

T.C.
ZONGULDAK KARAEELMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI TANILI HASTALARDA
PULMONER TUTULUMUN VE EGZERSİZ KAPASİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hüseyin ADIYAMAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Remzi ALTIN

ZONGULDAK
2009

T.C.
ZONGULDAK KARAEELMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI TANILI HASTALARDA
PULMONER TUTULUMUN VE EGZERSİZ KAPASİTESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hüseyin ADIYAMAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Remzi ALTIN

ZONGULDAK
2009

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

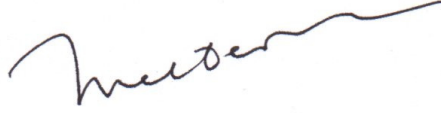
Tez Başlığı : İnflamatuvar Barsak Hastalığı Tanılı Hastalarda Pulmoner Tutulumun ve Egzersiz Kapasitesinin Değerlendirilmesi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Hüseyin ADIYAMAN

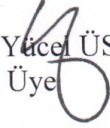
Tez Savunma Tarihi: 06/10/2009

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Remzi ALTIN

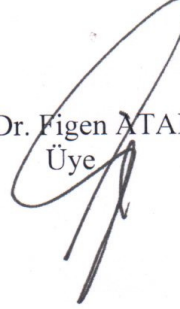
Doç. Dr. Müge Meltem TOR
Jüri Başkanı



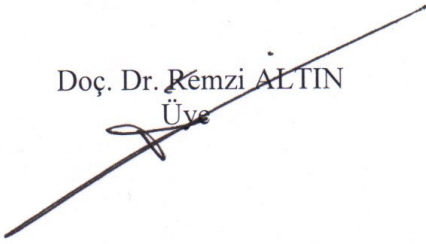
Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ
Üye



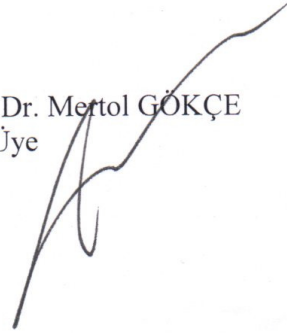
Doç. Dr. Figen ATALAY
Üye



Doç. Dr. Remzi ALTIN
Üye

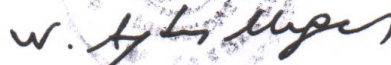


Yrd. Doç. Dr. Mertol GÖKÇE
Üye



UYGUNDUR
06/10/2009

Prof. Dr. N. Aydın MÜNGAN
Dekan



ÖNSÖZ

Asistanlık sürem boyunca eğitimim için her türlü fedakarlığa katlanan, bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Meltem Tor'a;

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin her aşamasında bana yardımcı olan, gereksinim duyduğum zamanlarda yardımını esirgemeyen tez hocam Doç. Dr. Remzi Altın'a, hocalarım Doç. Dr. Levent Kart'a ve Doç. Dr. Figen Atalay'a;

Tez çalışmamda yardımcı olan ve ayrıca rotasyonlarım süresince bilgilerinden ve tecrübelerinden yararlandığım Dahiliye Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yücel Üstündağ'a ve Radyodiagnostik Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Oktay Erdem'e,

Tez çalışmamın istatistiksel değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Vildan Sümbüloğlu'na;

Göğüs Hastalıkları Kliniğinde birlikte çalıştığımız Uzm. Dr. Tacettin Örnek, Uzm. Dr. Yalçın Dutkun, Uzm. Dr. Hakan Tanrıverdi'ye

Göğüs Hastalıkları Kliniğinde halen birlikte çalıştığımız Uzm. Dr. Suna Akbulut, Dr. Fatma Erboy, Dr. Murat Altuntaş, Dr. Olgun Keskin, Dr. Cevahir Çevik, Dr. Fırat Uygur, Dr. Ayşegül Tomruk, Dr. Çiğdem Özbey, Dr. Nurcan Ayvaz Dr. Elif Geredeli olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve servis çalışanlarına,

Her zaman desteğini gördüğüm, hayat arkadaşım, sevgili eşim Nurgül'e,

Oğullarım, gurur kaynağım Ozan ve Umut Can'a ve de uğur böceğim, biricik kızım Sinem Ece'ye

Teşekkür ederim.

Dr. Hüseyin ADIYAMAN

Zonguldak, 2009

ÖZET

Adıyaman H. İnflamatuvar Barsak Hastalığı Tanılı Hastalarda Pulmoner Tutulumun ve Egzersiz Kapasitesinin Değerlendirilmesi Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Tezi, Zonguldak, 2009.

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), [Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH)], primer olarak kolon ve ince barsağı tutmakla birlikte, birçok organ ve dokuda bozukluklara neden oldukları için kronik ve sistemik hastalıklar olarak kabul edilmektedir. İBH'de sık görülen solunumsal bozukluklar bronş duyarlılığında artış, bronşit, bronşiektazi, bronşiolitis obliterans ve interstisiyel pnömoni olarak sıralanmaktadır. Bu çalışmada İBH tanısı olan hastalarda; anamnez, fizik muayene ve rutin akciğer grafisi ile yapılan değerlendirmeye ek olarak yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ve solunum fonksiyon testleri kullanılarak pulmoner tutulumunun gösterilmesini ve bu tutulumun egzersiz kapasitesine olan etkisini araştırmayı amaçladık. İBH tanısı olan remisyon dönemindeki 39 hasta çalışmaya alındı. Hastalara rutin akciğer grafisi ile YRBT çekildi, SFT ve 6 dakika yürüme testi (6-DYT) yapıldı. 6-DYT bulguları uygun kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Çalışmaya katılan hastaların 24'ünde (%61,5) en az bir solunumsal yakınma mevcuttu. Hastaların 16'sında (%41,02) basit spirometri ve/veya DLCO bozukluğu tespit edildi. Hastaların 30'unda (%76,9) YRBT anormalliği saptandı. En sık görülen YRBT anormalliği 20 (15 erkek, 5 kadın) hasta ile (%51,2) peribronşiyal kalınlaşma olarak tespit edildi. Ancak YRBT anormalliği ile solunumsal yakınma ve egzersiz kapasitesi arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Solunumsal yakınması ve akciğer grafisi bulgusu olmadığı halde YRBT'de 20 olguda radyolojik anormallik saptandı.

Sonuç olarak, İBH'de pulmoner tutulum, beklenenden çok daha fazla oranda ve değişik şekillerde görülebilmektedir. Hastalarda solunumsal yakınma ve akciğer grafisi bulgusu olmadığı halde YRBT'de anormallik saptanabilmektedir. Remisyon dönemindeki İBH hastaları 6 DYT ile değerlendirildiğinde pulmoner tutulumun egzersiz kapasitesi üzerine etkisi gösterilememiştir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar barsak hastalığı, pulmoner tutulum, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

ABSTRACT

Adıyaman H. Evaluation Of Pulmonary Involvement and Exercise Capacity In The Patients With The Diagnosis Of Inflammatory Bowel Disease, Zonguldak Karaelmas University Faculty Of Medicine, Thesis In Pulmonary Medicine, Zonguldak, 2009

Even though Inflammatory Bowel Diseases (IBD), [Ulcerative Colitis and Crohn's disease] primarily affects colon and small intestine, they are widely accepted as systemic diseases due to widespread involvement of multiple body parts and serious tissue damage. Among some of the common disorders accompanying IBD's are increased bronchial sensitivity, bronchitis, bronchiectasis, bronchiolitis obliterans and interstitial pneumonitis. In this study, in addition to anamnesis, physical examination and routine chest x-ray high resolution computerized tomography (HRCT) and pulmonary function tests (PFT) were performed to evaluate the pulmonary involvement and the influence of this involvement on the exercise capacity in the patients with the diagnosis of IBD's. 39 patients in the remission period of IBD were included into the study. Patients underwent routine chest x-ray, HRCT, PFT and 6 minute walking tests (6-MWT) were performed. The findings of 6-MWTs were compared with the control group. 24 (61.5%) of the patients included into the study revealed at least one respiratory complaint. Simple spirometry and/or DLCO disturbances were observed at 16 (41.02%) of patients. HRCT irregularities were found in 30 (76%) of patients. The most common HRCT irregularity was found to be as peribronchial thickening at the 20 (15 male, 5 female) patients (51.2%). However, no significant correlation was found between HRCT abnormalities and respiratory complaints and exercise capacities. Radiological disturbances in HRCT was detected in 20 cases who had no a respiratory complaint or exhibited a radiological finding in X-ray.

In the conclusion, pulmonary involvement in IBD is much more often than it is thought and has various forms of presentation. Patients may exhibit abnormal HRCT findings whereas any major respiratory complaint or abnormal chest x-ray finding may not be found. No influence of pulmonary involvement was shown on the exercise capacity in the 6 minutes walking test in the patients with IBD's during remission periods.

Key Words: Inflammatory bowel disease, pulmonary involvement, high resolution computerized tomography

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO DİZİNİ.....	ix
ŞEKİL DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalığı	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Etyoloji	3
2.1.4. Patogenez	5
2.1.5. Klinik	7
2.1.6. Komplikasyonlar	11
2.1.7. Tedavi	12
2.1.8. İnflamatuvar barsak hastalığında ekstraintestinal bulgular	13
2.2. İnflamatuvar Barsak Hastalığına Bağlı Akciğer Tutulumunun	
Değerlendirilmesi.....	14
2.2.1. Patogenez.....	15
2.2.2. Epidemiyoloji	15
2.2.3. İBH’de pulmoner tutulumun belirtileri.....	16
2.2.4. İnflamatuvar barsak hastalıklarında pulmoner tutulum şekilleri	20
2.3. Tanısal Yöntemler.....	25
2.3.1. Solunum Fonksiyon Testleri	25
2.3.2. Arteriyel Oksijenjen Saturasyonu ve takibi	33
2.3.3. Egzersiz Testleri	34
2.3.4. Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi.....	36

3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Hasta Seçimi	39
3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	39
3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	39
3.4. Verilerin Toplanması ve Çalışma Protokolü	40
3.5. Hastalık Aktivitelerinin Değerlendirilmesi	40
3.6. Solunum Sistemi Semptomlarının Derecelendirilmesi	41
3.7. Solunum Sistemi ve Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi.....	41
3.8. Altı Dakika Yürüme Testi	42
3.9. Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT).....	42
3.10. İstatistiksel Analiz.....	43
4. BULGULAR	44
4.1. Hastalar.....	44
4.2. Solunum Fonksiyon Testi.....	45
4.3. Olguların YRBT Bulguları	47
4.4. SFT ve YRBT İlişkisi.....	51
4.5. Egzersiz Kapasitesinin Değerlendirilmesi.....	52
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
7. KAYNAKLAR	61
8. EKLER.....	71
EK-I: Etik Kurul Onayı.....	71
EK-II: Bilgilendirilmiş Olur Formu.....	72
EK-III: Çalışmaya Katılma Onayı.....	73
EK-IV: İnflamatuvar Barsak Hastalığı Tanılı Hastalarda Pulmoner Tutulum ve Egzersiz Kapasitesi Değerlendirme Formu.....	74

KISALTMALAR

5-ASA	: 5-aminosalisilik asit
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BOOP	: Bronşiolit obliterans organize pnömoni
CH	: Crohn hastalığı
CHAI	: Crohn hastalığı aktivite indeksi
CRP	: C-reaktif protein
DLCO	: Karbon monoksit difüzyon kapasitesi
DLCO/VA	: Spesifik difüzyon katsayısı
ESH	: Eritrosit sedimantasyon hızı
FEF25–75	: Maksimal ekspirasyon ortası akım hızı
FEV1	: Zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde atılan volüm
FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
FVC	: Zorlu vital kapasite
G-6PD	: Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz
HLA	: İnsan lökosit antijen
ICAM	: İntersellüler adezyon kuvvet molekülü
İBH	: İnflamatuvar barsak hastalıkları
İFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
LTB	: Lökotrien B
NO	: Nitrik oksit
NOD	: Nucleotide oligomerization binding domain
PEFR	: Zirve ekspiratuar akım hızı
PGE2	: Prostogladin E2
RV	: Rezidüel volüm
SFT	: Solunum fonksiyon testleri
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
TLC	: Total akciğer kapasitesi
TNF	: Tümör nekrozis faktör
ÜK	: Ülseratif kolit
VTE	: Venöz tromboemboli
YRBT	: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

TABLO DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi.....	8
Tablo 2: Truelove ve Witts kriterlerine göre klinik aktivite sınıflandırması.	8
Tablo 3: Crohn hastalığı aktivite indeksinin (CHAİ) ölçülmesi	10
Tablo 4: Crohn hastalığı için Harvey-Bradshaw aktivite indeksinin hesaplaması..	11
Tablo 5: İnflamatuvar Barsak hastalığında Pulmoner tutulum kanıtları.....	17
Tablo 6: İnflamatuvar barsak hastalığında pulmoner tutulum belirtileri	21
Tablo 7: Solunum Fonksiyon Testi (SFT) Endikasyonları	26
Tablo 8: Akciğer Volüm ve Kapasiteleri.	27
Tablo 9: Obstrüktif ve restriktif ventilasyon bozukluklarında spirometrik parametrelerde görülen değişiklikler.....	30
Tablo 10: Restriktif- obstrüktif patern ayırımında kullanılan spirometrik parametreler	31
Tablo 11: Altı dakika yürüme testinde değişikliğe neden olabilecek faktörler	35
Tablo 12: Borg dispne skalası	36
Tablo 13: Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri.....	44
Tablo 14: Hastaların solunumsal yakınmaları ve yüzde dağılımı	45
Tablo 15: İBH ve kontrol grubunun SFT değerleri karşılaştırılması.....	45
Tablo 16: Hasta ve kontrol grubunun SFT ve DLCO (pulmoner fonksiyon testi) sonuçları.....	46
Tablo 17: 5-ASA kullanımı ve DLCO ilişkisi.....	46
Tablo 18: İBH’ de HRCT bulgularının cinsiyete göre dağılımı.....	48
Tablo 19: YRBT ve cinsiyet ilişkisi	49
Tablo 20: Solunumsal yakınma YRBT arasındaki ilişki	49
Tablo 21: Semptomatik hastalarda YRBT ve SFT ilişkisi.....	50
Tablo 22: Hastalıklı yaşam züresi ve YRBT ilişkisi	50
Tablo 23: İBH’ li hastalarda sigara YRBT ilişkisi	50
Tablo 24: ASA kullanımı ile YRBT ilişkisi.....	51
Tablo 25: Solunumsal yakınması olan İBH’de SFT, YRBT ve solunumsal yakınma ilişkisi	51
Tablo 26: Altı dakika yürüme testi değerleri açısından iki grubun karşılaştırılması..	52

ŞEKİL DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Maksimum inspirasyon ve ekspirasyon Akım-Volüm Eğrisi	29
Şekil 2: Üst loblarda amfizem görünümü.....	48
Şekil 3: Alt loblarda buzluca görünümü	48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), Ülseratif Kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH), primer olarak kolon ve ince barsağı tutmakla birlikte, birçok organ ve dokuda bozukluklara neden oldukları için kronik ve sistemik hastalıklar olarak kabul edilmektedir (1). Bunlar arasında deri (eritema nodozum, pyoderma gangrenozum), göz (üveit, episklerit), karaciğer (perikolanjit, yağlı karaciğer), eklem (aksiyal ve periferik artropati) mukoza, böbrek, pankreas ve akciğer tutulumları sayılabilir (1, 2).

Etiyolojide genetik, enfeksiyöz, immünolojik ve psikolojik faktörler suçlanmaktadır (2). İBH ile ilişkili olan solunumsal semptomlar ilk kez 1976 yılında Kraft ve arkadaşları tarafından fark edilmiş ve 40 yıl boyunca izlenen 1400 inflamatuvar barsak hastasının 6'sında akciğer sorunu olduğunu bildirmişlerdir (3).

İBH'de görülen solunumsal bozukluklar ve sıklığı hakkındaki tartışmalar devam etmektedir. Yapılan araştırmalarda solunumsal hastalıklar; bronş duyarlılığında artış, obstrüktif ve interstisyel akciğer hastalıkları (4, 5), inflamatuvar trakeal stenoz (6), bronşit, bronşiektazi (7, 8), Wegener granülomatozisi, bronşiolitis obliterans ve interstisyel pnömoni olarak sıralanmaktadır (9).

Yapılan araştırmalar ÜK'in akciğer tutulumunun Crohn hastalığından daha sık olduğunu göstermiştir. İBH'de akciğer tutulumu belirgin bulgularla kendini gösterebildiği gibi, subklinik tutulum da izlenebilmektedir (10). Solunum sistemine özgü bozuklukların İBH aktivitesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (11). Ayrıca İBH'de sulfasalazin ve 5-aminosalisilik asit (5-ASA) ile tedavi sırasında nadiren de olsa hipersensitivite pnömonisi geliştiği bildirilmiştir (12, 13, 14).

Bu çalışmada İBH tanısı olan hastalarda; anamnez, fizik muayene ve rutin akciğer grafisi ile yapılan değerlendirmeye ek olarak yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ve solunum fonksiyon testleri ile akciğer tutulumunun gösterilmesini ve akciğer tutulumunun egzersiz kapasitesine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalığı

2.1.1. Tanım

İnflamatuvar barsak hastalığı idiyopatik, tekrarlayan ataklar ve remisyon dönemleri ile seyreden, intestinal ve ekstraintestinal komplikasyonları oluşabilen, medikal olarak kürabilitesi sağlanamayan, kronik intestinal inflamatuvar hastalıklardır (1). ÜK ve CH idiyopatik İBH'nin majör iki formudur. Hastaların %10-15'inde kesin ayırım olanaksızdır ve bu grup tanımlanamamış kolit olarak adlandırılır (14). Hastalığın belirlenmesi ve ayırıcı tanısında anamnez özellikleri, laboratuvar, endoskopi, histoloji ve radyolojik testlerden yararlanılmaktadır (14, 15).

ÜK ilk olarak 1859 yılında Samuel Wilks tarafından tarif edilmiştir. Bugün de kabul edilen klasik tarifi ise 1921 yılında Hurst tarafından yapılmıştır (15). Crohn ve arkadaşları 1932'de terminal ileumun transmural iltihabını "regional ileitis" olarak tanımlamış ve ÜK' den ayrı bir hastalık olduğunu belirtmiştir (16).

Her iki hastalığın da, genetik yatkınlığı olan kişilerde çeşitli antijenler ya da çevresel faktörlere karşı oluşan şiddetli bir immün yanıt ile ilgili olduğu sanılmaktadır (17).

Son yıllarda bu hastalıkların akciğer tutulumlarına ilişkin bilgiler artmıştır. Yapılan araştırmalar ÜK'nin akciğer tutulumunun Crohn hastalığından daha sık olduğunu göstermiştir. ÜK'nin akciğer tutulumu belirgin bulgularla saptanabileceği gibi, subklinik tutulum da gözlenebilmektedir (10).

2.1.2. Epidemiyoloji

İBH'nin insidansı ve prevelansı, coğrafik bölgeler, genetik ve çevresel etkenlere bağlı olarak büyük farklılıklar gösterir. Ortalama yıllık insidans 3–15/100.000'dir (15, 16, 17). İBH'nin insidansı Kuzey Avrupa'da, Güneye ve Batı'da Doğu'ya oranla daha yüksektir. Şehirlerde kırsal kesime göre sıklığı artmaktadır. Ayrıca beyaz ırkta siyah ırka oranla daha fazla görülmektedir (18, 19).

CH ve ÜK genç adolesan ve genç erişkin dönemin hastalığıdır, özellikle 2- 3. dekatta daha sık görülür. İBH'nin sıklığı bimodal dağılım özelliği gösterip 2. sıklık 6.dekat civarında, özellikle CH'da görülür (17, 20).

Avrupa'da ÜK/ CH=2/1 gibi bir oranda görülmektedir. ÜK kadın ve erkek oranı benzer olmasına karşın CH kadınlarda daha sık görülür (21).

Ülkemizde 1995–1999 yılları arasında 21 merkezin katıldığı, 6 bölge ve 10 Büyük şehirde yapılan geniş kapsamlı çalışma sırasında toplam 1107 İBH hastası (854 ÜK, 234 CH, 19 indetermine kolit) ele alınmıştır. Bu çalışmada Ülkemizde ÜK insidansı 4.4/100.000, CH insidansı ise 2.2/100.000 olarak tespit edilmiştir (22). CH'nin Marmara bölgesinde, ÜK'nin ise doğuda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (23).

2.1.3. Etyoloji

ÜK ve CH etyopatogenezi, yıllardır yapılan yoğun çalışmalara rağmen tam olarak belirlenememiştir. Son yıllarda yapılan yoğun araştırmalar genetik faktörlerin yanı sıra mukozal immun regülatuar hücre defektleri, çevresel etkenlere artmış duyarlılık, lümendeki bakteriler ve spesifik antijenler gibi faktörlere bağlı olarak İBH geliştiği kabul edilmektedir (24). Genetik yatkınlık sonucu gelişen immün düzensizlik ve enterik floranın katılımının major olarak patogenezi başlattığı düşünülmektedir (25).

2.1.3.1. Genetik

İBH'de; hastalığın aile içi dağılımı, tek yumurta ikizlerinde görülmesi, değişik risk gruplarında özellikle Yahudi ırkında artmış prevalansı genetik yatkınlığın önemini arttırmıştır (25, 26, 27).

Hastaların birinci derece akrabalarında İBH gelişme riskinin ÜK'de 15 kat, CH'da 35 kat arttığı bildirilmiştir. ÜK'li hastaların akrabalarında hem CH, hem de ÜK aynı sıklıkta görülmektedir. Oysa CH olan hastaların akrabalarında ÜK görülme oranı CH'dan daha azdır (27).

İkizler üzerinde yapılan çalışmalar hastalığın genetik temellerini desteklemektedir. İsveçli ikizler üzerinde yapılan çalışmalarda 18 monozigotik ikiz

çiftin 8'inde CH beraber görülmüştür. ÜK'de ise oran 1/16 dır. CH ve ÜK'nin birlikte görüldüğü hiç bir vaka rapor edilmemiştir. Bu durum iki hastalığın benzer ama tıpatıp aynı olmayan genetik alt yapıları olduğunu göstermektedir (28).

Genetik araştırmalarda; Human lökosit antijen (HLA) çalışmaları ile İBH'de genetik heterojeniteye ait kanıtlar saptanmıştır. HLA Class II genlerinden DRB1- 01 ve DRB1- 07 Crohn hastalığına yatkınlık ile DRB1- 0103 hem Crohn, hem de ülseratif kolitin ağırlığı ile ilgili bulunmuştur. Aynı şekilde, 6. kromozom kısa kolunda TNFa geni promotor bölgesindeki intersellüler adezyon kuvvet molekülü (ICAM- 1) ve interlökin- 1 (IL- 1) reseptör antagonist bölgesindeki gen çiftlerindeki değişiklikler Crohn hastalığının hem oluşumu, hem de progresyonu ile ilgili bulunmuştur (26, 28).

İki farklı çalışma grubu 2001'de İBH ile ilişkili NOD2 genini (nucleotide oligomerization binding domain 2 geni) tanımlamıştır. NOD2 gen mutasyonları CH olgularının yaklaşık %15'inde saptanmıştır. NOD mutasyonu olan olgularda daha çok ileal ve sağ kolonik hastalık gelişmektedir. Hem NOD1 (7. kromozom üzerinde) hem de NOD2, bakterilerin peptidoglikanlarındaki farklı motifleri algılayarak, savunma tepkilerinin oluşmasında görevlidirler. NOD2 mutasyonları olan bireylerde, endojen barsak bakterilerine yetersiz yanıt oluşacağı ve bu şekilde kronik intestinal inflamasyonun gelişeceği öne sürülmektedir (28).

Genetik faktörler, İBH gelişimi için birinci derecede önemli olsa da hastalığın oluşumu için tek başına yeterli değildir, kompleks çevresel faktörler hastalık oluşumunda önem taşır.

2.1.3.2. Çevresel faktörler

İBH'de çevresel faktörler genetik duyarlı bireylerde hastalığın ortaya çıkmasını sağlayan veya hızlandıran etkenler olarak önem taşımaktadır (20). Epidemiyolojik çalışmalarla endüstrileşmiş ülkelerde; özellikle büyük kentlerde yaşayan, yüksek sosyo-ekonomik düzeye sahip kişilerde, stres faktörü yoğun kişilerde daha çok görüldüğü gösterilmiştir (20).

Prenatal olaylar, anne sütü ile beslenme, çocukluk çağı enfeksiyonları, mikrobiyal ajanlar, sigara içimi, oral kontraseptif ilaç kullanımı, diyet, hijyen, meslek, eğitim, iklim, stres, psikolojik faktörler, appendektomi, tonsillektomi, kan transfüzyonu, hayvanlarla temas, fiziksel aktivite, bakteriyel, viral ya da paraziter enfeksiyonlar ve diğer çevresel faktörler hastalığın ortaya çıkmasına ya da alevlenmesine yol açabilir (29).

Yapılan çalışmalar anne sütü ile beslenenlerde CH riskinin azaldığını, ÜK riskinin değişmediğini belirtmiştir (30, 31). Yirmi yaş öncesi iltihabi nedenlerden dolayı apendektomi geçirenlerde ÜK riskinin azaldığı görülmüştür (32).

Sigara içenlerde ÜK daha az oranda görülmektedir. Ayrıca sigaranın ÜK komplikasyonlarını azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Sigara içmeyi kesme veya azaltmanın ÜK gelişim riskini artırdığı, buna karşın sigaranın CH riskini artırdığı bilinmektedir (pasif içicilik dahil) (30).

Oral kontraseptiflerin CH riskini özellikle sigara içenlerde artırdığı bildirilmektedir (32).

Bazı virüsler ve bakterilerin (*Mycobacterium paratuberculosis*, *listeria monocytogenes*, *Y. Enterocolitica*, *E. Coli* ve kızamık virüsü) CH için etken ajan olabileceği düşünülmüş, fakat hiç birinin etkinliği kanıtlanamamıştır (33, 34).

Son zamanlarda kronik intestinal inflamasyonun tetiklenmesinde kommensal bakterilerin önemli rolü olabileceği üzerinde çalışmalar vardır. Bu konuda yapılan çalışmalarda, değişik virulans faktörlerinin kommensalların hastalığı tetiklemesinde önemli olduğunu göstermiştir (*AI E. Coli*, *B. Fragilis sitotoksin*, *E. Faecalis superoksidi*). İntestinal flora ve mukozal savunma sisteminin, hastalığın başlaması ve kendini yenilemesinde rolünün önemli olduğu artık kabul edilen bir görüştür (35, 36).

Antibiyotiklerin İBH 'nin iyileşmesinde ve iyilik halinin devam ettirilmesinde önemli olduğu kanıtlanmıştır (37).

2.1.4. Patogenez

İBH, T lenfositlerinin aracı olduğu proinflamatuvar sitokinlerin anormal üretimi ile birlikte görülen hastalıklardır. Normal kişilerde infeksiyöz ajanlar ve luminal toksinler barsak duvarında yer alan bağışıklık sistemi elemanlarını uyarak

fizyolojik sınırlar içinde inflamasyon oluşturur (35). Bu inflamasyon bağışıklık sistemi tarafından baskılandığı için barsak harabiyeti meydana gelmez.

İnfeksiyöz ajanlar ve luminal toksinler genetik olarak hassas kişilerde mukozal bariyeri geçerek inflamasyonu başlatırlar (36).

Çeşitli derecelerde mukozal ülserasyon ve erozyonu, kolon bezlerinin harabiyeti, goblet hücrelerinin azalması, mukoza ve submukozada ödemle birlikte inflamatuvar hücre infiltrasyonu, inflamatuvar kolitte akut dönemde görülen ortak bulgulardır (38).

İBH'de temel patofizyolojik mekanizmanın T hücresi (Th1 ve Th2) lenfositlerinin uyarılmasında bozukluk ya da proinflamatuvar sitokinler (IL- 1, IL- 2, IL- 6, IL- 8, IL- 12, TNF-alfa, IFN-gama, TxA2, LTB4) ile anti inflamatuvar sitokinler (IL1 RA, TNF bağlayan proteinler, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, PGE2) arasındaki ilişkinin bozulması olduğu sanılmaktadır. T helper-1 hücrelerinin uyarılması ile IL- 1, IL- 2, tümör nekrozis faktör alfa, interferon gama gibi sitokinler daha çok salgılanarak CH gelişir (39).

ÜK'de ise IL- 4, IL- 5, 6, 10 gibi T helper 2 tipi sitokinler, T helper-1 tipi sitokinlerden daha fazla salgılanır. Sitokinler B lenfositlerinden aşırı miktarda IgG salgılamasına neden olurlar. IgG komplemanı ve fagositleri aktive ederek inflamasyonun daha da artmasına neden olur. Nötrofillerden reaktif oksijen metabolitleri açığa çıkar, bunlara inflamatuvar sitokinlerin ve nitrik oksidin eklenmesi ile doku hasarı oluşur. Koruyucu mekanizmaların (özellikle Prostaglandin E2) blokajı ile hasar dahada artar (40, 41).

Aktive olmuş fagositik hücreler, lenfositler ve kompleman sistemi hücre nekrozuna neden olurlar (42). Matriks proteini hasarlanması sonucu ödem meydana gelir. IFN-gama, villöz atrofi ve kript hiperplazisi yapar. LTB4, trombosit aktive edici faktör ve bakteriyel ürünlerin uyarısı ile nötrofil ve makrofaj kaynaklı reaktif oksijen metabolitleri; protein, karbonhidrat, hiyalüronik asit ve müsinin yıkıma uğratır ve lipid peroksidasyonu yaparlar. Aktive makrofaj ve nötrofillerden salgılanan nitrik oksit (NO) ise mitokondri fonksiyonlarını durdurur ve DNA sentezini bozarak doku hasarının oluşmasında önemli rol oynar (43).

Substans P, vazoaaktif intestinal peptid ve somatostatini kapsayan nöropeptidler ile salgılanan sitokinlerin etkileşimi ile intestinal motilite artar.

Sonuçta aktif su ve elektrolit salgılanması ile diyare ortaya çıkar. Stres ve emosyonel durum değişiklikleri kortikal merkezler tarafından hipotalamopituiter aksın aktivasyonuna yol açarak hastalığın aktivasyonunda değişikliklere neden olur (44).

2.1.5. Klinik

2.1.5.1. Ülseratif Kolit

Ülsetif kolitte hedef organ kolondur. İnflamatuvar yanıt çoğunlukla mukoza ve submukoza ile sınırlıdır (45). Klinik bulguları hastalık lokalizasyonuna ve aktivasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Genel olarak kanlı mukuslu ishal ve akut faz reaktanlarında artış hastalığın aktif dönemde olduğunu gösterir. Diyare, genelde az miktarda ve sayı olarak fazladır (46). Ağır şiddetteki hastalıkta ateş, taşikardi mevcuttur ve rektal muayenede eldivende kan bulaşı gözlenebilir (45, 47).

Endoskopi; tanıda, hastalık aktivitesinin belirlenmesinde, kanser izleminde ve tedavi edici işlemlerde kullanılmaktadır (46). Endoskopik olarak tanıda, vasküler konjesyona bağlı olarak eritem ve ödem önemli bulgudur. İnflamasyonun şiddetine göre spontan ya da endoskopun dokunması ile mukozal kanamalar meydana gelir. *ÜK’de multipl ülserler, pseudopolip, mukozada displazi, hiperemi ve granülarite karakteristiktir (48).*

Histopatolojik incelemelerde, mukoza akut ve kronik inflamatuvar hücreleri ile infiltredir. Goblet hücrelerinin azaldığı ve çok sayıda kript absesi izlenir. Özellikle kript abseleri ÜK’yi CH’dan ayıran en önemli özelliktir (49).

Laboratuvar testleri hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde önemlidir. Kan kaybına bağlı olarak demir eksikliği anemisi en sık görülen bulgudur. Demir eksikliği yanı sıra vitamin B12 ve folik asit eksikliği de görülür. Nötrofil sayısında belirgin artış perforasyon veya toksik megakolon için haberci olabilir. Eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) de yükselme ve trombositoz aktivite ile yakından ilişkilidir (50).

ÜK’de hastalığın aktivitesinin belirlenmesinde endoskopik değerlendirmeye bağlı olarak “Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi” kullanılır (Tablo 1).

Tablo 1: Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi (43, 51).

		Skor
Granülasyon	Var	0
	Yok	2
Vasküler görünüm	Normal	0
	Azalmış	1
	Kaybolmuş	2
Frajilite	Yok	0
	Dokunma ile kanama	2
	Spontan kanama	4
Mukozal hasar (mukus, fibrin, eksuda, erozyon, ülser)	Yok	0
	Hafif	2
	Belirgin	4

Toplam skor ≥ 4 ise aktif, <4 ise remisyon anlamına gelir.

ÜK’de klinik aktivitenin değerlendirilmesi için “Truelove ve Witts kriterleri”
Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2: Truelove ve Witts kriterlerine göre klinik aktivite sınıflandırması (43, 51).

Hastalık şiddeti	Bulgular
Şiddetli	Günde 6 ya da daha fazla sayıda kanlı defekasyon
	Ortalama nabız hızının 90 atım/dakika’dan fazla olması
	Hemoglobin değerinin 7,5 gr/dl veya normal değerleri ile karşılaştırılınca düşük bulunması ya da kan transfüzyonu gerektirecek ağırlıkta anemi
	Sedimantasyon hızının 30 mm/saatten fazla olması
Orta şiddette	Şiddetli ve hafif şiddette hastalık kriterleri arasındaki bulguları içeren hastalar (minimal sistemik rahatsızlık ve günde 4 kezden fazla dışkılama)
Hafif şiddete	Az miktarda kanla karışık ve kansız günde 4 kez veya daha az sayıda defekasyon
	Ateş ve sistemik rahatsızlık yok
	Taşikardi görülmez
	Hafif anemi
	Sedimantasyon hızı 30 mm/saatten az

ÜK hastaların çoğunda (%80) ataklarla seyretmekle birlikte, hastaların büyük çoğunluğunda hastalığın başlangıç şekli ağır değildir. Klinik olarak hafif şiddette hastalığı olan olguların %90'ından fazlası ilk ataktan sonra remisyona girer. Fulminan dönemde Salmonella ve Shigella rutin kültürler yapılarak ekarte edilmelidir. Özellikle ülkemizde yaygın olması nedeni ile taze dışkı yaymasında amip aranmalıdır (47).

2.1.5.2. Crohn Hastalığı

CH ağızdan anüse kadar sindirim sisteminin herhangi bir kısmını, arada atlama alanlarında bulunduğu şekilde tutan, kronik granülamatöz inflamatuvar bir hastalıktır (52). En sık ileum başta olmak üzere ileum ve çekum birlikte tutulumu görülür (%40), ince barsak sınırlı tutulum %30, kolon sınırlı tutulumu %25 dir. Gastrointestinal sistemin proksimal kısmının (ağız, dil, özofagus, mide ve duodenum) tutulma oranı %1- 5 dir (52). Crohn hastalığında gastroduodenal bölge asıl primer yerleşim bölgesi değildir (24).

CH'de tüm barsak katları segmenter olarak tutulur, dolayısı ile çoğu kez mezenter ve lenf bezleride birlikte etkilenir. Crohn hastalığında oluşan en erken lezyon mukozal *aftöz ülserlerdir*. Daha sonra ülserlerin derinleşip genişleyerek longitudinal ve transvers yayılımı sonucu arada sağlam kalan mukoza adacıklarının bulunması ile CH için spesifik olan kaldırım taşı görünümü oluşur (53). Klinik olarak inflamatuvar, obstrüktif- stenoizan ve fistülizan penetran hastalık olarak sınıflanır (54). İnflamatuvar formunda inflamasyon ve ödem sonucu barsak duvarı kalınlaşır, lümen daralır. Uzun dönemde bu lezyonlar barsakta daralmanın yanı sıra kısılmalara da yol açabilmektedir. Bu formda ishal, karın ağrısı yakınması ve ateş ön plandadır. Stenoizan formda ise tekrarlayan obstrüksiyon bulguları mevcuttur. İnflamasyon sonucu oluşan ülserler mukozadan serozaya kadar uzanan; bir ucu lümen ve açık, diğer ucu serozada veya serozanın dışında ancak kapalı ince küçük yollar meydana getirir. Fistülizan-penetran formda bu ince yolların kapalı tarafındaki inflamasyonun etkisi ile yeni kapalı (örneğin retroperitoneum) veya açık (ince barsak, kolon, üreter, mesane, vagina veya cilt) alanlara ulaşarak iki farklı alanı birleştiren fistül hatları meydana getirir (54, 55). Özellikle strüktür ve fistüllerin

tespitinde baryumlu grafi oldukça önemli bir tetkiktir. CH düşünülen her hastada ince barsak pasaj grafisi özellikle çekilmelidir (56).

CH'nin tanısı, semptom, fizik muayene bulguları, temel laboratuvar bozukluklarına ve fokal, asimetrik, transmural veya granüloamatöz inflamatuvar özelliklerin endoskopik, radyografik ve patolojik olarak gösterilmesi esasına dayanılarak mümkün olur (56).

CH' da görülen histolojik bulgular; transmural inflamasyon ve fibrozis, granülomlar, dar ve derinlemesine penetrasyon gösteren ülserler veya fissürlerdir. CH'da ÜK'den farklı olarak, daha az sayıda kript apsesi ve konjesyon görülürken goblet hücre popülasyonu daha iyi korunmuştur (54, 56).

CH'da hastalığın aktivite seyrini değerlendirmek güçtür. CH aktivite indeksi (CHAI); hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde tercih edilen bir skorlama yöntemidir. CHAI son 7 günlük bir değerlendirmedir ve Tablo 3'te verilmiştir (41).

Tablo 3: Crohn hastalığı aktivite indeksinin (CHAI) ölçülmesi (41).

DEĞİŞKEN	SKOR	AĞIRLIK
➤ Sulu ya da yumuşak dışkı sayısı (son 7 günlük)	X 1	2
➤ Günlük karın ağrısı sayısının son 7 günlük toplamı (0=hiç; 1= hafif; 2= orta; 4= şiddetli)	X 2	5
➤ Son 7 gündeki genel iyilik hali (0=Genellikle iyi; 1=orta; 2=kötü; 3=çok kötü; 4=aşırı derecede kötü)	X 3	7
➤ Barsak dışı belirtilerin sayısı A=artrit/artralji B=İritis/üveitis C=Eritema nodosum/pyoderma gangrenosum/aftöz stomatit D=Anal fissür, fistül ya da abse E=Diğer fistül F=Son bir hafta içinde ateş > 37.8°C	X 4	20
➤ Diyare için kullanılan opiyatlar (0=Hayır; 1=Evet)	X 5	30
➤ Abdominal kitle (0= Yok; 2= şüpheli; 5= kesin)	X 6	10
Bulunan Hematokritin Erkek: (47- Hct) = Kadın: (42- Hct) =	X 7	10
Standart değerlerin altında bulunan kilonun yüzdesi (Standart ağırlık (kg)-gerçek vücut ağırlığı (kg) x 100 =) Standart ağırlık (kg)	X 8	6

CHAI skorunun 150'den az olması klinik remisyonu, 150- 450 arasında olması orta şiddette hastalığı, 450'den çok olması ise ciddi aktif hastalığı gösterir.

CH aktivitesinin değerlendirildiği bir diğer yöntem ise Harvey-Bradshaw aktivite indeksidir (Tablo 4).

Tablo 4: Crohn hastalığı için Harvey-Bradshaw aktivite indeksinin hesaplaması (41).

Değişken	Değerler
Genel durum	0= çok iyi 1= normalin hafif altında 2= kötü 3= çok kötü 4= korkunç
Karın ağrısı	0=yok 1= hafif 2= orta 3= şiddetli
Günlük sulu dışkılama sayısı	0- 10
Karında kitle	0= yok 1= şüpheli 2= belirgin 3= belirgin ve hassas
Barsak içi veya barsak dışı Komplikasyon	Artralji, üveit, Eritema nodosum, aft, pyoderma gangrenosum, anal fissür, yeni fistül abse: her biri için 1 puan

Puanların toplamı: Puan <5 hafif hastalık, 5< puan <10 orta derece şiddetli hastalık, Puan > 10 Şiddetli hastalık

2.1.6. Komplikasyonlar

İBH’de intestinal komplikasyonları toksik megakolon, ince barsak veya kolon perforasyonu, masif kanama, displazi ve kanser gelişimi her iki hastalıkta da görülürken, fistüller genellikle CH’de görülmektedir (50).

Ekstraintestinal komplikasyonları ise vitamin eksikliklerine (vitamin A, B, C, D, E, K) bağlı anemi, gece körlüğü, osteomalazi, kas atrofisi, mineral eksiklikleri (demir, kalsiyum, magnezyum, çinko), osteomalazi, gelişme geriliği, immün yetmezlik, oligospermi, protein eksikliğine bağlı ödem olarak sıralanabilir (46, 50).

2.1.7. Tedavi

İBH’de tedavinin amacı imflamasyonu azaltarak akut alevlenmeleri kontrol altına almak, (remisyonun sağlanması), klinik remisyonun devamını sağlamak ve hastalığın komplikasyonlarını önlemektir (46). İBH tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlar sulfasalazin, 5-aminosalisilatlar, kortikosteroidler, pürin analogları, immunsupresifler ve tümör nekroz faktörü (TNF) bokürleridir (46).

2.1.7.1 Sulfasalazin ve 5-aminosalisilatlar

Sulfasalazin ve 5-aminosalisilik asit (5-ASA) hafif orta aktiviteli ÜK ve CH medikal tedavisinde ve ÜK hastalarında remisyonun devamında etkindir (46). Sulfasalazin, sulfapiridine azo bağıyla bağlanmış 5 aminosalisilik asitten (5-ASA) oluşur. 5-ASA, lipooksijenaz yoluyla lökotrien sentezini inhibe eder ve daha sonra myeloperoksidaz aktivitesini inhibe ederek, nötrofillerin doku hasarı yapmasına ve serbest radikal oluşumuna engel olarak antiinflamatuvar etki gösterir. Dolayısı ile hem 5-ASA'dan kaynaklanan antiinflamatuvar etkiye, hem de sulfapiridinden kaynaklanan antibakteriyel etkiye sahiptir. Oral alımı takiben kolonda bakteriyel kökenli azoredüktaz enzimi ile sulfapiridin ve 5-ASA'ya parçalanır. Sulfasalazin esas olarak kolonik hastalığı bulunanlarda etkili olur. Yan etkilerden sulfapiridin grubu sorumludur. Oral yolla alınan 5-ASA jejunumdan hızla emildiğinden distal ince barsak ya da kolon tutulumlu hastalarda etkinliği sınırlıdır. 5-ASA Emilimini azaltarak distaldeki etkinliğini arttırmak için meselamin, olsalazin, balsalazin gibi preparatlar geliştirilmiştir (46). Sulfasalazin alanlarda %20–25 oranında doza bağlı bulantı, kusma, baş ağrısı ve özellikle G-6PD eksikliği olanlarda hemoliz görülebilir. Ayrıca aşırı duyarlılığa bağlı ateş, ekzantem, Stevens- Johnson sendromu, pulmoner fibrozis, hepatotoksisite, agranülositoz gelişebilir. Doza bağlı yan etkilerde tedaviye ara verilmesi yeterli olurken, alerjik yan etkilerde tedavi kontrendikedir (46, 56).

2.1.7.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler orta ve ağır şiddetli hastalık tablosunda kullanılan başlıca ilaçlardır.

Özellikle orta ve ağır şiddetli CH'da ve ÜK'de remisyonu sağlama amacı ile kullanılır. Remisyon idamesinde kullanımları önerilmez (46). İBH pulmoner tutulumunda steroid kullanılır (57, 58).

2.1.7.3. Pürin analogları ve diğerleri

Azatioprin ve 6-merkaptopürin, pürin antimetabolitleridir. Azatioprin hızla 6-merkaptopürine dönüşür. İkiside ince barsaktan emilir. Biyoyararlanımı az ve plazma yarı ömrü kısa olup 1- 2 saattir. Azatioprin ve 6-merkaptopürinin metabolizması sonucu oluşan 6-tiyoguanin pürin ribonükleotid sentezini inhibe ederek RNA ve DNA sentezini bloke eder. Bu durum hücre proliferasyonunun DNA sentez fazında bloke olmasına neden olur. Pürin analogları orta, ağır aktiviteli ya da steroide refrakter veya steroide bağımlı İBH'de remisyon induksiyonu ve remisyon idamesinde kullanılırlar (46).

Diğer ilaçlar, metotreksat, siklosporin, takrolimus immunsupresif etkilerinden dolayı, infliximab anti-TNF özelliğinden dolayı İBH tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardır (46).

2.1.8. İnflamatuvar barsak hastalığında ekstraintestinal bulgular

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) “Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH)”, primer olarak kolon ve ince barsak hastalıkları olmakla birlikte, birçok organ ve dokuda bozukluklara neden oldukları bilinmektedir (1, 59).

İBH ile ilişkili sistemik tutulumlar ilk olarak 1964 yılında Edwards ve Truelove tarafından tanımlanmıştır (51).

Küçük farklılıklar dışında hem ÜK'de hemde CH'da ekstraintestinal tutulum %20- 25 oranında görülür (60).

Deri: Eritema nodozum ve pyoderma gangrenozum en sık görülenleridir. Hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir. Skar bırakmadan iyileşirler (60).

Eklemler: Periferik artrit, eklem şiş ve ağrılıdır. En sık diz eklemleri tutulur. Deformasyon yapmaz, seronegatifdir, poliartiküler ve gezici özelliktedir. Artritin şiddeti hastalığın aktivitesi ile ilişkilidir (61). Aksiyal artropati, sırt ağrısı ve sabah tutukluğu vardır. Kolon ve ileumda %44 oranında inflamatuvar değişiklikler saptanmaktadır (62).

Göz: Üveit, episklerit, skleromalazi, korneal ülserler, retinal vasküler hastalıklar görülür. Üveitte steroid kullanmak gerekir (63).

Hepatobiliyer sistem: Primer sklerozan kolanjit, perikolanjit, otoimmün kronik aktif hepatit, portal fibrozis, siroz, granüloma, yağlı karaciğer, hepatik vasküler anormallikler görülür (64).

Renal ve ürogenital sistem: Enteroureteral veya enterovezikal fistül özellikle CH'da gözlenir ve piyelonefrit gelişir (65). Renal komplikasyonlar içinde en sık nefrolityazis görülür. Normalde oksalat, gastrointestinal kanalda kalsiyum ile birleşerek emilmeyen kalsiyum oksalat halinde atılır. CH'da steatore varlığında yağ malabsorpsiyonu sonucu emilememiş yağ asitleri kalsiyum ile birleşir, bağlanamamış oksalat da emilir ve oksalat taşları oluşur. Crohn hastalığında renal amiloidozis ölüm nedenlerinden biridir (66, 67).

Nörolojik: Periferik nöropati, miyelopati, myastenia gravis nörolojik komplikasyonları arasında sayılabilir (68).

Kan ve dolaşım sistemi etkilenmesine bağlı; anemi, trombositoz, trombositopenik purpura, tromboflebit, tromboemboli, arteritis, arteriyel oklüzyonlar, perikardit oluşabilir. Ayrıca İBH'de önemli oranda pulmoner tutulumun olduğuda bilinmektedir (1, 3, 8, 69).

2.2. İnflamatuvar Barsak Hastalığına Bağlı Akciğer Tutulumunun Değerlendirilmesi

ÜK ve CH primerde gastrointestinal sistemi tutan, değişik sistemik belirtileri olan ve etiyojisi tam olarak bilinmeyen kronik hastalıklardır (1).

Başlangıçta İBH ile pulmoner tutulumun ilişkisi klinisyenler tarafından dikkate alınmamış hatta önemsenmeyecek kadar az olduğu düşünülmüştür. Ayrıca solunumsal semptomları olmayan İBH'li hastalarda pulmoner anormalliklerin

belirlenmesinde göğüs radyografisindeki bulgular ve BT'taramaları pulmoner ilişkinin teşhisi için nonspesifik ve nonsensitif kabul edilmiştir (57).

Son yıllarda artarak yapılan araştırmalar İBH'de akciğer tutulumunun beklenenden daha fazla olduğunu göstermiştir (57, 69).

2.2.1. Patogenez

İBH'ile ilgili respiratuar lezyonların patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, bronşial epitelyum altında görülen inflamatuvar lezyonlar ile kolon epiteli altında görülen lezyonlar benzerdir (7).

Akciğer ve gastrointestinal sistemin, her ikisinin de embriyolojik olarak primitif guttan kaynaklanması teorik olarak aynı patogenetik değişikliklerin oluşmasını açıklamaktadır (69). Her iki epitelyumda kolumnar yapılar ve mukozal glandlar bulunmaktadır. Ayrıca her iki bölge de sürekli olarak yabancı antijenlere ve uyarılara maruz kalırlar (69).

Diğer bir teori, İBH'de intestinal bariyerin bozulması vücuda daha fazla antijen ve bakteri girmesine neden olur. Bunun sonucunda vücutta da lokal ve sistemik inflamasyon artar (7, 69).

2.2.2. Epidemiyoloji

İBH ile akciğer arasındaki ilişki, ilk kez 1976'da Kraft ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (3). Kraft ve arkadaşları, araştırmalarında, İBH'ye bağlı olarak, kronik bronşit ve bronşiektazinin oluştuğunu belirtmişlerdir (3). Takip eden yıllarda yapılan araştırmalarda İBH'nin akciğer tutulumlarına ilişkin bilgiler daha net olarak açığa çıkmaya başlamıştır.

Gerçek insidans bilinmemekle birlikte inflamatuvar barsak hastalıklarıyla ilişkili akciğer tutulumunu belirten 100'den fazla vaka raporu bildirilmiştir (70).

Camus ve ark.'ın 1993 yılında İBH' de akciğer tutulumunu irdeleyen çalışması, bu konudaki en geniş kapsamlı ilk çalışmadır (7). Bu çalışmada İBH tanısı almış 33 (21'i kadın, 12'si erkek) hasta ve literatürdeki 57 akciğer tutulumu olan İBH olgusu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada hastaların, İBH tanısını

ortalama $35,3 \pm 2,9$ yaşta ve akciğer tutulumu ise $42,7 \pm 2,9$ yaşta olduğu belirtilmiştir. Ayrıca literatürde ilk defa Camus'un çalışmasında İBH'de akciğer tutulumuna dikkat çekilmiştir (7).

İBH'de akciğer tutulumu aşikar bulgularla görülebildiği gibi, subklinik tutulum da izlenebilir (10). Tzanakis ve ark.'ın çalışmasında, ÜK'li hastaların %17'inde DLCO azalması saptanmış ve aktivasyon döneminde SFT bozukluklarının sıklığının ve şiddetinin arttığını göstermişlerdir (71).

Yapılan araştırmalar solunumsal yakınmaların İBH tanısından ortalama 12 yıl sonra başladığını (4 ay- 35 yıl) göstermiştir. Oysa kolektomi uygulanan hastalarda solunumsal yakınmaların ortalama olarak kolektomiden 1- 4 ay sonra ortaya çıktığı görülmüştür (5).

Ülseratif kolit ve sigara içimi arasında ters ilişki olduğu ve ayrıca ÜK tanısı olan ve sigara içicisi durumundaki hastalarda sigarayı bırakmayı takiben hastalıkta şiddetlenmelerin olduğuda bilinmektedir (30, 32).

Pulmoner tutulumun farklı formları, İBH'nin her iki tipiyle (ÜK ve CH) ilişkili olabildiği gibi, bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların (mesalazine, sulfosalazine ve metotreksat vb.) da pulmoner tutulumu indüklediği bilinmektedir (13, 70).

2.2.3. İBH'de pulmoner tutulumun belirtileri

2.2.3.1. İBH'de solunumsal semptomlar

İBH'de karşılaşılan solunumsal semptomlar genel olarak nonspesifik olmakla birlikte öksürük, nefes darlığı, balgam en sık görülen yakınmalardır (4).

Tablo 5: İnflamatuvar Barsak hastalığında Pulmoner tutulum kanıtları (4, 8).

Solunumsal semtomlarda artma	Öksürük Nefes darlığı Balgam Wheezing Stridor
Anormal YRBT bulguları	Hava hapsi Buzlu cam görünümü Periferik retiküler opasiteler Hava kisti Bronşiektazi Fibrozis
Anormal SFT sonuçları	DLCO' da azalma Hiperinflasyon Metokolin cevabında artma
BAL'da lenfositoz	Lenfositoz
Epidemiyolojik veriler	Astım prevalansında artma VTE prevalansında artma

İBH'de üst hava yolları ve büyük hava yolları tutulumuna bağlı olarak, nefes darlığı ve öksürük yakınmalarının yanı sıra ses kısıklığı ve hemoptizide görülebilir (57). Songur ve ark.'ın 36 İBH üzerinde yaptığı çalışmada, hastaların 16'sında (%44) solunumsal semptom olduğu ve semptomların 3–36 aydır devam ettiği tespit edilmiştir (72).

Mahada ve ark.'ın yaptığı çalışmada nefes darlığı en sık karşılaşılan semptom olarak görülmüş ayrıca bronşiektazi tespit edilen 13 hastanın 10 tanesinde balgam yakınmasının olduğunu görülmüştür (8).

Küçük hava yolları ve parankim tutulumu ile seyreden vakalarda nefes darlığı ve kuru öksürük ön plandadır. Nekrobiyotik parankimal nodüler tutulum, plörezi ve pnömotoraks ya da pnömomediastinum gelişmesi durumunda nefes darlığı ile birlikte göğüs ağrısı da oluşur (7).

2.2.3.2. İBH'de yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) bulguları

Yapılan araştırmalar İBH'de yüksek oranda YRBT ve pulmoner fonksiyon testi anormalliklerinin olduğunu göstermektedir (4, 8, 72). Bir çalışmada İBH'de akciğer tutulumuna bağlı olarak görülen anormal YRBT bulguları; hava hapsi, periferik retiküler opasite (fibrosis), buzlu cam görünümü, bronşiektazi, nodüler görünüm ve kist olarak sıralanmıştır (72).

Mahadeva ve arkadaşlarının 17 İBH (14 ÜK, 3 CH) üzerinde yaptığı çalışmada 13 (%76) hastada bronşiektazi (11 ÜK, 2 CH), 9 hastada hava hapsi, 5 tanesinde retiküler görünüm tespit edilmiştir (8). Hava hapsi bronşiektazili 4 hasta ve bronşiektazi olmayan 2 hastada sadece 2 lobda görülmüş.

Songür ve arkadaşları 36 İBH' (23 ÜK, 13 CH) nin katıldığı çalışmada 19 hastada YRBT anormal bulgu saptamışlardır (72). Bunlar 12 (%33) hastada hava hapsi, 7 (%19,4) hastada periferik retiküler opasite ve fibrozis, 3 hastada bronşiektazi, 1 hastada alveolit olarak belirtilmiştir. Vakalarda fibrozis daha çok üst loblarda lokalize iken, bronşiektazilerin ise özellikle alt loblarda bulunduğu görülmüş. YRBT anormalliğinin Crohn hastalarında daha fazla olduğu; CH'da %92 (bir hasta hariç tamamı), ÜK'de %39 (9 hastada) bulunmuştur (72).

Araştırmalar pulmoner anormallik ile solunumsal semptomlar arasında anlamlı ilişki olmadığını göstermiştir (4, 8).

2.2.3.3. İBH'de solunum fonksiyon testleri (SFT)

İBH 'de SFT anormalliklerini gösteren çalışmalar yetersiz olmakla birlikte son zamanlarda bu konuda yapılan çalışmalar artmıştır (4). Genel olarak yapılan çalışmalarda, akciğer karbon monoksit difüzyon kapasitesinin (DLCO) anlamlı olarak azalmış olduğunu görülmektedir. Özellikle aktif hastalık döneminde DLCO'da azalmanın daha belirgin olduğu belirtilmektedir (4, 8, 71).

Songür ve ark.'ın yaptığı çalışmada 36 hastanın 21'inde (%58) en az 1 pulmoner fonksiyon testi anormalliği tespit etmişlerdir. Bu çalışmada hastalardan 16 (8 ÜK, 8 CH) tanesinde DLCO'da belirgin azalma tespit edilmiştir. Bu hastaların 12 tanesinde aktif İBH olması dikkat çekicidir. Aynı çalışmada 9 hastada (%25) restriktif, obstrüktif yada mikst tip akciğer fonksiyon bozukluğu da tespit edilmiştir (72).

Mahadeva ve arkadaşları yaptığı çalışmada, 16 solunumsal yakınması olmayan İBH vakasının 4 tanesinde DLCO'da anlamlı azalma tespit etmişlerdir. DLCO daki azalma, hastalardan bir tanesinde yaygın fibrozis ile ilişkilendirilirken, 2 tanesinde yaygın, şiddetli bronşiektazi ile ilgili olduğunu tespit etmişlerdir (8).

Marvisi ve arkadaşları yaptığı çalışmada, pulmoner semptomu olmayan, YRBT normal 32 ÜK hastasının 17 (%53)'sinde DLCO'da düşüklük tespit

etmişlerdir (73). Ayrıca çalışmada DLCO'daki düşme ile hastalığın aktivitesinin korele olduğu, ancak FVC, FEV1, TLC ve FEV1/FVC oranlarının hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığı görülmüştür (73).

Bu çalışmalarda aktif hastalık sırasında bronşiyal ve bronşiyoler inflamasyonun arttığı ve hiperinflasyonun geliştiği belirtilmiştir (69).

2.2.3.4. Astım, atopi ve bronş hiperreaktivitesi

İBH ile allerjik hastalıklar arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar da mevcuttur. Arienzo ve arkadaşlarının, 45 ÜK hastası ve 37 kişilik kontrol grubunun katıldığı çalışmalarında alerji ve atopinin ÜK hastalarında daha fazla olduğu ve bu durumdan da TNF alfa ve artan mast hücre aktivitesinin sorumlu olabileceği belirtilmiştir (74).

Ceyhan ve ark.'ın 30 İBH'li (19 ÜK, 11 CH) hastanın katılımıyla yaptıkları çalışmada; allerjik semptomların, cilt testi pozitifliği ve IgE yüksekliği prevelansının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (69). Hastaların 14'ünde allerjik belirti tespit edilirken 3 hastada ise astım saptanmıştır. SFT anormalliği 8/30 (%27) olguda, cilt allerji testi pozitifliği ise 15/30 (%50) hastada saptanmıştır. Aynı çalışmada (69), 11/30 (%37) hastada ise IgE düzeyinin normalden yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Louis ve ark.'ın yaptığı çalışmada, solunum semptomu olmayan Crohn hastalarında metakolinle yapılan bronş provokasyon testinde, hastaların %48'inde bronş hipereaktivitesi saptanmış ve balgamda eozinofili tespit edilmiştir. Ancak FEV1'de %20'lik azalmaya neden olan provokatif dozun astım hastalarına oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (75).

Crohn'da semptomsuz hastaların %65'inde BAL sıvısında CD4-T hücrelerinin arttığı, bunun da subklinik lenfositik alveoliti destekleyeceği belirtilmiştir (76).

2.2.4. İnflamatuvar barsak hastalıklarında pulmoner tutulum şekilleri

İBH hastalarında akciğer tutulumunu 4 ana başlık altında toplamak mümkündür (Tablo 6) (3, 4, 57, 70).

1. Hava yolu tutulumu
2. Parankim tutumu
3. Vasküler tutulum
4. Plevral tutulum

2.2.4.1. Hava yolu tutulumu

Üst hava yolu tutulumu: İBH’de üst hava yolu tutulumu, subglottik inflamasyon ve trakeal stenozla ortaya çıkar ve hastalarda stredor, ağır dispne gibi semptomlar ön plandadır. Nadiren akut solunum yetmezliği ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olabilir.

Göğüs grafisinde trakeada stenoz, toraks BT de subglottik alandan itibaren trakeada kalınlaşma ve stenoz belirgindir. Bronkoskopik olarak mukoza hiperemik, ödemli ve frajildir. CH’da diffüz granüler lezyonlar görülür.

Mucozal ve submukozal inflamasyon hücreleri lenfosit, plasma, makrofaj ve nötrofillerden oluşur ve kolonik inflamasyonla benzerdir (58, 69).

Tablo 6: İnflamatuvar barsak hastalığında pulmoner tutulum belirtileri

Hava yolu tutulumu	
a) Üst hava yolu	Glottik/subglottik stenoz
b) Büyük hava yolu tutulumu	Trakeit, Trakeobronşit, Kronik bronşit Bronşiolit
c) Küçük hava yolu tutulumu	Bronşiolitis obliterans Diffüz pan bronşiolit Nekrotizan bronşiolit Granulomatöz bronşiolit
Parankim tutumu	BOOP Pulmoner interstisyel amfizem Sarkoidoz Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) Granulomatöz interstisyel akciğer hastalığı (ILD) Deskuamatif interstisyel pneumonitis (DİP) Pulmoner infiltratif eosinofili (PİE) Nekrobiyotik parankimal nodül
Vasküler tutulum	Wegener granülomatozis Churg- Strauss sendromu Pulmoner vaskülit
Plevral tutulum	Plevral hastalık Perikardiyal hastalık

Trakeobronşit; enfeksiyonlardan Chlamidya ve mycoplazmaya bağlı olarakta oluşabilir. Ayırıcı tanıda serolojik testlerin yanı sıra antibiyoterapiye yanıt önemlidir (59). Tuberküloz, dissemine histoplasmozis ve ayrıca non enfeksiyöz etkenlerden sarkoidoz, Wegener granülomatozu, polikondritis, SLE, amiloidoz ve entübasyon öyküsü göz önünde bulundurulmalıdır (59, 69).

Camus'un serisinde üst havayolu obstrüksiyonu 33 vakanın 3'ünde saptanmıştır (7).

Tedavi; inhale ya da oral steroid kullanılır ve tama yakın yanıt alınır. Nadiren lazer rezeksiyona ihtiyaç duyulur (57).

Büyük hava yolu tutulumu: İBH' de pulmoner tutulumun büyük kısmını, büyük hava yolları tutulumu oluşturmaktadır (70). Pubmed'de taranan 55 makalede İBH tanısı olan ve pulmoner tutulumu olduğu bilinen 155 vaka bildirilmiş ve bu vakaların %39' unda büyük hava yolu tutulumunun olduğu belirlenmiştir. Ayrıca büyük hava yolu tutulumu olan vakalarının %66 sında bronşiektazi tespit edilmiştir (4).

Çalışmalarda, genelde bronşiektazi ve barsak semptomlarının birlikte aktive olduğu, ayrıca kolektomi sonrası bronşiektazinin aktifleştiği görülmüştür (4, 69).

Camus'un serisinde 33 vakanın 15 inde büyük hava yolu tutulumu tespit edilmiştir. Bronşiektazi vakaların 5 tanesinde alt loblarda tespit edilmiştir (7).

Kronik bronşit ve bronşiektaziye bağlı olarak öksürük, nefes darlığı ve değişen miktarlarda mukopürülan balgam çıkarma yakınmaları mevcuttur. Özellikle bronşiektazide bol miktarda pürülan balgam görülür (7, 57).

Tedavide oral veya inhale steroid kullanılır. Tedaviye erken başlamak ve mümkünse erken kesmemek gerekir. Günde 2500mcg beklametazon veya 2000mcg budasonid tedavide etkilidir. Ağır olgularda nebulize budasonid günde 3-4 eşit dozda 2-4mg verilebilir (57).

Küçük hava yolu tutulumu: Küçük periferik hava yollarının (2mm çapından küçük hava yolları) total hava yolu direncine katkısı %20 den azdır ve bu bölgedeki lezyonları açığa çıkarmak daha güçtür (71). İBH'de küçük hava yolu tutulumu büyük hava yolu tutulumuna oranla daha azdır (8). Pulmoner tutulumu olduğu bilinen 155 vakanın 17 sinde küçük hava yolu tutulumu olduğu tespit edilmiştir (4). Bunların 10 tanesinde bronşit, 6 tanesinde bronşiolitis obliterans 1 tanesinde panbronşiolit tespit edilmiştir (4). Camus'un serisinde de oran benzer olup 2/33 olarak bildirilmiştir (7).

Hastalarda kuru öksürük ve nefes darlığı yakınması ön plandadır, nadiren balgam bulunur. Toraks BT'de mozaik görünüm dikkati çeker (7).

2.2.4.2. Parankim tutulumu

İBH' de hava yolu tutulumu kadar yaygın olmasada hastalarda pulmoner parankim tutulumu vakaları bildirilmiştir. İBH de remisyon döneminde ve ilaç almayan hastalarda da interstisiyel akciğer hastalığı vakaları bildirilmiştir. Bunlar arasında en sık BOOP görülür (57).

Bronşiolit obliterans organize pnömoni (BOOP): Distal hava yollarında, alveoler duktuslarda ve peribronşiyal alveoler boşluklarda inflamasyon sonucu oluşan intraluminal granülasyon ve fibrozis ile karakterize organize pnömondur (77, 78).

Bronşiolitis obliterans patolojik olarak 2 alt tipe ayrılabilir,

1) Proliferatif bronşiolitis obliterans (organize edici konnektif dokunun endobronşiyal plaklarıyla birlikte olan tip). Viral enfeksiyonlar, toksik duman

inhalasyonu, sistemik hastalıklar ve ilaçlarla (sulfasalazin ve 5-ASA yı da içeren) ilişkilidir. Bu formda tipik olarak pulmoner fonksiyon testlerinde restriktif patern görülür (77).

2) Konstriktif obliterans (bronşiyal duvarların inflame ve fibroze olduğu, lümeninde belirgin daralma ve komplet tıkanmayla birlikte olan tip) karakteristik olarak konnektif doku hastalıkları, İBH, akciğer transplantasyonu ve nadiren de kemik iliği transplantasyonundan sonra görülür.

Konstriktif tipde fizyolojik tablo geri dönüşsüz havayolu obsrüksiyonuyla ilişkilidir ve kortikosteroidlere cevap zayıftır (77).

Akciğer biyopsisi diğer periferel akciğer hastalıklarını dışlamada ve hastalığın prognozunu belirlemede yararlıdır. Çünkü proliferatif tipde konstriktif tipe nazaran kortikosteroidlere yanıt daha iyidir (70, 77). Tedavide oral steroid kullanılır (57).

Camus'un serisinde 6/33 olguda (5 ÜK, 1 CH) BOOP saptanmıştır(7). Storch ve ark.'ı ise 400 vakanın 9'unda BOOP tespit etmişlerdir (79).

İBH ile BOOP arasındaki interval 2 ay ila 36 yıl arasındadır. Genellikle hastalarda ateş, öksürük ve bazen göğüs ağrısı yakınması mevcuttur (78). BOOP'ta SFT'de restriktif bozukluk saptanırken, BAL sıvısında nötrofilik veya lenfositik alveolitik bulgular görülmektedir. Tanıda YRBT önemlidir. Parankimde konsolidasyon alanları ve buzlu cam opasiteleri dikkati çekmekle birlikte, İBH zemininde BOOP tipik olarak bilateral apekslerde, plevral yüzeye bitişik olarak görülür (57, 78). Çoğu vakada akciğer biyopsisi doğru tanı koymak ve tedaviye yön vermek için gereklidir (80). Tedavide kortikosteroid kullanılır ve tedaviye çok iyi yanıt verir (57, 81). Camus, BOOP tanısı alan 6 İBH olgusundan dördünde steroid ile tam remisyon elde edildiğini, iki olgunun ise hafif seyrettiğini ve tedavisiz 2–6 ayda düzeldiğini bildirmiştir (7).

Nekrobiyotik parankimal nodüller: İBH'de daha nadir görülen pulmoner lezyonlardır (57). CH'da ÜK'ye göre daha az görülür. Akciğer parankiminde yuvarlak kaviteli nodüllerin patolojik incelemesinde fibrinöz eksüda ve nötrofilik infiltrasyon saptanmıştır (82). Ayırıcı tanıda nekrotik granüloma akla getirilmelidir. Nekrotik granülomlardan en önemli farkı, İBH ile ilişkili kaviteli lezyonda dev hücrelerin asla bulunmamasıdır (69).

CH'da kavitasyonlar daha nadirdir, nekrotizan nodüller ve apse formasyonu görülebilir. Histopatolojik incelemelerde abse dışındaki dokuda nonkazeöz epitelioid granülom alanları ve eozinofilik infiltrasyon hakimdir (80).

Histolojik olarak, bu lezyonlar derideki pyoderma gangrenozuma benzemektedir. Semptomlar arasında ateş, öksürük, dispne ve göğüs ağrısı vardır, tipik olarak akut başlangıçlıdır ve tedavide steroid kullanılır (57, 80).

Diffüz parankimal akciğer hastalıkları: İBH'de görülen diffüz akciğer hastalıkları arasında pulmoner interstisyel amfizem, deskuamatif interstisyel pnömoni, interstisyel fibrozis ve eozinofilik pnömonitis yer alır (4).

Camus ve arkadaşları 3/33 (iki ÜK, bir CH) olguda pulmoner infiltrat ve eozinofili olgusu rapor etmişlerdir. Olguların hepsinde periferik eozinofili mevcutken ve bir olguda BAL'da %18 eozinofili tespit edilmiş ve hastaların oral steroide yanıtının iyi olduğu bildirilmiştir (57). Crohn hastalarını inceleyen Omori ve arkadaşları 10/22 olguda İAH saptamışlardır (83).

Sarkoidoz: Sarkoidoz ve inflamatuvar barsak hastalığı farklı iki antitedir. İBH'de sporadik olarak sarkoidoz vakaları bildirilmiştir (69, 84). Crohn hastalığı ve sarkoidoz, akciğer ve intestinal sistemi tutan granülatöz hastalıklardır (69). Storc ve arkadaşları 2003 yılında literatür taramalarında 46 sarkoidoz olgusu yayınlamışlardır (79). Monozigot ikizlerde bu ikilinin bulunması genetik bir ortaklık olabileceğini akla getirmektedir (85). Sarkoidoz da BAL'da CD4/CD8 oranı yüksekliği karakteristiktir fakat sarkoidoz için tanısal değildir. Sarkoidoz ve İBH arasında patofizyolojik ilişki açık değildir. Bu iki hastalığın oluşmasında genetik duyarlılık ve hücrel immün bozukluk önemli rol oynar (84, 85).

2.2.4.3 Vasküler tutulum

Pulmoner vasküler hastalıklar İBH'de nadir görülür. İBH ile birlikte sporadik olarak Wegener granülomatozu (86), Churg Strauss, mikroskopik polianjitis ve vasküler pulmoner vaskülit rapor edilmiştir (87,88). Yapılan araştırmalarda emboli insidansının arttığı gösterilmiştir. İBH'de arteriyel ve venöz tromboz %1–8 oranında görülür. İBH'de faktör V Leiden mutasyonu veya protein C rezistansı daha sık görülmektedir. Ayrıca İBH'de homosistinemi de sık görülmektedir (77, 88, 89).

2.2.4.4. Serozit

Plevra ve perikard tutulumu İBH’de nadir görülür. Hastalar genelde genç, erkek ve ÜK hastalarıdır (80). Sıvı tek taraflı ve eksüda vasfındadır (4). Plevral kalınlaşma ve biyopside nonspesifik inflamasyon ve granülasyon mevcuttur (81, 87). Serozit şiddetli göğüs ağrısıyla birlikte olabilir. Ayrıca sulfasalazin ve 5-ASA tarafından da tetiklenebilir (90).

Camus ve arkadaşları 42 olguyu irdelemişler ve plevral sıvıların %50’sinde nötrofil, %30’unda lenfosit hakimiyeti saptamışlardır. Üç olguda ise tamponad geliştiğini bildirmişlerdir (7).

Kortikosteroidlere yanıt genel olarak iyidir ancak bazı vakalarda yine de perikardiyosentez ya da plevral aspirasyon gerekli olabilir (54).

2.3. Tanısal Yöntemler

2.3.1. Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri (SFT), solunumsal yakınması olan hastalarda mevcut fonksiyon bozukluğu ve derecesini saptayarak, fonksiyon bozukluğundan sorumlu fizyopatolojik mekanizmaların aydınlatılması, hastalık seyrinin takibi, uygun tedavinin önerilmesi ve tedavi sonuçlarının objektif değerlendirilmesinde önemli rol oynar (91- 94).

Solunum fonksiyon testleri ilk kez 1864 yılında Hutchinson tarafından sulu spirometre benzeri cihazla 2000 kişide vital kapasite ölçümüyle göğüs hastalıklarında uygulanmıştır (93).

2.3.1.1. Spirometrik İnceleme

Solunum fonksiyonları ölçmek için kullanılan cihazlara spirometre adı verilir. Spirometrik ölçüm sakın solunum, zorlu inspirasyon, zorlu ekspirasyon, derin ve hızlı olarak belli bir sürede yapılan solunum esnasında ölçülen zaman, volüm ve akım değerlerini yansıtır (93). Ölçümün yapıldığı toplumdaki sağlıklı kişilerde

cinsiyet, boy, ağırlık ve yaş grupları oluşturularak elde edilen bazal (prediksiyon-predikt) değerlerle karşılaştırılarak değerlendirme yapılır.

Solunum fonksiyonunun ventilasyon, perfüzyon, difüzyon ve solunum kontrolü olmak üzere 4 komponenti vardır. Günümüzde en yaygın kullanılan ve en çok yararlanılan testler ventilasyon fonksiyonunu değerlendiren testlerdir (92-94).

SFT' nin günümüzde başlıca kullanım endikasyonları Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Solunum Fonksiyon Testi (SFT) Endikasyonları (91, 94).

Semptom
Açıklanamayan nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, ortopne, whezing
Anormal akciğer film değerlendirmesinde
Muayene bulgusu
Göğüs duvarı anormallığı
Siyanoz
Çomak parmak
Obstrüktif akciğer hastalığının, restriktif ve vasküler hastalık ayırımında
Akciğer nedenli nefes darlığının, kardiyak nedenli nefes darlığı ayırımında
Nöromusküler hastalıklar
Amyotrofik lateral sclerosis
Guillain-Barré sendromu
Multiple sclerosis
Myasthenia gravis
Bronkodilatatöre cevabın saptanması ve derecelendirilmesi
Bronş hiperreaktivitesinin saptanması
Preoperatif risk faktörlerinin değerlendirilmesi
Akciğer yoğun bakım ünitelerinde hasta izlenmesi
İş görmezlik değerlendirmesi
Halk sağlığı açısından yapılan epidemiyolojik araştırmalar (örneğin: sigara, hava kirliliği, tekstil fabrikası)

2.3.1.2. SFT'de kullanılan parametrelerin tanımı ve ölçümü

Akciğer volümleri statik ve dinamik olmak üzere ikiye ayrılır. Statik Akciğer Volümleri, total akciğer volümünün alt bölümleri olan "Volümler" ve "Kapasiteler" dir.

İnspirasyon ve ekspirasyon fazları sırasında ölçülen 4 adet akciğer volümü ve 4 adette akciğer kapasitesi vardır (Tablo 8).

a. Statik Akciğer Volümleri

RV ve FRC spirometre ile ölçülemez, alveol kapillerlerine geçmeyen helyum (He), nitrojen (NO) gibi gazların kullanıldığı gazlı testler veya vücut pletismografi yöntemi kullanılır (94).

Total akciğer kapasitesi (TLC) pnömonektomi, kollaps, konsolidasyon, ödem, fibrozis, plevral hastalıkları (plevral sıvı kalınlaşma, pnömotoraks), göğüs duvarı deformiteleri, abdomende yer tutan lezyonlar ve obesitede azalır (95).

b. Dinamik Akciğer Volümleri ve Akımları

Hava yolları obstrüksiyonunun belirlenmesinde kullanılırlar. Zorlu ekspirasyon ve inspirasyon sırasında değerlendirilirler. Dinamik spirometrinin sonuçları volüm- zaman ve akım- volüm eğrileri ile ifade edilirler (94, 95).

Zorlu vital kapasite (FVC): Derin bir inspirasyondan sonra zorlu, derin ve hızlı solunumla dışarı atılan hava volümüdür. Normal sağlıklı kişilerde FVC, vital kapasiteye eşittir. FVC obstrüktif akciğer hastalıklarında daha düşük bulunur. Restriktif akciğer hastalıklarında azalır (94). Hem volüm-zaman hem de akım-volüm eğrileri ile ölçülebilir.

Tablo 8: Akciğer Volüm ve Kapasiteleri (93, 94).

	Sembol	Tanım
Volümler		
– Rezidüel volüm	RV	Maksimum ekspirasyon sonunda akciğerlerde kalan hava volümü (TLC %25-30)
– Ekspirasyon Yedek volümü	ERV	Normal ekspirasyondan sonra çıkarılabilen maksimum gaz volümü (Vital kapasitenin %25'ini oluşturur)
– Tidal Volüm	TV	Her solunumda alınan veya verilen gaz volümü (400-800ml)
– İnspirasyon Yedek Volümü	IRV	Normal inspirasyondan sonra alınabilen maksimum gaz volümü (VC 'nin %45-50 si)
Kapasiteler		
– Vital Kapasite	VC	Maksimum inspirasyondan sonra maksimum ekspirasyonla çıkarılabilen gaz volümü (TV+IRV+ERV içerir)
– İnspirasyon Kapasitesi	IC	İstirahat ekspirasyon seviyesinden itibaren maksimum inspirasyonla alınan gaz volümü (TV+IRV içerir)
– Fonksiyonel Rezidüel Kapasite	FRC	İstirahat ekspirasyon seviyesinde akciğerlerdeki gaz volümü (RV+ERV içerir)
– Total Akciğer Kapasitesi	TLC	Maksimum inspirasyon sonunda akciğerlerdeki gaz volümü (VC+RV içerir. Normali 4-6 lt' dir.)

Zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde atılan volüm (FEV1): Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volüm atılan volümün %75-80'i dışarı atılmış olmalı. FEV1deki azalma büyük hava yolu obstrüksiyonunu düşündürür.

Tiffeneau değeri (FEV1/FVC %): Solunum bozukluğu tipini belirlemede kullanılan en önemli parametredir. Bu oran genç erişkinde %75'in üzerindedir. Hava yolları obstrüksiyonu bulunuyorsa oran <%70' dir. Hafif orta dereceli obstrüksiyonun değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Eğer beklenen değere yakın veya beklenen değerden fazla ise restriktif solunumsal bozukluğunu düşündürür

FEV3: Zorlu ekspirasyonun 3. saniyesinde atılan volümdür. Büyük hava yollarının değerlendirilmesinde önemlidir.

Maksimal ekspirasyon ortası akım hızı (FEF 25-75%): Zorlu ekspirasyonun %25 ile 75'i arasında kalan süredeki ortalama akım hızıdır. Zorlu ekspirasyonun efora bağlı olmayan segmentidir. Beklenen değer altındadır olması orta ve küçük hava yolları obstrüksiyonunu gösterir (94).

Maksimal Akım Volüm Eğrisi: Özellikle çapı 2mm' den küçük periferik hava yollarının değerlendirilmesinde önem taşır.

Akım: L/saniye, volüm ise litre cinsinden ifade edilir.

Maksimal ekspirasyon akım- volüm eğrisi: TLC düzeyinden RV düzeyine kadar yaptırılan ekspirasyon sırasında hava akımıyla ekspire edilen volüm arasındaki ilişkinin grafikte gösterilmesi esasına dayanır.

PEFR: Zirve ekspiratuvar akım hızıdır. Normali 8-10 lt/sn. Büyük hava yollarındaki obstrüksiyonu gösterir.

FVC'nin %75'inden sonraki kısmı efordan bağımsızdır ve akım akciğerlerin elastik recoili ve küçük hava yollarının direncine bağlıdır. Küçük hava yolları obstrüksiyonunda FEF50, FEF75, MMFR ile orantılı olarak azalır

Büyük hava yolları obstrüksiyonunda ekspiratuvar ve inspiratuvar kollarda azalma olur.

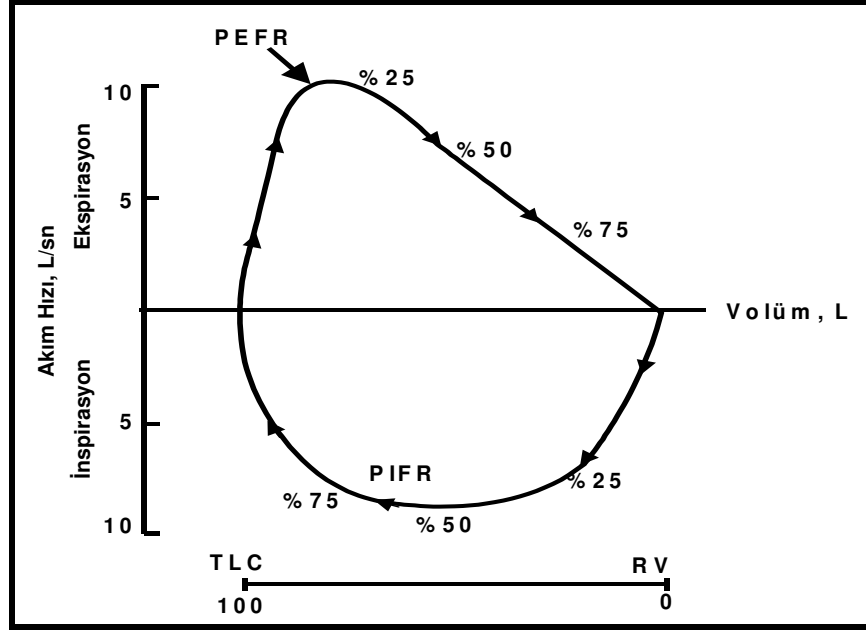
Maksimal inspirasyon akım-volüm eğrisi: RV düzeyinden TLC düzeyine kadar yapılan maksimum inspirasyon sırasında hava akımıyla inspire edilen volüm arasındaki ilişkinin grafikte gösterilmesidir.

PIFR: zirve inspiratuvar akım hızı;

Vmax %25 (FİF %25), zorlu inspirasyonun %25' indeki akım hızı;

Vmax %25 (FİF %50), zorlu inspirasyonun %50'sindeki akım hızı;
Vmax %25 (FİF %75), zorlu inspirasyonun %75'indeki akım hızı;

Şekil 1: Maksimum inspirasyon ve ekspirasyon Akım-Volüm Eğrisi (94).



2.3.1.3. Solunum fonksiyon testlerinin yorumlanması

SFT sonuçları kadın ve erkek için ayrı ayrı hazırlanmış, yaş ve boya uygun nomogramlara göre beklenen değerler üzerinden yorumlanır. Sonucun beklenen değere göre yüzdesi, fonksiyonel bozukluk olup olmadığını ve varsa derecesini gösterir (93).

Testleri yorumlanmasında 3 klinik patern vardır (93-97).

a. Obstrüktif patern

Hava yollarının herhangi bir bölümünde hava akım kısıtlanması olduğunda görülür. KOAH, bronşial astım, kistik fibrozis, küçük hava yolu hastalıkları ve üst hava yolları bu paterne neden olur.

Tablo 9: Obstrüktif ve restriktif ventilasyon bozukluklarında spirometrik parametrelerde görülen değişiklikler (94).

Parametre	Obstrüksiyon	Restriksiyon
FVC (L)	Erken dönemde normal ileri dönemde azalır	Azalır
FEV ₁ (L)	Belirgin azalır	Azalır
FEV ₁ / FVC (%)	Azalır	Değişiklik yok
FEF _{%25-75} (L/sn)	Azalır	Değişiklik yok
FEF ₅₀ (L/sn)	Azalır	Erken dönemde normal, ileri dönemde azalır
TLC (L)		Azalır
RV (L)		Azalır
FRC (L)		Azalır

b. Restriktif patern

Akciğer parankim hastalıkları (pömoni, atelektazi, fibrozis), cerrahi rezeksiyon, plevra ve göğüs duvarı hastalıkları, (sıvı, kifoskolyoz, obesite), ve nöromusküler hastalıklar (spinal kord, nöromusküler kavşak ve kas hasatılıkları) restriktif tip SFT bozukluğuna neden olur. Bu vakalarda primer olarak volümlerde azalma olmakla birlikte FVC ve onunla orantılı olarak FEV₁ de azalır. Bu nedenle FEV₁ / FVC korunmuş olur (94). Farklı olarak nöromusküler hastalıklarda FRC korunurken solunum kas gücü kaybına bağlı olarak ERV azalır. Bu nedenle RV artmış bulunabilir (96)

c. Kombine obstrüktif ve restriktif patern

Hem obstrüktif hemde restriktif paternin özelliklerini taşıyan SFT, sarkoidozis, idiyopatik akciğer fibrozisi gibi hastalıklarda görülür (95, 96).

Tablo 10: Restriktif- obstrüktif patern ayrımında kullanılan spirometrik parametreler*

	FEV1	FVC	FEV1/FVC
Normal	> %80	%80-100	>%70
Obstrüktif	< %80	%80-100	<%70
Restriktif	< %80	< %80	>%70
Kombine	< %80	< %80	<%70

*Türk toraks derneği göğüs hastalıklarında ayırıcı tanı kitabından alınmıştır

2.3.1.4. Difüzyon testi

Akciğer difüzyon kapasitesi (DLCO): DLCO ölçümü genellikle spirometri ve akciğer volümlerinin ölçümünden sonraki ikinci basamağı oluşturur. Esas olarak akciğer parankim hastalıklarının değerlendirilmesinde spirometrinin yetersiz kalması nedeni ile kullanılmaktadır (96).

Herhangi bir gazın alveolo-kapiller membrandan 1 mmHg basınç farkı ile 1 dakikadaki geçiş hızı akciğerin "**difüzyon kapasitesi**" veya "**transfer faktörü**" olarak tanımlanır (94).

Difüzyon kapasitesinin ölçümünde oksijene göre hemoglobine affinitesi 210 kat fazla olması, ayrıca geçişi sadece alveolo-kapiller membran geçirgenliği ile sınırlı olup, kan akımı volümü ile sınırlı olmaması nedeni ile kullanılması en uygun olan gaz CO'dir (93, 94, 96).

DLCO ilk kez 1915 yılında Marie Krogh tarafından ölçülmüştür. 1957 yılında Ogilvie ve Forster, Krogh metodunu modifiye ederek günümüzde kullanılan testlerin esaslarını belirlemişlerdir (96).

Ölçülen DLCO değerinin, beklenenin % 81-140'ı olması normal sayılır. Yüzde 61- 80 olduğu zaman hafif, % 42-60'ı olduğu zaman orta, % 40'ın altında olduğu zaman ileri derecede azalma olduğu kabul edilir.

Difüzyon kapasitesini etkileyen faktörler

- 1- Sigara içimi, CO ve karboksi hemoglobin seviyesini artırır
- 2- Bronkodilatör ilaçlar kardiyak output'u arttırarak DLCO'yu arttırabilir
- 3- Hemoglobin düzeyi
- 4- Yükseklik ve O2 konsantrasyonu

- 5- Akciğer volümleri
- 6- Diüurnal değişim; DLCO düzeyi sabah yüksek saptanırken, gün içinde progresif olarak azalır
- 7- Menstrüel siklus menstürasyon öncesi en yüksek saptanırken, menstürasyonun üçüncü günü en düşüktür.
- 8- Alkol alımı difüzyonu azaltır.

Spesifik difüzyon katsayısı (DLCO/VA): Spesifik difüzyon katsayısı; bir litre akciğer volümünün difüzyon kapasitesidir. Diğer bir deyişle; her bir ünite alveoler volümün CO difüzyon katsayısıdır (DLCO/VA).

DLCO/VA nın (KCO) DLCO'dan daha yararlı olduğu düşünölmektedir. Obstrüktif hastalıklarda DLCO ile birlikte DL/VA nın azalması tipiktir. Astım ataklarında hafifçe artış gösterebilir.

DLCO akciğer parankimini tutan interstisyel fibrozis, yaygın granölomlar, interstisyel veya inflamatuvar eksüdayon veya dissemine karsinomlar gibi durumlarda azalır. Bu hastalıklarda DLCO azalırken DL/VA sabit kalması, obstrüktif akciğer hastalıklarından ayıran bulgudur.

Parankimal hastalıklarda akciğer volümünde azalma, alveol yüzey alanı ve kapiller yatakta azalmaya bağlıdır.

Bugün, DLCO ölçümünde uygulama kolaylığı nedeniyle genellikle tek soluk yöntemi kullanılmaktadır.

DLCOsb (Tek soluk yöntemi): Bu yöntemde hasta önce rezidüel volüme kadar ekspirasyon yapar, daha sonra çok düşük doz CO ve helyum (He) içeren (%10 helyum, %0.3 CO, %21 oksijen) gaz karışımını maksimal olarak inspire eder ve 10 saniye içinde tuttuktan sonra tam olarak ekspire eder. Bu alveoler gazdaki CO'nun ölçölmesi ile difüzyon kapasitesi hesaplanır (93).

DLCOss (Steady state): %01-02 CO karışımını birkaç dakika solur. Bundan sonra birkaç dakika süre ile ekspirasyon havası toplanır. İnspirasyon ve ekspirasyon havasındaki CO miktarları arasındaki fark CO alım hızı olarak hesaplanır.

DLCOrb (Rebreathing metodu): Bir torbadan belirli bir süre devamlı solunum yapıldıktan sonra ölçüm yapılır (92, 93).

DLCOse (Tek ekspirasyon metodu): Pahalı ve deneme aşamasında tek soluk yönteminin değişik versiyonudur.

DLCO polisitemiyle seyreden hastalıklarda, pulmoner hemorojide, sol sağ intrakardiyak şantlarda ve astımda artar (92, 96).

DLCO'nun azaldığı durumlar

1-Obstrüktif akciğer hastalıkları (Amfizem, kistik fibrozis)

2-Parankimal akciğer hastalıkları

a)- İnterstisyel akciğer hastalıkları (asbest, organik toz hastalıkları, ilaç reaksiyonları, sarkoidoz)

b)- Sistemik hastalıklarda akciğer tutulumu (SLE, progresif sistemik siklerozis, Miks bağ dokusu hastalığı, romatoid artrit, dermatamiyozis-polimiyozitis, Wegener granülamatozisi, İnflamatuvar barsak hastalığı)

c)- Kardiyovasküler hastalıklar akut miyokart infarktüsü, mitral stenoz, primer pulmoner hipertansiyon, pulmoner ödem, tekrarlayan pulmoner tromboemboliler, yağ embolisi.

d)- Diğer nedenler anemi, kronik böbrek yetmezliği, BOOP, kronik hemodiyaliz (92, 94)

2.3.2. Arteriyel Oksijenjen Saturasyonu ve takibi

Solunum fonksiyon bozukluklarının ortaya çıkarılmasında temel testlerden biri de Arteriyel Kan Gazları Analizi'dir (94). Kan gazları analizinde PaO_2 , SO_2 , $PaCO_2$, pH ve HCO_3^- ölçülmektedir. Gençlerde PaO_2 95 mmHg (85–100 mmHg) olup yaşlanma ile azalma gösterir. PaO_2 'nin beklenen değerin altında (<80mmHg) olmasına hipoksemi denir. PaO_2 70mmHg seviyesinden itibaren saturasyon değişimi daha belirgin olmakta, PaO_2 60 mmHg seviyesinde iken SO_2 %88–89 oranındadır. Bu düzeyden itibaren PaO_2 deki azalma saturasyonda daha büyük düşmelere neden olur (96- 98).

Günümüzde kandaki oksijen saturasyonunun takibinde noninvaziv olması nedeni ile pulse oksimetreler daha yaygın kullanılmaktadır.

2.3.3. Egzersiz Testleri

Egzersiz testlerinin (ET) çeşitli hastalıkların tanı ve takibindeki önemi giderek artmaktadır. Kardiyak, pulmoner, nöromusküler sistemlerin fonksiyonel kapasitelerinin değerlendirilmesinde egzersiz testlerinin önemli yeri vardır (99). Egzersiz testleri tanısal amacı dışında operasyon öncesi hasta değerlendirmesi, tedaviye yanıtı ve hastalık morbidite ve mortalite tahmininde de kullanılmaktadır (100, 101).

Egzersiz testlerinde rampa testleri, koridor testleri ve laboratuvar donanım gerektiren bisiklet, yürüme bandı ve kol ergospirometrik testleri olarak sınıflandırılır

1- Mekik testi

Test sırasında her dakikada yürüme hızını giderek arttırması hastaya sesli uyarılarla duyurularak yapılması esasına dayanmaktadır. Test 10 metre uzaklıkta iki nokta arasında gidiş geliş turu şeklinde yapılır. Giderek hızlanır. En son turda metre yada tur sayısı olarak sonuç belirtilir (100).

2- Merdiven çıkma testi

En basit ve ekonomik olandır. Toraks ya da üst batin operasyonu planlanan hastalarda operasyon sonrası gelişebilecek komplikasyon riskini değerlendirmek amacı ile kullanılır (101).

3- Koridor testleri

Hastalarını takibinde yürüyüş mesafesini karşılaştırarak tedavi yanıtını değerlendirmede yürüyüş sırasında saturasyon düşüklüğü ve oksijen ihtiyacının belirlenmesinde, preoperatif mortalite ve prognoz değerlendirilmesinde kullanılabilir (101, 102).

4- Egzersiz ile indüklenen bronkospazm testi

Egzersiz sırasında 5–10 dakika içinde gelisen ve 20–30 dakika da düzelen nefes darlığı durumunda egzersiz intoleransını değerlendirmek için kullanılır. Bir dakikalık ısınma ve 6 dk ağır egzersizi takiben istirahat ve egzersizin 5,15, 30. dakikalarında spirometrik ölçümler yapılır. FEV1 ya da FVC de %15lik değişimlerde pozitif kabul edilir.

5- Altı dakika yürüme testi

Altı dakika yürüme mesafesi (6DYM) testi kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ) (99,100), pulmoner hipertansiyon (101), interstisyel akciğer hastalığı ve diğer solunumsal hastalıklarda işlevsel egzersiz kapasitesini değerlendirmek için kullanılan önemli bir testtir (102).

Test, pulmoner, kardiyovasküler ve kas sistemini değerlendirerek ve günlük fiziksel etkinliklerde işlevsel egzersiz düzeyini yansıtır (103). Günlük yaşama uygunluğu, iyi tolere edilebilmesi ve kolay uygulanması nedeni ile yaygın olarak kullanılmaktadır.

Ansitabil angina ve 1 ay içerisinde kalp atağı geçirenlerde uygulanmaz. Ayrıca taşikardi ($>120/\text{dak}$) ve kontrol edilemeyen hipertansiyonda da uygulanması tavsiye edilmez (104)

Egzersiz testinin bozulması akciğer hacimlerindeki azalmayı ve dolayısı ile karbon monoksit difüzyon kapasitesindeki (DLCO) azalmayı yansıtmaktadır (105).

Ancak, Tablo 11’de görüldüğü gibi, altı dakikalık yürüme mesafesi testinde değişkenliğe neden olabilecek çeşitli faktörler bulunmaktadır (105, 106).

Tablo 11: Altı dakika yürüme testinde değişikliğe neden olabilecek faktörler (105, 106).

Daha kısa mesafe	Daha uzun mesafe
Hasta ile ilişkili faktörler Kısa boy Yaş Kadın cinsiyet Kişinin algılama kabiliyeti Girisimler Oksijen tedavisi Pulmoner rehabilitasyon Alta yatan hastalık Akciğer hastalığı Koroner arter hastalığı Kas – iskelet hastalıkları Anemi Nörolojik hastalıklar Teknik faktörler Testin kısa tutulması Testin hastaya iyi anlatılmaması	Yüksek motivasyon Testi daha önce yapmış olmak Uzun boy, erkek cinsiyet

İdiyopatik pulmoner fibrozisde (IPF), altı dakikalık yürüme mesafesi 300 metreden kısa olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (107, 108). İnterstisyel akciğer hastalıklarında, egzersiz sonucunda desatürasyon oluşur. İdiyopatik pulmoner fibrozisde, egzersiz sonucunda oluşan desatürasyonun, mortaliteyi önceden belirlemede iyi bir belirteç olduğu ortaya konmuştur (108-110).

6 dakika yürüme testinin yapılışı: Testten önce hastalar rahat giysiler ve yürümeye uygun ayakkabılar giymelidir. Alması gereken ilaçlarını almış olmalıdır.

Testten önce 10 dakika oturtulur. Bu esnada hastaların TA ve nabız ve pulsoksimetre ile saturasyonuna bakılır. Daha sonra hasta ayağa kaldırılır ve BORG skalasına (Tablo 12) göre dispne ve yorgunluk ayrı ayrı değerlendirilir ve yürüme testine geçilir. Hasta 6 dakikalık süre zarfında ihtiyaç hissettiği zaman durup dinlenebilir, duvara yaslanabilir. Test esnasında göğüs ağrısı, aşırı dispne, aşırı terleme, bacak ağrısı, göğüs ağrısı, yüz renginde bayazlama veya kül rengi gibi olması durumunda test sonlandırılır. Test tamamlandıktan sonra yürüme mesafesi metre olarak kaydedilir ve yeniden TA ve nabız bakılarak BORG skalası dispne ve yorgunluk için tekrar değerlendirilir (111, 112).

Tablo 12: Borg dispne skalası

0: Hiç yok	5: Ağır
0,5: Çok çok az	6:
1: Çok az	7: Çok ağır
2: Az	8:
3: Orta	9:
4: Biraz ciddi	10: Çok çok ağır

2.3.4. Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ince kesit ve yüksek rezolüsyonlu rekonstrüksiyon algoritminin kullanıldığı bir BT incelemesidir. Kesit kalınlığı 1- 3 mm olarak alınarak, akciğer ince anotomisini ve buralarda ortaya çıkan patolojileri görüntülemeye olanak sağlar. Parankimdeki değişiklikler bu teknik ile

çok rahat değerlendirilir, hastalığın gidişi izlenir gerekirse biyopsi yerini doğru saptar. Kan damarları, sinirler ve lenfatikler interstisyum içinde yer alır. İnterstisyum normal ise radyografi, BT veya YRBT de görülmez.

Genel olarak patolojik YRBT bulguları dört ana başlıkta incelenir.

1- Lineer ve Retiküler Opasiteler

İnterstisyel dokunun sıvı, fibröz doku artımı, hücre veya diğer materyel ile infiltrasyonu ilk aşamada lineer ve retiküler dansite artımı şeklinde karşımıza çıkar.

a) Peribronkovasküler kalınlaşma: Hava yolları ve pulmoner arterleri çevreleyen bağ dokusu yani aksial interstisyumun kalınlaşmasıdır. Karsinomların lenfanjitik yayılımında, interstisyel pulmoner ödemde, pulmoner fibrozise sebep olan hastalıklarda özellikle sarkoidozda görülür.

b) Interlobuler septa kalınlaşması: İnterlobuler septada sıvı toplanması, hücresel infiltrasyon veya fibrozise bağlı oluşur. Pulmoner ödemde, karsinoma ve lenfomanın lenfanjitik yayılımında, alveolar proteinozis, amiloidozis, bazı pnömoniler ve pulmoner fibrozis de görülür.

c) Bronşiler genişleme ve tomurcuklu dal görünümü: Normalde görülmeyen intralobuler bronşioollerin görünür hale gelmesidir. Bronşiler dilatasyon ve peribronşial fibrozis veya inflamasyon sonucu oluşur. En sık aktif tüberküloz ve bronkopnömonide görülür. Kistik fibrozis, bronşiektazi ve diğer hava yolu hastalıklarında da görülebilir.

2- Nodüler Opasiteler

Nodüler opasitelerin YRBT'deki değerlendirmesi nodülün büyüklüğüne göre

a) Küçük nodüller: 1 cm' den küçük nodüllerdir, 1-2mm'lik nodüller sarkoidoz, histiositozis, silikozis, kömür madeni çalışanları, milier tüberküloz ve metastatik tümörlerde görülürler.

b) Büyük nodüller: 1 cm veya üzerinde büyüklüğü olan nodüllerdir, 3 cm'den büyük nodüllere kitle denir. Sarkoidozis, silikozis ve yoğun fibrozise sebep olan diğer pnömokonyozlar, infektif veya inflamatuvar patolojiler, tümör, akciğer infarktı, tüberküloz, Wegener granülomatozisi ve histiositozis gibi birçok hastalıkta izlenir.

3- Akciğerde Yoğunluk Artımı

Akciğerde ışın geçirgenliğinin azalmasına sebep olan patolojilerdir.

a) Buzlu cam görünümü: İntralobuler interstisyumun ve alveol duvarlarının kalınlaşması, inflamasyonu veya alveoler boşluğun hücre ya da sıvı ile kısmen dolması sonucu oluşan, yoğunluğu fazla olmayan opasitelerdir. Pek çok hastalıkta görülür, bunlardan bazıları, idyopatik pulmoner interstisyel fibrozis, skleroderma, bronşiolitis obliterans, organize pnömoni, sarkoidoz, hipersensitivite pnömonisi, Pneumocystis carinii pnömonisi, alveoler proteinozis, akut interstisyel pnömoni, adult respiratuar distress sendromu, pulmoner ödem veya hemoraji ve radyasyon pnömonisidir.

b) Konsolidasyon: Akciğerde alttaki damarsal yapıların görülemeyeceği yoğunluktaki dansite artımıdır, hava bronkogramı içerebilirler.

c) Kalsifikasyonlar: Multipl odaklı kalsifikasyonlar sıklıkla akciğerde nodüler patolojiye sebep olan hastalıklarla birlikte görülür.

4- Akciğerde Yoğunluk Azalması

Akciğerde ışın geçirgenliğinin artması olup, amfizem, akciğer kistleri, pnömatosel, bal peteği görünümü, kaviter nodüller, bronşiektazi örnek olarak verilebilir.

Mozaik perfüzyon: kronik hava yolu hastalıkları, pulmoner vasküler hastalıklar veya pulmoner embolide ortaya çıkar. Yer yer artmış ve azalmış dansiteli alanlar nedeniyle bu isim verilir. Tüm olgularda bölgesel olarak akciğer perfüzyonunda azalma vardır, normal veya normale yakın alanlarda ise kompensatris olarak perfüzyon artması görülür (113).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya başlamadan önce Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan (15.01.2009 tarih ve 2009-01 no'lu kararı) onay alındı. Çalışmaya katılan tüm hasta ve kontrol grubu bireylerine çalışma hakkında bilgi verildi ve aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup, hasta grubu Gastroenteroloji Kliniği izlemindeki arşiv kayıtlarına göre 72 İBH tanısı olan hastalardan ve çalışmayı kabul edenlerden oluşmaktadır. Bunlardan 9'u bayan 12 hasta çalışmaya katılmayı kabul etmediği için, 4 hastanın İBH tanısı ile birlikte; kanser, hepatit B, kalp yetmezliği ve diyabeti de olması nedeni ile çalışma dışında tutuldu. Diğer 17 hastaya ise ulaşılamadığı için toplam 39 hasta çalışmaya alındı.

3.1. Hasta Seçimi

Hasta grubuna Ocak 2009 ile Haziran 2009 tarihleri arasında Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği izlemindeki (öykü, klinik, endoskopik değerlendirme ve endoskopik biyopsi örneklerinin patoloji sonuçlarına göre tanı konmuş olan) 39 İBH hastası (14 kadın, 25 erkek) alındı. Hiçbir solunumsal yakınması olmayan ve bilinen sistemik hastalığı bulunmayan 30 (12 kadın, 18 erkek) sağlıklı birey ise inflamatuvar bağırsak hastalığının akciğer tutulumunun egzersiz kapasitesine etkisini karşılaştırmak amacıyla kontrol grubu olarak alındı.

3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri

İBH tanısı olan, 18 yaş üstü ve bilinen akciğer veya sistemik hastalığı olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Çalışmamıza; kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, sistemik enfeksiyöz ya da İBH dışında sistemik inflamatuvar hastalığı olan, multipl skleroz,

hipertansiyon, diabetes mellitus, sarkoidoz, amiloidoz, tüberküloz, KOAH, astım, pnömokonyoz ve kardiyak hastalık gibi başka bir sistemik hastalığı olanlar alınmadı. Ayrıca büyük cerrahi operasyon geçiren, kollagen doku hastalığı, obezitesi olan (BMI>30 kg/m²) hastalar SFT ve 6 dakika yürüme testini etkileyebileceği için çalışma dışı bırakıldı.

3.4. Verilerin Toplanması ve Çalışma Protokolü

Çalışmaya katılan tüm bireylerin yaş, cinsiyet, meslek, sigara kullanımı gibi demografik verileri ile hastalık süresi, ilaç kullanımı, hastalığın aktivite durumu gibi bilgiler anket kullanılarak kaydedildi. Literatürde tanımlanmış standart bir anket olmadığından çalışmaya katılan tüm bireylerin yaş, cinsiyet, meslek, sigara kullanımı, hastalık süresi, ilaç kullanımı, hastalığın aktivite durumu hakkında bilgi verecek bir anket formu oluşturuldu ve bu anket formu tüm hastalara aynı çalışmacı (H.A) tarafından yüz yüze uygulandı. Hastalık yaşam süresi İBH tanı tarihinden, araştırmanın yapıldığı tarihe kadar geçen süre olarak tanımlandı. Araştırmanın yapıldığı tarihe göre son 10 güne kadar 5-ASA almayanlar “ASA kullanmayanlar” olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan tüm bireylerin sistemik fizik muayeneleri yapıldı. Standart posteroanterior ve lateral akciğer grafileri ile birlikte YRBT tetkiki yapıldı. Solunum fonksiyonlarını değerlendirmek için basit solunum fonksiyon ve difüzyon testleri, egzersiz kapasitesini değerlendirmek için de 6 dakika yürüme testi uygulandı. İBH’ye bağlı pulmoner tutulumun egzersiz kapasitesine etkisini değerlendirme amacıyla 6 dakika yürüyüş mesafesi testinin kontrolü için alınan kontrol grubuna ise YRBT dışındaki tetkikler uygulanmıştır.

3.5. Hastalık Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

ÜK’li hastalarda hastalık aktivitesi Truelove ve Witts Kriterleri ile değerlendirildi (51). Bu kriterlere dayanılarak hastalar; dışkı sıklığı ve dışkıda kan bulunup, bulunmaması, ateş, taşikardi, anemi ve sedimantasyon artışı göz önüne alınarak hastalık aktivitesi değerlendirildi. ÜK çalışma grubumuzdaki olgularımızın hepsi remisyonadaki hastalardan oluşmaktadır.

CH olanlarda hastalık aktivitesi, CH aktivite indeksi (CHAI) ile değerlendirilmektedir (41). Hastaların; son bir haftadaki cıvık dışkılama sayısı, karın ağrısı veya kramp sıklığı, genel iyilik hali, barsak dışı belirtilerin sayısı, diyare için ilaç kullanımı, abdominal kitle varlığı, hematokrit değerleri, vücut ağırlığının standart ağırlığa oranına göre skorları hesaplanmaktadır. Çalışmamızdaki olgularımızın hepsi skorları 150'nin altında olan remisyondaki hastalardan oluşturulmuştur.

Sonuç olarak, İBH tanısı adı altında toplanan ÜK ve CH hastalarımızın hepsi remisyon döneminde ve stabil olgulardır.

3.6. Solunum Sistemi Semptomlarının Derecelendirilmesi

Solunum sistemi semptomları Mahadeva ve ark.'nın yaptıkları çalışmaya göre değerlendirildi (8). Öksürük, balgam, nefes darlığı ve wheezing semptomları maksimum 2 olacak şekilde skorlandı (0=semptom yok, 1=aralıklı semptom, 2=düzenli semptom var). Her hasta için maksimum semptom skoru 8 olarak hesaplandı. Toplam semptom skoru 3 ve üzerinde olanlar “semptomatik” olarak değerlendirildi.

3.7. Solunum Sistemi ve Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan tüm bireylere standart Spirometri uygulandı ve FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEF₂₅₋₇₅ %, DLCO ve DLCO/VA ölçüldü. Sonuç değerleri, olguların yaş, cinsiyet, boy, kilo ve ırk faktörlerine göre oranlandı ve % olarak ifade edildi. Difüzyon testi değerlendirmesinde ise hemoglobin değerleri göz önüne alınarak düzeltme yapılmıştır. SFT ve DLCO ölçümleri Masterscreen PFT, Jaeger®, Germany cihazı ile yapıldı. DLCO ölçümü için tek soluk (*single-breath*) yöntemi kullanıldı.

FEV1/FVC %70'den düşük olanlar obstrüktif, FEV1/FVC oranı normal olup FVC değeri %80'den düşük olanlar ise restriktif patern olarak değerlendirildi. Karbon monoksit difüzyon kapasitesi değerlendirilmesinde ise tahmini (prediktif) değeri %80'den az olanlar anormal olarak kabul edildi (96).

3.8. Altı Dakika Yürüme Testi

Altı dakika yürüme testi 30 metrelik koridorda düz ve sert zemin üzerinde uygulandı. Çalışmaya katılanların testten önce rahat giysiler ve yürümeye uygun ayakkabı giymeleri sağlandı. Test öncesi tüm hastalar 10 dakika kadar oturtuldu. Bu sürede hastaların tansiyonu ölçüldü, nabız ve oksijen saturasyonları kaydedildi. Tansiyon yüksekliği olanlar ve taşikardisi ($>120/\text{dak}$) olanlar teste alınmadı. Hastalar 6 dakikalık süre zarfında ihtiyaç hissettikleri zaman durup dinlenebildiler ve duvara yaslanabildiler. Test esnasında göğüs ağrısı, aşırı dispne, aşırı terleme, bacak ağrısı, göğüs ağrısı, yüz renginde beyazlaşma veya kül rengi gibi olması durumunda test sonlandırıldı. Test tamamlandıktan sonra yürüme mesafesi metre olarak kaydedildi ve yeniden tansiyon, nabız ve oksijen saturasyonuna bakıldı. Test bitiminde dispneyi değerlendirmek için BORG skalası uygulandı (111).

3.9. Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT)

Çalışmaya katılan tüm İBH'li hastalara YRBT çekildi. Görüntüler Philips Secura Spiral BT (Philips, Hollanda) cihazı kullanılarak (512x512 matrikste, 120 kVp voltajda, 220 mA tüp akımında kontrast madde kullanılmadan) sırt üstü yatar pozisyonda akciğer apeksinden bazallere kadar tüm akciğer alanları görüntülenecek şekilde, 1 mm kesit kalınlığında alındı.

YRBT görüntüleri pulmoner fonksiyon testleri ile klinik verilerden haberi olmayan, radyolog iki öğretim üyesi tarafından farklı zamanlarda birbirlerinden bağımsız olarak değerlendirildi. Okuyucular arasında çelişki olması durumunda, iki okuyucunun birlikte yaptıkları değerlendirme nihai karar olarak kabul edildi.

Değerlendirme lingula dahil toplam 6 lob üzerinden ayrı ayrı incelenerek yapıldı. Bronşiektazi için bronşiyal yapının komşu damarsal yapıya oranı göz önünde bulunduruldu. Dallanan ağaç görüntüsü ve lineer opasiteler (interlobüler septal kalınlaşma, peribronşial kalınlaşma) açısından 6 lob ayrı ayrı incelendi, her lob için bir puan verilerek toplam 6 puan üzerinden değerlendirme yapıldı. Ayrıca, fibrozis, hava hapsi, amfizem, nodüler görünüm, buzlu cam manzarası, konsolidasyonun

herhangi bir lobda bulunup bulunmamasına göre lezyonlar ‘var’ ya da ‘yok’ şeklinde literatüre uygun olarak gruplandırıldı (7, 8, 57).

3.10. İstatistiksel Analiz

Veri analizi için SPSS (versiyon 13.0) programı kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, normal dağılmayan veriler için ortanca (en küçük değer ve en büyük değer), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılıma uygunluğun testi için Kolmogorov-Smirnov Testi’nden faydalanıldı. Kategorik yapıdaki verilerin analizinde Ki kare ve Fisher Ki kare Testi kullanıldı. İki grubun ortalamalarının karşılaştırılması; parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanamadığında ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. İki okuyucunun uyumunu değerlendirmek için Kappa analizi yapıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastalar

Çalışma hasta sayısı 39 olup hastaların ortalama yaşları $43,5 \pm 12$ (22–73) idi. Egzersiz kapasitesini değerlendirmede kullanılan kontrol grubunun ortalama yaşları ise $42,4 \pm 10$ (22–73) idi. Hastaların hastalık yaşam süreleri 10 ile 240 ay arasında değişmekte idi (ortalama $61,0 \pm 55,8$ ay). Araştırmaya katılan hastaların ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet dağılımları birbirine benzerdi.

Çalışmaya alınan hastaların 36'sı ÜK (13 kadın, 23 erkek), 3'ü ise CH (1 kadın, 2 erkek) tanısıyla takip edilmekteydi ve tamamı remisyon dönemindeydi. Yirmi bir (%53) hasta 2-4 gr/gün aminosalisilat kullanıyordu.

Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri Tablo 13'de verilmiştir. İki grup arasında yaş, cinsiyet, VKİ bakımından anlamlı farklılık saptanmadı. Araştırmaya katılan İBH hastalarının ve kontrol grubundaki olguların çoğu sigara içmeyen kişilerdi. Gruplar arasında sigara içme, sigarayı bırakma ve hiç içmeme bakımından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 13: Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

	İBH	Kontrol	p
Cinsiyet (E/K)	25/14	19/11	0,94
Yaş (ort± SS)	43,5 ±12	42,4 ±10	0,68
VKİ (ort± SS)	25,3 ± 3,9	26,0 ± 3,0	0,43
Sigara (%)			
Hiç içmemiş	21 (53,8)	19 (63,3)	0,31
Bırakmış	14 (35,9)	6 (20)	
İçiyor	4 (10,3)	5 (16,7)	
Hastalık süresi (ay) Ort ± SS	61,0 ± 55,8		
Hastalık tanı yaşı (ort± SS)	38,3 ± 11,7		

Hastaların solunumsal yakınmaları ve yüzde dağılımı ile ilgili veriler Tablo 14'te sunulmuştur. Çalışmaya katılan hastaların anket sorgulamasında 24'ünde

(%61,5) en az bir solunumsal yakınma mevcuttu. Hastalar bu yakınmadan dolayı göğüs hastalıkları polikliniğine hiç başvurmamışlardı ve yakınma süreleri 2–12 ay arasında değişmekteydi. Yakınması olan hastaların hepsinde öksürük mevcuttu. Hastalardan 3’ünde öksürükle birlikte nefes darlığı yakınması (birinde 2 aydır ara ara, 2 sinde 5–6 aydır sürekli) mevcuttu. Yine 3 hastada da az miktarda nonpürülan balgam (1 tanesinde 1 aydır, 1’inde 2 ay ve 3’üncüsünde 12 aydır) yakınması bulunuyordu. Öksürükle birlikte nefes darlığı bulunan 3 hasta ve balgam yakınması olan 2 hastanın semptomatik skorlamada, semptom skoru 3–4 olup düşük derecede ‘‘semptomatik’’ grubunda ele alındı

Tablo 14:Hastaların solunumsal yakınmaları ve yüzde dağılımı

Yakınma	Solunumsal yakınma parametreleri						Semptomatik	
	Öksürük		Balgam		Nefes darlığı			
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Yok	15	38,5	36	92,3	36	92,3	-	-
Ara ara	18	46,1	3	7,7	1	2,6	3	7,6
Sürekli	6	15,3	-	-	2	5,1	2	5,1

4.2. Solunum Fonksiyon Testi

SFT değerleri olguların yaş, cinsiyet, boy ve ağırlıklarına göre beklenen normal değerlere oranı (% beklenen) olarak ifade edildi ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu (Tablo 15). SFT değerleri bakımından İBH ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 15: İBH ve kontrol grubunun SFT değerleri karşılaştırılması

	FVC	FEV1	FEV1/FVC	FEF ₂₅₋₇₅	DLCO	DLCO/VA
Hasta	101,7 $\pm$ 15,2	104,2 $\pm$ 15,5	87,15 $\pm$ 12,9	94,08 $\pm$ 26,6	87,5 $\pm$ 11,4	94,2 $\pm$ 11,5
Kontrol	101,5 $\pm$ 10,3	104,4 $\pm$ 10,6	85,27 $\pm$ 4,1	100,17 $\pm$ 26,6	88,9 $\pm$ 8,6	96,0 $\pm$ 13,8
p	0,928	0,949	0,444	0,351	0,596	0,565

Çalışmaya katılan hastaların 16'sında (%41,02) SFT veya DLCO bozukluğu (pulmoner fonksiyon testi) tespit edildi(Tablo 16). Hastaların 6'sında (%15,3) SFT bozukluğu saptandı; bunlardan 3'ünde küçük havayolu obstrüksiyonu, 3'ün de ise restriktif tip SFT bozukluğu mevcuttu. Büyük havayolu obstrüksiyonu hiçbir hastada saptanmadı. Hastalardan 14 tanesinde (%35,8) DLCO da azalma olduğu görüldü. Buna karşılık kontrol grubundaki olguların hiçbirisinde SFT anormalliği saptanmazken 6'sında (%20) DLCO'da hafif düzeyde (%60–80 arasında) bir azalma saptandı. Bu sonuç çalışma ve kontrol grupları açısından anlamlı bir farklılık oluşturmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 16: Hasta ve kontrol grubunun SFT ve DLCO (pulmoner fonksiyon testi) sonuçları

		GRUP				Toplam		p
		Hasta		Kontrol				
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	0,149
DLCO	Düşük	14	35,8	6	20	20	28,9	
	Normal	25	64,1	24	80	49	71,1	
SFT	Normal	33	84,6	30	100	63	91,0	
	Restriktif	3	7,7	–	–	3	4,5	
	KHYO	3	7,7	–	–	3	4,5	

KHYO: küçük havayolu obstrüksiyonu

İBH hastalarında ASA kullanımı ile DLCO ilişkisi Tablo 17'de sunulmuştur. Hastalardan 18'i Asa kullanırken 21' kullanmıyordu. 5- ASA kullanımı ile DLCO arasındaki (Tablo 17) anlamlı ilişki olmadığı görüldü ($p=0,757$).

Tablo 17: 5-ASA kullanımı ve DLCO ilişkisi

DLCO anormalliği	ASA kullanımı				Toplam		p
	Yok		Var				
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	0,757
Var	6	42,9	8	57,1	14	35,8	
Yok	12	48,0	13	52,0	25	64,2	

4.3. Olguların YRBT Bulguları

Çalışma olgularının YRBT incelemeleri iki radyolog tarafından değerlendirildi ve okuyucular arasında uyumluluk mükemmeldi. Kappa değeri=0,885 olarak hesaplandı. Değerlendirmeye alınan 39 olgunun 4'ünde okuyucular arasında farklılık saptandı. Nihai karar iki okuyucunun birlikte bu olguları değerlendirmesiyle kesinlik kazandı.

Çalışmaya alınan hastalardan 34 tanesi maden dışı alanlarda çalışırken 5'i madende çalışan veya emekli olmuş kişiler idi. Maden öyküsü olan olguların hiçbirisinde daha önce pnömokonyoz saptanmamıştı. Bu 5 olgunun 2'si emekli olup 3'ü de halen çalışan hastalardı. Madende çalışma öyküsü olan olguların 3 tanesinde radyolojik değerlendirme normal olup, patoloji saptanan 2 olgudan sadece 1'inde maruziyet öyküsü mevcuttu. Bu olguda da çalışmamızdaki radyolojik değerlendirme öncesi ve sonrasında pnömokonyoz düşünülmemişti.

Çalışmaya katılan hastaların 30'unda (%76,9) YRBT anormalliği saptandı (Tablo 18). En sık görülen YRBT anormalliği 20 (15 erkek, 5 kadın) hasta ile (%51,2) peribronşiyal kalınlaşma olup 18 hastada bilateral ve alt lob bronşlarında tespit edildi. Altı hastada tek bulgu olarak peribronşiyal kalınlaşma tespit edilirken, 5 hastada nodüler görünüm peribronşiyal kalınlaşma birlikteliği tespit edildi.

Çalışmada 19 hastada (% 48,7) nodüler görünüm tespit edilmiş olup; 12 hastada nodüler görünüm peribronşiyal kalınlaşma birlikteliği mevcuttu. Sadece 1 hastada tek bulgu olarak nodül saptandı. Bu hastalardan 11'inde nodüller üst loblarda ve periferik yerleşimli olarak görüldü. Nodüller genel olarak milimetrik boyutta olup bir hastada ise 1 cm boyutunda ve 1 adet olarak saptandı.

Amfizem, 11 hastada (%28,2) mevcuttu ve tüm hastalarda üst loblarda bulunuyordu (Şekil 2). Buzlu cam manzarası 4 hastada alt loblarda sınırlı olarak tespit edildi. Buzlu cam manzarası görünümü, nodüler görünüm ve peribronşiyal kalınlaşma birlikteliği 2 hastada tespit edildi (Şekil 3).

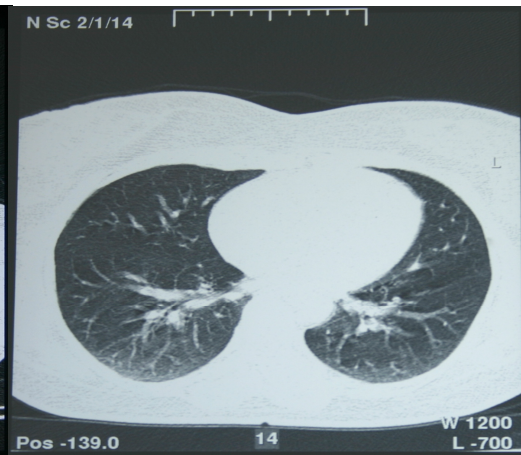
Fibrozis 9 hastada tespit edildi ve tüm hastalarda üst loblarda yer alıyordu. Hastaların hiçbirinde bronşiektazi tespit edilmedi. Hava hapsi yalnız 1 hastada sol apikal bölgede tespit edildi.

Tablo 18: İBH' de HRCT bulgularının cinsiyete göre dağılımı

	Cinsiyet		Toplam
	Erkek	Kadın	
Normal	3	6	9
Nodüler görünüm	1	-	1
Peribronşiyal kalınlaşma	5		5
Buzlucam görünümü	-	1	1
Amfizem	1	-	1
Peribronşial kalınlaşma + amfizem	1	-	1
İntlobüler septal kalınlaşma + amfizem	1	-	1
Havahapsi + peribronşiyal kalınlaşma	-	1	1
Nodüler görünümü + peribronşiyal kalınlaşma	3	3	6
Nodüler + amfizem	1	1	2
Fibrosis + nodüler görünüm + peribronşiyal kalınlaşma	1	1	2
Nodüler görünüm+ peribronşiyal kalınlaşma +buzlu cam görünümü	1	-	1
Fibrosisi + nodüler görünüm +amfizem	2	-	2
Fibrosis + peribronşiyal kalınlaşma +amfizem	1	-	1
Nodüler görünüm + fibrosis + interlobüler septal kalınlaşma + buzlu cam görünümü	1	-	1
Nodüler görünüm +interlobüler septal kalınlaşma + buzlu cam görünümü	-	1	1
Fibrosis +nodüler görünüm +peribronşiyal kalınlaşma +amfizem	3		3
Toplam	25	14	39



Şekil 2: Üst loblarda amfizem görünümü



Şekil 3: Alt loblarda buzlucam görünümü

Cinsiyet YRBT ilişkisi Tablo.19’da verilmiştir. Erkeklerde kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek oranda YRBT anormalliği olduğu görüldü (p= 0,047).

Tablo 19: YRBT ve cinsiyet ilişkisi

Cinsiyet	YRBT bulgusu				p
	Yok		Var		
	Sayı	%	Sayı	%	
Kadın	6	42,9	8	57,1	0,047
Erkek	3	12,0	22	88,0	

Solunumsal yakınması olmayan 15 hastanın 10’unda, solunumsal yakınması olan 24 hastanın ise 20’sinde YRBT anormalliği mevcuttu. Solunumsal yakınması olan hastaların 4’ünde ise YRBT ‘de anormal bulgu yoktu (Tablo 20). Solunumsal yakınma ve YRBT arasında anlamlı ilişki yoktu (p= 0,266).

Tablo 20: Solunumsal yakınma YRBT arasındaki ilişki

YRBT’de anormal bulgu	Yakınma				Toplam		p
	Yok		Var				
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Yok	5	33,3	4	16,7	9	23,1	0,266
Var	10	66,7	20	83,3	30	76,9	

Semptomatik olarak değerlendirilen hastaların hepsinde (5 hasta) YRBT anormalliği vardı. Bir hastada amfizem, 1 hastada peribronşiyal kalınlaşma 3 hastada ise nodüler görünüm mevcuttu. Semptomatik olarak değerlendirilen hastalardan 2’inde SFT bozukluğu tespit edildi (Tablo 21).

Tablo 21: Semptomatik hastalarda YRBT ve SFT ilişkisi

Semptom	YRBT anormalliği	PFT bozukluğu				Toplam		p
		Yok		Var				
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Var	Yok	-	-	-	-	-	-	-
	Var	3	60,0	2	40,0	5	100	
Yok	Yok	6	66,7	3	33,3	9	100	0,704
	Var	14	56,0	11	44,0	25	100	

Çalışmaya katılan hastaların hastalık yaşam süreleri 10 ile 240 ay arasında değişmekte olup 5 yıldan az süredir hasta olan 24 hasta ile 5 yılın üzerinde İBH tanısı olan 15 hasta arasında YRBT anormalliği açısından anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 22).

Tablo 22: Hastalıklı yaşam züresi ve YRBT ilişkisi

Hastalık süresi	YRBT bulgusu				Toplam	p
	Yok		Var			
	Sayı	%	Sayı	%		
5 yıl ve altı	6	25	18	75	24	1,00
5 yıl üstü	3	20	12	80	15	
Toplam	9	23	30	77	39	

Çalışmaya alınan hastaların sigara kullanımı ile YRBT bulguları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 23).

Tablo 23: İBH' li hastalarda sigara YRBT ilişkisi

Sigara durumu	YRBT bulgusu				Toplam		p
	Yok		Var				
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
İçmiyor	6	28,6	15	71,4	21	100,0	0,292
Bırakmış	3	21,4	11	78,6	14	100,0	
İçiyor	0	0	4	100,0	4	100,0	

Çalışmada 5-ASA kullanan ve kullanmayanların YRBT bulguları karşılaştırıldı (Tablo 24). Çalışmada 5-ASA kullanımı ile YRBT arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü ($p=0,255$).

Tablo 24: ASA kullanımı ile YRBT ilişkisi

YRBT bulgusu	5-ASA kullanımı				Toplam		p
	Yok		Var				
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Yok	6	66,7	3	33,3	9	23,1	0,255
Var	12	40	18	60	30	76,9	

Hastalardan 13 tanesinde PFT ve YRBT birlikte anormal olarak değerlendirilirken, 6 hastada PFT ve YRBT aynı anda normal olarak değerlendirildi. PFT bozukluğu ve solunumsal yakınma arasında anlamlı ilişki olmadığı görüldü ($p>0,005$) (Tablo 25).

Tablo 25: Solunumsal yakınması olan İBH’de SFT, YRBT ve solunumsal yakınma ilişkisi

Yakınma	YRBT anormalliği	SFT bozukluğu				Toplam		p
		Yok		Var				
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Var	Yok	4	80	1	20	5	100	0,580
	Var	5	50	5	50	10	100	
Yok	Yok	2	50	2	50	4	100	1,000
	Var	12	60	8	40	20	100	

4.4. SFT ve YRBT ilişkisi

SFT’de restriktif paterni olan 3 hastanın hepsinde DLCO’da azalma tespit edildi ve hepsinde de YRBT anormalliği bulunuyordu. YRBT anormalliği 1 hastada

peribronşiyal kalınlaşma, 1'inde buzlu cam görünümü, 1 tanesinde de fibrozis olarak değerlendirildi.

Küçük havayolu obstrüksiyonu bulunan 3 hastanın 2'sinde DLCO normaldi, 1 tanesinde DLCO'da azalma mevcuttu ve hepsinde YRBT anormalliği vardı. Birinde peribronşiyal kalınlaşma, 1 tanesinde fibrozis, nodüler görünüm, amfizem bir arada görülürken 3.cüsünde nodüler görünüm ve peribronşiyal kalınlaşma birlikte görüldü.

4.5. Egzersiz Kapasitesinin Değerlendirilmesi

Altı dakika yürüme testinde, tüm bireyler test sırasında hiçbir yakınma olmadan testi tamamladılar. Altı dakika yürüme testi değerleri açısından iki grubun karşılaştırılması Tablo 26'da verilmiştir. Test öncesi ve sonrası oksijen saturasyonu ve yürüme mesafesi açısından iki grup arasında oransal farklılık saptansa da bu durum istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 26: Altı dakika yürüme testi değerleri açısından iki grubun karşılaştırılması

	O ₂ saturasyonu		Mesafe (m)
	Test Öncesi	Test sonrası	
Hasta	97,72 ± 0,76	97,23 ± 0,74	548,67 ± 72,9
Kontrol	97,87 ± 0,35	97,53 ± 0,50	577,47 ± 54,5
p	0,282	0,060	0,070

5. TARTIŞMA

Gerçek sıklığı bilinmemekle birlikte İBH’de solunum sisteminin sık etkilendiği bildirilmektedir (4, 7, 8, 57, 69). Türkiye’de İBH’nin pulmoner tutulumuna yönelik çalışma sayısı azdır. Biz de bu amaçla İBH tanısı olan hastalarda akciğer tutulumunun gösterilmesini ve buna ek olarak literatürde ilk kez olarak pulmoner tutulumun egzersiz kapasitesi üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya alınan 39 hastanın 3’ü CH, 36’sı ise ÜK tanısı almıştı. CH hastalarının sayısının az olması nedeni ile ÜK ve CH hastaları İBH başlığı altında tek bir grup olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda kadın erkek oranı 1/1.7 olarak saptandı. Literatürde İBH’nin kadın ve erkeklerde eşit oranda görüldüğü bildirilmektedir (21). Bizim çalışmamızda gastroenteroloji polikliniğine başvuran hastalar alınmış olup çalışmayı kabul etmeyen 12 hastanın 9 ‘unun bayan olması, ayrıca İBH tanısı konulupta ulaşılamayan hastaların çoğunluğunun bayan olması göz önüne alındığında bu oranın rastlantısal olduğu düşünülmüştür. Çalışma grubuna ait demografik veriler Tablo 13’de verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalarda görülen solunumsal yakınmalar öksürük, balgam ve nefes darlığı idi. Bunların arasında en sık saptanan solunumsal yakınma ise %61,5 ile öksürüktü ve %38’inde ise herhangi bir solunumsal yakınma yoktu (Tablo 14). Hastaların solunumsal yakınmaları 2–24 ay arasında değişmekte olup, sadece 4 hastada muayene bulgusu olarak ral ve ekspiryum uzaması tespit edilmiştir. Literatürde de en sık tespit edilen semptomlar öksürük, balgam ve nefes darlığıdır (4, 7, 57, 79, 114). Ceyhan ve ark’ın 30 İBH üzerinde yaptığı çalışmada, hastaların %50’inde 1 aydan uzun süredir öksürük, nefes darlığı, balgam ya da wheezing olduğunu belirtmişlerdir (69). Tzanakis ve ark’ın çalışmalarında 132 İBH hastasının 35’inde solunumsal yakınmanın olduğu ve bu yakınmalarında öksürük ve nefes darlığı olduğu bildirilmiştir. Hastaların 12 sinde ral, 15’inde de ekspiryum uzaması tespit etmişlerdir (71). Songur ve ark’ının 36 İBH hastası üzerinde yaptıkları araştırmada hastaların %44’ünde solunumsal yakınmanın olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada da öksürük ve nefes darlığı en sık rastlanan şikayetler olarak tespit edilmiştir. Yakınmaların süresini 3 ila 36 ay arasında değiştiğini belirtmişlerdir (72). Bu bilgiler ışığında bizim verilerimiz de literatürle uyumlu gözükmektedir.

Bizim çalışmamızda hastaların tamamı remisyon döneminde ve hastalık yaşam süreleri 10 ile 240 ay (ortalama $61,0 \pm 55,8$ ay) arasındaydı. Hastalarda herhangi bir solunum sistemi hastalığı veya direkt akciğer grafi bulgusu yoktu ve ayrıca hiçbir hastanın İBH'ye bağlı olarak kolektomi öyküsü bulunmuyordu. Hastaların hiçbirisi daha önceden solunumsal yakınma nedeni ile göğüs hastalıkları polikliniğine başvurmamışlardı. Yapılan araştırmalar solunumsal yakınmaların İBH tanısından ortalama 12 yıl sonra başladığını (4 ay–35 yıl arası) göstermiştir (5, 7). Araştırmalar kolektomi sonrası solunumsal yakınmaların daha erken dönemde başladığını ve ayrıca aktif hastalık döneminde pulmoner bulguların daha belirgin olduğunu göstermiştir (8, 57, 69, 71).

Bizim çalışmamız hastalarda YRBT ve pulmoner fonksiyon anormalliklerinin yüksek oranda bulunduğunu ortaya koymuştur (Tablo 18). Özellikle 10 yıldan fazla süredir İBH tanısı olan hastalarda YRBT anormalliğinin daha yüksek oranda olduğunu göstermiştir. Çalışmaya katılan 39 hastanın 30'unda (%76,9) YRBT anormalliği saptandı (Tablo 19). Songür ve ark.'ı (72) 36 İBH' (23 ÜK, 13 CH) nin katıldığı çalışmada 19 hastada (%53) YRBT'de anormal bulgu olduğunu saptamışlardır. Sarioğlu ve ark.'ın 17 İBH olgusunun katıldığı çalışmalarında (11), hastaların 15'inde (%88) YRBT'de anormallik tespit etmişlerdir. Mahadeva ve ark.'ı (8) 17 İBH tanısı olan olgu üzerinde yaptığı çalışmada hastalardan 1'i hariç 16 'sında (%94) YRBT anormalliği olduğunu tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda tespit edilen YRBT anormallikleri, peribronşiyal kalınlaşma, nodüler görünüm, amfizem, fibrozis ve hava hapsi olarak sıralanmaktaydı (Tablo 18). En sık görülen YRBT anormalliği 20 hasta ile (%51) peribronşiyal kalınlaşma olup, %90'ı bilateral ve alt lob bronşlarında görüldü. On dokuz hastada (%49) nodüler görünüm mevcuttu, 11 hastada nodüller üst loblarda ve periferik yerleşimli idi. Hastalardan 11'inde (%28) amfizem, 9'unda (%23) fibrozis tespit edildi. Amfizem ve fibrozis tüm hastalarda üst loblarda yer alıyordu. Amfizem tespit edilen hastaların 3'ü sigara içicisi, 5'i sigarayı bırakmış ve 2'si ise sigara içmiyordu. Dolayısı ile amfizemin direkt olarak sigara ile ilişkili olamayacağı anlaşılmaktadır. Çalışmamızda sigara ile YRBT anormalliği arasında ilişki olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$) (Tablo 23). Buzlu cam manzarası 4 hastada alt loblarda sınırlı olarak tespit edildi. Buzlu cam manzarası görünümü, nodüler görünüm ve peribronşiyal kalınlaşma birlikteliği 2 hastada tespit

edildi. Bronşiektazi hiçbir olguda tespit edilmezken, hava hapsi ise yalnız 1 hastada sol apikal bölgede tespit edildi. Hastaların 24'ü 5 yıldan daha kısa süredir İBH tanısı ile takip edilmekteydi ve bunların %75'inde YRBT anormalliği olduğu görüldü. On beş hasta 5 yıldan daha uzun süredir İBH tanısı ile takip edilmekteydi ve %80'inde YRBT anormalliğinin olduğu görüldü (Tablo 22). Araştırmamızda beş yılın üzerinde İBH tanısı ile takip edilen hastalarda YRBT anormalliği daha yüksek oranda mevcuttu, ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sadece 4 hasta (hepsi erkek) 10 yıldan fazla süredir İBH tanısı ile takip edilmekteydi. Bu hastaların 1'inde solunumsal yakınma, 3'ünde DLCO düşüklüğü ve hepsinde YRBT anormalliği vardı. Bu durum 10 yılın üzerindeki hastalarda pulmoner tutulumun daha fazla olduğunu göstermektedir ve literatürle örtüşmektedir. Ayrıca hastaların hepsinde peribronşiyal kalınlaşma ortak YRBT bulgusu olarak tespit edildi.

Mahadeva ve ark.'ı (8) 17 İBH'li (14 ÜK, 3 CH) üzerinde yaptığı çalışmada 13 (%76) hastada bronşiektazi (11 ÜK, 2 CH), 9 hastada hava hapsi, 5 hastada da retiküler görünüm tespit etmişlerdir. Mahadeva ve ark.'ı çalışmalarında 2–50 yıl arası solunumsal yakınması olan ve göğüs hastalıkları kliniğinde takip edilen 17 hastayı (10 erkek 7 bayan) çalışmaya almışlardır. Ayrıca çalışmaya alınan hastaların 7'sinin kolektomi öyküsü mevcut olup hastalıklı yaşam süresi ortalaması 10 yılın üzerinde hasta grubu çalışılmıştı. Bizim çalışmamız YRBT anormalliği bakımından oran olarak Mahadeva ve ark.'ın çalışmalarına benzemektedir. Songür ve ark.'ı (72) 36 İBH' (23 ÜK, 13 CH) nin katıldığı çalışmada 19 hastada YRBT anormal bulgu saptamışlardır. Bunlar 12 (%33) hastada hava hapsi, 7 (%19, 4) hastada periferik retiküler opasite ve fibrozis, 3 hastada bronşiektazi tespit etmişlerdir. Vakalarda fibrozis daha çok üst loblarda lokalize iken, bronşiektazilerin ise özellikle alt loblarda bulunduğu görülmüş. Fibrozisin görülme oranı ve lokalizasyonu bakımından bizim çalışmamızla örtüşmektedir. Sarioğlu ve ark.'ın 17 İBH katıldığı çalışmalarında (11), hastalara PFT, YRBT, alveoler lavaj uygulamışlardır. Hastalardan 15'inde YRBT de hava hapsi, amfizem, peribronşiyal kalınlaşma tespit etmişlerdir.

İBH'bağlı pulmoner tutulumun ilaçlar ile ilişkisi de literatürde irdelenmiştir. İBH tedavisinde kullanılan ilaçlardan sülfosalazinle ilgili yapılan çalışmalarda pulmoner yan etkilerin olduğu görülmüştür (90). Sülfosalazine bağlı olarak üst loblarda görülen periferik yaygın opasiteler sık görülen YRBT bulgusudur. Bununla

birlikte eozinofilik pnömoni, interstisyel pnömonitis, BOOP ve kavitasyonlu nodüller de bildirilmiştir. Literatürde bu bulguların sulfosalazine mi yoksa başka diğer bir nedenlere mi bağlı olduğu açık değildir (90, 115, 116). Yapılan araştırmalarda pürin analoglarının hematolojik ve gastrointestinal yan etkileri bulunmakla birlikte belirgin bir pulmoner yan etkisi olduğu bildirilmemiştir. Metotreksatın karaciğer ve hematolojik toksisitesi yanı sıra %0,5–14 oranında akciğer toksisitesinde olduğu bildirilmiştir. Akciğer toksisitesi ilacın verilme sıklığına bağlı olarak oluşmaktadır. Toksiteye bağlı akciğer hasarının mekanizması bilinmemekle birlikte kronik pnömonitise neden olmaktadır. Bilgisayarlı Toraks Tomografisinde bilateral interstisyel ve /veya alveoler infiltrasyonlar, septal kalınlaşma, buzlu cam görüntüsü ve konsolidasyon görülür. Akciğer biyopsisinde interstisyel infiltrasyonlar, granülomlar veya perivasküler inflamasyonun eşlik ettiği yaygın alveoler hasar izlenir (117, 118, 119). Bizim çalışmamızdaki hastaların hiç biri metotreksat kullanmamıştı. Çalışmamızda YRBT’de fibrozis bulunan 9 hastanın 6’sı aynı zamanda sülfosalazin kullanıyordu. Fibrozisin sülfosalazin kullanımına bağlı olarak gelişmiş olabileceği düşünülebilir. Ancak sülfosalazin kullanmayan hastalarda da fibrozis görülmesi olayın sadece sulfosalazine bağlı olarak değil, IBH ve başka nedenlere bağlı immunonolitik olayların burada rol oynadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda da sülfosalazin kullanımı ile YRBT arasında anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür (Tablo 24, $p>0.05$). Bu konunun iyi dizayn edilmiş, geniş olgu sayısına sahip başka çalışmalarla aydınlığa kavuşturulması gerekmektedir.

Çalışmamızda erkeklerde YRBT anormalliği bayanlara oranla daha yüksek oranda olduğu görüldü. Çalışmaya alınan 25 erkek hastanın 22’inde (%88), bayanlarda ise 14 hastanın 6’ında (%57) YRBT anormalliği tespit edildi. Bu oran istatistiksel olarak ta anlamlı bulundu (Tablo 19, $p=0,047$). Çalışmaya katılan erkeklerin sayı olarak fazla olması yanı sıra hastalıklı yaşam süresi erkeklerde ortalama olarak daha yüksekti. Bu durum erkeklerde YRBT anormalliği oranının yüksek olmasının kaçınılmaz olduğunu göstermektedir. Mahadeva ve ark.’ın çalışmalarında 17 olgunun 10’u ve Songur ve ark.’ın 36 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 23 olgunun erkek olmasında bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

İBH’ye bağlı pulmoner tutulum YRBT’nin yanında SFT ile de araştırılmıştır. Çalışmaya alınan hastalardan 6’sında basit SFT bozukluğu tespit edildi. Üçünde

KHYO, 3'ünde ise restriktif tip ventilasyon bozukluğu mevcuttu. Kontrol grubunda ise basit SFT bozukluğu saptanmadı. İBH hastalarının 14'ünde (%35,8) kontrol grubunun ise 6'sında (%20) hafif düzeyde DLCO düşüklüğü saptandı. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 16, $p= 0,149$). DLCO düşüklüğü tespit edilen hastalardan sadece 2'si sigara içicisi idi ve solunumsal yakınması yoktu. Beş hasta sigarayı en az bir yıl önceden bırakmıştı ve 3'ünde solunumsal yakınma vardı. Altı hasta ise hiç sigara içmemişti. On iki hastada restriktif ve obstrüktif ventilasyon bozukluğu olmadan azalmış DLCO mevcuttu. Kontrol grubunda %20 oranında saptanan DLCO bozukluğu ise kriterin %80 alınmasından kaynaklanabilir. Çünkü kontrol olgularının biri hariç diğerlerinin DLCO yüzdesi 75'in üzerinde idi. Hasta ve kontrol grubu arasında ortalama FEV1, FVC, FEV1/FVC, DLCO, DLCO/VA yüzde değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 15, $p> 0,05$).

Kuzela ve ark.'ın 30 ÜK hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaların %56,7'sinde pulmoner fonksiyon testi anormalliği saptamışlardır. Akciğer fonksiyonlarında görülen en yaygın anormallik DLCO'da azalma ve RV/TLC oranında yükselme olarak tespit edilmişlerdir (59). Songür ve ark.'ın yaptığı çalışmada 36 hastanın 21'inde (%58) en az 1 pulmoner fonksiyon testi anormalliği tespit edilmiştir. DLCO düşüklüğü 16 hastada görülmüş ve bu hastaların 12'sinde aktif barsak hastalığı tespit edilmiştir. Yedi hastada restriktif ve obstrüktif ventilasyon bozukluğu olmadan DLCO'da azalma olduğu görülmüştür. Toplam 9 hastada (%25) restriktif, obstrüktif ya da kombine SFT bozukluğu tespit etmişlerdir (72). Douglas ve ark.'ın 44 İBH tanılı hastanın %32'sinde çeşitli SFT anormallikleri saptamışlar ve hastaların %16'sında DLCO'da azalma olduğunu bildirmişlerdir (114). Tzanakis ve ark.'ın çalışmasında, ÜK'li hastalarda düşük bir oranda (%17) DLCO azalması saptanmış ve aktivasyon döneminde SFT bozukluklarının sıklığının ve şiddetinin arttığını göstermişlerdir (71). Karadağ ve ark.'ın çalışmasında 15 ÜK hastasının solunum sistemi bulguları; SFT, toraksın YRBT'si, BAL ve transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB) ile değerlendirilmiş, SFT ile 1 hastada obstrüktif tipte bozukluk, 4 hastada YRBT'de anormallik tespit edilmiş. Hastalardan 3'ünde buzlucam, 1 hastada hava hapsi ve hiperlüsensi tespit edilmiştir (10). Marvisi ve ark.'ı pulmoner semptomu olmayan, YRBT'si normal olan 32 ÜK hastasının 17'sinde (%53) DLCO'da düşüklük tespit

etmişlerdir. Çalışmada DLCO'daki düşme ile hastalığın aktivitesinin korele olduğunu belirtmişlerdir (73).

Akciğer fonksiyonlarında en sık anormallik olarak görülen DLCO'daki azalma değişik nedenlere bağlı olabilir. Çalışmaya alınan tüm hastalar remisyon döneminde idi ve 21 (%53) hasta 2-4gr/gün aminosalisilat kullanıyordu. Sulfosalazin kullanımının sonuca bir etkisi olabilir (13, 46, 87, 114). Çalışmamızda bu etki ilaç alan hastalar ve hiç sulfasalazin almayan hastalarda da gözleendiği için, tek sebebin sulfosalazin olamayacağı düşünülmüştür. Yaptığımız çalışmada istatistiksel analizde sulfasalazin alanlarla almayanlar arasında DLCO bozukluğu görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 17, $p>0,05$). İBH'nin remisyon döneminde kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük DLCO değerlerinin saptanması, alveolokapiller membran fonksiyonunun ve alveoler gaz değişiminin bozulduğunu göstermektedir. Bu durum aktivasyon dönemi dışında da pulmoner inflamasyonun devam ettiği şeklinde yorumlanabilir.

Bizim çalışmamızda hastalarda YRBT ve pulmoner fonksiyon anormalliklerinin birlikte yüksek oranda bulunduğu ortaya konulmuştur. Hastalardan 13'ünde PFT ve YRBT anormalliği birlikte saptanmıştır. 6 hastada ise hem PFT ve hem de YRBT normal bulunmuştur. Solunumsal yakınması olmayan 15 hastanın 10'unda, yakınması bulunan 24 hastanın 20'sinde YRBT anormalliği tespit edildi. Solunumsal yakınması olan hastaların sadece 4'ünde ise YRBT'de anormal bulgu yoktu (Tablo 20). Semptomatik olarak değerlendirilen hastaların hepsinde (5 hasta) YRBT anormalliği vardı (Tablo 21). Yaptığımız çalışmada İBH'i tanısı olan hastalarda solunumsal yakınma ve YRBT arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. ($p=0,266$). Bu durum çalışmamızdaki olgu sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir. Yapılan araştırmalar İBH tanısı olan hastalarda radyolojik ve fonksiyonel pulmoner anormallik ile respiratuvar semptomlar arasında anlamlı ilişki olmadığını göstermiştir (4, 8). Mahadeva ve ark.'ın yaptığı çalışmada solunumsal yakınması olmayan ve pulmoner fonksiyon testleri normal olan 6 hastanın tamamının YRBT'sinde değişik kombinasyonlarda (bronşiektazi, hava hapsi, retiküler görünüm) bozukluk tespit etmişlerdir (8).

Literatürde İBH hastalarında pulmoner tutulumun akciğer egzersiz kapasitesi üzerine etkisini değerlendiren veri bulamadık. Bu nedenle bizim çalışmamızın bu

alandaki yapılmış ilk araştırma olduğu kanısındayız. Çalışmamızda egzersiz testi olarak günlük yaşama uygunluğu, iyi tolere edilebilmesi ve kolay uygulanması nedeni ile 6 dakika yürüme (6 DYT) testi uygulandı. 6 DYT solunumsal hastalıklarda işlevsel egzersiz kapasitesini değerlendirmek için kullanılan önemli bir testtir (99–102). Test, solunum sistemi ile birlikte, kardiyovasküler ve kas sistemini de değerlendirerek günlük fiziksel etkinliklerde işlevsel egzersiz düzeyini yansıtır (103). Yapılan çalışmalarda idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF), altı dakikalık yürüme mesafesi 300 metreden kısa olan ve test sonucunda oluşan desatürasyonun, mortaliteyi önceden belirlemede iyi bir belirteç olduğu ortaya konmuştur (108–110).

Çalışmamızda 6 DYT sırasında ve sonrasında hiçbir hastada desaturasyon gözlenmedi. Hem hasta hem de kontrol grubunda bazal oksijen saturasyonuna göre test sonrası oksijen saturasyonunda anlamlı değişiklik olmadı. Hasta grubunda test sonrası saturasyonu ortalama olarak $97,23 \pm 0,75$ idi. Hiçbir hastada saturasyon 96'nın altında ölçülmedi. Hasta ve kontrol grubu arasında test öncesi ve test sonrası saturasyonları açısından oransal olarak fark saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Çalışmaya katılan hastaların 6 dakika yürüme mesafesi $548,67 \pm 72,9$ metre kontrol grubunun ise $577,47 \pm 54,5$ olarak ölçüldü. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunda 400 metrenin altında yürüyen olmadı. Test öncesi ve test sonrası oksijen saturasyonu değerleri ve 6 DYT mesafesi bakımından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 26, $p>0,05$). Hastaların hepsinin remisyon döneminde olması, hastalıklı yaşam süresinin kısa olması ve pulmoner tutulumun yaygın olmaması nedeni ile egzersiz kapasitesi etkilenmemiş olabilir.

Sonuç olarak, İBH de pulmoner tutulum, beklenenden çok daha fazla oranda ve değişik şekillerde görülebilmektedir. Çalışmamızda pulmoner tutulum sıklığı HRCT kullanılarak %76 gibi yüksek oranda saptanmıştır. Remisyonadaki İBH hastalarında pulmoner tutulum 6 DYT ile değerlendirildiğinde pulmoner tutulumun egzersiz kapasitesi üzerine etkisi görülmemiştir. Hastaların alevlenme döneminde olmaması veya hastalık sürelerinin kısa olması sonucu etkilemiş olabilir. Bu konuda daha fazla olgu sayısını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1) İBH tanısı olan hastalarda görülen solunumsal yakınmalar en sık öksürük, nefes darlığı ve balgam çıkarmadır.
- 2) İBH tanısı olan ve remisyon dönemindeki hastalarda solunumsal yakınmaların devam etmektedir.
- 3) Hastalarımızda YRBT ile saptanan pulmoner parenkim tutulumu %76,9'dur.
- 4) İBH' de hava yolları yanı sıra pulmoner parankim de etkilenmektedir.
- 5) İBH' de SFT bozukluğu olarak ensık DLCO düşüklüğü tespit edilmiştir.
- 6) Solunumsal yakınmalarla YRBT ve pulmoner fonksiyon testleri arasında ilişki saptanmamıştır.
- 7) İBH'de pulmoner tutulumun önemli bir kısmı subklinik seyretmektedir. Solunumsal semptomu olmayan, büyük oranda YRBT bulgusu ve pulmoner fonksiyon (basit SFT ve difüzyon) anormalliği saptanan İBH olguları bulunmaktadır.
- 8) İBH'de pulmoner tutulum İBH tanısı takiben geçen süre ile doğru orantılı olarak artmaktadır.
- 9) Solunumsal yakınması bulunmayan İBH'li hastalarda pulmoner tutulum gösterilmiştir.
- 10) İBH'de pulmoner tutulumun egzersiz kapasitesi üzerine remisyon döneminde etkisi olmadığı görülse de hasta sayısının az olması ve hastalık süresinin kısa olmasının etkisi olabileceği düşünülmüştür.
- 11) İBH'de pulmoner tutulumun egzersiz kapasitesi üzerine etkisini daha sağlıklı değerlendirebilmek için aktif ve remisyon dönemlerini de içeren geniş kapsamlı ve daha çok sayıda hastanın katıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Arnott IDR, Watts D, Satsangi J. Azathioprine and anti- TNF a therapies in Crohn disease: A review of pharmacology, clinical efficacy and safety. *Pharmacol Res*, 2003; 47(1): 1- 10
2. Karadağ F. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Akciğer. *Heybeliada Tıp Bülteni* 1997; 3: 79- 83.
3. Kraft SC, Earle RH, Roesler M, Esterly Jr. Unexplained bronchopulmonary disease with inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 1976;136: 454- 459.
4. Black H., Mendoza M, Murin S. Thoracic Manifestations of İnflammatory Bowel disease *CHEST* 2007; 131: 524-532
5. Spira A, Grossman R, Balter M. Large airway disease associated with inflammatory Bowel disease *CHEST* 1998; 113: 1723- 26
6. Kuzniar T, Sleiman C, Brugiére O. Severe tracheobronchial stenosis in a Patient with Crohn's disease. *Eur Respir J* 2000;15: 209–12.
7. Camus P, Piard F, Ashcroft T. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 151– 83.
8. Mahadeva R, Walsh G, Flower CD. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000;15: 41–48.
9. Kasuga A, Mandai Y, Katsuno T, Sato T, Yamaguchi T, Yokosuka O Pulmonary Complications Resembling Wegener's Granulomatosis in Ulcerative Colitis with Elevated Proteinase- 3 Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody: *Inter Med* 47: 1211-1214, 2008
10. Karadağ F, Özhan MH, Akçiçek E. Ülseratif kolitte subklinik akciğer tutulumu: solunum fonksiyon testi, HRCT, BAL, transbronşiyal biyopsi bulguları. *Solunum Hastalıkları* 1997;8: 37- 45.
11. Sarioğlu N; Türkel N, Şakar A, Çelik P, Saruç M, Demir M.A, Gökten C, Kırmaz C, Yüceyar H, Yorgancıoğlu A. Lung Involvement in Inflammatory Bowel Diseases, *Turkish Respiratory Journal* 2007 Nisan, 8 (1) :005–009

12. Pasquis P, Colin R, Denis P, et al. Transient pulmonary impairment during attacks of Crohn's disease. *Respiration* 1981;41: 56– 59.
13. Parry S.D, Barbatzas C, Peel E.T, Barton J.R Sulphasalazine and lung toxicity *Eur Respir J* 2002 Apr;19(4):756–64
14. Stenson WF: Inflammatory bowel disease. In Goldman L, Ausiello D (eds): *Cecil textbook of medicine*, 22nd edition.861- 868,2004.
15. Kirsner JB, Haubrich WJ, Schaffner F. Overview of etiology, pathogenesis and epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. Philadelphia: WB. Saunders, 1995; 90: 1364–5.
16. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional enteritis: A pathological and clinical entity. *J. A. M. A.*1932, 99: 1323- 1329
17. Stephen BH, William S. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's Disease in Adults. *American Journal of Gastroenterology* 2001; 96 (3)
18. Calkins BM, Linienfeld AM, Garland CF. Trends in the incidence rate of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1984;29: 913.
19. Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Ulcerative colitis in olmsted Country, Minnesota 1940–1993: Incidence, prevalence and survival. *Gut* 2000; 46: 336- 43.
20. Ulshen M. Inflammatory Bowel Disease In: behrman, Kliegman (eds).*Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th edition. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 1996:1080- 87
21. Shivananda S, Lennard-jones J, Logan R. Incidence of IBD across Europe: Is there a difference between North and South? Results of the European Collaborative Study on IBD *Gut* 1996;36: 690- 701.
22. Tözün N & Turkish IBD Study Group. Inflammatory Bowel Disease in Turkey in Syllabus of the 7th Turkish Japanese Gastroenterology Day, 05 October 2000, Antalya Turkey, 18- 23.

23. Tözün N, Hamzaoglu H. İltihabi barsak hastalıklarında etyolojik faktörler. Güncel Gastroenteroloji 1997; 1/2: 287- 289.
24. Griffiths A.M., Buller H.B. Inflammatory Bowel Disease In: Walker, Durie, Hamilton (eds). Pediatric Gastrointestinal Disease 3rd edition. Ontario: B.C.Decker Inc;2000: 613. 52.
25. Büller H. Inflammatory Bowel Disease and Genetics. The 36th Annual Meeting of Esphgan. Post-Graduate Course Book Prag; 4 Haziran 2003: 39- 48.
26. Duerr RH. The Genetics of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol. Clin. North Am. 2002; 31 (1): 63- 76
27. Monsen U, Broström O, Nordenvall B, Sörstad J: Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1987; 22: 214-218.
28. Girardin SE, Boneca IG, Carneiro LA ve arkadaşları. Nodi detects a unique muropeptide from Gram-negative bacterial peptidoglycan. Science 2003; 300: 1584- 1587.
29. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Etiology and pathogenesis, Gastroenterology 1998;115:182- 205.
30. Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease, Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12 (8): 855- 62.
31. Krishnan A., Joshua R. Inflammatory bowel disease and environmental influences. Gastroenterol. Clin. North Am. 2002; 31 (1): 21- 39.
32. Reif S, Lavy A, Keter D, et al. Appendectomy is far more frequent but not a risk factor in Crohn's disease while being protective in ulcerative colitis; a comparison of surgical procedures in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2001; 96: 829- 32.
33. Tadataka Yamada DHACONKLL: Textbook of Gastroenterology. Ed Textbook of Gastroenterology, 2003.
34. Madsen K MDGDeal: Interleukin-10 gene-deficient mice develop a primary intestinal permeability defect in response to enteric microflora. Inflamm Bowel Dis 1999; 5: 262- 270.

35. Lamps L MKHJea: Pathogenic Yersinia DNA is detected in bowel and mesenteric lymph nodes from patients with Crohn's disease. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 220- 227.
36. Darfeuille-Michaud A NCBNea: Presence of adherent Escherichia coli strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 1405- 1413.
37. Prantera C, Zannoni F, Scribano M, An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(2): 328- 332.
38. Elson CH, Sartor RB, Tennyson GS, Riddell RH. Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995;109:1344- 67.
39. Iris Doton, Loyd Mayer. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2002;18: 421- 27.
40. Abbas AK, Lithman AH, Pober JS. Immunity to Microbes. I: Cellular and Molecular Immunology 4th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000: 343- 467.
41. Best WR BJSJKF: Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70 (3): 439- 444.
42. Grisham MB. Oxidants and free radicals in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;344:859- 61.
43. Rachmilewitz D, Coated mesalazine (5-aminoacylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989; 298: 82 -86.
44. Hyams JS. Crohn's Disease In: Willie/Hyams (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 2nd edition. Philadelphia W.B. Saunders Company; 1999: 401- 18.
45. Goldman L. Ausiello D. Inflammatory bowel disease. *Cecil Textbook of Medicine*, 22nd Edition; 2006:861- 8
46. Arda K, Çetinkaya H., Dağlı Ü ve arkadaşları İnflamatuvar Barsak Hastalıkları. 2006:5- 220
47. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I; IBSEN Study Group. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 (7): 543- 550

48. Kühbacher T, Scheiber S, Fölsch UR. Ulcerative colitis: conservative management and long term effects. *Langenbecks Arch Surg* 2004; 5: 350- 53
49. Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S ve arkadaşları. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol* 1997; 50: 93- 105.
50. Thomas A. Judge, Gary R. Linchtenstein. Inflammatory Bowel Disease. In Scott L. Friedman, Kenneth R. Mc Quaid, James H. Grendell. *Diagnosis and Treatment in Gastroenterology*, 2nd Section I:108
51. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1995; 29 (2): 1041- 1048
52. Moum B ea: Clinical course during the 1st year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease: Results of a large, prospective population- based study in southeastern Norway, 1990- 93. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1005- 1012.
53. Sands BE. Crohn Disease in Sleisenger and Fordtrans *Gastrointestinal and Liver Disease* 7 th Edition. Ed WB Saunders Company, 2002; 347: 417- 429.
54. Farmer RG WGFV: Long-term follow-up of patients with Crohn's disease: Relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology* 1985; 88: 1818- 1825.
55. Sachar DB ea: Proposed classification of patient subgroups in Crohn's disease. *Gastroenterol Intl* 1992; 5:141- 154.
56. Crohn guideline. Stephen B.Hanauer MDWSMD: The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Management of Crohn's Disease in Adults*. *American Journal of Gastroenterology* 2001; 96 (3):2001.
57. Camus P, Colby T.V. The lung in inflammatory bowel disease *Eur Respir J* 2000; 15: 5-10
58. Kinebuchi S, Oohashi K, Takada T, Moriyama H, Yoshizawa H, Kobayashi O, Suzuki E, Gejyo F. Tracheo-bronchitis Associated with Crohn's Disease Improved on Inhaled Corticotherapy: 2004. *Internal Medicine* 43: 829- 834

59. Kuzela L, Vavrecka A, Prikazska M, Drugda B, Hronec J, Senkova A, Drucdova M, Oltman M, Novotna T, Brezina M, Kratky A, Krustufek P. Pulmonary complications in patients with inflammatory bowel disease: 1999 May-Jun; 46 (27): 1714- 9.
60. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger K. Extraintestinal manifestations and complications in Gastroenterol 2006; 12: 4819- 4831
61. Gravalles EM, Kantrowitz FG: Arthritic manifestations of inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1988; 83: 701- 9.
62. Leirisalo-Repo M, Trunen U, Stenman SL. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. Arthritis and Rheumatism 1994; 37: 23- 31.
63. Baioco PJ, Gorman BD, Korelitz BJ. Uveitis occurring after colectomy and ileal rectal sleeve anastomosis for ulcerative col Dig Dis Sci i 1984;29: 570
64. William F Stenson. Inflammatory bowel disease. In: Yamada T (ed). Textbook of Gastroenterology. Vol 2.3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia. 1999; 1699-1759.
65. Greenstein AJ, Sachar DB, Tzakis A . Course of enterovesical fistulas in Crohn's disease. Am J Surg 1984;147:788.
66. Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Mc Carthy JT. Renal and urologic complications of inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1998;93: 504- 14
67. Dobbins JW, Binder HJ. Importance of the colon in enteric hyperoxaluria. N Engl J Med 1977; 296: 298.
68. Keene DL, Matzinger MA, Jacob PJ. Cerebral vascular events associated with ulcerative colitis in children. Pediatr Neurol 2001; 24: 238- 43.
69. Ceyhan B. Inflammatory bowel disease and lung (Review). Tuberk Toraks. 2006; 54(3): 292-8.
70. Ho GT, InnesJA, Shand AG, Satsangi J. Bronchopulmonary manifestations of inflammatory bowel disease: a case report and literature review J R Coll Physicians Edinb 2006; 36: 299–303.

71. Tzanakis N, Bouros D, Samiou M, Panagou P, Mouzas J, Manousos O, Siafakas N. Lung function in patients with inflammatory bowel disease. *Respir Med.* 1998 Mar; 92 (3): 516- 22
72. Songür N, Songür Y, Tüzün M, Doğan İ, Tüzün D, Ensari A, Hekimoğlu B. Pulmonary function tests, high-resolution computed tomography findings and inflammatory bowel disease. *Acta Gastroenterol Belg.* 2006 Jul-Sep;69 (3): 255- 60
73. Marvisi M, Borello PD, Brianti M. Changes in the carbon monoxide diffusing capacity of the lung in ulcerative colitis. *Eur Respir J* 2000; 16. 965- 8.
74. D'Arienzo A, Manguso F, Scarpa R. Ulcerative colitis, seronegative spondyloarthropathies and allergic diseases: the search for a link. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1156–1163
75. Louis E, Louis R, Drion V, Bonnet V, Lamprove A, Radermecker M, Belaiche J. Increased frequency of bronchial hyperresponsiveness in patients with inflammatory bowel disease. *Allergy* 1995; 50: 729– 733.
76. Fireman Z, Osipov A, Kivity S. The use of induced sputum in the assessment of pulmonary involvement in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 730– 4.
77. Myers JL, Colby TV. Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia, and diffuse panbronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993; 14 (4):611–22.
- 78 Gil-Simon P, Barrio Andres J, Atienza Sanchez R, Julian Gomez L, Lopez Represa C, Caro-Paton A. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 175-177.
79. Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inf Bowel Dis* 2003; 9: 104–15.
80. Swinburn CR, Jackson GJ, Cobden I. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia in a patient with ulcerative colitis. *Thorax* 1988; 43: 735–736.
81. Haralambou G, Teirstein AS, Gil J. Bronchiolitis obliterans in a patient with ulcerative colitis receiving mesalamine. *Mt Sinai J Med* 2001; 68: 384–388.

82. Kemeny JL, Andre M, Charlotte F; et al. Aseptic abscesses in eight patients with inflammatory bowel disease. *Ann Pathol* 1999;19: 294-8.
83. Omori H, Asahi H, Inoue Y. Pulmonary involvement in Crohn's disease. Report of a case and review of the literature. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 129-34.
84. Barr G.D, Shale D.J, Jewell D.P. Ulcerative colitis and sarcoidosis: Postgraduate Medical Journal (1986) 62, 341-345.
85. Gardner J, Kennedy H, Hamblin A, Jones E, (1984). HLA associations in sarcoidosis: a study of two ethnic groups. *Thorax* 39,16.
86. Yano S, Kobayashi K, Kato K, Nishimura K. A Limited Form of Wegener's Granulomatosis with Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonitis-like Variant in an Ulcerative Colitis Patient. *Internal Medicine* 2002, 41: 1013-1015.
87. Faller M, Gasser B, Massard G, Pauli G. Pulmonary Migratory Infiltrates and Pachypleuritis in a patient with Crohn's disease. *Respirasyon* 2000; 67: 459-643.
88. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53: 542-8.
89. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajdu A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease; a population based cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85: 430-4.
90. Ransford R, Langman M. Sulfasalazine and mesalamine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*. 2002;51: 536-539.
91. Sood A, Redlich CA. Pulmonary function tests at work. *Clin Chest Med* 2001;22:783-93.
92. American Thoracic Society. Standardization of spirometry 1994 update. *Am. j Respir Crit care Med* 1995; 152: 1107-36.
93. Zibrak JD, O'Donnell CR, Marton K. Indications for pulmonary function testing. *Ann intern Med* 1990;112: 793-94.
94. Tatlıcıoğlu T. Solunum fonksiyon testlerinin klinik uygulaması. *Yeni Tıp Dergisi, Akciğer Hastalıkları özel Sayısı* 1990;7 (2):17- 33.

95. Karabıyıkoglu G. Solunum Fonksiyon Testleri El Kitabı. Ankara, Esen Ofset, 1998: 11-30.
96. Erelel M, Kılıçarslan Z. Solunum fonksiyon testleri. Arseven O.ed.Akciğer Hastalıkları. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2002: 93-9.
97. Salzman SH. Pulmonary function testing: tips on how to interpret the results. J Respir Dis 1999;20:809-22.
98. Yıldırım N. Kan gazlarının değerlendirilmesi. In. Ekim N, Türkteş H ed. Göğüs Hastalıkları acilleri. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2000: 65-73.
99. Weisman IM, Zeballos RJ. Clinical exercise testing. 1st ed. USA 2002.
100. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force, Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004;23: 932–946.
101. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of 6 minute walk in patients with pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med 2000;161: 487–492.
102. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise test: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 1150–1157.
103. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, ATS Statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 111–117.
104. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, et al. The 6 minute walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. Chest 2003; 123 (2): 387–398.
105. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. Chest 2001;119 (1):256–270.
106. Medinger AE, Khouri S, Rohatgi PK. Sarcoidosis: the value of exercise testing. Chest 2001; 120. 93–101.

107. Lama VN, Martinez FJ. Resting and exercise physiology in interstitial lung diseases. Clin Chest Med 2004; 25:435–453.
108. Lettieri CJ, Nathan SD, Browning RF. The distance– saturation product predicts mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med 2006; 100:1734– 1741.
109. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB. Prognostic value of desaturation during a 6-min walk test in idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168:1084–1090.
110. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 803–809.
111. ATS Statement: Guidelines for the Six Minute Walk Test. Am Respir Crit Care Med. 2002; 166: 111–117.
113. Osma E. Solunum Sistemi Radyolojisi Normal ve Patolojik. 2. Basım ISBN: 975-97250- 0- 2, Nobel Tıp kitapevi, İzmir, 2004.
114. Douglas JG, McDonald CF, Leslie MJ, *et al.* Respiratory impairment in inflammatory bowel disease: Does it vary with disease activity? Resp Med 1989;83:389–94.
115. Williams T, Eidus L, Thomas P. Fibrosing alveolitis, bronchiolitis obliterans and sulphasalazine therapy. Chest 1982; 81: 766–768.
116. Davies D, Macfarlane A. Fibrosing alveolitis and treatment with sulphasalazine. Gut 1974; 15: 185-188.
117. McKenna KE, Burrows D. Pulmonary toxicity in a patient with psoriasis receiving methotrexate therapy. Clin Exp Dermatol 2000; 25: 24–27.
118. Zisman DA, McGune WJ, Tino G *et al.* Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexate. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2001; 18: 243–52.
119. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. Eur Respir J 2000; 15: 373- 81.

8. EKLER

EK-I: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu

TOPLANTI TARİHİ : 15.01.2009
TOPLANTI NO : 2009/01

KARARLAR :

28- Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığının “ İnflamatuvar Barsak Hastalığı Tanılı Hastalarda Pulmoner Tutulumun ve Egzersiz Kapasitesinin Değerlendirilmesi” konulu başvurusunun Etik Kurallara uygun olduğuna

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R


Doç.Dr. Banu D. GÜN
Hastane Etik Kurulu Başkanı

EK -II: Bilgilendirilmiş Olur Formu

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Tanılı Hastalarda Pulmoner Tutulumun ve Egzersiz Kapasitesinin Değerlendirilmesidir”

Bu araştırmanın amacı, akciğer hastalığı öyküsü ve semptomu olmayan, akciğer grafilerinde patolojik bulguya rastlanmayan inflamatuvar barsak hastalığı tanısı olan hastalarda, SFT, 6 dakika yürüme testi, difüzyon değişikliklerinin ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) bulgularının araştırılmasıdır.

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ile birlikte pulmoner tutulum da varsa gerekli tedaviler düzenlenecektir. Hastalara invaziv girişimler yapılmayacaktır. Hastalara belirtilen testler yapılacak ve YÇBT çekilecektir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 2612514 no.lu telefondan Dr. Hüseyin Adıyaman’a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden hiçbir ücret istenmeyecektir

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

EK-III: Çalışmaya Katılma Onayı

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

EK-IV: İnflamatuvar Barsak Hastalığı Tanılı Hastalarda Pulmoner Tutulum ve Egzersiz Kapasitesi Değerlendirme Formu

Adı, Soyadı :
Barkod No :
Yaş :
Cinsiyet :
Meslek :
Sigara : 0 (içmiyor) 1(Bırakmış) 2 (içiyor)

- 1) TANI: 1 (Ülseratif kolit) 2 (Crohn)
a) İlk Tanı Tarihi:
b) Hastalık Durumu: 0 (remisyon) 1 (aktif)
c) Hastalıklı süre (ay) :

2) KULLANDIĞI İLAÇLAR:

3) SOLUNUMSAL YAKINMA:

Yok (0):

Var(1): 1 (öksürük) 2 (balgam) 3 (nefes darlığı) 4 (efor dispnesi) 5 (göğüs ağrısı) 6 (diğer)

4) EK HASTALIKLAR:

5) MUAYENE BULGULARI:

Saturasyon: TA: mmHg NABİZ: /Dak
Boy: cm Kilo: Kg BMI: kg/m2

A) SOLUNUM SİSTEMİ:

- 0 (Normal) :
1 (Ral) :
2 (Ronküs) :
3 (Ekspiryum Uzaması) :
4 (Solunum Seslerinde Azalma) :

B) KARDİYO VASKÜLER SİSTEM:

C) BATIN:

6) TETKİKLER:

CBC :

BYK : ALT: AST: ALP: CA: ÜRE: KRE: GLUK:

SEDİM : CRP :

SFT : ACT%

FVC:

FEV1:

FEV1/FVC:

MMEF:

SFT paterni:

0 (normal)

1 (obstrüktif)

2 (restriktif)

3 (mikst tip)

4 (KHYO)

Difüzyon testi: ACT %

DLCO:

DLCO/VA:

6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ:

Test öncesi: NAB: Dak Saturasyon:

Test sonrası: NAB: Dak Saturasyon: Yürüme Mesafesi : metre

AKCİĞER GRAFİSİ:

YRBT: (0) Bronşiektazi (1) Dallanan ağaç görünümü (2) Hava hapsi
(3) İbrozis (4) Nodüler görünüm (5) Buzlucam
(6) Peribronşiyal/ İnterseptal kalınlaşma (7) Amfizem (8) Diğer