

# Kedi ve Köpeklerin Yangısal Bağırsak Hastalığında Terapötik Helmintler

## Therapeutic Helminths in Inflammatory Bowel Disease in Cats and Dogs

<sup>ID</sup> Bengü BİLGİÇ<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Berna BAYSAL BAKAY<sup>b</sup>, <sup>ID</sup> Sinem ÜLGEN SAKA<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Mehmet Erman OR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Cumhuriyet Üniversitesi Gürün Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Parazitoloji Bölümü, Sivas, TÜRKİYE

**ÖZET** Yangısal bağırsak hastalığı (IBD) insanlarda olduğu gibi kedi ve köpeklerde de yaygın olarak görülen ishal ve kusma gibi gastrointestinal bulgularla karakterize, yangısal ve otoimmün bir hastalıktır. Günümüzde hijyenik yaşam koşullarının yaygınlaşmasıyla birlikte helmintlerin bağırsağa kolonizasyonunun çeşitli yollarla engellenmesi, hastalığın artışında rol oynayan önemli faktörlerden biri olarak düşünülmektedir. Kedi ve köpeklerde lenfositik-plazmasitik, eozinofilik ve granulozomatoz yangı, beşeri hekimlikte ise Krohn hastalığı ve ülseratif kolit şeklinde görülen bu yangısal hastalıkta, Th1 hücreleri tarafından IL-10, IL-12, IL-13, IFN $\gamma$  gibi sitokinler salınır. Bunun yanı sıra, canlılarda helmint invazyonlarına maruziyet durumunda benzer şekilde bağırsak mukozasında Th2 hücreleri tarafından IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13 gibi sitokinler salgılanmaktadır. IBD ve helmint invazyonuna maruz kalan canlılarda, bağırsak mukozasından Th1 ve Th2 hücre aracılı salınan bu sitokinlerde kendi aralarında polarizasyonlar şekillenir. Beşeri hekimlikte yapılan pek çok çalışmada, polarizasyonlar sonucu IBD oluşumunda rol oynayan sitokinlerde meydana gelen bu baskılanmaların aşırı yangısal reaksiyonları engellediği ve hastalığın klinik semptomlarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. veteriner hekimliğinde IBD ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda, insanlarda olduğu gibi kedi ve köpeklerde de Th1 aracılı benzer sitokin üretimlerinin olduğu gösterilmiştir. Bu derlemede beşeri hekimlikte bu konu ile ilgili yapılan çalışmalardan yola çıkılarak, helmintlerin terapötik etkinliğinin veteriner hekimliğinde de IBD vakalarında önemli olabileceğine dikkat çekmek amaçlanmıştır.

**ABSTRACT** Inflammatory bowel disease (IBD) is an inflammatory and autoimmune disease characterized by gastrointestinal symptoms such as diarrhea and vomiting which are common in humans, cats and dogs. As hygienic living conditions become widespread today, prevention of helminthic colonizations in the intestine is considered as an important factor that plays a role in increase of the disease. In this inflammatory disease which is seen as Crohn's disease and Ulcerative colitis in human medicine and lymphocytic-plasmacytic, eosinophilic and granulomatous inflammation in veterinary medicine, IL-10, IL-12, IL-13 and IFN $\gamma$  cytokines are released by Th1 cells. On the other hand, in case of helminth infections IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13 released by Th2 cells in the intestinal mucosa. In several studies, some polarizations were shown between these Th1 and Th2 mediated cytokine types. In human medicine, several studies showed that, as a result of polarizations, suppression of cytokines involved in the formation of IBD leads to the prevention of excessive inflammatory reactions and a reduction in the clinical symptoms of the disease. Cats and dogs have similar cytokine production. In this review, based on the studies conducted in human medicine, it is aimed to draw attention to the therapeutic efficacy of helminths may be important in IBD cases in veterinary medicine.

**Anahtar Kelimeler:** Yangısal bağırsak hastalıkları; helmintler; köpekler

**Keywords:** Inflammatory bowel diseases; helminths; dogs

Gelişmiş batı ülkelerinde yaşayan insanlarda otoimmün hastalıklar gittikçe artmaktadır.<sup>1-4</sup> Bunlardan IBD'nin, özellikle aşırı endüstrileşmiş ılıman iklimli bölgelerde zaman içinde daha sık ortaya çıktığı gözlenmektedir.<sup>2,5</sup> Gelişmiş ülkelerdeki hijyenik yaşam koşulları, hastalığın insidens ve

prevalansındaki bu artışın sebeplerinden biri olarak düşünülmektedir.<sup>1,3,4,6-9</sup> Hijyenik koşulların yetersiz olduğu bölgelerde yaşayan insan, kedi ve köpeklerde bağırsak parazitleri daha sık görülmektedir.<sup>10</sup> Hijyenik yaşam koşullarının yaygınlaşmasıyla, helmintlerin bağırsağa kolonizasyonunun

**Correspondence:** Bengü BİLGİÇ

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** bengubilgic90@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences.

**Received:** 25 Mar 2020

**Accepted:** 23 May 2020

**Available online:** 17 Dec 2020

2146-8850 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

engellenmesinin insanlarda Krohn hastalığı ve ülseratif kolit oluşumuna predispozisyon oluşturabileceği öne sürülmüş ve çocukluk döneminde helmintlere maruz kalmanın Yangısal bağırsak hastalığı (IBD)'ye karşı koruyucu etkisinin olduğu savunulmuştur.<sup>1,3,6,11-13</sup>

IBD, kedi ve köpeklerde ince ve kalın bağırsağın yangısıyla ilişkili kalıcı kusma, ishal, kilo kaybı gibi gastrointestinal klinik bulgularla karakterize bir grup hastalığı kapsar.<sup>14-16</sup> Hastalık insanlarda Krohn hastalığı ve ülseratif kolit; kedi ve köpeklerde lenfositik-plazmasitik, eozinofilik ve granulomatoz yangı şeklinde görülür. Hastalığın teşhisi bağırsak biyopsisinde yangısal mukozanın histolojik bulgularına dayanır.<sup>14,15</sup>

Antijenik uyarım kaynaklarından biri olan bağırsak helmintlerinin yıllar boyunca konak bağırsağında yaşayarak Th2 tip immün yanıtlar şekillendirdikleri bildirilmiştir.<sup>5,11,12</sup> Uzun süre konak üzerinde yaşamını sürdürebilmek için konağın immün sistemini düzenlemek ve değiştirmek gibi birtakım yaşamsal stratejiler geliştirmişlerdir.<sup>11</sup> Helmintlerin konak üzerindeki bu immünmodulator etkilerinin engellenmesinin konakta bazı otoimmün hastalıkların gelişimine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir.<sup>11,12</sup> Bazı epidemiyolojik ve klinik çalışmalar sonucunda helmint enfeksiyonlarının insanları IBD'ye karşı koruduğu düşünülmektedir.<sup>1,6,9</sup> Beşeri hekimlikte bağırsak helmintlerinin konaklarını IBD'den koruma olasılığı, bu ajanlardan birinin tedavi seçeneği olarak kullanılabilmesinin göz önünde bulundurulmasına neden olmuş ve IBD'li hastalara çeşitli helmint yumurtaları verilerek klinik gelişmeler değerlendirilmiştir.<sup>7,17-19</sup> Bu derlemede beşeri çalışmalardan yola çıkarak, helmintlerin veteriner hekimliğinde de IBD tedavisinde terapötik kullanımının göz önünde bulundurulması amaçlanmıştır.

## TH1-TH2 DÜZENLENMESİ VE IBD İMMÜNOPATOGENEZİ

IBD'nin patogenezi tam olarak anlaşılmış değildir fakat insan, fare, kedi ve köpeklerde kolonda lenfosit popülasyonunun incelenmesine yönelik birtakım çalışmalar yapılmaktadır. T hücreleri lokal antijenlere

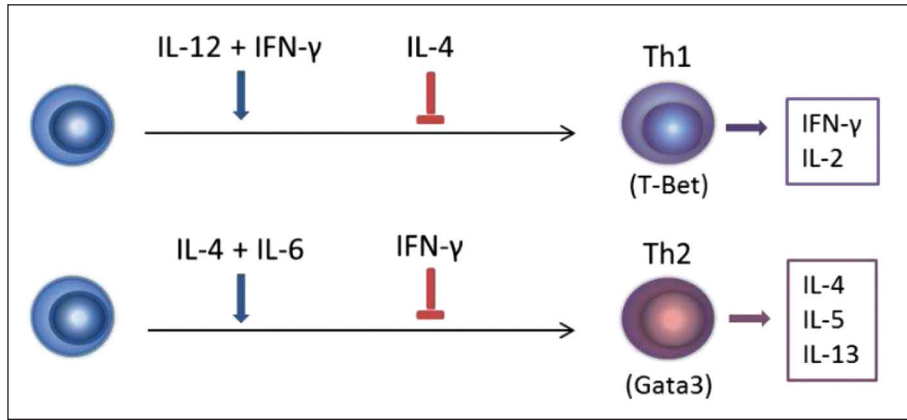
**TABLO 1:** Farelerin T hücrelerinden salınan bazı sitokinler.<sup>5,22,23</sup>

Sitokinler	Th1	Th2
IL-2	++	-
IFN $\gamma$	++	-
LT	++	-
IL-3	++	++
TNF $\alpha$	++	+
IL-4	-	++
IL-5	-	++
IL-6	-	++
IL-9	-	+
P600	-	++
IL-10	-	++
IL-13	-	+

spesifik yanıt verme ve çeşitli lenfokin salgılama yeteneğine sahiptir. Bu hücreler, immünregülatör hücre popülasyonu oluşturarak yangılı mukozadaki yıkıcı reaksiyonları yönetir.<sup>16</sup> IBD'de bağırsaktaki yangısal infiltratların organizasyonunda ana rolü T hücreler üstlenir.<sup>20,21</sup> İnsan ve fare modellerinde antijen uyarımına bağlı olarak Th (T helper) hücreleri tarafından birtakım sitokinler salgılanır (Tablo 1). Th hücreleri ürettikleri sitokin profiline göre Th1 ve Th2 olmak üzere majör olarak iki ayrı gruba ayrılır.<sup>15</sup> Th1 hücreleri IL-2, IFN $\gamma$ , LT (lenfotoksin) üretimini, Th2 hücreleri ise IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13 üretimini ve fonksiyonu bilinmeyen p600 gen ifadesini tetikler. IL-3 sitokini hem Th1 hem Th2 hücreleri tarafından salgılanırken, makrofajlardan IL-12 molekülleri üretilir.<sup>5,22-25</sup>

İnsan ve fare modellerinde yapılan çalışmalara göre antijene maruziyetin uzamasıyla birlikte bu sitokinlerde polarizasyonlar şekillenmektedir.<sup>23,24</sup> IL-12 molekülleri Th1 hücre artışını tetikleyerek, IFN $\gamma$  salınımını artırır.<sup>25</sup> Th1 tarafından salgılanan IFN $\gamma$ , IL-4 üretimini baskılar ve böylece T hücrelerinin Th2 ye farklılaşmasını engeller. Tam tersi IL-4, IL-6 ve IL-10 ise IL-12 ve IFN $\gamma$  salınımını inhibe ederek, Th2 artışını tetikler (Şekil 1).<sup>3,5,26</sup>

İnsanlarda Krohn hastalığı, bağırsak mukozasında kalıcı ve aşırı miktardaki Th1 hücre oluşumuyla karakterizedir. Hastalık sürecinde Th1 hücrelerinden IL-10, IL-13, IFN $\gamma$  ve polarizasyonda rol oynayan IL-12 üretimi gerçekleşir.<sup>27</sup> Ülseratif kolit oluşumunun immünopatolojik temeli açık olmamakla



**ŞEKİL 1:** Th hücre polarizasyonlarında rol oynayan bazı sitokinler. IL-12 ve IFN $\gamma$  T-Bet transkripsiyon faktörüyle birlikte Th1 hücre gelişimini stimüle eder. Th1 hücreleri başlıca IL-2 ve IFN $\gamma$  üretirler. IL-4 ve IL-6 Gata3 majör regülatör gen ile birlikte Th2 üretimini tetikler. Th2'nin başlıca ürettiği sitokinlerden bazıları IL-4, IL-5, IL-13'dür. Spesifik yangısal durumlarda IFN $\gamma$  T hücrelerinin Th2'ye, IL-4 ise T hücrelerinin Th1'e farklılaşmasını engeller.<sup>26</sup>

birlikte atipik Th2 yanıtların şekillendiği, IL-10 ve IL-13 üretiminde artış olduğu bilinmektedir.<sup>20,27</sup> IL-10 sitokini de potansiyel antiinflamatuvar etkisiyle birlikte Th1 hücreleri tarafından üretilen sitokinleri baskılar fakat Th2 hücrelerine etki etmez.<sup>20</sup> Sonuç olarak IL-4, IL-10 ve IL-13 sitokinleri Th1 hücre gelişimini durdururken, Th2 yanıtlarını güçlendirir.<sup>3</sup>

Köpeklerde IBD'ye yönelik yapılan bazı çalışmalarda, kolon mukozasında hem Th1 hem Th2 tip yanıtları içeren IL-2, IL-5, TNF $\alpha$ , IL-12, IFN $\gamma$  miktarında artış görülürken, farklı bir çalışmada insanlardan farklı olarak TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  ve IL-10 seviyesinde bir artış görülmemiş, IL-12 ve IL-4 seviyesinde artış saptanmıştır (Tablo 2).<sup>28-30</sup> Diğer bir çalışmada ise IL-4 mRNA ifadesinde artış

görülmendiğinden Th2 tip yanıtların hastalığın patogenezi önemsiz olduğu belirtilmiştir.<sup>15</sup> IBD'li kedilerin duodenum mukozasında IL-6, IL-12, TGF $\beta$  ve IL-10 transkriptlerinde artış şekillenerek Th1 süreçlerin meydana geldiği gösterilmiştir.<sup>31</sup>

## HELMİNTLER VE İMMÜNMODÜLASYON

Helminthler genellikle konakta Th2 ilişkili sitokin (IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13) üretimini uyarırlar. Mukozal lamina propria'da bulunan mononükleer hücreler parazit maruziyeti sonrası çok sayıda Th2 sitokinleri üretir.<sup>4</sup> Örneğin Schistosoma mansoni ile enfekte edilen insan ve farelerde baskın olarak parazit spesifik Th yanıtının Th2 tip olduğu ve IFN $\gamma$  üretiminde azalma şekillendiği görülmüştür.<sup>32</sup> IL-10,

**TABLO 2:** Yangısal bağırsak hastalığı olan köpeklerde bağırsaklardaki sitokin ifadesindeki değişimler.

Köpekler	IL-1	IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-10	IL-12	IL-18	IFN $\gamma$	TNF $\alpha$	TGF $\beta$	Referans
48 IBD'li (İ.B)	↓	↓	↔	↔	-	↓	↑	-	↓	↓	↔	30
48 IBD'li (K)	↔	↓	↑	↔	-	↔	↔	-	↔	↔	↓	30
11 IBD'li	-	-	↔	-	-	-	-	-	↔	↔	-	44
39 kronik enteropatili	-	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	45
14 IBD'li												
6 IBD dışı diyare	-	↑	↔	-	↔	↔	↔	-	↔	↑	↔	29
4 IBD'li	-	↑	↔	↑	-	↔	↑	-	↑	↑	↑	28

↑: Hastalıklı dokuda artmış sitokin ifadesi

↓: Hastalıklı dokuda azalmış sitokin ifadesi

↔: Hastalıklı doku ve kontrol grubu arasında fark yok

İ.B: ince bağırsaktan elde edilen data

K: Kolonik data

- : Ölçüm yapılmadı

IBD: Yangısal bağırsak hastalığı.

TGFβ gibi immünsupresif sitokinlerin salınımı antiinflamatuvar bir ortam şekillendirir.<sup>33</sup> Bu düzenleyici çevre parazitin konaktan eliminasyonunu önler aynı zamanda konağı aşırı yangısal yanıtlardan korur.<sup>11</sup>

Helmintlerin güçlü Th2 tip yangı tetikleyici etken olmasının yanı sıra ayrıca Th1 tip yangıları baskılayıcı etkileri vardır.<sup>34</sup> Bağırsak helmintleri tarafından meydana gelen Th2 immün yanıtlarının, IBD sonucu şekillenen kronik Th1 yanıtlarını azalttığına yönelik insan ve fare çalışmaları bulunmaktadır. Farelerde yapılan çalışmalardan *Trichinella* spp. verilen modellerde IFNγ, IL-12 mRNA ifadesinde azalma, bağırsaklarda immünsupresif etkiye sahip olan IL-4 ve IL-10 mRNA ifadesinde artış meydana gelmiştir.<sup>35,36</sup> *Trichuris muris* ile enfekte farelerde de benzer şekilde IFNγ miktarında azalma saptanmıştır.<sup>37,38</sup> *Schistosoma mansoni* ile enfekte edilen farelerde de Th1 sitokin üretiminde baskılanma ve Th2 yanıtlarında artış gözlenmiştir.<sup>46</sup> %50 etanol içinde TNBS (Trinitrobenzen sülfonik asit) verilerek kolit oluşturulan farelerde *S. mansoni* yumurtaları, *T. spiralis*, *Hymenolepis diminuta* ve *Heligmosomoides polygyrus* verilmesi sonucu daha az IL-12 ve IFNγ; daha fazla IL-4 ve IL-10 ifadesinin şekillendirdiği görülmüştür. IL-10 bakımından eksik olan fare modellerinde (IL-10) şiddetli kronik Th1 ilişkili kolit meydana getirilmiş, bu bireylere *H. polygyrus* verilmesiyle IFNγ ve IL-12 inhibisyonunun şekillendiği görülmüştür (Tablo 3).<sup>5,47-50</sup>

Fareler üzerinde uygulanan terapötik helmint çalışmalarından *Taenia solium* ile yapılan bir çalışmada, deneysel olarak kolit oluşturulan farelere oral olarak *T. solium* proteini (kalretikulin) verilmiş ve Th2 tip immün yanıtların şekillendiği, bağırsak

yangısının ve klinik semptomların azaldığı görülmüştür.<sup>39</sup> Başka bir çalışmada deneysel kolit oluşturulan farelere *S. mansoni* proteini verilmiş ve önemli klinik gelişmeler kaydedilmiştir. Ayrıca hastalığa karşı potansiyel koruyucu etkisi gözlenmiştir.<sup>40</sup> Wang ve ark.nın deneysel kolit oluşturulan farelerde yaptığı bir çalışmada ise *Schistosoma japonicum*'dan elde edilen bir proteinin kolon dokusunda IFNγ miktarında azalmaya, IL-4, IL-13, IL-10 ve TGFβ düzeyinde yükselmeye neden olduğu, yangısal parametreleri önemli miktarda azalttığı ve terapötik potansiyelinin olduğu gösterilmiştir.<sup>41</sup>

Bağırsak helmintlerinin IBD'li hastalarda terapötik kullanımının etkilerinin incelenmesine yönelik bazı beşeri çalışmalar da yapılmıştır.<sup>7,17-19,42</sup> Yapılan çalışmalarda kullanılacak ideal biyolojik ajanın konağa zarar vermeden, semptom ya da hastalık tablosu oluşturmadan bağırsakta kolonize olma özelliğinde olmasına dikkat edilmiştir. Bu organizma kaynaklarından biri; HIV, Hepatitis B, C, E gibi diğer enfeksiyonlarla kotransmit olma potansiyeli en az olan, patojen olmayan, çevreye zararı olmayan domuzların kamçılı kıl kurdu *Trichuris suis*'dir.<sup>17</sup> Ülseratif kolitli ve Krohn hastalığı olan insanlara oral olarak verilen *T. suis* yumurtalarının hastalarda klinik komplikasyonlar ve yan etkiler oluşturmadığı, yangısal yanıtları değiştirdiği ve hafiflettiği görülmüştür.<sup>7,17-19,43</sup> IBD tedavisine yönelik yapılan terapötik helmint klinik denemelerinden inatçı IBD'li yedi hastayı kapsayan bir çalışmada hastalara tek seferlik 2,500 canlı TSO (*T. suis* yumurtası) verilmiş, altı hastada 8,3 hafta için iyileşme kaydedilmiş ve herhangi bir yan etki rapor edilmemiştir. Benzer çalışmada dört hastaya her üç haftada bir olmak üzere 28 hafta boyunca 2,500

**TABLO 3:** Helmintlerle iyileşme gösteren insan hastalıklarının hayvan modülü.<sup>5,47-50</sup>

Fare modeli	İnsan modeli	Çalışılan helmint	Helmint ilişkili immün değişiklikler
Trinitrobenzen sülfonik asit ve dinitrobenzen sülfonik asit tetikli kolit	Krohn hastalığı	<i>S. mansoni</i>	↓IFNγ, ↓IL12, ↑IL4, ↑IL10
		<i>H. polygyrus</i>	↓IFNγ, ↓IL12, ↑IL4, ↑IL10, ↑TGFβ
		<i>T. spiralis</i>	↓IFNγ, ↓IL12, ↑IL4, ↑IL10
		<i>H. diminuta</i>	↓IFNγ, ↓IL12, ↑IL4, ↑IL10
IL-10-kolit	Krohn hastalığı	<i>H. polygyrus</i>	↓IFNγ, ↓IL12, ↑IL4

TSO ile uzun süreli tedavi uygulanması sonucu üç hastada bir yıldan uzun süreli iyileşme görülmüştür.<sup>17</sup> Summers ve ark.nın yaptığı çalışmada orta şiddetli aktif Krohn hastalığı olan 29 hastaya 2500 TSO süspansiyonu üç haftada bir 24 hafta boyunca uygulanmış ve 29 hastanın 19'unda iyileşme, 22'sinde klinik yanıt görülmüş ve herhangi bir yan etki gözlenmemiştir.<sup>18</sup> Aynı çalışmada ülseratif kolitli 54 hastadan 30 kişiye 2,500 TSO verilmiş, kalan 24 kişi plasebo grubu olarak belirlenmiş ve iki grup arasında klinik yanıt bakımından önemli fark görülmüştür. Sandborn ve ark.nın 36 hastada yaptığı çalışmada ise hafif-orta şiddette Krohn hastalığı olan plasebo (n=9) ve TSO grupları (500, 2,500, 7,500; her grup için n=9) oluşturulmuş, TSO'nun en yüksek 7,500 TSO dozunda da şiddetli bir yan etki oluşturmadan güvenli ve tolere edilebilir olduğu saptanmıştır.<sup>7</sup> Bazı hastalarda 2,500 ve 7,500 TSO'da ishal meydana gelmiştir. T. suis dışında Necator americanus ile yapılan bir çalışmada ise 9 hasta ve 3 sağlıklı rezervuar donöre subkütan olarak tek doz 25-50 larva inokulasyonu uygulanması sonrası hastalar 20. haftada bazı gelişmeler göstermiş, 5 tanesinde 45. haftada iyileşme görülmüştür. İki hastada hastalığın reaktivasyonu şekillenmiştir. Rapor edilen yan etkiler hafif kaşınma, pruritis, ağrılı enteropati ve hafif eozinofilidir.<sup>19</sup> Schölmerich ve ark.nın yaptığı çalışmada, Krohn hastalığı olan 252 kişiye iki haftada bir 250, 2,500, 7,500/15 ml TSO süspansiyonu 10 hafta boyunca verilmiş ve 12. haftada 250, 2,500, 7,500 TSO verilenlerde sırasıyla %38,5, %35,2, %47,2 doz bağımlı ve plasebo grubunda %42,9 oranında klinik iyileşme görülmüştür.<sup>42</sup>

## SONUÇ

Evcilleşme öncesinde doğada avlanarak etobur temelli beslenen kedi ve köpekler, insan etkileşimiyle birlikte yıllar içinde köken aldıkları türden anatomik olarak farklılaşmıştır. Bununla birlikte insan kontrolü altında selektif üretim sonucu var olan bugünkü kedi ve köpek ırkları, köken aldıkları türden farklı beslenme ve davranış biçimleri geliştirmiştir. Evcilleşmeyle birlikte insanlarla ortak yaşam alanını

paylaşan kedi ve köpeklerde zamanla insanlarla benzer otoimmün hastalıkların ortaya çıktığı görülmektedir. Gerek beşeri çalışmalardan, gerek 'hijyen hipotezi'nden yola çıkıldığında, çiğ et temelli beslenmede azalma, helmintlere maruziyetin engellenmesi ve antelmintik tedavinin yaygınlaşmasının kedi ve köpeklerde IBD gibi aşırı yangısal reaksiyonlara ve bazı otoimmün hastalıklara zemin hazırlayabileceği akla gelmektedir. Beşeri çalışmalarda olduğu gibi sitokin polarizasyonlarına ve IBD'ye karşı helmintik tedavi yanıtlarının değerlendirilmesine yönelik veteriner hekimlikte yeterli çalışma bulunmamaktadır. Kedi ve köpeklerde çeşitli helmint maruziyetlerine karşı mukozal immün değişikliklere ve helmintlerin IBD remisyonundaki rolüne yönelik veteriner hekimlikte de çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bu çalışmaların sonuçları doğrultusunda gelecekte bazı helmintlerin IBD vakalarında terapötik amaçlarla kullanılabilmesi düşüncesindeyiz.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Bengü Bilgiç, Mehmet Erman Or; **Tasarım:** Bengü Bilgiç, Mehmet Erman Or, Sinem Ülgen Saka; **Denetleme/Danışmanlık:** Mehmet Erman Or, Berna Baysal Bakay; **Analiz ve/veya Yorum:** Bengü Bilgiç, Mehmet Erman Or, Sinem Ülgen Saka, Berna Baysal Bakay; **Kaynak Taraması:** Bengü Bilgiç, Mehmet Erman Or; **Makalenin Yazımı:** Bengü Bilgiç, Berna Baysal Bakay, Mehmet Erman Or, Sinem Ülgen Saka; **Eleştirel İnceleme:** Berna Baysal Bakay, Mehmet Erman Or, Sinem Ülgen Saka.

## KAYNAKLAR

1. Chu KM, Watermeyer G, Shelly L, Janssen J, May TD, Brink K, et al. Childhood helminth exposure is protective against inflammatory bowel disease: a case control study in South Africa. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(3):614-20. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
2. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Elliott DE, Urban JF JR, Argo CK, Weinstock JV. Does the failure to acquire helminthic parasites predispose to Crohn's disease? *FASEB J.* 2000;14(12):1848-55. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Weinstock JV. Helminths and mucosal immune modulation. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1072:356-64. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Khan WI, Blennerhasset PA, Varghese AK, Chowdhury SK, Omsted P, Deng Y, et al. Intestinal nematode infection ameliorates experimental colitis in mice. *Infect Immun.* 2002;70(11):5931-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
6. Weinstock JV, Elliott DE. Translatability of helminth therapy in inflammatory bowel diseases. *Int J Parasitol.* 2013;43(3-4):245-51. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
7. Sandborn WJ, Elliott DE, Weinstock J, Summers RW, Landry-Wheeler A, Silver N, et al. Randomised clinical trial: the safety and tolerability of *Trichuris suis* ova in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(3):255-63. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Bach JF. The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals. *Nat Rev Immunol.* 2018; 18(2):105-20. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Elliott DE, Weinstock JV. Where are we on worms? *Curr Opin Gastroenterol.* 2012; 28(6):551-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
10. Meloni BP, Thompson RC, Hopkins RM, Reynoldson JA, Gracey M. The prevalence of *Giardia* and other intestinal parasites in children, dogs and cats from aboriginal communities in the Kimberley. *Med J.* 1993;158(3):157-9. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
11. Helmbly H. Helminths and our immune system: friend or foe? *Parasitol Int.* 2009;58(2):121-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Weinstock JV, Elliott DE. Helminth infections decrease host susceptibility to immune-mediated diseases. *J Immunol.* 2014;193(7):3239-47. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
13. Saidel-Odes L, Odes S. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(3):189-90. [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
14. Waly NE, Stokes CR, Gruffydd-Jones TJ, Day MJ. Immune cell populations in the duodenal mucosa of cats with inflammatory bowel disease. *J Vet Intern Med.* 2004;18(6):816-25. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Ohta H, Takada K, Sunden Y, Tamura Y, Osuga T, Lim SY, et al. CD4+ T cell cytokine gene and protein expression in duodenal mucosa of dogs with inflammatory bowel disease. *J Vet Med Sci.* 2014;76(3):409-14. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
16. Stonehewer J, Simpson JW, Else RW, Macintyre N. Evaluation of B and T lymphocytes and plasma cells in colonic mucosa from healthy dogs and from dogs with inflammatory bowel disease. *Res Vet Sci.* 1998;65(1):59-63. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
17. Summers RW, Elliott DE, Qadir K, Urban JF Jr, Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* seems to be safe and possibly effective in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(9):2034-41. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Summers RW, Elliott D.E, Urban JF Jr, Thompson RA, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2005;128(4):825-32. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
19. Croese J, O'neil J, Masson J, Cooke S, Melrose W, Pritchard D, et al. A proof of concept study establishing *Necator americanus* in Crohn's patients and reservoir donors. *Gut.* 2006;55(1):136-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
20. Niessner M, Volk BA. Altered Th1/Th2 cytokine profiles in the intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease as assessed by quantitative reversed transcribed polymerase chain reaction (RT-PCR). *Clin Exp Immunol.* 1995;101(3):428-35. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
21. Shanahan F. Pathogenesis of ulcerative colitis. *Lancet.* 1993;342(8868):407-11. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
22. Mosmann TR, Moore KW. The role of IL-10 in crossregulation of TH1 and TH2 responses. *Immunol Today.* 1991;12(3):49-53. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med.* 1989;170(6):2081-95. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
24. Romagnani S. Lymphokine production by human T cells in disease states. *Annu Rev Immunol.* 1994;12:227-57. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Kubin M, Chow JM, Trinchieri G. Differential regulation of interleukin-12 (IL-12), tumor necrosis factor alpha and IL-1p production in human myeloid leukemia cell lines and peripheral blood mononuclear cells. *Blood Journal.* 1994;83(7):1847-55. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Avau A, Matthys P. Therapeutic Potential of Interferon-γ and Its Antagonists in Autoinflammation: Lessons from Murine Models of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Macrophage Activation Syndrome. *Pharmaceuticals (Basel).* 2015;8(4):793-815. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
27. Fuss JJ, Heller F, Boirivant M, Leon F, Yoshida M, Fichtner-Feigl S, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *Clin Invest.* 2004;113(10):1490-7. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
28. German AJ, Helps CR, Hall EJ, Day MJ. Cytokine mRNA expression in mucosal biopsies from German shepherd dogs with small intestinal enteropathies. *Dig Dis Sci.* 2000;45(1):7-17. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Ridyard AE, Nuttall TJ, Else RW, Simpson JW, Miller HR. Evaluation of Th1, Th2 and immunosuppressive cytokine mRNA expression within the colonic mucosa of dogs with idiopathic lymphocytic-plasmacytic colitis. *Vet Immunol Immunopathol.* 2002;86(3-4):205-14. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
30. Jergens AE, Sonea IM, O'Connor AM, Kauffman LK, Grozdanic SD, Ackermann MR, et al. Intestinal cytokine mRNA expression in canine inflammatory bowel disease: a meta-analysis with critical appraisal. *Comp Med.* 2009;59(2):153-62. Erratum in: *Comp Med.* 2009 Jun;59(3):220. [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
31. Nguyen Van N, Taglinger K, Helps CR, Tasker S, Gruffydd-Jones TJ, Day MJ. Measurement of cytokine mRNA expression in intestinal biopsies of cats with inflammatory enteropathy using quantitative real-time RT-PCR. *Vet Immunol Immunopathol.* 2006;113(3-4):404-14. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Sabin EA, Araujo MI, Carvalho EM, Pearce EJ. Impairment of tetanus toxoid-specific th1-like immune responses in humans infected with *Schistosoma mansoni*. *J Infect Dis.* 1996;173(1):269-72. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Maizels RM, Balic A, Gomez-Escobar N, Nair M, Taylor MD, Allen JE. Helminth parasites-masters of regulation. *Immunol Rev.* 2004;201:89-116. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)

34. Maizels R, Yazdanbakhsh M. T-cell regulation in helminth parasite infections: implications for inflammatory diseases. *Chem Immunol Allergy*. 2008;94:112-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Zhao Y, Liu MY, Wang XL, Liu XL, Yang Y, Zou HB, et al. Modulation of inflammatory bowel disease in a mouse model following infection with *Trichinella spiralis*. *Vet Parasitol*. 2013;194(2-4):211-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Adisakwattana P, Nuamtanong S, Kusolsuk T, Chairaj M, Yenchitsomanas PT, Chairisri U. Non-encapsulated *Trichinella* spp., *T. papuae*, diminishes severity of DSS induced colitis in mice. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2013;31:106-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Else KJ, Grecnis RK. Cellular immune responses to the murine nematode parasite *Trichuris muris*. I. Differential cytokine production during acute or chronic infection. *Immunology*. 1991;72(4):508-13. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
38. Artis D, Potten CS, Else KJ, Finkelman FD, Grecnis RK. *Trichuris muris*: host intestinal epithelial cell hyperproliferation during chronic infection is regulated by interferon-gamma. *Exp Parasitol*. 1999;92(2):144-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Mendlovic F, Cruz-Rivera M, Diaz-Gandarilla JA, Flores-Torres MA, Avila G, Perfiliev M, et al. Orally administered *Taenia solium* Calreticulin prevents experimental intestinal inflammation and is associated with a type 2 immune response. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186510. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
40. Heylen M, Ruysers NE, De Man JG, Timmermans JP, Pelckmans PA, Moreels TG, et al. Worm proteins of *Schistosoma mansoni* reduce the severity of experimental chronic colitis in mice by suppressing colonic proinflammatory immune responses. *PLoS One*. 2014;9(10):e110002. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
41. Wang S, Xie Y, Yang X, Wang X, Yan K, Zhong Z, et al. Therapeutic potential of recombinant cystatin from *Schistosoma japonicum* in TNBS-induced experimental colitis of mice. *Parasit Vectors*. 2016;9:6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
42. Schölmerich J, Fellermann K, Seibold FW, Rogler G, Langhorst J, Howaldt S, et al.; International TRUST-2 Study Group. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial of *Trichuris suis* ova in Active Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(4):390-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
43. Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr, Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut*. 2005;54(1):87-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. De Majo M, Pugliese M, Galia S, Mazzullo G, La Camera E, Fera MT. Cytokine mRNA quantification in gastro-intestinal biopsies of dogs with idiopathic chronic enteropathies by Real Time RT-PCR: preliminary results. *Vet Res Commun*. 2008;32 Suppl 1:S275-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
45. Peters IR, Helps CR, Calvert EL, Hall EJ, Day MJ. Cytokine mRNA quantification in duodenal mucosa from dogs with chronic enteropathies by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J Vet Intern Med*. 2005;19(5):644-53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
46. Grzych JM, Pearce E, Cheever A, Caulada ZA, Caspar P, Heiny S, et al. Egg deposition is the major stimulus for the production of Th2 cytokines in murine schistosomiasis mansoni. *J Immunol*. 1991;146(4):1322-7. [[PubMed](#)]
47. Sutton TL, Zhao A, Madden KB, Elfrey JE, Tuft BA, Sullivan CA, et al. Anti-inflammatory mechanisms of enteric *Heligmosomoides polygyrus* infection against trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in a murine model. *Infect Immun*. 2008;76(10):4772-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Hunter MM, Wang A, Hirota CL, McKay DM. Neutralizing anti-IL-10 antibody blocks the protective effect of tapeworm infection in a murine model of chemically induced colitis. *J Immunol*. 2005;174(11):7368-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Elliott DE, Setiawan T, Metwali A, Blum A, Urban JF Jr, Weinstock JV. *Heligmosomoides polygyrus* inhibits established colitis in IL-10-deficient mice. *Eur J Immunol*. 2004;34(10):2690-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Elliott DE, Li J, Blum A, Metwali A, Qadir K, Urban JF Jr, et al. Exposure to schistosome eggs protects mice from TNBS-induced colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;284(3):G385-91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]