

Ülseratif Kolitli Hastalarda İmmün Aktivasyon Göstergeleri

IMMUNOLOGIC ACTIVATION MARKERS IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

Ahmet ERDİL *, Ahmet TÜZÜN *, Nuri ERCİN **, Uğur MUŞABAK ***,
Zeki YEŞİLOVA **, Sait BAĞCI ****, Mustafa GÜLŞEN ****, Ahmet UYGUN ****,
Necmettin KARAIEREN ***** , Kemal DAĞALP *****

* Yrd.Doç.Dr., GATA Gastroenteroloji BD,
** Uz.Dr., GATA Gastroenteroloji BD,
*** Uz.Dr., GATA İmmünoloji BD,
**** Doç.Dr., GATA Gastroenteroloji BD,
***** Prof.Dr., GATA Gastroenteroloji BD, ANKARA

Özet

Amaç: Ülseratif kolit'in (ÜK) patogenezi henüz aydınlanmamıştır. Bugün için TH-2 T hücre aktivasyonu ve immünoregülatuar sitokinlerin patogenezi de rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmadaki amaç, ülseratif kolitli hastalarda bazı immün göstergelerin düzeylerini ölçerek, bu parametrelerin klinik aktivite ile ilişkilerini araştırmaktır.

Materyel ve Metod: Bu çalışmaya 35 ÜK hastası (12 aktif, 23 inaktif) ve 36 sağlıklı birey dahil edildi. Tüm bireylerde tam kan sayımı, rutin biyokimyasal tetkikler, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri çalışıldı. Ek olarak C₃ ve C₄ düzeylerini nefelometrik yöntemle, interlökin-2 (IL-2), IL-1 β ve sIL-2R, anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) düzeyleri ise ELISA metodu ile ölçtük.

Bulgular: ESH ve CRP düzeyleri aktif olgularda, inaktif ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05). İnaktif ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0.05). C₃ düzeyleri ve IL-1 β değerleri, aktif grupta inaktif ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p<0.05). İnaktif grupta da kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik mevcuttu (p<0.05). C₄ düzeyleri açısından hasta grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p>0.05). IL-2 değerleri aktif ve inaktif hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05). Aktif ve inaktif gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0.05). sIL-2R, p-ANCA ve c-ANCA düzeyleri açısından hasta grupları ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

Sonuç: Sonuç olarak; ESH, CRP ve IL-1 β ölçümü diğer parametrelere göre hastalığın klinik aktivitesini izlemede daha faydalıdır. Aktif ve inaktif olguların kontrol grubu ile karşılaştırılmasında C₃, IL-2 ve IL-1 β 'nin anlamlı yüksekliği, bu hastalığın remisyon dönemlerinde de immün sistem aktivasyonu olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif kolit, Sitokin, İmmün sistem

T Klin Gastroenterohepatoloji 2003, 14:121-125

Summary

Purpose: The pathogenesis of ulcerative colitis hasn't been clarified yet. Currently, it is considered that TH-2 T cell activation and immunoregulatory cytokines play role in pathogenesis of the disease. The aim of this study was to investigate the relationship between the levels of some immunological parameters and clinical activity in patients with ulcerative colitis.

Materials and Methods: This study included 35 patients with ulcerative colitis (12 active, 23 inactive) and 36 healthy volunteers. Whole blood count, rutin biochemical analyses, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) were studied in all persons. Additionally, we measured the levels of C₃ and C₄ by nephelometric method, levels of interleukin-2 (IL-2), IL-1 β and soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) by ELISA method.

Results: The ESR and CRP levels in the active cases were significantly higher comparing to those of the inactive and the control group. We couldn't find any difference between the inactive and control groups. The C₃ values and IL-1 β levels in the active group were significantly higher than those in the control and the inactive group, while the measurements of the inactive group were significantly increased in the comparison of those in the control group. There wasn't any important difference between the patient groups and the control group in view of the C₄ levels. The IL-2 levels in the active and inactive group were significantly higher than those in the control group. But there was no difference between the active and inactive groups. No difference was found between the groups in view of sIL-2R, p-ANCA and c-ANCA levels.

Conclusion: In conclusion, ESR, CRP and serum IL-1 β levels are more useful comparing to the other parameters in following the clinical activity to the disease. High serum levels of C₃, IL-2 and IL-1 β in the active and inactive groups compared to the control group shows that there is also immunological activation in the remission period of ulcerative colitis.

Key Words: Ulcerative colitis, Cytokine, Immune system

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14:121-125

Ülseratif kolit, nedeni bilinmeyen, tekrarlayan, kanlı ve mukuslu diyare ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalıkta düşünülen temel olay, henüz tespit edilememiş bir antijene karşı oluşan immün cevap sonucu gelişen bağırsak hasarıdır.

Normal bağırsakta lüminal bir antijen alındıktan sonra, makrofaj ve diğer antijen sunan hücreler tarafından hazırlanır. T hücreleri, HLA klas II molekülleri ile bu antijeni tanıır ve IL-1 sekrete ederek, diğer T hücrelerini aktive ederler. Aktive olmuş T hücreleri IL-2 salarak, T ve B hücre fonksiyonunu arttırmaları. Normal kolonda dengeli, kronik, düşük derecede immün cevap gözlenmiştir. Bu immün cevap CD4+ T hücrelerinin bakterilerce aktivasyonunun ürünüdür. Bu aktivasyon IFN- γ ile arttırılır ve IL-10 ve TGF- β ile azaltılır (1). İnflamatuvar bağırsak hastalığında (İBH) ise lüminal antijenlere karşı oluşan immün disregülasyon sonucu bağırsakta hasar oluşumu söz konusudur. İBH'da oluşan bu T hücre aktivasyonu ve inflamatuvar hücrelerin mukozal birikimi, sitokinlerin lokal olarak salınımının artmasına bağlıdır. Aktive fagositlerden salınan proinflamatuvar sitokinler inflamasyonun temel ögesidir (2). Bu sitokinler inflamatuvar bağırsak hastalığında akut faz cevabını ve çoğu inflamatuvar bulgunun oluşumunu tetikler. Diğer taraftan birçok inflamatuvar olayda olduğu gibi İBH'da da akut faz reaktanları olarak isimlendirilen CRP, alfa-1 asit glikoprotein (orosomukoid) gibi serum proteinlerinin hepatic sentezini arttırmaktadır (3).

Yapılan çalışmalarda ÜK'li hastalarda periferik kanda T lenfositlerin anormal davranışının başta intestinal mukozada olmak üzere belli dokularda immün cevapların değişmesine neden olduğu bildirilmiştir. ÜK ile beraber sık ekstraintestinal bulguların olması, periferik kandaki immün sistem anormalliklerinin varlığını desteklemektedir (4).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda bu proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu anlamlı olarak artmıştır. Ama bunlar her zaman dolaşımda yüksek konsantrasyonda bulunmazlar (2). Yapılan çalışmalarda proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 yapımının arttığı, IL-2 sekresyonunun ise farklılık gösterdiği tespit edilmiştir (5-8). Bunun yanında IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α yapımı artmıştır.

Sitokinlerin hastalık aktivitesinin göstergesi olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür. Doku IL-1 düzeylerinin ÜK'de, serum IL-2 düzeylerinin Crohn hastalığında belirteç olabileceği bildirilmiştir (1). Sonuç olarak bu proinflamatuvar sitokinlerin doku veya plazma konsantrasyonlarının ölçümü tanı ve tedavi sonucunun değerlendirilmesinde yararlı olabilir (9).

Bu çalışmada; ÜK hastalarında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP ile birlikte C₃, C₄, IL-2, IL-1 β , sIL-2R ve ANCA düzeylerini ölçerek, bu parametrelerin klinik aktivite ile ilişkilerini inceledik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 35 hasta (26 erkek, 9 kadın, yaş ortalaması 32.95 \pm 11.6 yıl) alındı. Yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi yönünden hasta grubuna benzeyen 36 sağlıklı birey (28 erkek, 8 kadın, yaş ortalaması 31.9 \pm 10.9 yıl) kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalarda tam kan sayımı, rutin biyokimyasal tetkikler, ESH ve CRP düzeyleri araştırıldı. C₃ ve C₄ düzeyleri nefelometrik yöntemle, IL-2, IL-1 β ve sIL-2R, p-ANCA ve c-ANCA düzeyleri ise ELISA yöntemiyle belirlendi. Ayrıca p-ANCA ve c-ANCA düzeyleri, immünofloresan antikor (IFA) yöntemiyle de değerlendirildi. Hastalık aktivitesi klinik, endoskopik, histopatolojik ve laboratuvar bulgularına dayanılarak tayin edildi. Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksine göre toplam skoru 4 ve üzerinde olan hastalar aktif, 4'ün altında olan hastalar ise remisyonda olarak kabul edildi (10). Ayrıca CRP ve ESH'da artma, trombosit ve nötrofil lökosit sayısında artma, hemogloblin ve serum albümin düzeylerinde düşme olması aktif hastalık lehine değerlendirildi (11). Olguların 12'si aktif (%34.3), 23'ü inaktif (%65.7) idi. Aktif olgular yeni tanı konulmuş ya da son dört hafta boyunca her hangi bir ilaç kullanmamış olgularıdır.

Başlangıçta One-Sample Kolmogorow-Smirnov testi ile normal dağılım değerlendirildikten sonra, hasta grupları ile kontrol grubunun cinsiyetinin karşılaştırılmasında Ki kare testi, diğer parametrelerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). ESH düzeyleri aktif olgularda, inaktif ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). ESH düzeyleri açısından, inaktif ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Akut faz reaktanı olan CRP düzeyleri aktif olgularda inaktif ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). İnaktif grup ile kontrol grubu arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). C_3 düzeyleri, aktif grupta inaktif ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$). C_3 düzeyleri inaktif grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). C_4 düzeyleri açısından hasta grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$). IL-1 β değerleri aktif olgularda, inaktif ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). IL-1 β değerleri inaktif grupta da kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi ($p<0.05$). IL-2 değerleri aktif ve inaktif hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Aktif ve inaktif gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). sIL-2R düzeyleri açısından hasta grupları ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). p-ANCA ve c-ANCA düzeyleri açısından hasta grupları ve kontrol grubu ara-

sında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tartışma

Ülseratif kolit; rektum ve kolon mukozasının inflamasyonu ile karakterize, etyolojisi bilinmeyen, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İmmün sistemin ÜK'in patogeneğinde etkili olduğuna dair klinik, patolojik, terapötik ve deneysel kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır (4).

Akut faz reaktanlarından ESH, İBH'da akut faz cevabı olarak plazma protein değişikliklerine bir örnektir. Fakat İBH'da bir çok serum protein düzeyi değiştiği ve bunların bazılarının yarı ömrü uzun olduğu için klinik durumdaki değişiklikleri tam olarak yansıtamaz. Hızlı klinik düzelmenin olduğu hastalarda bile düşmesi uzun zaman alabilir. Bizim çalışmamızda ESH değerleri, aktif grupta inaktif ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Bu bulgumuz ESH ve hastalık aktivitesi arasındaki korelasyonun iyi olduğunu bildiren bir çalışma ile uyumludur (12). Ancak başka bir çalışmada, distal proktitte tutulan bağırsak segmentinin az olması nedeniyle hastalık aktivitesi açısından yararlı olmadığı bildirilmiştir (2).

İBH' de CRP, ESH, alfa-1 asit glikoprotein ve trombosit sayısı gibi iyi tanımlanmış biyokimyasal ve hematolojik göstergelerin hastalık aktivitesini yansıtmadığı gösterilmiştir (13). Bizim çalışmamızda ise CRP düzeylerinin aktif olgularda yüksek

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler, laboratuvar bulguları ve istatistik sonuçları

	Aktif N=13	İnaktif n=22	Kontrol n=36	p Aktif-kontrol	p İnaktif-kontrol	p Aktif-inaktif
Yaş	32.9±12.7	33.0±10.5	31.9±10.9	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$
VKİ	22.6±3.9	23.3±4.1	23.1±3.9	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$
ESH (mm/sa)	39.6±32.7	13.5±11.5	8.8±5.1	$p<0.05$	$p>0.05$	$p<0.05$
CRP (mg/dl)	1.4±0.9	0.84±0.82	0.54±0.34	$p<0.05$	$p>0.05$	$p<0.05$
C_3 (mg/dl)	129.1±19	115.1±14	105.6±10	$p<0.05$	$p<0.05$	$p<0.05$
C_4 (mg/dl)	36.1±14.1	29.9±10.1	29.3±6.3	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$
IL-2 (pg/ml)	141±56	148±42	16.6±5.1	$p<0.05$	$p<0.05$	$p>0.05$
IL-1 β (pg/ml)	210.7±66	123.9±29	60.1±8.4	$p<0.05$	$p<0.05$	$p<0.05$
sIL-2R (ng/ml)	2.41±0.55	1.74±0.86	1.38±0.77	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$
p-ANCA (IV)	0.53±0.02	0.55±0.05	0.52±0.02	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$
c-ANCA (IV)	0.70±0.19	0.59±0.11	0.30±0.07	$p>0.05$	$p>0.05$	$p>0.05$

IV: İndeks Value

saptanması, CRP'nin ÜK'de akut faz reaktanı olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuç Nielsen ve arkadaşlarının sonuçları ile uyum göstermektedir (2).

Dalekos ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada aktif ÜK hastalarında ve ANCA pozitif ÜK hastalarında sIL-2R düzeylerinin anlamlı olarak yüksek ve serum sIL-2R düzeylerini ise C₃ ve ESH düzeyleri ile korele olduğunu bulmuşlardır (13). Çalışmamızda C₃ düzeyleri, aktif grupta inaktif ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. İnaktif grupta da kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik mevcuttu. C₄ düzeyleri açısından hasta grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Kültür çalışmalarında normal kolon mukozasında IL-1 yapımının ve salınımının olduğu gösterilmiştir. Kolon mukozasının IL-1 içeriğinin ve yapımının aktif inflamatuvar bağırsak hastalığında anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir. Bu durum IL-1'in hastalığın patogeneğinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Doku IL-1 yapımı farmakolojik süpresyonunun, yararlı terapötik etki yapabileceği bildirilmiştir (14).

Mahida ve arkadaşları İBH olanlarda kolon mononükleer hücrelerinde IL-1β yapımının arttığını göstermişler ve IL-1β'nin ana kaynağının makrofajlar olabileceğini öne sürmüşlerdir (5). Bizim çalışmamızda da gerek aktif hastalarda inaktif ve kontrol grubuna göre, gerekse inaktif olgularda kontrol grubuna göre IL-1β değerlerinin yüksek saptanması literatürle uyum göstermektedir.

Nakamura ve arkadaşları yaptıkları çalışmada aktif inflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda periferik mononükleer lökositler içinde monositlerin oranının arttığını ve IL-1β yapımının kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir. İnaktif olgularda ise bu durumun kontrol seviyelerine döndüğünü bildirmişlerdir. Aynı çalışmada aktif ülseratif kolit ve Crohn hastalığında, IL-1β yapımı ile bu hastalıkların aktivite indeksi arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir (8). Suzuki ve arkadaşları, periferik kan monosit-

monositlerinde IL-1β yapımının aktif İBH olanlarda anlamlı olarak arttığını tespit etmişlerdir (15).

Yapılan çalışmalarda artmış IL-1β yapımının İBH gelişiminde önemli bir rolü olabileceği gösterilmiştir. IL-1β ve TNF-alfa sekresyonunun mukozal inflamasyonunun şiddeti ve yoğunluğu ile korele olduğu bildirilmiştir (8,16).

Kortikosteroidlerin IL-1 yapımını inhibe ettiğini gösteren çalışmaların ışığında, IL-1β yapımının azalmasını; bu inhibisyona ve/veya monosit sayısının azalmasına bağlı olduğunu düşündürmektedir (17).

İnflamatuvar bağırsak hastalığında, immün sistem aktivasyonu esnasında T hücrelerinden IL-2 yapımı artmaktadır (2). Bizim çalışmamızda IL-2 değerleri aktif ve inaktif hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, aktif ve inaktif gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu durum hastalığın remisyon döneminde de immün sistem aktivasyonunu göstermesi açısından anlamlıdır.

Nakamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, aktif ülseratif kolit hastalarında periferik kandaki mononükleer lökositlerde IL-2 yapımının anlamlı olarak arttığı ve bunun hastalık aktivitesi ile korele olduğu tespit edilmiştir. Hastalığın inaktif durumunda değerler kontrol seviyelerine dönmüştür. Ama hem aktif, hem de inaktif Crohn hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (8).

Mueller ve arkadaşlarının IL-2 seviyelerinde anlamlı olmayan değişiklikler tespit etmesi; reseptör düzeylerinin fazlalığı nedeniyle serbest IL-2'lerin yakalanması veya mukozaya T hücrelerinin göçünün, IL-2 yapımından sorumlu mononükleer hücrelerde azalmaya yol açmasına bağlanmıştır (18,19).

Yapılan diğer çalışmalarda da IL-2 sekresyonu ile ilgili olarak farklı sonuçlar bildirilmiştir (6,7).

T hücreleri; IL-2 yapımının artışına neden olmalarının yanısıra, dolaşıma solübl formda IL-2 reseptörü de salmaktadırlar (2). Çalışmamızda sIL-2R düzeyleri açısından hasta grupları ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Bir çalış-

mada İBH'da sIL-2R seviyelerinin yüksek olması, altta yatan immünopatojenik olayı doğru olarak yansıtmayı açısından diğer akut faz proteinlerinden daha anlamlı olarak değerlendirilmiştir (2).

Otoimmün, neoplastik ve infeksiyöz hastalıklar gibi hücrel aktivasyonla karakterize bozukluklarda, hastalığın aktivitesi ile korele olmak üzere, serum sIL-2R düzeylerinde artış tespit edilmiştir (13). Bazı araştırmacılar sIL-2R düzeylerinin aktif Crohn hastalarında gerek kanda, gerekse periferik mononükleer lökosit kültür ortamında yüksek olduğunu bildirmişlerdir (8). Dalekos ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada aktif ÜK hastalarında ve ANCA pozitif ÜK hastalarında sIL-2R düzeylerini anlamlı olarak yüksek ve serum sIL-2R düzeylerini ise C₃c ve ESH düzeyleri ile korele olduğunu bulmuşlardır. Sonuçta sIL-2R konsantrasyonlarının hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde yararlı bir gösterge olabileceği öne sürülmüştür (13).

Ülseratif kolitli hastalarınkine benzer ANCA'lar ülseratif kolitli olan veya olmayan primer sklerozan kolanjitli hastalarda daha önceden bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda p-ANCA ve c-ANCA düzeyleri açısından hasta grupları ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Dalekos ve ark. yaptıkları çalışmada 80 ÜK'li hastanın %30'unda ANCA seviyelerini (%95.8'i perinükleer paternde) yüksek bulmuşlar ve bunun hastalığın aktivitesi, yaygınlığı, şiddeti ve süresi ile korele olmadığını bildirmişlerdir (13). %30'luk bu oran bazı çalışmalarla uyumlu iken, Duerr ve arkadaşlarının çalışmalarında ÜK'li hastalarda p-ANCA pozitifliği %60 olarak bildirilmiştir (20-22). Yapılan başka bir çalışmada p-ANCA'nın pozitifliği ve titresi ile İBH'nın süresi, aktivitesi, lokalizasyonu, hasta yaşı, cinsiyet veya tedavi arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı gösterilmiştir (2).

Sonuç olarak; aktif ÜK olgularında anlamlı olarak yüksek saptanan CRP ve IL-1 β , ölçtüğümüz diğer parametrelere göre hastalığın klinik aktivitesini izlemede daha faydalıdır. Gerek aktif ve gerekse inaktif olgularda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanan C₃, IL-2 ve IL-1 β değerleri bu hastalığın remisyon dönemlerinde de immün sistem aktivasyonunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Stenson WF. Inflammatory bowel disease. In: Yamada T, Alpers D, Laine L, eds. Textbook of Gastroenterology. Volume II. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999:1775-839.
2. Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, Seidelin JB, Heegard NH. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2000; 95(2):359-67.
3. Mazlam MZ, Hodgson HJ. Peripheral blood monocyte cytokine production and acute phase response in inflammatory bowel disease. Gut 1992; 33(6):773-8.
4. Perez-Machado MA, Espinosa LM, de la Morena Madrigal EJ, Abreu L, Lorente GM, Alvarez-Mon M. Impaired mitogenic response of peripheral blood T cells in ulcerative colitis is not due to apoptosis. Dig Dis Sci 1999; 44(12):2530-7.
5. Mahida YR, Wu K, Jewell DP. Enhanced production of interleukin 1- β by mononuclear cells isolated from mucosa with active ulcerative colitis of Crohn's disease. Gut 1989; 30:835-8.
6. Ming RH, Atluru D, Spellman CW, Imir T, Goodwin JS, Strickland RG. Peripheral blood mononuclear-cell interleukin-2 production, receptor generation and lymphokine-activated cytotoxicity in inflammatory bowel disease. J Clin Immunol 1987; 7(1):59-63.
7. Fiocchi C, Hilfiker ML, Youngman KR, Doerder NC, Finke JH. Interleukin 2 activity of human intestinal mucosa mononuclear cells. Decreased levels in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1984; 86(4):734-42.
8. Nakamura M, Saito H, Kasanuki J, Tamura Y, Yoshida S. Cytokine production in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1992; 33(7):933-7.
9. Goteland M, Lopez M, Munoz C, Saez R, Altschiller H, Llorens P, Brunser O. Local and systemic liberation of proinflammatory cytokines in ulcerative colitis. Dig Dis Sci 1999; 44(4):830-5.
10. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5 aminosalicic acid) versus sulphalazine in the treatment of active ulcerative colitis: An randomized trial. BMJ 1989; 298:82-6.
11. Buckell NA, Lennard-Jones JE, Hernandez MA, Kohn J, Riches PG, Wadsworth J. Measurements of serum proteins during attacks of ulcerative colitis as a guide to patient management. Gut 1979; 20 (1):22-7.
12. Sachar DB, Smith H, Chan S. Erythrocytic sedimentation rate as a measure of clinical activity in inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 1986; 8:647-50.
13. Dalekos GN, Manoussakis MN, Goussia AC, Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Soluble interleukin-2 receptors, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and other autoantibodies in patients with ulcerative colitis. Gut 1993; 34:658-64.
14. Ligumsky M, Simon PL, Karmeli F, Rachmilewitz D. Role of interleukin 1 in inflammatory bowel disease-enhanced production during active disease. Gut 1990; 31(6):686-9.
15. Suzuki Y, Tobin A, Quinn D, Whelan A, O'Morain CA. Production of interleukin 1 by highly purified monocytes in inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1991; 3:45-9.
16. Olson AD, Ayass M, Chensue S. Tumor necrosis factor and IL-1- β expression in pediatric patients with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993; 6(3):241-6.
17. Snyder DS, Unanue ER. Corticosteroids inhibit murine macrophage Ia expression and interleukin 1 production. J Immunol 1982; 129:1803-5.
18. Mueller C, Knoflach P, Zielinski CC. T-cell activation in Crohn's disease. Increased levels of soluble interleukin-2 receptor in serum and in supernatants of stimulated peripheral blood mononuclear cells. Gastroenterology 1990; 98:639-46.
19. Crabtree JE, Juby LD, Heatley RV, Lobo AJ, Bullimore DW, Axon AT. Soluble interleukin-2 receptor in Crohn's disease: relation of serum concentrations to disease activity. Gut 1990; 31(9):1033-6.
20. Schlenker T, Raedsch R, Andrassy K, Kommerel B. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in sera from patients with chronic inflammatory bowel disease. Abstracts of the European digestive disease week, Amsterdam, October 20-26, 1991. Hepatogastroenterol 99A.
21. Jorgensen B, Wiik A, Madsen M, Rasmussen N, Nielsen H. Serum antibodies to neutrophilocytes in patients with chronic inflammatory bowel disease (abstract). Clin Rheumatol 1990; 9:106.
22. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, Sutherland LR, Shanahan F. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. Gastroenterology 1991;100(6):1590-6.

Geliş Tarihi: 09.01.2002

Yazışma Adresi: Dr. Ahmet ERDİL
GATA Gastroenteroloji BD,
06018 Etlik, ANKARA