla inflamasyona neden olur. Aktif ülseratif kolitli hastaların inflame kolonundaki makrofajlar, interlökin-1beta, TNF-alfa ve interlökin-6 sentezler ki, bunlar ateş ve akut faz cevabının stimülasyonuna yol açar (4-13).

Barsaklardaki epitelyal hücre permeabilitesi, interferon-gama tarafından değiştirilir, kollajen sentezi transforming growth faktör-beta (TGF-

beta), interlökin-1 ve interlökin-6 tarafından stimüle edilir, endotelyum ise interlökin-1, TNF, interlökin-6 ve interferon-gama tarafından değiştirilir. Bu son fenomen, bağırsakta lokal iskemiye yol açar ve vasküler anormallikleri açıklayabilir. Mukoza boyunca artmış sitokin konsantrasyonu, matriks degradasyona yol açar. Ayrıca, fibroblastlarda metalloproteinaz salınımına yol açar (4-6).

Funakoshi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; interlökin-1beta, interlökin-6, TNF-alfa'nın ülseratif kolitteki mukozal lezyonlarda artmış ekspresyonunun, ülseratif kolitin patogenezinde bu inflamatuvar sitokinlerin önemli rol oynadığını göstermişlerdir (7). Guimbaud ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; ülseratif kolitte 4 proinflamatuvar sitokin (interlökin-1beta, TNF-alfa, interlökin-6 ve interlökin-8) üretiminde artma olduğunu tespit etmişlerdir (8). Melgar ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; ülseratif kolitli hastaların barsakları boyunca İnterlökin-10 üreten CD4(+) T hücrelerde yaygın bir aktivasyon olduğunu bulmuşlardır (9).

Murata ve arkadaşları; interlökin-10'nun artmış üretimi tarafından down regüle edilen, interlökin-6 ve interlökin-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artmış üretimi ve İnterlökin-2 ile İnterferon-gama'nın azalmış üretimi, ülseratif kolit patogenezinde önemli bir rol aldığını göstermişlerdir (10). Funakoshi ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada; kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, Crohn'lu ve ülseratif kolitli hastalarda interlökin-1beta, interlökin-6, interlökin-8 ve TNF-alfa mRNA'nın artmış ekspresyonunu bariz olarak göstermişlerdir (11). Keza başka bir çalışmada; Masuda ve arkadaşları inaktif ülseratif kolitte bile interlökin-8, TNF-alfa ve interferon-gama mRNA'nın artmış ekspresyonunun olduğunu ve bu üç sitokinin ülseratif kolitin tekrarlayan inflamasyon patogenezinde önemli bir rol oynadığını tespit etmişler (12). Biz de yaptığımız çalışmada, IL-2Rsp, IL-6, IL-8, IL-10 düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklı bulduk. IL-1beta ve TNF-alfa düzeyini ise kontrol grubuna göre farklı bulamadık.

Bu çalışmada, sözü edilen sitokinlerin ülseratif kolitin tanı, tedavi, takip ve prognoz tayininde faydalı parametreler olabileceğini düşünmekteyiz. Konunun aydınlatılması için randomize ve büyük serili geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Mendeloff AI, Calkins BM. The epidemiology of idiopathic inflammatory bowel disease. IN: Kirsner JB, Shorter RG (eds). *Inflammatory Bowel Disease*, 4th ed. Philadelphia Lea and Febiger 1995, 31-9.
2. Benett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991, 100 (6),1638-42.
3. Lindberg E, Tysk C, Anderson K, et al. Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study. *Gut* 1988, 29 (3): 352.
4. Scott MG, Nahm MH, Macke K, et al. Spontaneous secretion of IgG subclasses by intestinal mononuclear cells: Differences between ulcerative, colitis, Crohn disease and controls. *Clin Exp Immunol* 1986, 66 (1), 209-13.
5. Halstensen TS, Mollnes TE, Garred P, et al. Epithelial deposition of immunoglobulin G1 and activated complement (C3b and terminal complement complex) in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1990, 98 (5 Pt 1): 1264-70.
6. Boughton-Smith N, Pettipher R: Lipid mediators and cytokines in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1990, 2: 241-5.
7. Funakoshi K, Sugimura K, Sasakawa T, et al. Study of cytokines in ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 1995, 30 Suppl 8: 61-3.
8. Guimbaud R, Bertrand V, Chauvelot-Moachon L, Quartier G, et al. Network of inflammatory cytokines and correlation with disease activity in ulcerative colitis. *AJG* 1998, 93(12): 2397-404.
9. Melgar S, Yeung MM, Bas A, et al. Over-expression of interleukin 10 in mucosal T cells of patients with active ulcerative colitis. *J Clin Exp Immunol* 2003; 134(1): 127-37.
10. Murata Y, Ishiguro Y, Itoh J, et al. The role of proinflammatory and immunoregulatory cytokines in the pathogenesis of ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 1995, 30 Suppl 8: 56-60.
11. Funakoshi K, Sugimura K, Anezaki, et al. Spectrum of cytokines gene expression in intestinal mucosal lesions of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Digestion* 1998; 59(1): 73-8.
12. Masuda H, Iwai S, Tanaka T, et al. Expression of IL-8, TNF-alpha and IFN-gamma m-RNA in ulcerative colitis, particularly in patients with inactive phase. *J Clin Lab Immunol* 1995; 46(3): 111-23.
13. Dolar M.E. Ülseratif kolitte serum sitokin düzeyleri: Hastalık aktivitesi ve akut faz reaktanları ile ilişkileri. *Türk J Gastroenterol* 1998; 9, 370-73.
14. Rothkrantz-Kos S, Drent M, Schmitz MP, et al. Reference values of soluble interleukin-2 receptor on the IMMULITE. *Clin Chem Lab Med.* 2004; 42(8): 976-7.