

# Ülseratif kolit aktivasyonunda serum ve gaita sitokin düzeyleri

Dr. Çağlar BAYSAL, Dr. Klara DALVA, Dr. Enver DOLAR,  
Dr. Mehmet KARAHAN, Dr. Uğur YILMAZ, Dr. Sedat BOYACIOĞLU

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği ve İmmünoloji Bölümü. Ankara

## ÖZET

Ülseratif kolit (ÜK) patogenezinde immünregülatuar mekanizmalardaki bozukluklar suçlanmaktadır. İmmün hücreler arasındaki etkileşim sitokinlerle sağlandığından, bazı araştırmacılarca inflamatuvar barsak hastalıklarında bu moleküllerin rolü araştırılmıştır. Çalışmamızda sitokinlerin hastalık aktivitesini belirlemedeki değerini araştırmak amacıyla ÜK'li hastalarda serum ve gaita interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), solübl interlökin-2 reseptör (sIL-2R) düzeyleri ölçüldü. Ortalama serum sIL-2R düzeyi (Aktif ÜK: 722 $\pm$ 487 U/ml, Remisyon ÜK: 253 $\pm$ 160 U/ml, P<0.005) ve gaita IL-1 $\beta$  düzeyi (Aktif ÜK: 435 $\pm$ 111 pg/ml, Remisyon ÜK: 275 $\pm$ 209 pg/ml, P<0.05) aktif ÜK olgularında belirgin olarak yüksekti. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar serum sIL-2R ve gaita IL-1 $\beta$  ölçümlerinin, hastalık aktivasyonunu belirlemede yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: **Ülseratif kolit, sitokinler, hastalık aktivitesi**

ÜLSERATİF kolit (ÜK) etiyojisi bilinmeyen, ancak patogenezinde immünregülatuar mekanizmalardaki bozuklukların suçlandığı inflamatuvar bir barsak hastalığıdır. Aktif ÜK'de mukozal lezyon; nötrofil, makrofaj, lenfosit, plazma ve mast hücrelerinden oluşan yoğun bir infiltrasyon içermektedir (1,2). Lokal ve dolaşan immün hücrelerin dışında mezenkimal, epiteliyal hücreler de inflamatuvar süreç içinde rol oynarlar. Tüm bu hücrelerin uyarılması, çoğalması, farklılaşması ve birbirleriyle etkileşimi, gene bu hücrelerce üretilen ve salgılanan biyolojik moleküllerle düzenlenir. Dokuda oluşan hasarın ve iyileşmenin düzenleyicisi olan moleküller içinde sitokinler en önemli grubu oluşturmaktadır (3).

Hastalığın aktivasyon ve remisyon dönemindeki sitokin profillerinin bilinmesi; aktivasyonun değerlendirilmesine ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayacaktır. Bu amaçla çalışmamızda sitokin kaskadının önemli basamaklarını oluşturan tümör nekrozis faktör-alfa (TNF  $\alpha$ ), interlökin-1-beta (IL-1 $\beta$ ), interlökin-6 (IL-6) ve solübl interlökin-2 reseptörü (sIL-2R)

## SUMMARY: Serum and fecal cytokines in active ulcerative colitis

It's generally agreed that defective immune regulation contributes significantly to the pathogenesis of ulcerative colitis (UC). Because the functions of immune cells are regulated by cytokines, several investigators have looked at the role of these molecules in inflammatory bowel disease. To define their potential role for assessing the disease activity, serum and fecal interleukin-1 $\beta$  (IL- $\beta$ ), interleukin-6, tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) concentrations were measured in a group of patients with UC. The mean serum sIL-2R (Active UC: 722 $\pm$ 487 U/ml, Remission UC: 253 $\pm$ 160 U/ml, P<0.005) and fecal IL-1 $\beta$  (Active UC: 435 $\pm$ 111 pg/ml, Remission UC: 275 $\pm$ 209 pg/ml, P<0.05) concentrations were significantly higher in patients with active UC. These results suggest that serum sIL-2R and fecal IL-1 $\beta$  concentrations seem to be useful laboratory markers for assessing activity of the disease.

Key words: **Ulcerative colitis, cytokines, disease activity**

düeyleri aktif ve remisyondaki ÜK'li hastaların serum, gaita örneklerinde araştırılarak, kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

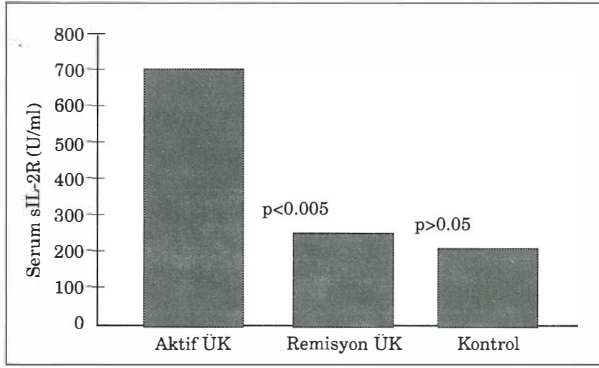
Çalışmaya histopatolojik olarak tanısı doğrulanmış 31 ÜK'li hasta ve 10 sağlıklı olgu alındı. Gaita kültürü ve mikroskopik incelemesinde aktivasyona yol açabilecek infeksiyöz ajan saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. Rektoskopi veya kolonoskopi bulgularına göre Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi (EAI) kullanılarak, ÜK hastaları aktif ve remisyon gruplarına ayrıldı (4).

Ayrıca Seo ve Ark. tarafından önerilen klinik aktivite indeksi (KAİ) de her hasta için belirlendi (5).

Tüm hastalardan tam kan sayımı, sedim, rutin biyokimyasal tetkikler ve sitokin düzeyleri için açlık kanı alındı. Tam kan sayımı Coulter counter cihazında, biyokimya testleri Hitachi 911 otoanalizöründe çalışıldı.

## Sitokin Düzeylerinin Ölçülmesi:

Hastalardan polipropilen tüplere alınan açlık kanı ve aynı gün içinde alınan gaita örneği bekletmeden laboratuara ulaştırıldı. Gaita materya-



**Grafik 1.** Grupların serum sIL-2R düzeyini gösteren grafik

linden alınan örnek, eşit miktarda serum fizyolojikle karıştırıldıktan sonra santrifüje edildi ve süpernatantı ayrıldı. Kan örneği de santrifüje edildikten sonra elde edilen serum ve gaita süpernatant materyalleri çalışma gününe kadar -70 derecede saklandı.

IL-1 $\beta$  tayini için Titer Zyme IL-1 $\beta$  kiti (Advanced Magnetics, Inc. USA), TNF  $\alpha$  için Advanced Magnetics TNF  $\alpha$  kiti, IL-6 için Biokine IL-6 kiti (T Cell Diagnostics, Inc. USA), IL-2R için Cellfree IL-2R kiti (T cell Diagnostics, Inc. USA) kullanıldı.

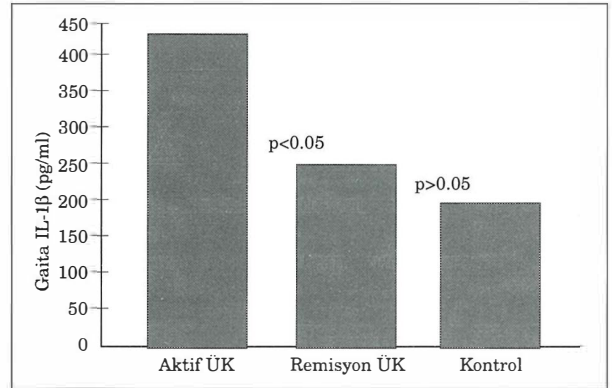
Serum ve gaita süpernatant örnekleri, çalışılacak sitokin türüne karşı monoklonal antikorlarla kaplanmış plaklara konuldu. Reaksiyona girmeyen elemanların uzaklaştırılmasını takiben ortama poliklonal antikorun eklenmesi ve bağlanan antikora konjuge olan enzimin tükettiği substrat miktarının hesaplanması esasına dayanan sandwich immünoassay (ELİSA) yöntemi kullanılarak sitokin düzeyleri belirlendi.

Kullanılan kitlerin alt ve üst düzey ölçüm limitleri; IL-1 $\beta$  için 4.3-500 pg/ml, IL-6 için 10.9-2000 pg/ml, TNF  $\alpha$  için 8.34-1000 pg/ml, sIL-2R için 24-6650 U/ml düzeyindeydi.

İstatistiksel yöntem: Ortalamalar arasındaki farklılığın araştırılmasında Mann Whitney U testi, değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Sperman sıra korrelasyonu kullanıldı. P değeri 0.05'in altındaki sonuçlar anlamlı olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

EAI'ne göre 31 ÜK'li hastadan 20 olgu aktif, 11 olgu remisyon dönemindeydi. Hasta ve kontrol gruplarına ait genel özellikler Tablo 1'de laboratuvar bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir. Aktif grupta tüm hematolojik parametreler (Hb, Htc, BK, Trombosit, Sedim) remisyon ve kontrol grubundan anlamlı farklılık gösteriyordu. Biyokimyasal parametrelerde, sadece albumin düzeyi aktif grupta diğer iki gruptan anlamlı derecede düşüktü. Remisyon ve kontrol grupları arasında



**Grafik 2.** Grupların gaita IL-1 $\beta$  düzeyini gösteren grafik

hematolojik ve biyokimyasal parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

## Sitokin Düzeyleri

Serum TNF  $\alpha$  ve gaita sIL-2R hiçbir hastada ölçülebilir düzeyde bulunmadı. Serum IL-1 $\beta$ , serum IL-6, Gaita IL-6 düzeyleri az sayıda hastada ölçülebildiği için istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

Serum sIL-2R, gaita IL-1 $\beta$  ve gaita TNF  $\alpha$  tüm olgularda ölçülebilir düzeyde bulundu. Bu parametrelerin ortalama değerleri ve gruplar arasındaki karşılaştırma sonuçları Tablo 3'de gösterilmiştir. Aktif gruptaki serum sIL-2R düzeyi (722±487 U/ml) remisyon grubundan (253±160 U/ml, P<0.005) ve kontrol grubundan (224±93 U/ml, P<0.001) önemli farklılık gösteriyordu, Grafik 1. Aktif gruptaki gaita IL-1 $\beta$  düzeyi (435±111 pg/ml) remisyon grubundan (275±209 pg/ml, P<0.05) ve kontrol grubundan (224±145 pg/ml, P<0.001) yüksek bulundu, Grafik 2. Gaita TNF  $\alpha$  düzeyi üç grup arasında farklılık göstermiyordu (p>0.05). Serum sIL-2R ve gaita IL-1 $\beta$  düzeyleri açısından remisyon ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Serum sIL-2R düzeyi, aktif grupta 110-1680 U/ml, remisyon grubunda 40-560 U/ml, kontrol grubunda 80-400 U/ml arasında değişmekteydi. 400 U/ml ve üstündeki değerler gözönüne alındığında; aktif gruptaki 20 hastanın 14'ü bu düzeyin üstünde (sensitivite: %70), remisyon grubundaki 11 hastanın 9'u bu düzeyin altında idi (Spesifite: %82).

Gaita IL-1 $\beta$  düzeyi, aktif grupta 90-500 pg/ml, remisyon grubunda 25-500 pg/ml, kontrol grubunda 18-500 pg/ml arasında değişmekteydi. 400 pg/ml ve üstü sınır olarak değerlendirildiğinde, aktif gruptaki 15 hasta bu değer üzerinde (Sensitivite: %75), remisyon grubundaki 6 hasta ise bu düzeyin altındaydı (spesifite: %55).

## Korrelasyonlar:

Serum sIL-2R; hemogram (r= -0.63, P<0.001), hemotokrit (r= -0.64, p<0.001), total protein (r= -0.40,

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol gruplarının genel özellikleri

	Aktif ÜK (n= 20)	Remisyon ÜK (n= 11)	Kontrol (n= 10)
Yaş (yıl)	35.5 ± 14.2	42.9±14.9	41.1±10.2
Cinsiyet (E/K)	9E/11 K	6E/5K	
Hastalık süresi (ay)	43.3±51.1*	106.6±88.2	
EAI	9.0±1.3**	1.5±1.2	
KAI	218.9±39.8**	94.4 ± 11.6	
Lokalizasyon			
Distal tip:	3 olgu	4 olgu	
Sol tip:	9 olgu	4 olgu	
Pankolit:	8 olgu	3 olgu	
Tedavi Protokolü			
Tedavisiz:	2 olgu	4 olgu	
5-ASA/SZP:	11 olgu	6 olgu	
Steroid ± 5 ASA/SZP:	7 olgu	1 olgu	

EAI: Endoskopik aktivite indeksi, KAI: Klinik aktivite indeksi.

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.001

P<0.05), albumin (r= -0.57, p<0.001) ile önemli negatif korrelasyon göstermekteydi. Beyaz küre sayısı (r= 0.63, p<0.001) trombosit sayısı (r= 0.53, p<0.005), sedim (r= 0.73, p<0.001), EAI (r= 0.64, p<0.001), KAI (r= 0.76, p<0.001), Gaita IL-1β (r= 0.54, p<0.005) düzeyleri ile sIL-2R arasında ise önemli pozitif korrelasyon saptandı.

Gaita IL-1β; trombosit sayısı (r= 0.48, p<0.01), sedim (r= 0.45, p<0.05), EAI (r= 0.51, P<0.005), KAI (r=0.39, p<0.05) ile önemli pozitif korrelasyon göstermekteydi.

## TARTIŞMA

ÜK'li olgularda tedavinin planlanması ve prognoz değerlendirilmesinde hastalığın aktivitesinin belirlenmesi önem taşır. Bu amaçla klinik aktivite indeksleri, endoskopi, kolon grafisi, radyonüklid çalışmalar ve akut faz reaktanları ölçümü gibi yöntemler kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin lokal ve sistemik aktivasyonu en ölçüde belirleyebileceği tartışılmalıdır (6).

ÜK patogeneğinde sitokinlerin önemi son yıllarda birçok çalışmada vurgulanmaktadır. İnflamasyon mukozada üretilen sitokinlerin başlıca kaynağı

**Tablo 2.** Çalışma gruplarında hematolojik, biyokimyasal parametreler

	Aktif ÜK (n= 20)	Remisyon ÜK (n= 11)	P*	Kontrol (n= 10)	P**	P***
Hb (g/dl)	10.8 ± 2.2	13.7 ± 1.5	<0.005	14.9 ± 1.7	<0.001	>0.05
Htc (%)	32.5 ± 6.1	40.0 ± 3.9	<0.001	43.5 ± 5.0	<0.001	>0.05
Beyaz Küre (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	10.4 ± 2.9	6.8 ± 1.2	<0.001	8.3 ± 2.4	<0.05	>0.05
Trombosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	417 ± 163	289 ± 76	<0.05	257 ± 55	<0.005	>0.05
Sedim (mm/st)	62 ± 37	16 ± 13	<0.001	8 ± 7	<0.001	>0.05
Üre (mg/dl)	28.8 ± 13.3	27.1 ± 7.9	>0.05	29.3 ± 9.4	>0.05	>0.05
Cr (mg/dl)	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.3	>0.05	0.9 ± 0.1	>0.05	>0.05
AP(ü/ml)	178 ± 111	209 ± 134	>0.05	166 ± 43	>0.05	>0.05
ALT (ü/ml)	26 ± 35	24 ± 16	>0.05	17 ± 5	>0.05	>0.05
AST (ü/ml)	24 ± 9	26 ± 10	>0.05	22 ± 5	>0.05	>0.05
T. protein (g/dl)						
Albümin	6.9 ± 1.2	7.6 ± 0.7	>0.05	7.3 ± 0.5	>0.05	>0.05
(g/dl)	3.9 ± 0.9	4.8 ± 0.4	<0.005	4.8 ± 0.2	<0.005	>0.05

\*Aktif-Remisyon, \*\*Aktif-Kontrol, \*\*\*Remisyon-Kontrol



**Tablo 3.** Çalışma Gruplarının Serum sIL-2R, Gaita IL- $\beta$  ve Gaita TNF  $\alpha$  Düzeyleri

	Aktif ÜK (n= 20)	Remisyon ÜK (n= 11)	P*	Kontrol (n= 10)	P**	P***
Serum sIL-2R (U/ml)	722 $\pm$ 487	253 $\pm$ 160	<0.005	224 $\pm$ 93	<0.001	>0.05
Gaita IL $_1\beta$ (pg/ml)	435 $\pm$ 111	275 $\pm$ 209	<0.05	224 $\pm$ 145	<0.001	>0.05
Gaita TNF $\alpha$ (pg/ml)	41 $\pm$ 23	35 $\pm$ 17	>0.05	51 $\pm$ 37	>0.01	>0.05

\*Aktif-Remisyon, \*\*Aktif-Kontrol, \*\*\*Remisyon-Kontrol

lamina propriadaki mononükleer hücrelerdir (7,8). IL-1; ÜK patogenezinde lokal ve sistemik birçok reaksiyonu başlatan sitokin kaskadının ilk basamağındaki sitokindir. T-lenfosit aktivasyonu, artmış antikor üretimi, fibroblast çoğalması, endotelial hücrelerin yüzeyindeki adezyon moleküllerini ortaya çıkararak hücre migrasyonunu sağlaması önemli bazı etkileridir (9,10). Aktif ÜK'li olguların mukoza örneklerinde IL-1 $\beta$  düzeyi remisyon ve kontrol gruplarından yüksek bulunmuştur (11,12). IL-1 $\beta$ ; ateş, akut faz reaktanları gibi sistemik etkilerden sorumlu tutulduğu için bazı araştırmacılarca dolaşımdaki IL-1 $\beta$  düzeyi de araştırılmış ancak plazma veya serumda çok az hastada saptanabilmiştir (13,14). Çalışmamızda serum IL-1 $\beta$  düzeyinin çok az sayıda hastada saptanabilmesine karşın gaita IL-1 $\beta$  tüm olgularda ölçülebilir düzeydeydi. Aktif gruptaki gaita IL-1 $\beta$  düzeyinin diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunması da lokal sitokin üretiminin ÜK patogenezindeki önemini desteklemektedir.

TNF  $\alpha$ : IL-1 ile benzer biyolojik etkileri olan ve IL-1 sekresyonunu arttıran bir sitokindir (15). İnflamatuar barsak hastalıklarında TNF  $\alpha$  düzeyleri konusunda tartışmalı sonuçlar bildirilmektedir. Murch ve ark. (16)'nın çocukluk çağı inflamatuar barsak hastalığında artmış serum TNF $\alpha$  düzeyi ve buna bağlı gelişme geriliği bildirmelerine karşın Hyams ve ark. (17)'nin çalışmasında bu bulgular desteklenmemiştir.

Çalışmamızda serum TNF  $\alpha$  düzeyi hiçbir hastada ölçülebilir düzeyde bulunmadı. İmmünreaktiviteyi ölçen ELİSA kitleriyle yapılan çalışmalarda benzer sonuçlar bildirilmektedir (18). Gaita-TNF  $\alpha$  düzeyi ise tüm olgularda ölçülebilir düzeydeydi ancak gruplar arasında fark gözlenmedi. Braeger ve ark. (19)'nin çalışmasında gaita TNF  $\alpha$  intestinal inflamasyonun belirlenmesinde yararlı bulunmuştur. Çalışmamızda seruma oranla, gaita TNF  $\alpha$  düzeylerinin ölçülebilir bulunması lokal TNF  $\alpha$  üretiminin önemini desteklemekte ancak gruplar arasında fark bulunmaması aktivasyonun izlenmesindeki değerini şüpheli bırakmaktadır.

Çalışmamızda serum ve gaita IL-6 düzeyleri az sayıda olguda ölçülebilir düzeydeydi. IL-6, akut faz re-

aktanları salgılanmasını sağlayan en önemli sitokindir ve bu nedenle inflamatuvar barsak hastalıklarında serum IL-6 düzeyleri değişik araştırmacılarca incelenmiştir. Bu çalışmaların ilginç bir sonucu aktif Crohn'lu hastalarda yüksek düzeyler bildirilmesine karşın aktif ÜK'li olguların çoğunda serum IL-6'nın ölçülememesidir (20, 21).

IL-6'nın yarı ömrü diğer sitokinlere oranla oldukça kısadır. Crohn'daki artmış IL-6 düzeyinin intestinal permeabilite bozukluğuna bağlı olarak dolaşımdaki ve mukozadaki mononükleer hücrelerin bakteriyel lipopolisakkaridlerle sürekli uyandırılması sonucu geliştiği öne sürülmüştür (21).

Sitokinler etkilerini hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak, intrasellüler sistemlerin aktivasyonu ile gösterir. Membrana bağlı sitokin reseptörleri uzun süredir bilinmekle beraber, solübl sitokin reseptörlerinin varlığı ancak moleküler klonlama çalışmalarının ilerlemesiyle gösterilebilmiştir (22). İnflamatuar barsak hastalığında sIL-2R düzeyleri daha çok Crohn hastalığında araştırılmış ve aktivasyonu belirlemede olumlu sonuçlar bildirilmiştir (23, 24). Aktif ÜK olgularında da serum ve doku örneklerinde yüksek sIL-2R düzeyleri saptanmaktadır (12,24,25). Çalışmamızda serum sIL-2R düzeyleri aktivasyonunun belirlenmesinde yararlı bulundu. Ayrıca endoskopik ve klinik aktivite indeksleri ile önemli korrelasyonların bulunması da literatürdeki sonuçlarla uyumluydu (23, 25).

Serum sIL-2R kaynağının kolon lamina propriadaki mononükleer hücreler olduğu düşünülmektedir. Schreiber ve ark. (26) immünohistokimyasal yöntemlerle bu hücrelerden sIL-2R salındığını in vitro olarak göstermiş, endoskopik mukoza örneklerinde sIL-2R saptanması da bu bulguyu desteklemiştir (12,24). Periferik kandaki mononükleer hücrelerde de sIL-2R üretimi gösterilmesine rağmen, bu hücrelerce üretilen sIL-2R miktarının serumdaki toplam düzeye katkısı henüz saptanmamıştır (27).

Karaciğer transplant rejeksiyonlu hastaların safrası ve normal idrar gibi vücut sekresyonlarında ölçülebilir sIL-2R düzeyleri bildirilmiştir (28, 29). Bu bulgulara dayanılarak, çalışmamızda lokal

inflamasyonun bir parametresi olarak gaita sIL-2R düzeyi araştırıldı, ancak hiçbir olguda ölçülebilir düzeyde bulunmadı. Sitokinelere oranla daha büyük moleküller olan sitokin reseptörlerinin barsak lümenine geçişinin az olması veya lümen- de bakterilerce parçalanması gaitada sIL-2R saptanamayışının nedeni olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler, UK patogenezi ve aktivasyonunda sitokinlerin önemini desteklemektedir. T-lenfosit aktivasyonunu yansıtan sIL-2R düzeyinin aktif UK'li olgularda

yüksek bulunuşu sistemik immün yanıtı, gaita IL-1 $\beta$  düzeyinin yüksek bulunması ise lokal sitokin üretimini ortaya koymaktadır. Günümüzde aktivasyonun belirlenmesinde daha ucuz ve daha kolay uygulanabilen yöntemler bulunmaktadır. Ancak sitokin düzeylerinin ölçümü hem lokal, hem de sistemik aktivasyonun yansıttığından özellikle klinik çalışmalarda yer almalıdır. Sitokinlerin inflamatuvar barsak hastalıkları patogenezindeki rollerinin daha iyi anlaşılması, yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Keren DF. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. In: Norris HT, ed. Pathology of the colon, small intestine and anus. 2nd ed. New York: Churchill-Livingstone, 1991; 61-83.
2. Jass JR. The large intestine. In: Morson BC, ed. Systemic pathology. 3rd ed. New York: Churchill-Livingstone, 1987: 313-95.
3. Beagley KW, Elson CO. Cells and cytokines in mucosal immunity and inflammation. Gastroenterol Clin North Am 1992; 21(2): 347-66.
4. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. Br Med J 1989; 298: 82-6.
5. Seo M, Okada M, Yao T et al. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1992; 87(8): 971-6.
6. Kjeldsen J, Muckadell OBS. Assessment of disease severity and activity in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 1993; 28: 1-9.
7. Youngman KR, Simon PL, West GA et al. Localization of intestinal interleukin-1 activity and protein and gene expression to lamina propria cells. Gastroenterology 1993; 104: 749-58.
8. Olson AD, Ayass M, Chensue S. Tumor necrosis factor and IL-1 $\beta$  expression in pediatric patients with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr; 1993; 16(3): 241-46.
9. Sartor RB. Cytokines in intestinal inflammation: Pathophysiological and clinical considerations. Gastroenterology 1994; 106: 533-9.
10. Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME et al. Interleukin-1 activation of vascular endothelium. Effects on procoagulant activity and leukocyte adhesion. Am J Pathol 1985; 121: 393-403.
11. Ligumsky M, Simon PL, Karmeli F, Rachmilewitz D. Role of interleukin-1 in inflammatory bowel disease-enhanced production during active disease. Gut 1990; 31: 686-9.
12. Brynskov J, Tvede N, Andersen CB, Vilien M. Increased concentrations of interleukin-1 $\beta$ , interleukin-2 and soluble interleukin-2 receptors in endoscopic mucosal biopsy specimens with active inflammatory bowel disease. Gut 1992; 33: 55-8.
13. Brynskov J, Nielsen OH, Ronne-Ahnfelt I, Bendtzen K. Cytokines in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 1992; 27: 897-906.
14. Gionchetti P, Campieri M, Belluzzi A et al. Interleukin 1 in ulcerative colitis (letter). Gut 1991; 32: 338.
15. Le J, Vilcek J. Tumor necrosis factor and interleukin-1: cytokines with multiple overlapping biological activities. Lab Invest 1987; 56: 234-48.
16. Murch SH, Lamkin VA, Savage MO et al. Serum concentrations of tumour necrosis factor  $\alpha$  in childhood chronic inflammatory bowel disease. Gut 1991; 32: 913-7.
17. Hyams JS, Treem WR, Eddy E et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  is not elevated in children with inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991; 12(2): 233-6.
18. Murch S, MacDonald T. In-vitro production of cytokines in serum (letter). Gut 1990; 336: 687-88.
19. Braegger CP, Nicholls S, Murch SH et al. Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. Lancet 1992; 339: 89-91.
20. Mahida YR, Kurlak L, Gallagher A, Hawkey CJ. High circulating concentrations of interleukin-6 in active Crohn's disease but not ulcerative colitis. Gut 1991; 32: 1531-4.
21. Gross V, Andus T, Caesar I et al. Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. Gastroenterology 1992; 102: 514-9.
22. Schreurs J, Gorman DM, Miyajima A. Cytokine receptors: A new superfamily of receptors. Int Rev Cytol 1992; 137B: 121-55.
23. Crabtree JE, Juby LD, Heatley RV et al. Soluble interleukin-2 receptor in Crohn's disease: relation of serum concentrations to disease activity. Gut 1990; 31: 1033-36.
24. Mahida YR, Gallagher A, Kurlak L, Hawkey CJ. Plasma and tissue interleukin-2 receptor levels in inflammatory bowel disease. Clin Exp Immunol 1990; 82: 75-80.
25. Dalekos GN, Manoussakis MN, Goussia AC et al. Soluble interleukin-2 receptors, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and other autoantibodies in patients with ulcerative colitis. Gut 1993; 34: 658-64.
26. Schreiber S, Raedler A, Conn AR et al. Increased in vitro release of soluble interleukin 2 receptor by colonic lamina propria mononuclear cells in inflammatory bowel disease. Gut 1992; 33: 236-41.
27. Chopra RK, Powers DC, Kendig NE et al. Soluble interleukin-2 receptors released from mitogen stimulated human peripheral blood lymphocytes bind interleukin-2 and inhibit IL-2 dependent cell proliferation. Immunol Invest 1989; 18: 961-73.
28. Adams DH, Wang L, Hubscher SG et al. Soluble interleukin-2 receptors in serum and bile of liver transplant recipients. Lancet 1989; 1: 469-71.
29. Novick D, Engelmann H, Wallach D, Rubinstein M. Soluble cytokine receptors are present in normal human urine, J Exp Med 1989; 170: 1409-14.