



**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-**  
**CERRAHPAŞA**  
**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖĞÜS HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI OLAN HASTALARDA**  
**HAVA YOLU ETKİLENİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Melisa ÇAKAR İRİS**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Nejdiye GÜNGÖRDÜ**

**İSTANBUL – 2025**

**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA**  
**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**  
**GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI OLAN HASTALARDA**  
**HAVA YOLU ETKİLENİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**GÖĞÜS HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Melisa ÇAKAR İRİS**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Nejdiye GÜNGÖRDÜ**

**İSTANBUL – 2025**

## TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca her aşamada desteğini esirgemediği, karşılaştığım her sorunda çözüm odaklı yaklaşımı ve yol göstericiliği, hekimliğini örnek alarak bana kattığı değerli bilgilerle rehberlik eden ve aynı zamanda ahlalığını hep hissettiğim Doç. Dr. Nejdiye Güngördü'ye,

Zarif ve naif kişiliğiyle her zaman yol gösterici olan, tez sürecim boyunca karşılaştığım sorunların çözümünde gösterdiği destek ve katkıları için Prof. Dr. Bilun Gemicioğlu'na,

Tez çalışmamın başlangıcında danışmanlığını üstlenen ve tecrübeleriyle yol gösteren Prof. Dr. Cüneyt Tetikkurt'a,

Hekimliği, bilgisi, zaman yönetimi konusundaki örnek alınası yaklaşımı ve akademik açıdan bize sağladığı yol göstericiliği için Prof. Dr. Şermin Börekçi'ye,

Klinik tecrübesi, etik değerleri, insanlığı ve mesleğin inceliklerini her fırsatta benimle paylaşarak klinik nosyonumun gelişmesine büyük katkı sağlayan, zor zamanlarımda abiliğiyle her zaman yanımda olan Doç. Dr. Ersan Atahan'a,

Güler yüzüyle desteğini, bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, çözüm odaklı yaklaşımıyla hem mesleki gelişimime hem de iyi bir hekim olma yolunda bana rehberlik eden ablam Doç. Dr. Buket Çalışkaner Öztürk'e,

Asistanları olmaktan gurur duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Sayın Prof. Dr. Birsan Mutlu, Prof. Dr. Ferhan Özşeker ve Prof. Dr. Günay Aydın'a,

Berber başladığımız bu yolda, benden önce uzman olan, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, iyi günde kötü günde hep desteğini hissettiğim canım arkadaşım Dr. Tamer Alhelou'ya,

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında birlikte çalışmaktan keyif aldığım, dostluklarını hissettiğim tüm asistan, hemşire ve sağlık personeli çalışma arkadaşlarıma,

Tez sürecimde bilgi ve desteğiyle katkıda bulunan Dr. Atilla Akpınar'a,

Asistanlık sürecimdeki destekleri ve her zaman yanımda olmalarından dolayı anne ve babama, bu süreçte her zaman bana yol gösteren, tecrübelerini paylaşan abim Dr. İsa Çakar'a,

Her zaman yanımda olan ve beni motive eden sevgili eşim Zeki'ye, en kıymetli varlıklarım oğlum Adrian ve karnımdaki doğacak meleşim Melani'ye,

En içten teşekkürlerimle...

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                  |            |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>SİMGE VE KISALTMALAR.....</b>                                                 | <b>I</b>   |
| <b>TABLolar DİZİNİ.....</b>                                                      | <b>III</b> |
| <b>ETİK KURUL ONAYI.....</b>                                                     | <b>IV</b>  |
| <b>ÖZET.....</b>                                                                 | <b>VII</b> |
| <b>ABSTRACT.....</b>                                                             | <b>IX</b>  |
| <b>1. GİRİŞ.....</b>                                                             | <b>1</b>   |
| <b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>                                                    | <b>4</b>   |
| 2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (İBH).....                                 | 4          |
| 2.1.1. Epidemiyoloji.....                                                        | 4          |
| 2.1.2. Etyoloji ve Patogenez.....                                                | 5          |
| 2.1.3. Klinik.....                                                               | 8          |
| 2.1.3.1. Crohn Hastalığı Kliniği.....                                            | 8          |
| 2.1.3.2. Ülseratif Kolit Kliniği.....                                            | 10         |
| 2.1.3.3. İBH’de Ekstraintestinal Belirti ve Bulgular.....                        | 11         |
| 2.1.3.4.İBH’de Hava Yolu Hastalıkları ve Diğer Pulmoner Belirti ve Bulgular..... | 12         |
| 2.1.4. İBH’de Tanı.....                                                          | 14         |
| 2.1.5. İBH’de Hastalık Aktivitesi.....                                           | 16         |
| 2.1.6. İBH’de Tedavi.....                                                        | 18         |
| 2.2. Hava Yolları.....                                                           | 20         |
| 2.2.1. Küçük Hava Yolları.....                                                   | 21         |
| 2.2.2. Küçük Hava Yolları Değerlendirme Yöntemleri.....                          | 22         |
| 2.2.2.1. Spirometri.....                                                         | 22         |
| 2.2.2.2. Pletismografi.....                                                      | 23         |
| 2.2.2.3. Nitrojen Yıkama Yöntemi.....                                            | 23         |
| 2.2.2.4. Helyum Dilüsyon Yöntemi.....                                            | 24         |
| 2.2.2.5. Ekspirasyon Havasında NO Ölçümü.....                                    | 24         |
| 2.2.2.6. Görüntüleme Teknikleri.....                                             | 24         |

|                                         |           |
|-----------------------------------------|-----------|
| 2.2.2.7. İmpuls Osilometri (İOS).....   | 25        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>          | <b>27</b> |
| 3.1. Olgular.....                       | 27        |
| 3.2. Çalışmada Kullanılan Gereçler..... | 28        |
| 3.2.1. İmpuls Osilometri (İOS).....     | 28        |
| 3.2.2. Spirometri.....                  | 28        |
| 3.3. İstatistiksel Yöntem.....          | 29        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                 | <b>30</b> |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>                 | <b>51</b> |
| <b>6. SONUÇ.....</b>                    | <b>56</b> |
| <b>7. KAYNAKÇA.....</b>                 | <b>57</b> |
| <b>8. EKLER.....</b>                    | <b>70</b> |
| EK 1. Hasta Onam Formu.....             | 70        |
| EK 2. Kontrol Grubu Onam Formu.....     | 71        |
| EK 3. Hasta Kayıt ve Takip Formu.....   | 72        |
| <b>9. ÖZGEÇMİŞ.....</b>                 | <b>74</b> |
| <b>10. İNTİHAL TARAMA RAPORU.....</b>   | <b>75</b> |

## SİMGE VE KISALTMALAR

- İBH:** İnflamatuvar Barsak Hastalıkları  
**CH:** Crohn Hastalığı  
**ÜK:** Ülseratif Kolit  
**EIM:** Ekstraintestinal Manifestasyon  
**AX:** Reaktans Alanı  
**SFT:** Solunum Fonksiyon Testi  
**ÜSY:** Üst Solunum Yolu  
**BT:** Bilgisayarlı Tomografi  
**KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı  
**COVID:** Koronavirüs Hastalığı  
**ASCA:** Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antikoru  
**P-ANCA :** Perinükleer Antinötrofil Sitoplazmik Antikoru  
**CDAİ:** Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi  
**MAYO Skoru:** Mayo Klinik Endoskopik Aktivite İndeksi  
**M-MAYO:** Modifiye MAYO Skoru  
**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi  
**KHY:** Küçük Hava Yolu  
**ERV:** Ekspiratuvar Rezerv Volüm  
**FENO:** Ekshale Nitrik Oksit Düzeyi Ölçümü  
**FEF:** Zorlu Ekspiratuvar Akım  
**FEV1:** Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm  
**FEV3:** Üçüncü Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm  
**FEV6:** Altıncı Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm  
**Fres:** Rezonans Frekansı  
**FRC:** Fonksiyonel Rezidüel Kapasite  
**FVC:** Zorlu Vital Kapasite  
**MMEF:** Maksimal Orta Ekspiratuvar Akım  
**İOS:** İmpuls Osilometri

**İRV:** İspiratuvar Rezerv Volüm

**LLN:** Normalin Alt Sınırı

**PEF:** Tepe Akım Hızı

**R:** Rezistans

**RV:** Rezidüel Volüm

**SFT:** Solunum Fonksiyon Testleri

**SVC:** Yavaş Vital Kapasite

**X:** Reaktans

**Z:** İmpedans

**CRP:** C-Reaktif Protein

**ESR:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı

**ML:** Mililitre

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAİ) Hesaplama Tablosu.....                                               | 16 |
| <b>Tablo 2.</b> Crohn Hastalığı için Basit Endoskopik Skor (SES-CD).....                                                     | 17 |
| <b>Tablo 3.</b> Modifiye Mayo Skoru.....                                                                                     | 17 |
| <b>Tablo 4.</b> Mayo Skoru.....                                                                                              | 18 |
| <b>Tablo 5.</b> Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Verileri.....                                                      | 31 |
| <b>Tablo 6.</b> İBH'ye İlişkin Veriler.....                                                                                  | 32 |
| <b>Tablo 7.</b> KHYH Olan ve Olmayan Hasta Gruplarının Karşılaştırılması.....                                                | 33 |
| <b>Tablo 8.</b> KHYH Olan ve Olmayan Hastalarda Spirometri ve İOS Parametrelerinin Karşılaştırılması.....                    | 36 |
| <b>Tablo 9.</b> CH Aktivite Durumuna Göre, Kontrol Grubu ile Spirometri ve İOS Parametrelerinin Karşılaştırılması.....       | 38 |
| <b>Tablo 10.</b> Aktif Dönemdeki ÜK Hastaları ile Kontrol Grubunun Spirometri ve İOS Parametrelerinin Karşılaştırılması..... | 40 |
| <b>Tablo 11.</b> Yaş, VKİ, Sigara Öyküsü ve Laboratuvar Değerlerinin Spirometri Parametreleri ile Korelasyon Analizi.....    | 42 |
| <b>Tablo 12.</b> Yaş, VKİ, Sigara Öyküsü ve Laboratuvar Değerlerinin İOS Parametreleri ile Korelasyon Analizi.....           | 43 |
| <b>Tablo 13.</b> Spirometri ve İOS Parametrelerinin Korelasyon Analizleri.....                                               | 45 |
| <b>Tablo 14.</b> İBH ile İlişkili Verilerin Spirometri Parametreleri ile Korelasyonları.....                                 | 47 |
| <b>Tablo 15.</b> İBH ile İlişkili Verilerin İOS Parametreleri ile Korelasyonları.....                                        | 48 |
| <b>Tablo 16.</b> R5-20 Parametresine göre Grupların Değerlendirilmesi.....                                                   | 49 |

## ÖZET

**Amaç:** İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), yalnızca bağırsaklarla sınırlı kalmayan, sistemik tutulum potansiyeline sahip kronik inflamatuvar hastalıklardır. Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığını (CH) içeren bu hastalık grubu, genetik yatkınlık ve çevresel etkenlerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileşimi sonucu gelişmektedir. Akciğer ve bağırsakların ortak embriyonik kökene sahip olması, İBH'nin pulmoner sistem üzerindeki potansiyel etkilerine dikkat çekmiştir. Bu nedenle, non-invaziv bir yöntem olan impuls osilometri (İOS), erken dönemdeki hava yolu değişikliklerinin belirlenmesinde, spirometri ile beraber değerli bir araç olabilir. Bu çalışma, İBH'li bireylerde spirometri ve İOS aracılığıyla hava yolu fonksiyonlarındaki subklinik değişikliklerin saptanmasını amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde yürütülen bu çalışmaya, 18-65 yaş arasında olan 126 İBH hastası ve 28 sağlıklı kontrol bireyi dahil edildi. Bilinen hava yolu hastalığı tanısı bulunmayan bu gruplara önce İOS, ardından spirometri uygulandı. Spirometride MMEF (maksimal orta ekspiratuvar akım) değerinin %65'in altında olması KHYH (küçük hava yolu hastalığı) kriteri olarak kabul edildi ve İOS parametreleri karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza 82 CH, 44 ÜK ve 28 sağlıklı kontrol bireyi dahil edildi. Gruplar yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından benzer özellikler gösterdi. Sigara öyküsü, pasif maruziyet, ailede hava yolu hastalığı öyküsü ve COVID-19 geçirilme oranları hasta gruplarında daha yüksekti. Hastaların %38'i aktif dönemde, %61,9'u ise remisyon dönemindeydi. Çalışmada KHYH, spirometri ve İOS parametreleri kullanılarak değerlendirildi. İBH'de kontrol grubuna göre KHYH anlamlı olarak daha fazla saptandı ( $p = 0,006$ ). Hasta grupları arasında ise CH hastalarında ÜK hastalarına göre anlamlı derecede daha yüksekti ( $p = 0,032$ ). Aktif CH hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, MMEF 25-75 (ml) oranı anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $p = 0,010$ ,  $p = 0,044$ ). Aktif ÜK ile kontrol grubunun spirometri ve İOS parametreleri

karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ( $p \geq 0,05$ ). İOS verilerinde ise, KHYH olan hastalarda bazı parametreler, özellikle R5, R5 (%), R20, R5–R20, değerleri ve Fres ile AX düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** IBH’de KHYH görülme sıklığındaki artış bu hastalığın solunum sistemi üzerindeki etkilerinin daha dikkatli değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Çalışmamızda, özellikle CH grubunda KHYH’nin yaygınlığı ve aktif hastalık dönemlerinde sıklığının arttığı gözlemlenmiş, bu durum sistemik inflamasyonun küçük hava yollarını etkileyebileceğini düşündürmüştür. İBH’li hastalarda FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC oranı ve MMEF 25–75’teki anlamlı düşüşler, solunum fonksiyonlarındaki bozulmayı gösterirken, CH grubunda R5–R20 farkının yüksekliği, İOS’un küçük hava yolu tutulumunu yansıttığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, KHYH’nin tanısında spirometri ve İOS’un birlikte kullanımının klinik açıdan tamamlayıcı bir yaklaşım olabileceğini göstermektedir. Ancak; erken tanı ve hastalık seyrinin izlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** İnflamatuvar barsak hastalıkları, solunum fonksiyon testi, impuls osilometri

## ABSTRACT

**Objective:** Inflammatory bowel diseases (IBD) are chronic inflammatory disorders with the potential for systemic involvement, not limited to the intestines. This group of diseases, which includes ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), develops through the interaction of genetic predisposition and environmental factors affecting the immune system. The shared embryonic origin of the lungs and intestines has drawn attention to the potential pulmonary effects of IBD. Therefore, impulse oscillometry (IOS), a non-invasive method, may serve as a valuable tool alongside spirometry for detecting early airway changes. This study aims to identify subclinical alterations in airway function in individuals with IBD using spirometry and IOS.

**Materials and Methods:** In this study, conducted at Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, included 126 patients with IBD aged 18-65 years and 28 healthy control individuals. These groups, with no known diagnosis of airway disease, underwent IOS followed by spirometry. In spirometry, a maximal mid-expiratory flow (MMEF) value below 65% was considered as the criterion for small airway disease (SAD), and IOS parameters were evaluated comparatively.

**Results:** A total of 82 patients with CD, 44 patients with UC, and 28 healthy control individuals were included in our study. The groups exhibited similar characteristics in terms of age, gender, and body mass index. The history of smoking, passive exposure, family history of airway disease, and the rate of COVID-19 infection were higher in the patient groups. Among the patients, 38% were in the active phase, and 61.9% were in remission. SAD was assessed using spirometry and IOS parameters. IBD patients showed significantly more SAD than the control group ( $p = 0.006$ ). Among the patient groups, the incidence of SAD was significantly higher in CD patients compared to UC patients ( $p = 0.032$ ). When comparing active CD patients with the control group, the MMEF 25-75 (ml) ratio was significantly lower ( $p = 0.010$ ,  $p = 0.044$ ). No significant differences were found in spirometry and IOS parameters

when comparing active UC patients with the control group ( $p \geq 0.05$ ). In IOS data, some parameters, particularly R5, R5 (%), R20, R5–R20, and Fres with AX levels, were significantly higher in patients with SAD ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The increasing prevalence of SAD in IBD necessitates a more careful evaluation of its effects on the respiratory system. In our study, particularly in the CD group, the prevalence of SAD and its increased frequency during active disease phases were observed, suggesting that systemic inflammation may affect the small airways. Significant declines in FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC ratio, and MMEF 25-75 in IBD patients indicate a deterioration in respiratory function, while the elevated R5–R20 difference in the CD group reflects the presence of small airway involvement, as demonstrated by IOS. These findings suggest that the combined use of spirometry and IOS in the diagnosis of SAD could provide a complementary clinical approach. However, further research is needed for early diagnosis and monitoring of disease progression.

**Keywords:** Inflammatory bowel disease, pulmonary function test, impulse oscillometry

# 1. GİRİŞ

İBH; genetik ve çevresel faktörlerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerinin bir sonucu olarak ortaya çıkar (1). CH ve ÜK hastalıklarını içeren, intestinal mukozanın kronik inflamasyonu ile karakterize olan, nüks ve remisyon dönemleriyle seyreden bir hastalık grubudur (2,3).

İBH insidansı ve prevalansı, İskandinav ülkeleri de dahil olmak üzere Kuzey Amerika ve Avrupa'da en yüksek oranlara ulaşmakta; sanayileşmiş bölgelerde bu oranların daha yüksek olduğu gözlemlenmektedir. Dünya genelinde, İBH'nin insidansı büyük farklılıklar göstermektedir. Sanayileşmiş ülkelerdeki yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin bu durumu etkilediği düşünülmektedir (4).

Her iki hastalık genellikle yaşamın 2. ve 4. dekatları arasında ortaya çıkar. Erkekler ve kadınlar arasında görülme sıklığı genellikle eşittir (5). Her iki İBH türünün, genetik yatkınlık gösteren bireylerde sebebi bilinemeyen çevresel faktörlerin etkisiyle geliştiği düşünülmektedir (6). Poligenik bir hastalık olarak kabul edilen İBH, bireylerin %5-10'unda ailesel, geri kalanında ise sporadiktir (6).

Akciğerler ve bağırsaklar aynı embriyonik hücre soyundan, ön bağırsak bölgesi endoderminden türetilmiştir (7). Patofizyolojik mekanizmalar tam olarak bilinmemekle birlikte, bu ortak kökene dayanan akciğer-bağırsak eksen kavramı, iki sistem arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (7).

ÜK yalnızca kolonu etkilerken, CH ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü, özellikle ileum ve/veya kolonu tutabilir (5).

Kronik ishal, özellikle ülseratif kolitte kanlı ishalle birlikte görülen belirgin bir semptomdur. Bunun yanı sıra karın ağrısı ve kilo kaybı da hastalığın tipik belirtilerindendir (8). Crohn hastalığı ise genellikle yorgunluk, ateş, karın ağrısı, ishal ve kilo kaybı gibi gastrointestinal semptomlarla başlar. Rektal kanama daha nadir olmakla birlikte, hastalığın distal kolonu etkilediği durumlarda görülebilir (9).

İBH sadece gastrointestinal sistemi değil, aynı zamanda vücudun çeşitli diğer organlarını da etkileyebilir (10).

İBH’de görülebilen ekstraintestinal belirtiler; en sık kas-iskelet sistemini (periferik ve aksiyel artrit, entezit), cildi (piyoderma gangrenozum, eritema nodozum, sweet sendromu, aftöz stomatit), hepatobiliyer sistemi (primer sklerozan kolanjit) ve gözleri (episklerit, anterior üveit ve iritis) etkiler. İBH’de görülebilen ekstraintestinal tutulumlar arasında pulmoner bulgular oldukça değişkenlik gösterir. Bu bulgular; küçük ve büyük hava yolu hastalıklarından parankimal akciğer hastalıklarına kadar geniş bir yelpazeyi kapsar. İnterstisyel pnömoni, panbronşiyolit, pnömoni, bronşiolitis obliterans, trakeal stenoz, serozit, apikal fibrozis, langerhans hücreli histiyositoz, sarkoidoz ve wegener granülomatozuna benzeyen durumlar ile nadiren tromboembolik komplikasyonlar, pulmoner vaskülit, plevral hastalıklar, enterik-pulmoner fistül solunum fonksiyon testi (SFT) anormallikleri görülebilmektedir (11,12). SFT’de en sık görülen bulgular arasında FEV1’de (birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacimde azalma), FEV1/FVC (zorlu vital kapasite) oranında, FEF %25-%75’de (vital kapasitenin %25-%75 arasındaki zorlu ekspiratuar akım), DLCO’da (karbon monoksit difüzyon kapasitesi) ve DLCO/alveolar hacim transfer katsayısında azalma görülmüştür (13).

İBH’de hava yolu tutulumunun önemi; subklinik hava yolu tutulumu prevalansının artışı, hava yolu hastalığı olan bireylerde İBH gelişme riskinin artması ve hava yolu hastalıklarının dünya genelinde artan prevalansı nedeniyle halk sağlığı açısından önem arz etmektedir (10). Hava yolu hastalıklarının erken teşhis ve tedavisine olanak sağlayan İOS yöntemi, hava yolu tutulumunun erken evrelerinde değerlendirme yapılmasını mümkün kılmaktadır. İOS; solunum sistemi mekaniğini değerlendirmek amacıyla ses dalgalarından yararlanan, girişimsel olmayan bir tekniktir. (15). İOS, normal spirometri bulgularının normal sınırlar içinde kaldığı durumlarda bile küçük hava yollarındaki fonksiyonel değişiklikleri saptayabilir. Bu yönüyle, hava yolu hastalıklarının erken teşhisi ve takibi açısından oldukça değerlidir (14).

İOS özellikleri incelendiğinde, akciğer hastalıklarının tanısına katkı sağladığı, hastalığın ciddiyetini, seyrini ve tedaviye yanıtını değerlendirme konusunda faydalı olduğu, özellikle küçük hava yollarındaki obstrüksiyonları ve hava yolu direncini belirlemede etkili bir yöntem olduğu görülmektedir (15).

Bu çalışmanın amacı, İBH olan bireylerde KHYH'nin değerlendirilmesinde spirometrik testler ve İOS yönteminin birlikte kullanılmasının önemini araştırmak, KHYH varlığını saptayabilmek ve hastalığın aktivite durumu ile olan ilişkisini incelemektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları**

İBH bağırsaklarda kronik iltihaplanma ile belirginleşen ve dönemsel olarak alevlenmeler ve iyileşmeler yaşayan bir hastalık grubunu ifade eder. CH ve ÜK İBH'nin başlıca iki alt grubunu oluşturur ve klinik ve histolojik yönlerden değerlendirildiğinde, iki hastalık arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır (16).

CH transmural inflamasyona yol açabilen ve gastrointestinal sistemde yaygın olarak terminal ileum ve perianal bölgeyi etkileyebilen bir hastalık olarak tanımlanır. ÜK ile karşılaştırıldığında, CH'de sıklıkla apseler, fistüller ve darlıklar gibi daha karmaşık komplikasyonlarla ilişkilidir. Oysa ÜK, yalnızca kolonu etkileyen ve mukozal düzeyde inflamasyonla karakterize edilen bir hastalıktır (1). Sigara kullanımı, CH gelişimi ve şiddeti üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir. Sigara içen kişiler, bu hastalığa yakalanma olasılığı bakımından daha yüksek risk altındadır ve hastalık genellikle daha ağır bir biçimde seyreder. Sigara içmeyi bırakmış bireyler ile hiç sigara kullanmamış kişilerde, ülseratif kolit gelişme olasılığı daha fazladır. (1).

#### **2.1.1. Epidemiyoloji**

İBH'lar arasında yer alan CH ve ÜK, genetik yatkınlık ile çevresel etkenlerin ve intestinal mikrobiyotanın etkileşimi sonucu bağışıklık sisteminin aracılık ettiği kronik inflamatuvar hastalıklardır (17). Coğrafi bölgelere bağlı olarak yıllık görülme sıklığında farklılıklar gözlenmektedir. İBH'nin en yüksek yaygınlık oranları ise Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da gözlemlenmiştir. ÜK için en yüksek yıllık görülme sıklığı Avrupa'da 100.000 kişi-yılı başına 24,3, Asya ve Orta Doğu'da 6,3, Kuzey Amerika'da ise 19,2 olarak, CH için en yüksek yıllık görülme sıklığı ise Avrupa'da 100.000 kişi-yılı başına 12,7, Asya ve Orta Doğu'da 5,0, Kuzey Amerika'da ise 20,2 olarak bildirilmiştir (18).

CH ile ilgili yapılan çalışmaların %78'i ve ÜK ile yapılan araştırmaların %51,1'i, en yüksek insidansın 20 ila 29 yaş arasındaki bireylerde olduğunu rapor etmiştir. Ayrıca; CH ve ÜK üzerine yapılan çalışmaların üçte birinden daha azında, yaşamın son on yılında insidansta ikinci bir artış yaşandığı bildirilmiştir (19).

İBH'nin başlangıç yaşı, cinsiyete göre değişkenlik göstermektedir. CH, özellikle adölesan döneme kadar erkeklerde daha yaygınken, bu dönemin sonrasında kadınlarda daha sık görölmeye başlamaktadır. ÜK orta yaş dönemine kadar her iki cinsiyette eşit iken, orta yaş sonrasında erkek popölyasyonda artış görölmektedir (10).

İBH olan bireylerde, bağırsak dışında yer alan inflamatuvar patolojiler ya bağırsaktan kaynaklanan bağışıklık tepkilerinin yayılması veya taşınması sonucu ortaya çıkar ya da İBH'nin devam ettirdiği bağımsız inflamatuvar süreçlerdir. Buna ek olarak, bu patolojiler, İBH ile paylaşılan ortak çevresel ya da genetik yatkınlıklara sahip durumları da içerebilir. İBH'de ekstraintestinal manifestasyonlar (EİM'ler) %6 ile %47 arasında gözlenir; bu aralık, beklenenden farklı bir durum oluşturmaz.

### **2.1.2. Etyoloji ve Patogenez**

İBH'nin tam olarak nedeni bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlık, bağışıklık yanıtı bozuklukları, çevresel etmenler ve mikrobiyolojik faktörlerin birbirleriyle karmaşık bir etkileşim halinde olduğunu düşöndürmektedir (20). Bireyin genetik yatkınlığı, çevresel faktörler, bağırsak mikrobiyotasının yapısı ve bağışıklık tepkilerinin birbirini etkileyerek işlevsel bir bütün oluşturduğu anlaşılmıştır (21).

İBH; muhtemel genetik çeşitlilik gösteren çok faktörlü poligenik bir hastalıktır. İBH'den sorumlu genler; CH ve ÜK riskini artıran genler de mevcuttur, bu da hastalığın seyrini etkileyebilmektedir. Çevresel faktörlerden bağırsaklardaki mikroorganizmaların, sigaranın steroid olmayan inflamatuvar ilaçların etkisi ise net bir şekilde ortaya konsa da şimdiye kadar spesifik bir patojenin ya da özel bir diyet ve/veya psikososyal faktörün hastalığın gelişimindeki etkisiyle ilgili kesin bir kanıt bulunmamaktadır (22).

Sigara kullanımı hem CH hem de ÜK için farklı etkilere neden olmaktadır. CH'nda sigara kullanımı olumsuz bir faktördür. Sigara kullanımı, hastalığın nüks olasılığını artırırken, cerrahi girişim gereksinimini de yükseltir. Öte yandan, sigaranın

bırakılması hastalığın seyrini olumlu yönde iyileştirebilir. Yoğun sigara kullanan kişilerde, sigara kullanmayan veya daha az içen hastalara göre cerrahi müdahale gereksinimi daha fazla olup, fistül ve abse oluşma riski de daha yüksektir (23).

Sigara içmenin gelişimi üzerindeki etkisi incelendiğinde, aktif sigara kullanımının ÜK üzerinde koruma sağladığı ve sigarayı bırakmış olmanın ise ÜK riskini artırdığı saptanmıştır (24). Hastalık başlamadan önce yoğun sigara kullanan ve hastalık tanısı almadan önce bırakan hastalarda hastaneye yatış ve kolektomi olasılığı daha da yüksek görülmüştür (25).

Doğum öncesi antibiyotik kullanımı, tütün dumanına maruziyet ve erken yaşta orta kulak iltihabı İBH riski ile ilişkilendirilmiştir (26). Emzirmenin ise koruyucu bir faktör olduğu saptanmış. İBH ile doğum şekli, anne yaşı, perinatal faktörler, aşılar, sosyoekonomik düzey veya hijyenle ilgili bu durumlara bir ilişki görülmemiştir (26).

Aşılarından; BCG, difteri, tetanos, çiçek hastalığı, çocuk felci ve kızamık aşılarının İBH gelişimiyle herhangi bir bağlantı göstermediğini ortaya koymuştur. Ancak çocuk felci aşısı ve influenza virüsü olan H1N1 aşılarında İBH ile ilişkisi görülmüştür bununla birlikte, verilerin değerlendirilmesinde çalışmanın heterojenliği göz önünde bulundurulmalıdır (27). Ayrıca birçok çalışmada appendektominin ÜK riskini azalttığına dair veriler paylaşılmıştır (28,29). Ayrıca bazı çalışmalarda aşırı karbonhidrat tüketimi, hayvansal yağlar, deniz ürünleri, patates ve alkol gibi hasta diyeti ile İBH gelişme olasılık analizleri yapılmış ancak günümüzde bu durum heterojenite nedeniyle tartışmalıdır. Diyetle alınan unsurların, İBH riskini ne zaman nasıl etkileyebileceği tam olarak bilinmezliğini korumaktadır (30).

Gastrointestinal bir patojen olan helicobacter pylori'nin, literatürde İBH riskini azalttığı ve h.pylori maruziyetinin İBH gelişme olasılığını düşürdüğü görülmüştür (31).

Dar spektrumlu penisilinler hariç, metronidazol ve florokinolonlar dahil birçok antibiyotik İBH gelişimi üzerine riski arttırdığı ve çocukluk döneminde antibiyotik alımının İBH'ye daha erken dönemde başlama olasılığını da arttırdığı görülmüş (30).

İBH hastalarının yaklaşık %22'sinde ailede bu hastalığa dair bir öykü bulunmaktadır. Monozigotik ikizlerde, CH %30-35, ÜK ise %10-15, oranlarında bir

benzerlik gözlemlenmektedir. Bu durum, genetik dışı faktörlerin ÜK’de CH’ye göre daha belirleyici bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (32).

Sigara içmek, ÜK’ye karşı koruyucu bir etki gösterirken, CH’nin şiddetini artıran bir faktör olarak, özellikle otofaji üzerinde olumsuz etkiler yaparak, genetik açıdan yatkın bireylerde çevresel koşulların İBH gelişimini nasıl tetikleyebileceğini kanıtlarla ortaya koymaktadır. (32).

CH ile ilişkili ilk genetik faktör, NOD2 genindeki mutasyonlarıydı. NOD2, patojenik bakterilerin bileşenlerini tanıyan bir reseptör olup, otofajiyi tetikler. CH ile ilişkili NOD2 mutasyonlarının başlıca varyantları R702W ve G908R olup, pozitif aile öyküsüne sahip akrabalar hastalığa daha fazla duyarlılık gösterebilir. Bunun dışında ATG16L1, LRRK2, IRGM genleri İBH’ye yatkınlıkla ilişkilidir. IL10RA ve IL10RB gibi IL-10 reseptöründe meydana gelen mutasyonlar kolit oluşumuna neden olabilecek faktörler arasındadır (33).

Ayrıca bazı genetik yatkınlıkların ekstraintestinal tutulumlara da sebep olduğu görülmüştür. CH’ndaki ekstraintestinal tutulumlar, HLA-A2/DP1/DQW5 patenlerine sahip bireylerde daha sık gözlemlenmektedir. ÜK hastalarında ise, ekstraintestinal tutulumlar HLA-DR103 haplotipi taşıyanlarda daha yaygındır (34).

İBH, gastrointestinal sistemi ve farklı organları etkileyen kronik bir otoinflamatuar bozukluktur. Bu hastalık, CH, ÜK ve belirsiz kolit gibi farklı klinik ve histolojik çeşitleri içerir. İBH’nin patogeneğinde, bağırsak mikrobiyomu, immün sistemin modülasyonu, inflamasyonun indüksiyonu ve mukozadaki bariyer yapısının bozulması gibi bir dizi biyolojik mekanizma aracılığıyla önemli bir rol oynamaktadır (35).

İBH’nin gelişimi, bağırsak mikrobiyomundaki çeşitli faktörlerin, anormal bağışıklık tepkilerinin ve anormal konak-mikrobiyal etkileşimlerin bir araya gelmesiyle, zayıflamış bir bağırsak mukozal bariyerine yol açarak polimikrobiyal bir hastalık olarak şekillendiğini göstermektedir (36). Sağlıklı bağırsakta, firmicutes ve bacteroidetes familyaları dominant mikroorganizmalardır. CH’de; mikrobiyota, firmicutes ve bacteroidetes seviyelerindeki azalma ile birlikte enterobacteria türlerinin artışı ile tanımlanır. Buna ek olarak, ÜK’de clostridium türlerinin azalması ve escherichia coli’nin artması gözlemlenmektedir (37).

İBH’de, kronik mukozal inflamasyonun etyo-patogenezi, genetik yatkınlığı bulunan bireylerde kommensal floraya karşı doğuştan gelen adaptif tepkilerin bozulmasıyla ilişkili olup, inflamasyona neden olan durumun henüz bilinmemesi; çevresel ve mikrobiyal faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığını gösterebilmektedir (38).

IL-23 yolağında bulunan genler ve transkripsiyon faktörlerinin, ÜK ve CH gibi inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu, özellikle NOD2 ve otofaji genlerinin CH-predominant bağlantılarda rol oynadığı saptanmıştır. Ayrıca, ÜK’deki baskın genetik ilişki, 6p21 kromozomundaki HLA-2 genleriyle ilişkilidir ve IL-23 yolağına ait genler, psöriazis ve ankilozan spondilit gibi diğer kronik inflamatuvar hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir (34).

### **2.1.3. Klinik**

CH ve ÜK olan kişilerde, genellikle ilk belirti olarak kronik ishal ortaya çıkar. Kronik ishal, zaman zaman kanlı ve mukuslu dışkılama ile birlikte görülebilir. Hastalığın tipi, etkilenen bölgesi, yayılma derecesi, biyolojik özellikleri ve ekstraintestinal tutulum belirtilerinin varlığına bağlı olarak klinik tablo ve belirtiler farklılık gösterebilir (39, 40).

#### **2.1.3.1. Crohn Hastalığı Kliniği**

CH, sindirim sisteminin ağızdan anüse kadar her bölümünü transmural ve segmental şekilde etkileyen, kronik granülomatöz ve inflamatuvar bir hastalık olup, uzun süreli iltihaplanmaya yol açar (41).

Hastaların %30-40'ında yalnızca ince bağırsak etkilenirken, %40-55'sinde hem ince hem de kalın bağırsaklar üzerinde tutulum gözlemlenir, %15-25'inde ise sadece kolit gelişir. CH’de rektum genellikle korunurken, ÜK’de rektum tutulumu neredeyse her zaman görülür. CH, atlamalı tutulum gösterir ve inflamasyonlu bölgeler arasında sağlıklı alanlar bulunur. İnflamasyon ÜK’nin aksine transmural şekilde gerçekleşir(42). Hastalık, remisyon ve aktif hastalık dönemleriyle ilerler. Hastalar; teşhis konulana kadar genellikle uzun bir süre semptomatik olabilirler. Hastalık uzun süredir devam eden ishal, karın ağrısı, kilo kaybı, ateş ve masif ya da gizli kanama şeklinde ortaya çıkabilir (43,44).

CH'nın en sık görülen belirtisi uzun süreli ishaldir. Abdominal ağrı genellikle sağ alt karın bölgesinde yoğunlaşır ve çoğunlukla yemek sonrası daha da kötüleşir. Ayrıca, halsizlik, kilo kaybı, anemi, tekrarlayan fistüller ve ekstraintestinal bulgular (artrit, üveit, deri lezyonları gibi) hastalığın diğer belirtileri arasında yer alır. Bazı hastalarda ise ateş, kilo kaybı veya genç bireylerde büyüme geriliği gibi sistemik semptomlar da ortaya çıkabilir. Kilo kaybı, CH'de ÜK'ye göre daha belirgindir ve bu durum, gıda alımının azalması ve kusma ile ilişkilendirilebilir (45, 46).

Safra tuzu malabsorpsiyonu, terminal ileumda 50-60 cm'den fazla bir hastalık ya da terminal ileumun 100 cm'den fazla rezeksiyonu sonucunda gelişir, bu durum ise safra tuzu rezervlerinin tükenmesine ve yağların emiliminde bozulmalara yol açar, bu durum malnütrisyona, pıhtılaşma anormalliklerine, osteomalaziye, hipokalsemiye dahası tetaniye bile neden olabilir (47).

CH, inflamatuvar, fistülizan ve fibrostenozan olmak üzere üç türde sınıflandırılır; hastaların %56-81'inde tanı anında inflamatuvar, %5-25'inde ise striktüran veya penetran hastalık davranışı tespit edilmektedir (47).

Fistül tiplerine bağlı olarak farklı klinik özellikler gözlemlenir; fistülizan tip hastalıkta, fistüller genellikle enterovezikal, enterokutanöz, enteroenterik ve enterovajinal olarak görülür. Fistülün klinik bulguları, hastalıklı bağırsak segmentinin yakınındaki bölgeye bağlı olabilir. Enteroenterik fistüller, bazen belirti vermeyebilirken, bazı durumlarda palpe edilebilir kitleler şeklinde ortaya çıkabilir. Enterovezikal fistüller, idrarla birlikte gaita çıkışı, pnömotüri ve yineleyen idrar yolu enfeksiyonları ile kendini gösterir. Fistülize olmayan sinüs traktlarında abse oluşumu, ateş, karın ağrısı ve karın hassasiyeti gibi belirtilerin görülmesine yol açabilir (48). CH olan hastalarda fistül gelişme riski hastalığın süresi ile de ilişkili olup, 10-20 yıl içinde fistül gelişme riski %33-50'lere kadar çıkmaktadır ve ayrıca hastaların %45'inin CH tanısı konmadan önce fistül geliştiği belirtilmektedir (48, 49).

### 2.1.3.2. Ülseratif Kolit Kliniği

ÜK; rektumdan başlayarak kolonun farklı bölümlerini etkileyen, mukozada sürekli inflamasyona neden olan ve tekrarlayan ataklar ile remisyon dönemlerinin görüldüğü kronik bir hastalıktır (50).

ÜK'li bireylerde en sık görülen bulgu kanlı diyare olup, rektal inflamasyona bağlı olarak dışkı miktarı genellikle azdır; buna ek olarak karın ağrısı, dışkılama isteğinde artış, tenezzus ve inkontinans gibi semptomlar eşlik edebilir. Semptomlar çoğu zaman yavaş başlar ve haftalar içinde ilerleme gösterir; bazı hastalarda ise rektal kanama; klinik belirtilerden haftalar, aylar öncesinde ortaya çıkıp kendiliğinden sınırlanabilir. Semptomların şiddeti, günde <4 kanlı ya da kansız dışkılamayla seyreden hafif formlardan, yoğun kramp ve sürekli kanama eşliğinde günde 10'un üzerinde dışkılamayla karakterize ağır tablolar gösterebilir (50). Rektal tutulum proksimale yayıldıkça ve hastalık aktivitesi arttıkça semptomların şiddeti de belirginleşir.

Semptom ve bulgular, hastalığın yerleşim yeri, yaygınlığı ve aktivite seviyesine göre farklılık gösterebilir. Remisyon dönemindeki ÜK'li hastalarda genellikle belirti görülmez ya da irritabl kolon benzeri diyare ve karın ağrısı gibi şikayetler eşlik edebilir (51).

Rektal tutulum proksimale yayıldıkça ve hastalık aktivitesi arttıkça semptomların şiddeti de belirginleşir (52). Kolonun geniş bir kısmı veya tamamının tutulumunda ateş, halsizlik, kilo kaybı ve eklem ağrıları gibi sistemik semptomlar ortaya çıkabilir (52).

ÜK'li bireylerin çoğunda hastalığın başlangıcında hafif dereceli inflamasyon gözlenmektedir ancak %27'sinde orta şiddette hastalık mevcutken, %1'lik bir dilimde ise hastalık şiddetli seyretilmektedir (53). ÜK'li hastaların %10'unda ağır kanama ciddi sonuçlar doğurabilir, masif kanamalar ise %3'ünde acil kolektomi gereksinimi yaratabilir. Akut şiddetli semptomlar, fulminan kolit ve toksik megakolon gibi

durumlarla birlikte; günde >10, sürekli kanama, karın ağrısı ve ateş gibi belirtilerle seyredebilir ve bu durumlar kolon perforasyonu riskini artırır (54,55).

### **2.1.3.3. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Ekstraintestinal Belirti ve Bulgular**

Gastrointestinal sistem dışındaki organların tutulumu, İBH'nin ekstraintestinal belirtileri olarak bilinir ve sıklığı, etkilenen organa bağlı olarak değişir. EİM'ler, İBH tanısı öncesinde veya sonrasında gelişebilir ve İBH hastalarının yaşam kalitesi, bazen hastalık semptomlarından daha fazla olumsuz yönde etkilenebilmektedir. EİM'ler, İBH'nin alevlenmeleriyle ilişkili olarak ortaya çıkabileceği gibi, İBH aktivitesinden bağımsız da gelişebilir. EİM'ler, özel tedavi gerektirebilir veya bağırsak iltihabının tedavisi için karar verilirken unutulmaması gereken faktörlerdendir. EİM'lerin prevalansının, hastaların %6-47'si arasında değiştiği rapor edilmiştir (10). EİM'lerin, erken başlangıçlı İBH'de ve daha genç yaş gruplarındaki hastalarda daha yaygın görüldüğü çalışmalar vardır (56).

Kas-iskelet sistemi hastalıkları, İBH'li bireylerde en sık karşılaşılan ekstraintestinal semptomlar arasında yer alır (57). İBH'deki artrit, eksenel ve periferik artropati olarak iki gruba ayrılır; periferik artropati ise pauciartiküler (Tip 1) ve poliartiküler (Tip 2) olarak alt kategorilere ayrılır. Pauciartiküler artropati genellikle asimetric iken, poliartiküler artropati simetrik bir seyir gösterme eğilimindedir. Tip 1 periferik artropatide en sık etkilenen eklem diz olup, genellikle büyük eklemleri tutarken, Tip 2 ise en sık metakarpofalangeal eklemleri ve diğer küçük eklemleri etkiler. Aksiyal tutulumlu artritler, sakroileit veya ankilozan spondilit gibi durumlar, genellikle inflamatuvar bel ağrısı ile kendini gösterir (58).

İBH hastalarında, üveit, episklerit, kuru göz sendromu ve konjunktivit gibi ekstraintestinal göz tutulumları sıkça görülebilir (59). İBH'nin orokütanöz ekstraintestinal belirtileri, eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, sweet sendromu ve aftöz stomatit gibi heterojen hastalıkları içerir. Eritema nodozum, çoğunlukla ekstansör pretibial bölgede, 1-5 cm büyüklüğünde ağrılı, eritematöz ve hareketsiz, ülsere olmayan nodüller şeklinde gelişir ve İBH'li hastaların %3-6'sında görülür, kadınlarda daha sık görülür ve en sık dermatolojik bulgularından biridir (58).

İBH'nin hepatobiliyer ve pankreas sistemi bulguları arasında en önemli olanı, intra-ekstrahepatik safra kanallarının inflamasyonu ve fibrozu ile karakterize edilen, nihayetinde siroz, son dönem karaciğer hastalığı ve kolanjiokarsinoma yol açabilen

primer sklerozan kolanjittir. ÜK'li hastalarda, CH'ye kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır; bu durum genellikle erkeklerde daha yaygındır ve çoğunlukla geniş ÜK ile ileokolonik veya kolonik CH ile ilişkilidir (60).

İBH ve kolelitiazis arasındaki ilişkiyi açıklamak için, safra asidi emilim bozukluğu, uzun süreli açlık, parenteral beslenme, safra kesesi motilitesinin azalması, hastalık aktivitesi ve süresi, bağırsak cerrahisi gibi bir dizi mekanizma önerilmiş olup, CH, kolelitiazis olasılığını iki kat artırmaktadır (58).

İkincil amiloidoz, nadiren görülen bir durum olup, renal yetmezlik ve diğer organ sistemlerinin tutulumuna yol açabilir (61).

Hiperkoagülabilité nedeniyle venöz ve arteriyel tromboembolizm gelişebilir; venotromboemboli, İBH ile ilişkili yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip önemli bir ekstraintestinal bulgudur (58).

İBH'nin en sık görülen üç genitoüriner ve renal bulgusu, barsak hastalığının doğrudan sonucu olarak nefrolitiazis, obstrüktif üropati ve idrar yollarına fistülizasyon olarak karşımıza çıkar (57). İBH ile glomerülopatiler (IgA nefropatisi, membranoproliferatif glomerülo nefrit, minimal değişiklik hastalığı, membranöz glomerülopatî ve antîglomerüler bazal membran glomerülo nefriti), sekonder amiloidoz ve tubulointerstisyel nefrit arasında çeşitli ilişkiler tanımlanmıştır (58). Yetersiz beslenme uzun süreli glikokortikoid kullanımı ve vitamin D ile kalsiyum emilimindeki bozulma, osteopeni ve osteoporoz gelişimine neden olabilir (58).

Vitamin B12 eksikliği, B12 vitamini distal ileumun 50-60 cm'lik bölgesinde emildiğinden, şiddetli ileal hastalık sonucu pernisiyöz anemiye benzer klinik bir tabloya yol açabilir (62).

#### **2.1.3.4. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Hava Yolu Hastalıkları ve Diğer Pulmoner Belirti ve Bulgular**

İBH'deki akciğer tutulumu, çeşitli bölgelerde meydana gelebilir. Üst solunum yollarında glottik ve subglottik daralma, trakeal iltihaplanma ve daralma görülebilir. Bronşlarda ise kronik bronşit, bronşektazi ve uzun süreli bronşiyal süpürasyon gelişebilir. Küçük hava yollarında bronşiolitis obliterans, bronşiolit ve yaygın pan-bronşiolit gözlemlenebilir. Akciğer dokusunda ise bronşiyolit obliterans-organize pnömoni, nonspesifik interstisyel pnömoni, granümatöz interstisyel akciğer hastalığı, deskuamatîf interstisyel pnömoni, pulmoner infiltratlar, eozinofili ve steril

nekrobiyotik nodüller ortaya çıkabilir. Ayrıca, sarkoidoz ve  $\alpha$ 1-antitripsin eksikliği gibi hastalıklar da gözlemlenebilir. Pulmoner damar hastalıkları arasında Wegener granülomatozu, Churg-Strauss sendromu, mikroskobik polianjiit ve pulmoner vaskülit yer alır. Venöz tromboemboli ve serozit belirtileri, plevral ve perikardiyal etkiler de akciğer tutulumu ile ilişkilendirilebilir (13).

ÜK ile ilişkili olduğu saptanan büyük hava yolu hastalığı, pulmoner belirtilerin en sık karşılaşılan formudur. İBH'deki akciğer tutulumunun en yaygın belirtileri, bronşiyal iltihaplanma ve süpürasyondur ve bu durumlar, göğüs röntgeni ya da bilgisayarlı tomografi taramalarında bronşiyal genişleme ile birlikte kronik bronşit ve bronşektazi şeklinde gözlemlenir. Bronşektazi, en fazla rapor edilen bulgudur ve büyük hava yollarını etkileyen İBH hastalarının %66'sında bulunur (63).

Klinik olarak, KHYH daha nadir rapor edilmekte ve genellikle büyük hava yolu hastalığından bağımsız olarak geliştiği belirtilmektedir. Ancak, yüksek çözünürlüklü BT teknolojisinin son yıllarda gelişmesiyle, bu hastalarda küçük hava yolu tutulumu daha sık tespit edilmeye başlanmıştır. Bu anormallikler, hastalığın ilerleyişi sırasında daha erken dönemde ve büyük hava yolu hastalığından daha genç yaşlarda görülebilmektedir (63). Bronşiolit, küçük hava yollarını etkileyen iltihabi bir durum olup, İBH ile ilişkili küçük hava yolu hastalıkları arasında en sık görülenidir (63,64). İBH hastalarında subklinik akciğer tutulumları yaygındır ve %40-60 oranında akciğer fonksiyonlarında değişiklikler gözlemlenmiş olup, en sık görülen değişiklikler FEV1, FEV1/FVC oranı, zorlu ekspiratuvar akımda %25-%75 ve DLCO değerlerinde azalmadır; ayrıca, akciğer fonksiyonlarındaki değişikliklerin şiddetinin ÜK hastalarındaki endoskopik ve klinik aktivite ile ilişkili olduğu ve sigara etkisinden bağımsız olduğu tespit edilmiştir (65). KOAH'lı hastalarda İBH prevalansının arttığı ve hem KOAH hem de CH olan hastalarda mortalite riskinin yükseldiği, ayrıca KOAH hastalarının CH veya ÜK geliştirme riskinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında arttığı bulunmuştur (66).

İBH ile ilişkili hava yolu hastalığının tedavisinde steroidler etkili olmakla birlikte, kullanım dozajı, süresi ve uygulama yöntemi hakkında öneriler hala ampirik olup, bazı hastalar sistemik tedaviye ihtiyaç duymazken, inhale steroidlerle klinik iyileşme sağlanabilmektedir (67). Bronşiolitis obliterans organize pnömoni, İBH'nin en yaygın parankimal belirtisi olup, otoimmün hastalıklarla ilişkili olabilir; tedavi

olarak sistemik steroidler önerilmekle birlikte, vakaların az bir kısmında tedaviye gerek kalmadan iyileşme gözlemlenebilir (68, 69).

İBH veya ilaç toksisitesiyle ilişkili diğer parankimal hastalıklar arasında eozinofilik pnömoni ve nonspesifik interstisyel pnömoni yer almakta olup, interstisyel hastalık genellikle mesalamin ve sülfasalazin gibi ilaçlara bağlı reaksiyonlarla ilişkilidir, ancak fibrozan alveolit ve eozinofilik pnömoni vakaları da az sayıda ilgisiz şekilde bildirilmiştir (70, 71).

İBH hastalarında tromboembolik olaylar genellikle derin venöz tromboz veya pulmoner emboli şeklinde ortaya çıkabilir ve önemli bir mortalite sebebi olup; tromboembolik olayların görülme sıklığı, sağlıklı bireylere göre daha yüksektir (63). Nadiren, İBH plevral boşluk ve perikardı etkileyerek inflamatuvar eksüdatif plevral ve/veya perikardiyal efüzyonlara yol açabilir (72, 73).

Fistül oluşumu, CH'nda sık görülür ve hastaların %33'ünde rastlanır, genellikle perineal bölgede görülür; İBH'de ise enterik-pulmoner fistüller (kolobronşiyal, ileobronşiyal ve özofagobronşiyal) nadir olmakla birlikte, çoğu durumda kolobronşiyal fistüller, kolondaki dalak fleksüründen sol akciğerin alt lobuna kadar uzanır, bu da iki yapı arasındaki anatomik yakınlıktan kaynaklanır (63, 74-76).

İlaçla ilişkili hastalıklar, doğrudan İBH ile bağlantılı olmasa da İBH hastalarının uzun süreli ilaç kullanımı nedeniyle bazı ilaçların akciğerlerde sorunlara yol açması beklenebilir; bu nedenle, azatioprin (AZA), 6-merkaptopurin (6-MP), sülfasalazin, mesalamin, metotreksat ve anti-Tümör Nekroz Faktör alfa ajanları (anti-TNF- $\alpha$ ) kullanan hastalarda bu tür patolojiler göz önünde bulundurulmalıdır (63).

#### **2.1.4. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Tanı**

İBH tanı yöntemleri, hastalığın yaygınlık derecesini, aktivitesini ve özel komplikasyonlarını saptamak için kullanılmaktadır. Tanı süreci; ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayenenin ardından, dışkı analizleri, biyokimyasal incelemeler, endoskopik değerlendirmeler ve histopatolojik bulguların birlikte ele alınmasıyla gerçekleştirilmelidir. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi radyolojik yöntemler de tanı sürecine dahil edilebilir. Ancak, tanı

açısından en önemli araç olan kolonoskopidir ve işlem sırasında alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirilmesidir.

İBH'lı hastalarda yüksek C-Reaktif Protein (CRP) seviyeleri gözlemlenir ve genellikle CH'de, ÜK'ye göre daha yüksek bulunur; ayrıca CRP seviyelerinin CH aktivitesiyle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Artmış CRP düzeylerinin, CH olan hastalarda nüks riskini öngördüğü ifade edilmektedir. Tedavi sırasında CRP takibi, başlangıçta yüksek olan hastalarda önemli olup, CRP'nin normal seviyeye düşmesi, anti-inflamatuvar tedavinin etkinliğini gösterir (77-79).

Aktif hastalık durumunda, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP genellikle yüksek seviyelerde bulunur. Bu belirteçler, sistemik inflamasyonun diğer nedenlerinde de artış gösterebilecek non-spesifik göstergeler olmasına rağmen, genellikle endoskopik hastalık şiddetiyle paralel bir ilişki sergiler (80). Akut faz yanıtı sırasında lökositoz görülebilir, ancak bu durum İBH'ye özgü bir belirti değildir. Albümin, negatif akut faz reaktanı olup, inflamasyon durumunda düşük seviyelerde tespit edilir (81).

İBH tanısında en sık kullanılan serolojik belirteçler anti-saccharomyces cerevisiae antikor (ASCA) ve perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA)'dır (82). Perinükleer/atipik patern, İBH'da en sık görülen p-ANCA paternidir; ÜK hastalarında %20-85, CH'da ise %2-28 oranında pozitif saptanır (83). ASCA, saccharomyces cerevisiae'nin hücre duvarı bileşenlerine karşı gelişen bir antikordur ve CH'nin %39-69'unda, ÜK hastalarının ise %5-15'inde tespit edilir (84). Anti-OMP C, e.coli'nin dış membran porin C proteinine karşı oluşan bir antikordur ve bu antikor, CH'nin %55'inde görülür (85). Anti-I2, P. fluorescens'e ait I-2 sekansına karşı gelişen antikor olup, ince bağırsakta perforan hastalık varlığıyla ilişkili bulunmuştur (86). Dışkıdaki kalprotektin veya laktoferrin testleri, bağırsak inflamasyonu olan

hastaların tespitine yardımcı olabilir, ancak klinik pratiğe rutin olarak dahil edilmez (87).

NOD2/CARD15 genine yönelik klinik genetik testler henüz önerilmez, çünkü mutasyonlar sadece CH'li hastaların küçük bir kısmında bulunur ve Mendel tarzında kalıtım göstermez (88).

### 2.1.5. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Hastalık Aktivitesi

CH'de tedavi öncesi hastalık şiddetini ve tedaviye yanıtı standart şekilde değerlendirebilmek amacıyla CH Aktivite İndeksi (CDAİ) geliştirilmiştir (Tablo1) (89).

**Tablo 1. CH Aktivite İndeksi (CDAİ) Hesaplama Tablosu**

| Parametre                                                            | Katsayı | Açıklama                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Son 7 gündeki sıvı dışkılama sayısı                                  | X2      | Günlük ortalama sıvı dışkı sayısı                                             |
| Son 7 gündeki karın ağrısı (0:hiç, 1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli)      | X5      | Günlük ortalama, hastanın beyanına göre                                       |
| Genel sağlık durumu (0:çok iyi, 1:iyi, 2:orta, 3:kötü, 4:çok kötü)   | X7      | Hastanın günlük genel sağlık durumu değerlendirmesi                           |
| Komplikasyonların sayısı (ateş, fistül, artrit, eritema nodosum vb.) | X20     | Crohn'a eşlik eden komplikasyonların toplam sayısı                            |
| Antidiyareik ilaç kullanımı (0:hayır, 1:evet)                        | X30     | Loperamid vb. ilaç kullanımı                                                  |
| Karın muayenesinde kitle (0:yok, 1:şüpheli, 2:belirgin)              | X10     | Fizik muayenede kitle bulgusu                                                 |
| Hematokrit düzeyi (erkek: 47 - değer, kadın: 42 - değer)             | X6      | Normal değerden sapma ölçülür                                                 |
| Normal kilodan sapma (%)                                             | X1      | $[(\text{Normal kilo} - \text{mevcut kilo}) / \text{Normal kilo}] \times 100$ |

CDAI skoru: <150 remisyon, 150-220 hafif, 220-450 orta, >450 ağır hastalık

Toplam CDAI skoru, bu parametrelerin çarpımları toplanarak hesaplanır (89). CH'de endoskopik aktiviteyi değerlendirmek için en sık kullanılan indekslerden biri Crohn Hastalığı İçin Basitleştirilmiş Endoskopik Skordur (SES-CD), (Tablo 2) (90).

**Tablo 2. Crohn Hastalığı için Basit Endoskopik Skor (SES-CD)**

| Parametre/Skor         | 0      | 1                | 2                  | 3                |
|------------------------|--------|------------------|--------------------|------------------|
| Ülserin boyutu         | -      | <0,5 cm          | 0,5-2 cm           | <2 cm            |
| Ülserli yüzey oranı    | -      | <%10             | %10-30             | >%30             |
| Hastalıklı yüzey oranı | Normal | <%50             | %50-75             | >%75             |
| Striktür durumu        | -      | Tek, geçilebilir | Çoklu, geçilebilir | Geçilemez darlık |

Skorun yorumu: 0–2: Remisyon, 3–6: Hafif aktivite, 7–15: Orta aktivite, >15: Şiddetli hastalık

ÜK’de hastalık aktivitesini değerlendirmek için klinik ve endoskopik kriterler kullanılır; Truelove-Witts sınıflaması, en yaygın kullanılan klinik aktivite skorlarından biridir. Endoskopik aktiviteyi değerlendiren Rachmilewitz indeksi, toplam skorun <4 olması durumunda remisyonu,  $\geq 4$  olması durumunda ise aktif hastalığı işaret eder. Ayrıca, ÜK tedavilerinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla, Modifiye Mayo Skoru (m-Mayo) (Tablo 3) kullanımı önerilmektedir. Bu skor, hekim değerlendirmesini dışarıda bırakarak daha objektif bir değerlendirme sağlar. Endoskopik değerlendirme için de Mayo skoru (Mayo Klinik Endoskopik Aktivite İndeksi) kullanılabilir (Tablo 4) (91,92).

**Tablo 3. Modifiye Mayo Skoru**

| Parametre/Skor        | 0      | 1                      | 2                        | 3                      |
|-----------------------|--------|------------------------|--------------------------|------------------------|
| Dışkılama sıklığı     | Normal | 1-2, artmış            | 3-4, artmış              | $\geq 5$               |
| Rektal kanama         | -      | Nadiren<br>İz şeklinde | Açıkça görülen<br>kan    | Tamamen kanlı<br>dışkı |
| Hekim değerlendirmesi | Normal | Hafif hastalık         | Orta düzeyde<br>hastalık | Şiddetli hastalık      |

Modifiye Mayo Skoru Toplamı: 0-2:Remisyon, 3-5:Hafif aktivite, 6-8:Orta aktivite, 9-12:Şiddetli hastalık

**Tablo 4. Mayo Skoru**

| Skor/parametre | Dışkılama sıklığı | Rektal kanama       | Endoskopik bulgular                    | Hekim değerlendirmesi |
|----------------|-------------------|---------------------|----------------------------------------|-----------------------|
| 0              | Normal            | -                   | Normal                                 | Normal                |
| 1              | 1-2, artmış       | Hafif               | Hafif eritem/damar yapısının bozulması | Hafif                 |
| 2              | 3-4,artmış        | Açıkça görülen kan  | Şiddetli eritem/ülserler               | Orta                  |
| 3              | ≥ 5 ,artmış       | Tamamen kanlı dışkı | Şiddetli ülserler/kanama/stenoz        | Şiddetli              |

Toplam Skor: 0-2: Remisyon, 3-5: Hafif aktivite, 6-8: Orta aktivite, 9-12: Şiddetli hastalık

### 2.1.6. İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Tedavi

Medikal ve komplikasyonları gidermek için cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur. İBH'de medikal tedavinin hedefi hem remisyonu başlatmak hem de sürdürmektir.

Aminosalisilatlar: 5-aminosalisilatlar (5-ASA), hafif-orta derecedeki ÜK'de topikal anti-inflamatuvar etkisi gösterirken, CH tedavisinde sınırlı bir role sahiptir. Sülfasalazin, antibakteriyel etkisi olan sülfapiridin ve anti-inflamatuvar etkisi bulunan 5-ASA bileşenlerinden oluşur; ayrıca folat emilimini azalttığı için hastalara folat desteği verilmesi gereklidir. Supozituar ve lavman şeklindeki formları da mevcuttur. (93,94).

Kortikosteroidler: Kortikosteroidlerin başlıca kullanım alanı, CH ve ÜK'de akut ataklarını tedavi etmektir. Hafif ve orta şiddetteki hastalıklar için oral kortikosteroidler kullanılabilirken, orta ve ağır şiddetteki hastalıklar için parenteral tedavi tercih edilmelidir. Sistemik yan etkileri azaltmak ve kontrollü salıverme ile ileal bölgede salınan enterik kaplı budenosid formülasyonu geliştirilmiştir (95).Glukokortikoidlerin idame tedavisindeki kullanımı gereksizdir ve klinik remisyon sağlanınca doz düşürülerek kesilmelidir (42).

İmmünmodülatörler: Orta ve ağır şiddetteki CH veya ÜK tedavisinde, 5-ASA'ya rağmen semptomlar devam eden hastalarda azatiopürin (AZA) ve 6-merkaptopürin (6-MP) kullanılabilir. Ayrıca glukokortikoidlerden sonra kurtarma

tedavisi olarak ve idame tedavisinde ve CH'de aktif perianal hastalık ve fistül tedavisinde kullanılır. Pürin ribonukleotid sentezini baskılayarak hücre çoğalmasını ve immün yanıtı durdurur (96-98).

Metotreksat (MTX): Dihidrofolat redüktazını inhibe ederek DNA sentezini bozarken, IL-1 üretimini de azaltır. MTX immünmodülatör tedaviyi tolere edemeyen ya da artropati belirtileri gösteren hastalar için kullanılır. Tedaviye yanıt genellikle 3. ayda görülmektedir. İlaç etkisi ortaya çıktıktan sonra, birlikte kullanılan kortikosteroidin dozu düşürülerek kesilir ve MTX ile idame tedavisine geçilir (42,99).

Antibiyotikler: İBH tedavisinde antibiyotikler, septik komplikasyonlar, bakteriyel aşırı çoğalma ve perianal hastalık durumlarında kullanılmalıdır. Sıklıkla kullanılan antibiyotikler metronidazol ve siprofloksasindir. Metronidazol, siprofloksasin veya her ikisinin birlikte kullanımı, perianal fissür ve fistül gibi durumlarda tercih edilir. Ayrıca metronidazol, kolonik CH'de ilave tedavi olarak da uygulanabilir (100).

Biyolojik ajanlar: İnfliksimab, TNF- $\alpha$ 'ya yönelik olarak geliştirilmiş kimerik bir IgG1 antikorudur. Orta-aktif CH ve orta-ağır şiddetteki ÜK'li hastaların tedavisinde başarılı sonuçlar vermektedir. Steroid ve diğer tedavilere dirençli CH'nın %65'i infliksimaba yanıt verirken, üçte biri tam remisyon sağlamıştır, ÜK tedavisinde de etkinliği benzer şekilde doğrulanmıştır (42,101). Adalimumab, TNF- $\alpha$ 'ya karşı tasarlanmış rekombinan bir IgG1 antikorudur, tamamen insan peptidi içerir ve subkutan yolla uygulanır (42). Sertolizumab pegol, anti-TNF Fab fragmentinin pegile edilmiş formudur ve ayda bir subkutan olarak uygulanır. ADA ve Sertolizumab pegol, konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen orta-ağır şiddetteki CH'lığının tedavisinde etkili olarak kabul edilmiştir (42).

Antiadezyon Molekülleri: Alfa-4 integrine karşı geliştirilmiş insan monoklonal antikorları, lökosit adezyonunu inhibe ederek lökositlerin inflame dokuya migrasyonunu engellemeyi amaçlar. Natalizumab ve vedolizumab, alfa-4 integrine karşı geliştirilmiş bu gruptaki monoklonal antikorlar arasında yer alır. Natalizumab, konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen orta-ağır şiddetteki CH'nın tedavisinde tercih edilebilir. Vedolizumab Humanize bir anti-alfa-4-beta-7 integrin monoklonal antikoru olup;orta -şiddetli, fistül olmayan CH'de tedavi olarak uygulanabilir

(102).Anti-IL-12/23 antikoru olan Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ün biyolojik etkinliğini bloke eden, IgG monoklonal antikordur. Ustekinumab, konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen orta-şiddetli aktif CH'de kullanılmak üzere onay almıştır (103).

CH'de cerrahi tedavi, hastalığı iyileştirmez; komplikasyonları gidermek için obstrüksiyon, abse, fistül ve perforasyon gibi durumlarda uygulanır. Ayrıca, tıbbi tedaviye yanıt vermeyen ve sürekli kortikosteroid kullanmak zorunda kalan hastalarda semptomları kontrol etmek amacıyla da cerrahi müdahale tercih edilir. ÜK'de cerrahi tedavi, toksik megakolon ve perforasyon gibi acil durumlarda uygulanırken, elektif olarak tıbbi tedaviye yanıt vermeyen veya yüksek doz kortikosteroid gerektiren hastalarda tercih edilir (104,105).

## **2.2. Hava Yolları**

Solunum yolları, üst ve alt hava yolu olmak üzere iki ana kısımdan oluşur. Burun delikleri ile krikoid kıkırdak arasındaki bölüm (burun, farinks ve larinks) üst solunum yollarını oluştururken, alt solunum yolları trakea, bronş ve akciğerlerden oluşur. Burun deliklerinden dış ortama açılan burun boşluğu, arkada koana aracılığıyla nazofarinkse bağlanır. Farinks; burun boşluğu, ağız boşluğu ve larinks boşluğu ile bağlantılı olup, bu bağlantılar doğrultusunda nazofarinks, orofarinks ve laringofarinks bölümlerine ayrılır. Larinksten sonraki solunum yolları, trakea ile başlar ve bifurkasyo trakea adı verilen bölünmeyle sağ ve sol ana bronşlara ayrılır. Ana bronşlardan sonra, solunum yolları sırasıyla lobar bronşlar (bronchus lobaris), segmental bronşlar (bronchus segmentalis), terminal bronşiyoller (bronchiolus terminalis), respiratuar bronşiyoller (bronchiolus respiratorius), ductus alveolaris, saccus alveolaris ve alveol (alveolus pulmonis) olarak dallanır.

Solunum yollarında, alveoller dışında gaz alışverişi yapılmaz. Alveollere kadar olan solunum yollarının görevi, akciğerlerdeki gaz değişimini sağlamak, havayı temizlemek, nemlendirip ısıtarak uygun hale getirmektir (106, 107).

Hava yolları, trakeayı geçtikten sonra 23 ayrı dallanma yapar ve daha küçük hava yollarına ayrılır. İlk 15 hava yolu yalnızca hava iletimi işlevi görür ve gaz alışverişi yapmadığı için, bu bölge insanlarda anatomik ölü boşluk denilen 100-150 ml hacminde bir alanı oluşturur ve devamında alveollerin tomurcuklandığı solunum

bronşiyolları bulunur ve bunlar, alveol keselerine ulaşana kadar devam eden dallanma süreciyle toplam yüzey alanı 70-80 m<sup>2</sup> olan alveol yapıları oluşturur; bu hava yolları, gaz değişimi işlevi görerek asiner hava yollarını meydana getirir (108).

### **2.2.1. Küçük Hava Yolları**

Terminal bronşiyoller, hava iletiminin yanı sıra gaz değişimini kolaylaştıran solunum bronşiyollerine dönüşen, çapı <2 mm'den hava yollarıdır. Küçük iletken hava yolları ince bir duvara sahip olup, kıkırdak yapı içermezler (109).

8. nesilden itibaren gelişen bu yapılar, iletken hava yollarının bir kısmını ve bütün asiner hava yollarını kapsar. Büyük hava yollarına kıyasla, bu yapılar önemli yapısal ve fizyolojik farklılıklar gösterir. Bu yapılar büyük hava yollarındaki kıkırdak desteğinden ve mukoza bezlerinden yoksundur ve akciğerin kollabe olmasını önleyen yüzey gerilimini azaltan sürfaktan ile kaplanmıştır. Hava yolları ilerledikçe çapı ve uzunluğu azalır; kesit alanında ise hızla artış olur. Bunun sonucunda akciğerlerdeki gaz geçiş hızı, hava yolunun dallanma sayısı arttıkça düşer ve bu durum da proksimal hava yollarında akış hızının yüksek olmasına yol açar. Küçük hava yollarındaki hava akımı direnci, sağlık insanda düşük seviyelerde olup, toplam hava yolu direncinin %10 ile %25'ini kapsar. Hastalık durumunda, küçük hava yollarındaki direnç önemli ölçüde artar. Küçük hava yolları patolojiye daha duyarlıdır (109).

Solunum yolu ile vücuda giren küçük partikül ve patojenler küçük hava yollarının tıkanmasına neden olabilir. Küçük hava yolu patolojileri; hava yollarının mukus birikimi ile lümeninin tıkanması, enflamatuar hücrelerin duvarda birikmesi ile

lümen çapının daralması, düz kas hipertrofisi veya hava yolu duvarının kalınlaşması gibi çeşitli mekanizmalarla gelişebilir (108).

### 2.2.2. Küçük Hava Yolları Değerlendirme Yöntemleri

KHYH'leri histopatolojik olarak değerlendirilebilir ancak her hastaya girişimsel bir işlem yapılması uygun olmadığından daha kolay uygulanabilir non-invaziv yöntemlerle değerlendirilmesi mümkündür.

#### 2.2.2.1. Spirometri

Spirometri, solunum fonksiyonlarını değerlendirmek için yaygın olarak başvurulan bir yöntemdir. şiddetli tam ekshalasyon sırasında, belirli zaman dilimlerinde solunan hava hacmi    l r, ardından maksimum inhalasyon gerçekleşir (111). En önemli değişkenler arasında, zorlu vital kapasite (FVC) olarak bilinen; derin ve maksimal bir inspirasyondan sonra zorlu ve hızlı bir ekspirasyonla akciğerden dışarı verilen hava hacmi, bir saniyede zorlanmış ekspiratuar hacim (FEV1) olarak bilinen zorlu ve hızlı ekspirasyonun birinci saniyesinde dışarı verilen hava hacmi ve bu iki değerin oranı (FEV1/FVC) yer alır (112).

FVC'nin %25-75'lik bölümünde    len zorlanmış ekspiratuar akış (FEF25–75%, MMEF; orta maksimal ekspiratuar akım), küçük hava yolları tıkanıklığının bir göstergesi olarak yaygın kullanılan spirometrik değerdir. MMEF, FVC'nin %25 ve %75'ine karşılık gelen noktaların belirlenip bu noktaları birleştiren çizginin eğimiyle hesaplanır ve normalin alt sınırının tahmin edilen değeri %65 olarak kabul edilir (110). MMEF, FVC'ye bağlı olduğundan, FVC'deki değişiklikler akış-hacim eğrisinin ilgili kısmını etkileyebilir (108). Bunların dışında kullanılan başka bir parametre de 3 saniyelik zorunlu ekspiratuar hacim (FEV3) / FVC, FEV3/FEV6 ve FVC'nin yavaş vital kapasiteye (SVC) oranıdır (108, 113, 114).

FEV3/FEV6, FEV3/FVC ve FEV3/FVC gibi oranlar, yaşla pek değişmeyen ve küçük hava yollarına ait obstrüksiyonları gösteren, henüz FEV1'de belirgin bir azalma olmayan erken dönemdeki hava yolu tıkanıklığını tespit edebilme yeteneği taşıyan parametreler olarak tanımlanmıştır. FEV3/FEV6 oranının normal alt sınırının yeniden belirlenmesi, hava yolu tıkanıklığının daha doğru bir şekilde saptanmasını sağlamakta ve özellikle sigara içen bireylerde küçük hava yolu hastalıklarının daha net bir şekilde

tanımlanmasına veya sigara içen bireylerin izlenmesinde kritik bir parametre olduğunu ortaya koymaktadır (115, 116).

#### **2.2.2.2. Pletismografi**

Pletismografi, Boyle'un gaz yasasına dayanır; sabit sıcaklıkta kapalı bir ortamda, bir gazın basıncı ile hacminin çarpımı sabit kalır ve bu iki değişken ters orantılıdır. Bu test alveol basıncındaki değişimleri pletismograf basıncındaki değişimlerle oranını hesaplayarak akciğer volümünü belirler, noninvaziv bir testtir (117).

Test sırasında, hasta ağızlık vasıtasıyla dış ortamdan hava alarak hava geçirmez kabinin içinde solunum gerçekleştirir. Sessiz bir ekspirasyonun ardından, deklanşör ekspiratuar yolu kapatılarak hastaya hızlı ve derin nefes alması yönünde talimat verilir. İnspirasyon eforu sırasında, obtüratör kapalı olduğunda göğüs hacmi artar ve intratorasik basınç düşer. Aynı anda, göğüs hacminin artmasıyla birlikte hava hacmi azalırken, bu durum hava geçirmez kabin içindeki basıncın yükselmesine yol açar. Odadaki hacim değişikliği, intratorasik hacimdeki değişimle eşit büyüklükte ancak ters yöndedir. İnspirasyon çabasından önce ve sonra, odadaki basıncı ölçerek ve Boyle Yasası'nı kullanarak hesaplamalar yapılır (110).

Rezidüel hacim (RV), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve toplam akciğer kapasitesi (TLC) dahil olmak üzere hesap yapılabilir (118). Kapağın açılmasının ardından, hava akımı ve ağız basıncına karşılık gelen alveolar basınç kullanılarak hava yolu direnci belirlenir (110). Pletismografik değerlendirme, akciğer volümlerini analiz ederek gaz hapsi, hava yolu direnci ve akciğer hiperinflasyonunu hassas bir şekilde ölçer. Hava yolu direnci, obstrüktif akciğer hastalıklarında artar ve bronkodilatasyonun belirlenmesinde spirometriye göre daha hassas bir yöntem sunarken, küçük hava yollarının heterojen yapısı nedeniyle distal hava yolu hastalıklarının teşhis ve izlenmesinde sınırlı kalır (108).

#### **2.2.2.3. Nitrojen Yıkama Yöntemi (Açık Devre Nitrojen Washout Yöntemi)**

Nitrojen yıkama testi, atmosferdeki %78 oranında bulunan nitrojenden faydalanır. Hasta, inspirasyon sırasında %100 oksijenle donatılmış bir valf aracılığıyla nefes alırken, ekspirasyonda bir toplama spirometresi kullanılır. Spirometre, her

nefeste hava hacmini ve nitrojen fraksiyonunu ölçer. Nitrojen fraksiyonu, art arda üç nefeste %1,5'in altına düştüğünde test tamamlanır. Akciğerlerdeki başlangıçtaki nitrojen miktarı, solunan toplam nitrojenle eşit olmalı, bu sayede FRC hesaplanabilir (117). Bu test çoğu zaman tercih edilmemektedir.

#### **2.2.2.4. Helyum Dilüsyon Yöntemi**

Bu testte, hasta gelgit solunumunun sonlanmasından sonra akciğerlerde kalan hava hacmini FRC'ye eşitleyecek şekilde, bilinen bir helyum fraksiyonu (FHe1) içeren belirli bir hacimdeki havayı (V1) solur. Spirometre, akciğerlerdeki (FHe2) denge sağlandıktan sonra helyum fraksiyonunu ölçer (117).

Astım hastalarında, obstrüksiyonun santral ve periferik hava yolları arasında farklılık gösterdiği ve hastalar arasında değişkenlik arz ettiği uzun zamandır bilinmektedir; ancak bu testin klinik önemi henüz doğrulanmamıştır ve benzer patolojik karşılaştırmalı çalışmalarla bir korelasyon bulunamamıştır. Daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (110).

#### **2.2.2.5. Ekspirasyon Havasında Nitrik Oksid Ölçümü**

Günümüzde, astımın tanı ve izlem sürecindeki ekshale nitrik oksid ölçümü kullanılabilmektedir. Steroid kullanmayan astım hastalarında, FeNO seviyelerinin sağlıklı bireylerle kıyaslandığında daha yüksek olduğu, çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur (119-121). FeNO ölçümü yapılırken ölçüm yapılacak kişiye önce bir ağızlık aracılığıyla NO içermeyen hava inhalasyonu yaptırılması tavsiye edilir. Ardından, nefes tutulmadan hemen, sabit bir akım hızı (50 ml/sn) ve basınca karşı (>5 cm-H<sub>2</sub>O) ölçüm cihazına tam ekshalasyon yapılmalıdır (122).

KOAH'lı hastalarda, sigara içmeyen sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek seviyelerde bulunduğu gösterilmiştir. Bu durum, KOAH'ta distal hava yolu iltihabının bir biyobelirteci olabileceğini düşündürmektedir (110).

#### **2.2.2.6. Görüntüleme Teknikleri**

Son yıllarda, küçük hava yollarının görüntülenmesi ile ilgili çalışmalar giderek artmıştır. Normalde çapı 2 mm'den küçük olan bronşiyoller, ince duvarları nedeniyle yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile doğrudan görüntülenemez;

ancak HRCT küçük hava yollarının dolaylı bir şekilde değerlendirilmesine imkan verir. Bu bağlamda, inspiratuar BT’de mozaik akciğer atenüasyonu ve ekspiratuar BT’de hava hapsi alanları, astım ve KOAH’ta KHYH’nin göstergesi gibi incelenmiş olup, ayrıca BT’de, küçük iletken hava yollarında meydana gelen geri dönüşümlü veya kalıcı patolojik değişiklikleri yansıtan sentrilobüler nodüller ve/veya dallanma çizgilerinin varlığı, KHYH’nin saptanmasına yardımcı olabilir (123).

KHYH’nin takibinde BT taramalarının kullanımına ilişkin çeşitli kısıtlamalar mevcuttur. Öncelikle bu yöntem, özellikle genç kadınlarda yüksek düzey radyasyona maruz kalma sonucunda malignite riskinde olası bir artışa sebep olabilir. Son olarak, akciğer atenüasyonundaki azalmanın yalnızca ventilasyondaki düşüşten değil, aynı zamanda akciğer perfüzyonundaki azalmadan da kaynaklanabileceği için hava yolu ile damar anormalliklerinin ayırt edilmesi zorlaşmaktadır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), radyasyona maruz kalmama avantajı sunarken, düşük kontrast çözünürlüğü nedeniyle bazı kullanım sınırlamaları vardır (110).

#### **2.2.2.7. İmpuls Osilometri (İOS)**

İOS, 1956’da Dubois tarafından tanımlanmış olup, 1976’da Michaelson tarafından detaylandırılan darbe osilometrisi gibi yöntemlerle geliştirilmiştir (124, 125). İOS, solunum mekaniğini değerlendirmek amacıyla ses dalgalarını kullanan, girişimsel olmayan basit bir tekniktir (14). İOS ile normal spirometri ortamında bile küçük hava yolu fonksiyonundaki ince değişiklikleri tespit edebilmesi ve böylece hava yolu hastalıklarının erken teşhisi ve izlenmesi için değerli bilgiler sağlamaktadır (14).

Hava yolu rezistansı (R) ve reaktansı (X) ölçülerek akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesine imkan tanır. İmpuls osilometri ile akciğer değerlendirilirken rezistans (R), hava yolu reaktansı (X), rezonans frekansı (Fres), reaktans alanı (AX) ve koherans (CO) parametreleri ölçülmektedir (126).

İmpuls osilometri, 5-35 Hertz (Hz) arasındaki ses dalgalarını kullanarak, kişinin normal solunumu sırasında solunum mekaniğini analiz eder. İOS ile iletilen ses dalgaları 5-30 Hz frekans aralığında olurken, 30 Hz’in üzerindeki frekanslar hastada rahatsızlık oluşturabilir ve 5 Hz’in altındaki ölçümler solunum dinamiklerinden

etkilenebilir (14). Her bir ses impulsu, 30-40 ms süren sabit kare dalga frekansında iletilir. Yüksek frekanslı (20 Hz) ses dalgaları kısa mesafelerde ilerleyerek büyük hava yollarına ulaşır ve ağıza geri döner; bu nedenle, 20 Hz’de ölçülen direnç ( $R_{20}$ ), büyük hava yollarının direncini yansıtır. Düşük frekanslı (5 Hz) ses dalgaları daha uzun mesafeler kat ederek çapı 2 mm’den küçük olan küçük hava yollarına ulaşır; bu nedenle, 5 Hz’de ölçülen direnç, toplam hava yolu direncini yansıtır. Böylece  $R_{20}$ ’nin  $R_5$ ’ten çıkarılması ( $R_5-R_{20}$ ) küçük hava yollarının direncinin hesaplanmasını sağlar (127, 128).

İmpuls osilometri ile değerlendirilen diğer parametreler arasında Fres ve AX bulunmaktadır. Fres, akciğerlerin elastik özellikleri ile hava akımına karşı gösterdiği direnç arasındaki dengenin sağlandığı frekanstır. Yetişkinlerde normal aralığı 7-12 Hz’dir (14). Fres değerinin altında solunum sisteminin elastik özellikleri, üzerinde ise atalet kuvvetleri baskın hale gelir (129). Çocuklarda daha yüksek olan ve yaş azaldıkça artan Fres, obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıklarında normalin üzerine çıkar; bu durum, düşük frekanslarda reaktansın daha negatif olmasıyla ilişkilidir (14). AX, en düşük frekanstan Fres’e kadar uzanan reaktans eğrisinin altındaki bölgeyi ifade eder ve grafikte, sıfırın altındaki X eksenine ile reaktans eğrisi arasındaki alan olarak görülür. Akciğerin elastik özelliklerini yansıtır. Reaktans ve Fres’te olduğu gibi, akciğer çevresini etkileyen hastalıklar AX değerinin yükselmesine neden olur (14).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, 15 Aralık 2024 – 15 Şubat 2025 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Ana Bilim Dalı polikliniğindeki İBH hasta grubu ile Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Solunum Fonksiyon Laboratuvarı'nda kesitsel bir çalışma olarak yürütülmüştür.

#### 3.1. Olgular

Olgular, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne 18-65 yaş arasında, CH/ÜK tanısı ile takipli, bilinen hava yolu hastalık öyküsü olmayan ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formuna (Ek-1) onam veren hastalar arasından seçildi. Bilinen hava yolu hastalığı olan ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formuna onam vermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubu, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne değişik nedenlerle başvurmuş olan akciğer ve akciğer dışı bir hastalık saptanmayan, çalışmaya dahil etme ve dışlanma ölçütlerine göre değerlendirilerek, araştırmaya katılım için gönüllü onam formuna (Ek-2) yazılı olarak onam veren 32 hasta alındı. Bilinen kronik akciğer hastalığı/ek kronik hastalığı,atopi öyküsü, CH/ÜK tanısı olan ve bilgilendirilmiş gönüllü olur formuna onam vermeyen hastalar kontrol grubuna dahil edilmedi.

Hastaların yaş, cinsiyet, VKİ, mesleki maruziyet, sigara, biomass, allerji, tüberküloz, COVID-19 semptom ve komorbidite parametreleri ve İBH hasta grubunun tanımlayıcı özellikleri (hastalık grubu, süresi, alınan tedavi, laboratuvar ve endoskopik ve klinik aktivite skorları) hasta izlem formuna kaydedildi. Klinik aktivite değerlendirmesi, CH'de CDAİ, ÜK'de ise m-MAYO skoru ile yapılırken; endoskopik aktivite değerlendirmesi CH için SES-CD, ÜK için MAYO skoru kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmamıza 128 İBH ve 32 kontrol grubu hastası dahil edilmişti, 2 İBH hastasında alerjik astım öyküsü olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubunun 4 bireyinde KHYH saptanması üzerine bu kişiler çalışma dışı bırakıldı ve sonuçlar 28 sağlıklı kontrol bireyin verileri üzerinden değerlendirildi. İBH ve kontrol hasta grubuna spirometri ve İOS ile solunum fonksiyonu ölçümleri yapıp hasta formuna kayıtları yapıldı.

### **3.2. Çalışmada Kullanılan Gereçler**

#### **3.2.1. İmpuls Osilometri**

Hava yolu direnci ölçümleri, Almanya'nın Würzburg şehrinde üretilen Jaeger marka Masterscreen İOS cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Solunum sırasında yapılan zorlu manevraların hava yolu direnci ölçümlerini etkileyebileceği dikkate alınarak, İOS değerlendirmesi spirometriden önce tamamlandı.

Test öncesinde cihaz, EU modül standartlarına göre kalibrasyon işleminden geçirildi ve ölçümlerde kullanılacak uygun prediktif değerler ayarlandı (130). Testler, standart kılavuzlara göre bir göğüs hastalıkları hekimi tarafından gerçekleştirildi. Test öncesinde, katılımcıların burunları burun mandalıyla kapatıldı ve başları nötral ya da hafif ekstansiyonda olacak şekilde dik oturmaları sağlandı. Hastalara ölçüm süresince ağızlık aracılığıyla sakın bir şekilde nefes alıp vermeleri ve yanaklarını elleriyle hafifçe desteklemeleri istendi. Amerikan Toraks Derneği ve Avrupa Solunum Derneği (ATS/ERS) standartlarına uygun olarak, her biri 20 saniye süren ve artefakt içermeyen üç ayrı ölçüm alındı (130). Katılımcılara ilişkin R5, R20, R5-20 %, X5, X20, Fres ve AX ölçüm sonuçları ayrı ayrı kaydedildi.

#### **3.2.2. Spirometri**

Spirometrik ölçümler, Vyntus ONE (Almanya) model spirometre cihazı ile gerçekleştirildi. Ölçümler, İOS testinin ardından ATS/ERS 2019 kriterlerine uygun bir şekilde yapıldı (131).

Cihazın volüm kalibrasyonları, testlerden önce uygun ekipmanlarla her gün yapıldı. Testler, bir göğüs hastalıkları doktoru/ spirometri laboratuvar teknisyeni tarafından uygulandı. Hastaların başları nötr veya hafif ekstansiyonda, dik oturur pozisyonda konumlandırılarak test öncesi burun mandalı ile burunları kapatıldı ve test süresince ağızlık yardımıyla cihazdan soluk almaları istendi. Önce derin bir inspirasyon yapıldı ve ardından total akciğer kapasitesine kadar güçlü bir ekspirasyon

manevrası gerçekleştirildi. Kabul edilebilir bir testin sağlanabilmesi için; kesintisiz ve sabit bir solunum eforu ile yapılan manevra, testin başında ekstrapolasyon volümünün FVC'nin %5'inden veya 150 ml'den az olması, ekspirasyonun ilk saniyesinde öksürük bulunmaması, ekspirasyon süresinin en az 6 saniye sürmesi ve ekspirasyonun sonunda kısa bir plato gözlemlenmesi gerekmektedir (131). Hastaların uygun prediktif değerleri, yaş, vücut kitle indeksi, cinsiyet ve ırk gibi faktörler dikkate alınarak cihaz tarafından otomatik bir şekilde hesaplandı. FEV1 (ml, %), FVC (ml, %), FEV1/FVC oranı, FEF25-75(ml, %), FEV3, FEV6 parametreleri kaydedildi.

### 3.3. İstatistiksel Yöntem

Çalışmaya ait veriler, IBM SPSS Statistics (versiyon 25) yazılımı aracılığıyla incelenmiştir. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile, sürekli değişkenler ise normal dağılım gösterenler için ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için ise medyan (25.-75. persentil) aralığıyla sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalarda, kategorik değişkenler için Ki-kare testi veya uygun durumlarda Fisher'in Kesin Testi uygulanmıştır. İki grup arasındaki karşılaştırmalar, normal dağılım gösteren değişkenler için Bağımsız Örneklem t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Üç veya daha fazla grubun karşılaştırılması için, normal dağılıma uygun değişkenler üzerinde Tek Yönlü ANOVA, normal dağılım göstermeyen değişkenler üzerinde ise Kruskal-Wallis testi uygulanmış ve anlamlı fark saptanan durumlarda post-hoc analizler gerçekleştirilmiştir. Sürekli veriler arasındaki ilişkiler, Spearman korelasyon analizi kullanılarak incelenmiştir.

Korelasyon analizlerinde, korelasyon katsayısı (r) şu şekilde değerlendirilmiştir: 0-0,199 aralığı çok zayıf ilişki, 0,2-0,399 aralığı zayıf ilişki, 0,4-0,599 aralığı orta ilişki, 0,6-0,799 aralığı güçlü ilişki ve 0,8-1 aralığı çok güçlü ilişki olarak kabul edilmiştir. Çalışmada yapılan analizlerde,  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya 82 CH, 44 ÜK hastası ve 28 sağlıklı kontrol birey dahil edilmiştir. Ortalama yaş CH grubunda  $35,2 \pm 10,2$  yıl, ÜK grubunda  $39,2 \pm 10,2$  yıl ve kontrol grubunda  $32,1 \pm 10,3$  yıl olarak bulunmuştur. Cinsiyet dağılımı gruplar arasında benzer olup, CH grubunda %51,2'si erkek, %48,8'i kadın; ÜK grubunda %52,3'ü erkek, %47,7'si kadın; kontrol grubunda ise eşit olarak %50 erkek ve %50 kadın şeklindedir.

VKİ ortalamaları CH grubunda  $24,3 \pm 4,3$  kg/m<sup>2</sup>, ÜK grubunda  $26,07 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup> ve kontrol grubunda  $23,8 \pm 3,9$  kg/m<sup>2</sup> olarak saptanmıştır. Sigara öyküsü incelendiğinde, CH grubunda bireylerin %45,1'i hiç sigara içmemiş, %20,7'si bırakmış, %34,1'i aktif içici olarak bildirilmiştir. ÜK grubunda bu oranlar sırasıyla %52,3, %27,3 ve %20,9 iken, kontrol grubunda sırasıyla %78,6, %7,1, %14,3 olarak saptanmıştır.

Pasif sigara maruziyeti CH grubunda %25,6, ÜK grubunda %25 ve kontrol grubunda %14,3 oranında bildirilmiştir. Biomass ve mesleki maruziyet oranları ise tüm gruplarda düşüktür. Ailede hava yolu hastalığı öyküsü CH grubunda %9,8, ÜK grubunda %6,8 iken, kontrol grubunda bu öykü bulunmamaktadır. Benzer şekilde atopi ve tüberküloz öyküsü yalnızca hasta gruplarında görülmüştür.

COVID-19 öyküsü CH grubunun %52,4'ünde, ÜK grubunun ise %56,8'inde mevcuttur; kontrol grubunda COVID-19 geçirmiş birey bulunmamaktadır. Solunumsal semptomlar yalnızca CH grubunda görülmüş; öksürük %2,4, balgam %3,7, dispne %8,9 ve göğüs ağrısı %1,2 oranında raporlanmıştır. ÜK ve kontrol gruplarında ise hiçbir solunumsal semptom bildirilmemiştir. Hasta ve kontrol gruplarına ait sosyodemografik özellikler Tablo 5'te sunulmuştur.

**Tablo 5. Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Verileri**

| Parametre                  | CH<br>n=82  | ÜK<br>n=44   | Kontrol<br>n=28 |
|----------------------------|-------------|--------------|-----------------|
| Yaş                        | 35,2(±10,2) | 39,2 (±10,2) | 32,1 (±10,3)    |
| Cinsiyet                   |             |              |                 |
| - Erkek                    | 42(51,2)    | 23(52,3)     | 14 (%50)        |
| - Kadın                    | 40 (48,8)   | 21 (47,7)    | 14 (%50)        |
| VKİ                        | 24,3 (±4,3) | 26,07(4,9)   | 23,8(3,9)       |
| Sigara öyküsü              |             |              |                 |
| - Hiç içmemiş              | 37 (45,1)   | 23 (52,3)    | 22 (78,6)       |
| - Bırakmış                 | 17 (20,7)   | 12 (27,3)    | 2 (7,1)         |
| - Aktif içici              | 28 (34,1)   | 9 (20,9)     | 4 (14,3)        |
| Pasif maruziyet            | 21 (25,6)   | 11 (25)      | 4 (14,3)        |
| Biomass maruziyeti         | 5 (6,1)     | 2 (4,5)      | 1 (3,6)         |
| Mesleki maruziyet          | 2 (2,4)     | 1(2,3)       | 0(0,0)          |
| Ailede hava yolu hastalığı | 8 (9,8)     | 3 (6,8)      | 0 (0,0)         |
| Atopi öyküsü               | 3 (3,7)     | 2 (4,5)      | 0 (0,0)         |
| Tüberküloz öyküsü          | 2 (2,4)     | 0 (0,0)      | 0 (0,0)         |
| COVID öyküsü               | 43 (52,4)   | 44 (56,8)    | 0 (0,0)         |
| Semptom varlığı            |             |              |                 |
| - Öksürük                  | 2 (2,4)     | 0 (0,0)      | 0 (0,0)         |
| - Balgam                   | 3 (3,7)     | 0 (0,0)      | 0 (0,0)         |
| - Dispne                   | 8 (8,9)     | 0 (0,0)      | 0 (0,0)         |
| - Göğüs ağrısı             | 1 (1,2)     | 0 (0,0)      | 0 (0,0)         |

CH: Crohn hastalığı, ÜK: Ülseratif Kolit, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, COVID: Koronavirüs hastalığı

Çalışmaya dahil edilen 126 hastanın %65,07'si CH, %34,9'u ÜK tanısı almıştı. Ortalama tanı süresi  $8,6 \pm 6,6$  yıl olarak belirlendi.

Tutulum lokalizasyonu CH'lıları olanlarda; normal mukoza %31,7, ileal tutulum %19, kolonik tutulum %4,7 ve ileum+kolon tutulumu %9,5 oranındaydı. ÜK

hastalarında ise; normal mukoza %11,1, distal kolit %7,9, sol taraflı kolit %6,3 ve pankolit %9,5 oranındaydı.

Hastaların %38'i aktif dönemde, %61,9'u remisyon dönemindeydi. Klinik olarak aktif hastaların oranı %9,5, endoskopik olarak aktif hastaların oranı %29,3'tü. Hastaların klinik remisyon oranı %34,1, endoskopik remisyon oranı ise %26,9 olarak kaydedildi. Aktivite skorlamasında Crohn hastaları için CDAI medyan değeri 92,5 (65–148), ÜK için m-MAYO skoru 1 (0–3) aralığındaydı. Tedavi olarak en sık kullanılan ajanlar; biyolojik ajanlar (%75,3), immünmodülatörler (%57,1) ve aminosalisilatlar (%47,6) idi. Kortikosteroid kullanan hasta oranı %8,7, antibiyotik kullanan hasta oranı ise %1,5'tü. Hastalığa dair veriler Tablo 6'da sunulmuştur.

**Tablo 6. İBH'ye İlişkin Veriler**

|                              |            |
|------------------------------|------------|
| <b>İBH</b>                   | n:126      |
| - CH                         | 82 (65,07) |
| - ÜK                         | 44 (34,92) |
| <b>Tanı süresi (yıl)</b>     | 8,6 (±6,6) |
| <b>Tutulum lokalizasyonu</b> |            |
| <b>CH</b>                    |            |
| -Normal Mukoza               | 40 (31,7)  |
| -İleum                       | 24 (19,0)  |
| -Kolon                       | 6 (4,7)    |
| -İleum+Kolon                 | 12 (9,5)   |
| <b>ÜK</b>                    |            |
| -Normal Mukoza               | 14 (11,1)  |
| -Distal kolit                | 10 (7,9)   |
| -Sol taraflı kolit           | 8 (6,3)    |
| -Pankolit                    | 12 (9,5)   |
| <b>Hastalık aktivitesi</b>   |            |
| - Aktif                      | 48 (38,0)  |
| - Remisyon                   | 78 (61,9)  |
| <b>Hastalık aktivitesi</b>   |            |
| - Klinik aktif               | 12(9,5)    |
| - Endoskopik aktif           | 37 (29,3)  |
| - Klinik remisyon            | 43 (34,1)  |
| - Endoskopik remisyon        | 34 (26,9)  |

|                       |               |
|-----------------------|---------------|
| <b>Aktivite skoru</b> |               |
| - CDAİ                | 92,5 (65-148) |
| - M-MAYO              | 1 (0-3)       |

**Tedavi**

|                    |           |
|--------------------|-----------|
| -Biyolojik ajan    | 95 (75,3) |
| -İmmunmodülatör    | 72 (57,1) |
| -Kortikosteroid    | 11 (8,7)  |
| -Aminosalisilatlar | 60 (47,6) |
| -Antibiyotikler    | 2 (1,5)   |

CDAİ: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi, M-MAYO: Modifiye MAYO skoru

#### 4.2. Spirometrik KHYH Olan ile Olmayan Hasta Gruplarının Değerlendirilmesi

Spirometrik olarak MMEF 25-75  $\leq$  %65 olan hastaya KHYH kabul edilerek değerlendirme yapıldı. KHYH olan hastalar ile olmayanlar karşılaştırıldığında, yaş ortalaması KHYH olan grupta anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ( $42,3 \pm 9,8$ ,  $34,3 \pm 10,1$ ,  $p < 0,001$ ). Sigara öyküsü paket×yıl cinsinden değerlendirildiğinde, KHYH olan hastalarda daha yüksekti (4 [0–11,5], 0 [0–5],  $p = 0,01$ ). Dispne varlığı, KHYH olan hastalarda anlamlı düzeyde daha sık gözlemlendi (%14,3, %3,2,  $p = 0,037$ ). KHYH olan hastalarda, olmayanlara kıyasla ESR anlamlı derecede yüksek bulundu (medyan 17,5 mm/saat (8–28) ,10 mm/saat (4–19),  $p = 0,030$ ).

Hastalık türü açısından değerlendirildiğinde CH olan bireylerde KHYH gelişme oranı, ÜK hastalarına göre anlamlı derecede yüksekti (%82,1, %17,9,  $p = 0,032$ ). Ayrıca, kontrol grubunda KHYH saptanmaması da hasta grubuyla anlamlı fark oluşturmaktaydı ( $p = 0,006$ ).

CH’de klinik aktif ve endoskopik aktif hasta grubunda kontrol grubuna göre KHYH gelişme oranı anlamlı derecede daha yüksekti ( $p < 0,001$ ). Klinik ve endoskopik aktif CH ‘de KHYH gelişme riskinde anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). İlgili veriler Tablo 7’de sunulmuştur.

**Tablo 7. KHYH Olan ve Olmayan Hasta Gruplarının Karşılaştırılması**

|                    | KHYH<br>Olmayan Hastalar<br>n=126 | KHYH<br>Olan Hastalar<br>n=28 | p     |
|--------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------|
| <b>Hasta grubu</b> |                                   |                               | 0,006 |
| - Kontrol          | 28 (100)                          | 0 (0,0)                       |       |
| - Hasta            | 98 (77,8)                         | 28 (100)                      |       |

|                                   |              |             |        |
|-----------------------------------|--------------|-------------|--------|
| <b>Yaş</b>                        | 34,3 (±10,1) | 42,3 (±9,8) | <0,001 |
| <b>Cinsiyet</b>                   |              |             | 0,494  |
| - Erkek                           | 63(50)       | 16(57,1)    |        |
| - Kadın                           | 63(50)       | 12(42,9)    |        |
| <b>VKİ (kg/m²)</b>                | 24,3(21-27)  | 24 (21-27)  | 0,787  |
| <b>Mesleki maruziyet</b>          | 2 (1,6)      | 1 (3,6)     | 0,455  |
| <b>Sigara öyküsü</b>              |              | 10 (35,7)   | 0,109  |
| - Hiç içmemiş                     | 72 (57,1)    | 7 (25)      |        |
| - Bırakmış                        | 24 (19)      | 11 (39,3)   |        |
| - Aktif içici                     | 30 (23,8)    |             |        |
| <b>Sigara (paket x yıl)</b>       | 0 (0-5)      | 4 (0-11,5)  | 0,001  |
| <b>Pasif sigara maruziyeti</b>    | 28 (22,2)    | 8 (28,6)    | 0,473  |
| <b>Biomass maruziyeti</b>         | 6 (4,8)      | 2 (7,1)     | 0,638  |
| <b>Ailede HYH</b>                 | 9 (7,1)      | 2 (7,1)     | 1,000  |
| <b>Atopi öyküsü</b>               | 4 (3,2)      | 1 (3,6)     | 1,000  |
| <b>Tüberküloz öyküsü</b>          | 2 (1,6)      | 0 (0,0)     | 1,000  |
| <b>Covid öyküsü</b>               | 52 (41,3)    | 16 (57,1)   | 0,126  |
| <b>Ek hastalık öyküsü</b>         | 23 (23,5)    | 10 (35,7)   | 0,194  |
| <b>Solunumsal semptom varlığı</b> |              |             |        |
| - Öksürük                         | 2 (1,6)      | 0(0,0)      | 1,000  |
| - Balgam                          | 2 (1,6)      | 1 (3,6)     | 0,455  |
| - Dispne                          | 4 (3,2)      | 4 (14,3)    | 0,037  |
| - Göğüs ağrısı                    | 1 (0,8)      | (0,0)       | 1,000  |

|                                 |               |              |        |
|---------------------------------|---------------|--------------|--------|
| <b>Laboratuvar</b>              |               |              |        |
| - Eozinofil sayısı (hc/mcL)     | 140(77-222)   | 140(82-255)  | 0,733  |
| - CRP (mg/L)                    | 1,75(0,5-6,1) | 2,3(1-5,5)   | 0,351  |
| - ESR (mm/saat)                 | 10(4-19)      | 17,5(8-28)   | 0,030  |
| <b>İBH</b>                      |               |              |        |
| - CH                            | 59 (60,2)     | 23 (82,1)    | 0,032  |
| - ÜK                            | 39 (39,8)     | 5 (17,9)     |        |
| Hastalık süresi (yıl)           | 6 (4-12)      | 9,5 (4-16,5) | 0,130  |
| <b>Hastalık aktivitesi</b>      |               |              |        |
| - Aktif                         | 34 (27)       | 14 (50)      | 0,141  |
| - Remisyon                      | 64 (50,8 )    | 14 (50)      |        |
| <b>CH</b>                       |               |              |        |
| - Klinik aktif                  | 5 (%50)       | 5 (%50)      | <0,001 |
| - Endoskopik aktif              | 13 (68,4)     | 6 (31,6)     |        |
| - Kontrol                       | 28 (%100)     | 0 (%0,0)     |        |
| <b>ÜK</b>                       |               |              |        |
| - Aktif                         | 17(%85)       | 3(%15)       | 0,066  |
| - Kontrol                       | 28(%100)      | 0(%0,0)      |        |
| <b>CH tutulum lokalizasyonu</b> |               |              |        |
| - Normal Mukoza                 | 30(50,8)      | 8(34,8)      | 0,057  |
| - İleum                         | 11(18,6)      | 11(47,8)     |        |
| - Kolon                         | 6 (10,2)      | 2(8,7)       |        |
| - İleum+kolon                   | 12(20,3)      | 2(8,7)       |        |
| <b>ÜK tutulum lokalizasyonu</b> |               |              |        |
| - Normal Mukoza                 | 16(39)        | 0 (0,0)      | 0,225  |
| - Distal kolit                  | 7(17,1)       | 2 (40)       |        |
| - Sol taraflı kolit             | 7(17,1)       | 1 (20)       |        |
| - Pankolit                      | 11(26,8)      | 2 (40)       |        |
| <b>Tedavi</b>                   |               |              |        |
| -Biyolojik ajan                 | 71 (72,4)     | 24 (85,7)    | 0,151  |
| -İmmunmodülatör                 | 58 (59,2)     | 14 (50)      | 0,386  |
| -Kortikosteroid                 | 11 (11,2)     | 0 (0,0)      | 0,064  |
| -Aminosalisilatlar              | 51 (52,6)     | 9 (33,3)     | 0,077  |
| -Antibiyotikler                 | 1 (1,0)       | 1 (3,6)      | 0,396  |

CRP: C-reaktif protein, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, HYH: Hava Yolu Hastalığı

p<0,05 istatistiksel anlamlı

KHYH olan hastalarda spirometrik parametreler anlamlı derecede bozulmuştu. Bu grupta FEV<sub>1</sub>/FVC oranı, FEV<sub>1</sub> (ml ve %), FVC (ml ve %), MMEF 25–75 (ml ve %), FEV<sub>3</sub>, FEV<sub>6</sub>, FEV<sub>3</sub>/FVC, FEV<sub>6</sub>/FVC ve FEV<sub>3</sub>/FEV<sub>6</sub> değerleri anlamlı olarak daha düşüktü ( p<0,05). İOS verileri incelendiğinde ise, KHYH olan hastalarda R5, R5 (%), R20, R5–R20, X20, X20 (%) değerleri ve Fres ile AX düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). Veriler Tablo 8’de verilmiştir.

**Tablo 8. KHYH Olan ve Olmayan Hastalarda Spirometri ve İOS Parametrelerinin Karşılaştırılması**

|                                 | <b>KHYH<br/>Olmayan Hastalar<br/>n=126</b> | <b>KHYH Olan<br/>Hastalar<br/>n=28</b> | <b>p</b> |
|---------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|----------|
| <b>Spirometri parametreleri</b> |                                            |                                        |          |
| <b>FEV1/FVC (%)</b>             | 82,3(79-85)                                | 71,6(68-75)                            | <0,001   |
| <b>FEV1 (ml)</b>                | 3765(±792)                                 | 2805(±559)                             | <0,001   |
| <b>FEV1 (%)</b>                 | 106,7(±11,7)                               | 87,2(±9,3)                             | <0,001   |
| <b>FVC (ml)</b>                 | 4545(±1001)                                | 3946(±919)                             | 0,004    |
| <b>FVC (%)</b>                  | 109(±13)                                   | 102(±14)                               | 0,021    |
| <b>MMEF 25-75 (ml)</b>          | 3891(±1051)                                | 1948(±501)                             | <0,001   |
| <b>MMEF 25-75 (%)</b>           | 88,5(77-102)                               | 50(45-56)                              | <0,001   |
| <b>FEV3 (ml)</b>                | 4377(±977)                                 | 3601(820)                              | <0,001   |
| <b>FEV6 (ml)</b>                | 4557(±967)                                 | 3774(±893)                             | <0,001   |
| <b>FEV3/FVC</b>                 | 96,5(94-97)                                | 91,0(89-93)                            | <0,001   |
| <b>FEV6/FVC</b>                 | 99,3(98-99,9)                              | 97,4(95-98)                            | <0,001   |
| <b>FEV3/FEV6</b>                | 96,0(95-97)                                | 93,3(92-95)                            | <0,001   |

| İOS parametreleri       |                  |                   |                    |
|-------------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| <b>R5 (kPa/L/s)</b>     | 0,42(0,3-0,4)    | 0,5(0,3-0,6)      | 0,002              |
| <b>R5 (%)</b>           | 132,5(108-162)   | 152(118-199)      | 0,036              |
| <b>R20 (kPa/L/s)</b>    | 0,36(0,3-0,45)   | 0,44(0,3-0,49)    | 0,021              |
| <b>R20 %</b>            | 140(115-172)     | 162(122-184)      | 0,132 <sup>i</sup> |
| <b>R5-R20 (kPa/L/s)</b> | 0,03(0,01-0,06)  | 0,07(0,02-0,1)    | 0,008              |
| <b>X5 (kPa/L)</b>       | -0,07(-0,1—0,05) | -0,09(-0,11—0,05) | 0,255              |
| <b>X5%</b>              | -207(-492-243)   | 224(-374-1425)    | 0,014              |
| <b>X20 (kPa/L)</b>      | 0,06(0,04-0,09)  | 0,02(-0,03-0,07)  | 0,001              |
| <b>X20 %</b>            | 79,0(47-113)     | 40(-51-91)        | <0,001             |
| <b>FRES (Hz)</b>        | 11,5(9-14)       | 14,9(11-25)       | 0,003              |
| <b>AX (kPa/L)</b>       | 0,21(0,1-0,3)    | 0,46(0,1-1,2)     | 0,004              |

KHYH: Küçük Hava Yolu Hastalığı, p<0,05 istatistiksel anlamlı

#### 4.3. CH Aktivite Durumuna Göre, Kontrol Grubu ile Spirometri ve İOS Parametrelerinin Karşılaştırılması

Üç grup arasında yapılan karşılaştırmalarda spirometrik olarak FEV1/FVC oranı, FEV1 (ml), FEV1 (%), FVC (ml), MMEF 25–75 (ml), MMEF 25–75 (%), FEV3 ve FEV6 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla p=0,024; p=0,005; p=0,031; p=0,030; p=0,005; p=0,020; p=0,040; p=0,030).

İkili karşılaştırmalarda, klinik aktif CH ile kontrol grubu karşılaştırıldığında FEV1/FVC oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0,019).

İkili karşılaştırmalarda, klinik aktif, endoskopik olarak aktif CH ile kontrol grubu karşılaştırıldığında FEV1 (ml), oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (sırasıyla p=0,031, p=0,012).

İkili karşılaştırmalarda, endoskopik aktif CH ile kontrol grubu karşılaştırıldığında FEV1 (%) oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0,044).

İkili karşılaştırmalarda, endoskopik aktif CH ile kontrol grubu karşılaştırıldığında FVC (ml) oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0,037).

İkili karşılaştırmalarda, klinik ve endoskopik aktif CH ile kontrol grubu karşılaştırıldığında MMEF 25-75 (ml) oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (sırasıyla; p=0,010, p=0,044).

İkili karşılaştırmalarda, klinik aktif CH ile kontrol grubu karşılaştırıldığında MMEF (%) oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0,024).

İkili karşılaştırmalarda, endoskopik aktif CH ile kontrol grubu karşılaştırıldığında FEV6 (ml) oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=0,027).

İOS parametrelerinden yalnızca X5% değeri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,010). İkili karşılaştırmalarda, endoskopik aktif CH ile kontrol grubu karşılaştırıldığında X5 (%) oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,010). Veriler Tablo 9 'da verilmiştir.

**Tablo 9. CH Aktivite Durumuna Göre, Kontrol Grubu ile Spirometri ve İOS Parametrelerinin Karşılaştırılması**

|                                 | <b>K. A. CH</b><br><b>n:20</b> | <b>E. A. CH</b><br><b>n:28</b> | <b>Kontrol</b><br><b>n:28</b> | <b>p</b> |
|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------|
| <b>Spirometri parametreleri</b> |                                |                                |                               |          |
| <b>FEV1/FVC (%)</b>             | 77,6 (71,3-81,3)               | 81,6(77-84)                    | 81,6 (78-88)                  | 0,024    |
| <b>FEV1 (ml)</b>                | 3174(±785)                     | 3239(±786)                     | 3926(±776)                    | 0,005    |
| <b>FEV1(%)</b>                  | 99,5(±13)                      | 99,1(±15)                      | 109(±13)                      | 0,031    |
| <b>FVC (ml)</b>                 | 4095(±776)                     | 3998(±935)                     | 4701(±972)                    | 0,030    |
| <b>FVC (%)</b>                  | 109,4(±8,8)                    | 103,4(±14)                     | 112(±14)                      | 0,103    |
| <b>MMEF25-75 (ml)</b>           | 2757(±1167)                    | 3182(±1048)                    | 3991(±1114)                   | 0,005    |

|                          |                  |                  |                  |       |
|--------------------------|------------------|------------------|------------------|-------|
| <b>MMEF25-75 (%)</b>     | 69,8(±24)        | 80,2(±25,4)      | 93,1(±21)        | 0,020 |
| <b>FEV3 (ml)</b>         | 3871(±805)       | 3812(±937)       | 4480(±978)       | 0,040 |
| <b>FEV6 (ml)</b>         | 4090(±831)       | 3859(±856)       | 4758(±955)       | 0,030 |
| <b>FEV3/FVC</b>          | 94,3(90-97)      | 96,2(92-97)      | 96,4(92-98)      | 0,516 |
| <b>FEV6/FVC</b>          | 99,1(98-101)     | 97,8(96-99)      | 97,2(96-99)      | 0,064 |
| <b>FEV3/FEV6</b>         | 94,5(90-96)      | 96,5(93-98)      | 95,2(94-96)      | 0,053 |
| <b>İOS parametreleri</b> |                  |                  |                  |       |
| <b>R5 (kPa/L/s)</b>      | 0,48(0,3-0,5)    | 0,49(0,35-0,6)   | 0,4(0,3-0,4)     | 0,062 |
| <b>R5 (%)</b>            | 141(106-169)     | 140(119-176)     | 129(96-156)      | 0,315 |
| <b>R20 (kPa/L/s)</b>     | 0,31(0,2-0,4)    | 0,34(0,29-0,4)   | 0,3(0,2-0,4)     | 0,151 |
| <b>R20( %)</b>           | 128,5(91-182)    | 137(112-153)     | 137(112-153)     | 0,475 |
| <b>R5-R20 (kPa/L/s)</b>  | 0,02(0,00-0,05)  | 0,04(0,01-0,06)  | 0,04(0,01-0,06)  | 0,552 |
| <b>X5 (kPa/L)</b>        | -0,09(-0,1—0,06) | -0,1(-0,12—0,06) | -0,07(-0,1—0,03) | 0,344 |
| <b>X5 (%)</b>            | 239(-332-406)    | 361(-201-2954)   | -248(-698—248)   | 0,010 |
| <b>X20 (kPa/L)</b>       | 0,04(0,03-0,08)  | 0,06(-0,03-0,09) | 0,06(0,04-0,09)  | 0,699 |
| <b>X20 (%)</b>           | 58(39-116)       | 61(-21-135)      | 72(58-98)        | 0,890 |
| <b>FRES (Hz)</b>         | 13,5(9-17)       | 10,8(9-21)       | 11,8(10-13)      | 0,746 |
| <b>AX (kPa/L)</b>        | 0,3(0,1-0,5)     | 0,26(0,1-1,04)   | 0,2(0,1-0,3)     | 0,381 |

K.A.: Klinik aktif, E.A.: Endoskopik aktif

p<0,05 istatistiksel anlamlı

#### 4.4. Aktif Dönemdeki ÜK Hastaları ile Kontrol Grubunun Spirometri ve İOS Parametrelerinin Karşılaştırılması

Klinik aktif ÜK sayısı yetersiz olduğundan; klinik ve endoskopik aktif dönemde olan tüm hastalar ile kontrol grubu arasında karşılaştırma yapıldı ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p \geq 0,05$ ).

**Tablo 10. Aktif Dönemdeki ÜK Hastaları ile Kontrol Grubunun Spirometri ve İOS Parametrelerinin Karşılaştırılması**

|                                 | Aktif ÜK<br>n=20 | Kontrol<br>n=28 | p     |
|---------------------------------|------------------|-----------------|-------|
| <b>Spirometri parametreleri</b> |                  |                 |       |
| FEV1/FVC (%)                    | 81,4(75-84)      | 81,6(78-88)     | 0,174 |
| FEV1 (ml)                       | 3714(±824)       | 3926(±776)      | 0,368 |
| FEV1 (%)                        | 109,8(±9,8)      | 109,6(±13,8)    | 0,966 |
| FVC (ml)                        | 4695(±996)       | 4701(±972)      | 0,004 |
| FVC (%)                         | 117,1(±12)       | 112,2(±14)      | 0,242 |
| MMEF 25-75 (ml)                 | 3604 (±1403)     | 3991 (±1114)    | 0,171 |
| MMEF 25-75 (%)                  | 91 (74-98)       | 92,5 (73-106)   | 0,453 |
| FEV3 (ml)                       | 4410 (±947)      | 4480 (±978)     | 0,805 |
| FEV6 (ml)                       | 4600 (±1040)     | 4758 (±955)     | 0,665 |
| FEV3/FVC                        | 94,4 (91-97)     | 96,4 (92-98)    | 0,237 |
| FEV6/FVC                        | 98,7 (97-99,7)   | 97,2 (96-99)    | 0,399 |
| FEV3/FEV6                       | 94,9 (93-97)     | 95,2 (94-96)    | 0,444 |

| İOS parametreleri       |                    |                    |       |
|-------------------------|--------------------|--------------------|-------|
| <b>R5 (kPa/L/s)</b>     | 0,36 (0,23-0,4)    | 0,40 (0,3-0,46)    | 0,616 |
| <b>R5 (%)</b>           | 107,0 (83-165)     | 129 (96-156)       | 0,421 |
| <b>R20 (kPa/L/s)</b>    | 0,31 (0,2-0,4)     | 0,34 (0,29-0,4)    | 0,715 |
| <b>R20 (%)</b>          | 128,5 (91-182)     | 137 (112-153)      | 0,477 |
| <b>R5-R20 (kPa/L/s)</b> | 0,02 (0,00-0,05)   | 0,04 (0,01-0,06)   | 0,443 |
| <b>X5 (kPa/L)</b>       | -0,08 (-0,09—0,04) | -0,07 (-0,11—0,03) | 0,793 |
| <b>X5 (%)</b>           | -89 (-480-199)     | -248 (-698-155)    | 0,403 |
| <b>X20 (kPa/L)</b>      | 0,07 (0,02-0,1)    | 0,06 (0,04-0,09)   | 0,522 |
| <b>X20 (%)</b>          | 108,5 (28-152)     | 72 (58-98)         | 0,381 |
| <b>FRES (Hz)</b>        | 11,5 (8,7-15)      | 11,8 (10-13,8)     | 0,680 |
| <b>AX (kPa/L)</b>       | 0,17 (0,1-0,3)     | 0,22 (0,1-0,3)     | 0,641 |

p<0,05 istatistiksel anlamlı

#### 4.7. Yaş, VKİ, Sigara Öyküsü ve Laboratuvar Değerlerinin Solunum Fonksiyon Parametreleri ile Korelasyon Analizi

Hasta grubunun (n=126) yaş, VKİ, sigara öyküsü, eozinofil, CRP, ESR ile spirometri ve İOS ile korelasyon analizi yapıldı. Yaş, VKİ, sigara içme durumu, eozinofil sayısı, CRP ve ESR ile spirometri parametreleri arasındaki ilişkiler incelendiğinde, bazı önemli bulgular elde edilmiştir.

Yaş ile tüm spirometrik parametreler arasında negatif yönde anlamlı korelasyonlar saptanmıştır; FEV<sub>1</sub>/FVC oranı (r=-0,412, p<0,001), FEV<sub>3</sub>/FEV<sub>6</sub> oranı (r=-0,458, p<0,001), FEV<sub>3</sub>/FVC oranı (r=-0,505, p<0,001) ve MMEF 25-75 (ml) (r=-0,395, p<0,001) ile orta düzeyde; FEV<sub>1</sub> (ml) (r=-0,326, p<0,001), FEV<sub>3</sub> (ml) (r=-0,293, p=0,001), FEV<sub>6</sub> (ml) (r=-0,274, p=0,006) ve FEV<sub>6</sub>/FVC oranı (r=-0,344,

$p<0,001$ ) ile zayıf düzeyde; FVC (ml) ile ise çok zayıf düzeyde ( $r=-0,177$ ,  $p=0,047$ ) negatif korelasyon gözlemlenmiştir.

VKİ ile FEV<sub>3</sub>/FVC ( $r=-0,202$ ,  $p=0,024$ ) ve FEV<sub>3</sub>/FEV<sub>6</sub> ( $r=-0,209$ ,  $p=0,036$ ) oranı arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur.

Sigara öyküsü ile FEV<sub>1</sub>/FVC ( $r=-0,20$ ,  $p=0,025$ ) ve FEV<sub>6</sub>/FVC oranı arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon ( $r=-0,240$ ,  $p=0,016$ ) bulunmuştur.

Eozinofil sayısı ile FEV<sub>1</sub>(%) arasında çok zayıf düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur ( $r=-0,192$ ,  $p=0,031$ ). CRP ile hem FEV<sub>3</sub>/FVC ( $r=-0,208$ ,  $p=0,021$ ) hem de FEV<sub>3</sub>/FEV<sub>6</sub> ( $r=-0,200$ ,  $p=0,045$ ) oranları arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır.

ESR ile birçok solunum fonksiyon parametresi arasında anlamlı negatif korelasyonlar bulunmuştur. FEV<sub>1</sub> (ml) ( $r=-0,421$ ,  $p<0,001$ ) ve FEV<sub>3</sub> (ml) ( $r=-0,423$ ,  $p<0,001$ ) ile orta düzeyde; FVC (ml) ( $r=-0,378$ ,  $p<0,001$ ), MMEF 25–75 (ml) ( $r=-0,362$ ,  $p<0,001$ ) ve FEV<sub>6</sub> (ml) ( $r=-0,397$ ,  $p<0,001$ ) ile zayıf düzeyde negatif korelasyon gözlemlenmiştir. Ayrıca, ESR ile FEV<sub>1</sub> (%) ( $r=-0,200$ ,  $p=0,025$ ), MMEF 25–75 (%) ( $r=-0,267$ ,  $p=0,003$ ), FEV<sub>3</sub>/FVC oranı ( $r=-0,214$ ,  $p=0,017$ ) ve FEV<sub>3</sub>/FEV<sub>6</sub> oranı ( $r=-0,203$ ,  $p=0,042$ ) arasında da anlamlı ancak zayıf düzeyde negatif korelasyonlar bulunmuştur. Tablo 11 ‘de korelasyon analizlerine ilişkin veriler sunuldu.

**Tablo 11. Yaş, VKİ, Sigara Öyküsü ve Laboratuvar Değerlerinin Spirometri Parametreleri ile Korelasyon Analizi**

|                                 | Yaş    | VKİ    | Sigara<br>(pxy) | Eos    | CRP    | ESR    |
|---------------------------------|--------|--------|-----------------|--------|--------|--------|
| <b>Spirometri parametreleri</b> |        |        |                 |        |        |        |
| <b>FEV<sub>1</sub>/FVC (%)</b>  | -0,412 | -0,076 | -0,200          | -0,107 | -0,029 | -0,139 |
|                                 | <0,001 | 0,398  | 0,025           | 0,233  | 0,751  | 0,120  |
| <b>FEV<sub>1</sub> (ml)</b>     | -0,326 | 0,081  | 0,040           | -0,078 | -0,132 | -0,421 |
|                                 | <0,001 | 0,367  | 0,658           | 0,384  | 0,142  | <0,001 |
| <b>FEV<sub>1</sub>(%)</b>       | -0,003 | 0,104  | 0,000           | -0,192 | -0,094 | -0,200 |
|                                 | 0,977  | 0,244  | 0,705           | 0,031  | 0,293  | 0,025  |
| <b>FVC (ml)</b>                 | -0,177 | 0,098  | 0,134           | -0,063 | -0,116 | -0,378 |
|                                 | 0,047  | 0,273  | 0,136           | 0,481  | 0,197  | <0,001 |
| <b>FVC (%)</b>                  | 0,139  | 0,039  | 0,140           | -0,153 | -0,035 | -0,055 |
|                                 | 0,121  | 0,663  | 0,119           | 0,088  | 0,700  | 0,540  |

|                        |        |        |        |        |        |        |
|------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| <b>MMEF 25-75 (ml)</b> | -0,395 | 0,020  | -0,072 | -0,085 | -0,093 | -0,362 |
|                        | <0,001 | 0,824  | 0,423  | 0,343  | 0,299  | <0,001 |
| <b>MMEF 25-75 (%)</b>  | -0,140 | 0,111  | -0,060 | -0,084 | -0,059 | -0,267 |
|                        | 0,118  | 0,217  | 0,503  | 0,351  | 0,511  | 0,003  |
| <b>FEV3 (ml)</b>       | -0,293 | 0,045  | 0,084  | -0,059 | -0,167 | -0,423 |
|                        | 0,001  | 0,621  | 0,352  | 0,516  | 0,065  | <0,001 |
| <b>FEV6 (ml)</b>       | -0,274 | 0,071  | 0,099  | -0,104 | -0,158 | -0,397 |
|                        | 0,006  | 0,482  | 0,324  | 0,300  | 0,114  | <0,001 |
| <b>FEV3/FVC</b>        | -0,505 | -0,202 | -0,159 | -0,011 | -0,208 | -0,214 |
|                        | <0,001 | 0,024  | 0,078  | 0,906  | 0,021  | 0,017  |
| <b>FEV6/FVC</b>        | -0,344 | -0,050 | -0,240 | 0,041  | -0,080 | -0,035 |
|                        | <0,001 | 0,620  | 0,016  | 0,687  | 0,426  | 0,730  |
| <b>FEV3/FEV6</b>       | -0,458 | -0,209 | -0,139 | -0,009 | -0,200 | 0,203  |
|                        | <0,001 | 0,036  | 0,167  | 0,929  | 0,045  | 0,042  |

Eos: eozinofil, pxy: paketxyıl, p<0,05 istatistiksel anlamlı

Çalışmada yaş, VKİ sigara öyküsü, eozinofil sayısı CRP ve ESR düzeyleri ile İOS parametreleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Yaş ile bazı İOS parametreleri arasında anlamlı ilişkiler gözlemlenmiştir. X5% parametresi ile yaş arasında orta düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur ( $r=-0,458$ ,  $p<0,001$ ). Ayrıca, X20 ile yaş arasında da anlamlı zayıf düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır ( $r=-0,242$ ,  $p=0,006$ ). FRES ile yaş arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon ( $r=-0,249$ ,  $p=0,005$ ) gözlemlenmiştir. Bunun dışında, diğer parametrelerle (R5, R20, R5-R20, X5, AX) anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

VKİ ile İOS parametreleri arasında yapılan analizlerde, zayıf ve çok zayıf korelasyonlar gözlemlenmiştir. R5, R5 (%), R20, ve R5-R20, FRES parametreleri ile VKİ arasında zayıf düzeyde pozitif korelasyonlar bulunmuştur (sırasıyla  $r=0,225$ ,  $p=0,011$ ,  $r=0,234$ ,  $p=0,008$ ,  $r=0,296$ ,  $p=0,001$ ,  $r=0,278$ ,  $p=0,002$ ). AX parametresi ile VKİ arasında çok zayıf düzeyde pozitif korelasyon gözlemlenmiştir ( $r=0,182$ ,  $p=0,042$ ).

Sigara öyküsü (paketxyıl), eozinofil sayısı ve CRP düzeyi ile İOS parametreleri arasında yapılan analizde, anlamlı bir korelasyon gözlemlenmemiştir.

ESR ile R5 ve R20 arasında çok zayıf düzeyde pozitif korelasyon ( $r=0,190$ ,  $p=0,033$ ,  $r=0,182$ ,  $p=0,041$ ) gözlemlenmiştir. Ayrıca, X5 % ile ESR arasında da zayıf düzeyde pozitif korelasyon ( $r=0,207$ ,  $p=0,020$ ) bulunmuştur. Bunun dışında, diğer

parametrelerle (R5 (%), R20 (%), X20, X20 (%), FRES ve AX) ESR arasındaki korelasyonlar anlamlı olmamıştır. Veriler Tablo 12’de verilmiştir.

**Tablo 12. Yaş, VKİ, Sigara Öyküsü ve Laboratuvar Değerlerinin İOS Parametreleri ile Korelasyon Analizi**

|                             | Yaş              | VKİ             | Sigara<br>(pxy) | Eos             | CRP             | ESR             |
|-----------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>R5<br/>(kPa/L/s)</b>     | 0,277<br>0,767   | 0,225<br>0,011  | -0,072<br>0,425 | -0,019<br>0,829 | 0,134<br>0,135  | 0,190<br>0,033  |
| <b>R5 (%)</b>               | -0,104<br>0,247  | 0,234<br>0,008  | -0,040<br>0,657 | -0,043<br>0,632 | 0,110<br>0,220  | 0,017<br>0,852  |
| <b>R20<br/>(kPa/L/s)</b>    | -0,056<br>0,531  | 0,180<br>0,044  | -0,137<br>0,127 | -0,057<br>0,529 | 0,157<br>0,078  | 0,182<br>0,041  |
| <b>R20 (%)</b>              | -0,202<br>0,023  | 0,155<br>0,082  | -0,108<br>0,230 | -0,091<br>0,310 | 0,109<br>0,225  | -0,010<br>0,915 |
| <b>R5-R20<br/>(kPa/L/s)</b> | 0,167<br>0,061   | 0,296<br>0,001  | 0,024<br>0,787  | 0,114<br>0,204  | 0,091<br>0,312  | 0,056<br>0,532  |
| <b>X5 (kPa/L)</b>           | 0,141<br>0,116   | 0,095<br>0,290  | 0,078<br>0,387  | 0,147<br>0,100  | 0,067<br>0,459  | -0,060<br>0,507 |
| <b>X5 (%)</b>               | -0,458<br><0,001 | 0,026<br>0,775  | 0,017<br>0,850  | 0,097<br>0,280  | 0,079<br>0,378  | 0,207<br>0,020  |
| <b>X20 (kPa/L)</b>          | -0,242<br>0,006  | -0,247<br>0,005 | -0,038<br>0,676 | -0,148<br>0,097 | -0,079<br>0,379 | -0,050<br>0,577 |
| <b>X20 (%)</b>              | 0,003<br>0,971   | -0,169<br>0,059 | -0,013<br>0,888 | -0,127<br>0,157 | -0,056<br>0,532 | -0,015<br>0,864 |
| <b>Fres (Hz)</b>            | -0,249<br>0,005  | 0,278<br>0,002  | -0,076<br>0,401 | 0,110<br>0,224  | 0,135<br>0,134  | 0,128<br>0,156  |
| <b>AX (kPa/L)</b>           | 0,153<br>0,089   | 0,182<br>0,042  | -0,058<br>0,520 | -0,011<br>0,901 | 0,085<br>0,345  | 0,146<br>0,104  |

Eos: Eozinofil sayısı, C-reaktif protein: CRP, ESR=: Eritrosit sedimentasyon hızı,  
Pxy: paketyxyl, p<0,05 istatistiksel anlamlı

#### 4.8. Spirometri Parametreleri ile İOS Parametrelerinin Korelasyon Analizi

Çalışmada FEV1, FVC, MMEF 25–75, FEV3, FEV6 ve bu parametrelerin yüzdeleri ile impulse osilometri parametreleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi.

R5 ile FEV1 (ml), FEV1(%), MMEF 25-75 (ml) ve MMEF 25-75 %, FEV3 (ml), FEV6 (ml), FEV3/FVC ve FEV3/FEV6 parametreleri ile zayıf düzeyde negatif korelasyonlar gözlemlenmiştir (sırasıyla  $r=-0,320$ ,  $p<0,001$ ;  $r=-0,357$ ,  $p<0,001$ ,  $r=-$

0,310,  $p<0,001$ ;  $r=-0,294$ ,  $p=0,001$ ,  $r=-0,315$ ,  $p<0,001$ ;  $r=-0,299$ ,  $p=0,002$ ,  $r=-0,204$ ,  $p=0,023$ ;  $r=-0,218$ ,  $p=0,028$ ).

R20 parametresi ile FEV1 (ml), FEV1(%), FVC (ml), FVC (%), MMEF 25-75 (ml), MMEF 25-75 (%), FEV3 (ml) ve FEV6 (ml) gibi parametrelerle zayıf düzeyde negatif korelasyonlar bulunmuştur.

R5-R20 parametresi ile FEV1 (ml), FEV1(%), FVC (ml), FVC (%), MMEF 25-75 (ml), FEV3 (ml), FEV6 (ml) ve FEV3/FVC, FEV3/FEV6 gibi parametrelerle anlamlı zayıf negatif, MMEF 25-75 % çok zayıf negatif korelasyonlar bulunmuştur.

X5 parametresi ile solunum fonksiyonları arasında pozitif korelasyonlar gözlemlenmiştir. FEV1 (ml), FVC (ml), FEV1(%), FVC (%), MMEF 25-75 (ml), FEV3 (ml) ve FEV6 (ml) parametreleri ile anlamlı zayıf, FEV1(%) ile çok zayıf düzeyde anlamlı pozitif ilişkiler bulunmuştur.

X20 parametresi ile FEV1 (ml), FEV1(%), FVC (%), MMEF 25-75 (ml), FEV3 (ml), FEV6 (ml), ve FEV3/FEV6 parametreleri ile zayıf düzeyde, FVC (ml) MMEF 25-75 (%), FEV3/FVC, ile de çok zayıf düzeyde anlamlı pozitif korelasyonlar bulunmuştur.

Fres parametresi ile FEV1 (ml) FEV1(%), FVC (ml), FVC (%), MMEF 25-75 (ml), MMEF 25-75 (%), FEV3 (ml), FEV6 (ml) ve FEV3/FVC, FEV3/FEV6 parametreleri ile anlamlı zayıf düzeyde negatif korelasyonlar bulunmuştur.

AX parametresi FEV1 (ml), FVC(ml), FEV3 (ml), FEV6 (ml) ile orta düzeyde, FEV1(%), FVC (%), MMEF 25-75 (ml), MMEF 25-75 (%), FEV3 (ml), FEV6 (ml) gibi parametrelerde zayıf düzeyde anlamlı negatif korelasyonlar saptanmıştır. Spirometri ve İOS parametrelerinin analizleri Tablo 13'te verilmiştir.

**Tablo 13. Spirometri ve İOS Parametrelerinin Korelasyon Analizleri**

|                     | <b>R5</b> | <b>R20</b> | <b>R5-R20</b> | <b>X5</b> | <b>X20</b> | <b>Fres</b> | <b>AX</b> |
|---------------------|-----------|------------|---------------|-----------|------------|-------------|-----------|
| <b>FEV1/FVC (%)</b> | -0,081    | -0,047     | -0,114        | -0,089    | 0,126      | -0,147      | -0,065    |
|                     | 0,368     | 0,598      | 0,203         | 0,322     | 0,159      | 0,102       | 0,474     |
| <b>FEV1 (ml)</b>    | -0,320    | -0,258     | -0,292        | 0,336     | 0,244      | -0,385      | -0,493    |
|                     | <0,001    | 0,004      | 0,001         | <0,001    | 0,006      | <0,001      | <0,001    |
| <b>FEV1(%)</b>      | -0,357    | -0,305     | -0,296        | 0,195     | 0,321      | -0,332      | -0,367    |
|                     | <0,001    | 0,001      | 0,001         | 0,029     | <0,001     | <0,001      | <0,001    |
| <b>FVC (ml)</b>     | -0,288    | -0,236     | -0,253        | 0,388     | 0,189      | -0,276      | -0,471    |
|                     | 0,001     | 0,008      | 0,004         | <0,001    | 0,034      | 0,002       | <0,001    |

|                        |        |        |        |        |       |        |         |
|------------------------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|---------|
| <b>FVC (%)</b>         | -0,281 | -0,247 | -0,201 | 0,177  | 0,265 | -0,276 | - 0,281 |
|                        | 0,001  | 0,005  | 0,024  | 0,048  | 0,003 | 0,002  | 0,001   |
| <b>MMEF 25-75 (ml)</b> | -0,310 | -0,264 | -0,253 | 0,201  | 0,229 | -0,331 | -0,378  |
|                        | <0,001 | 0,003  | 0,004  | 0,024  | 0,010 | <0,001 | <0,001  |
| <b>MMEF 25-75 (%)</b>  | -0,294 | -0,270 | -0,191 | 0,153  | 0,195 | -0,258 | -0,269  |
|                        | 0,001  | 0,002  | 0,033  | 0,086  | 0,028 | 0,004  | 0,002   |
| <b>FEV3 (ml)</b>       | -0,315 | -0,254 | -0,290 | 0,390  | 0,221 | -0,367 | -0,501  |
|                        | <0,001 | 0,004  | 0,001  | <0,001 | 0,013 | <0,001 | <0,001  |
| <b>FEV6 (ml)</b>       | -0,299 | -0,248 | -0,245 | 0,345  | 0,209 | -0,317 | -0,444  |
|                        | 0,002  | 0,012  | 0,014  | <0,001 | 0,036 | 0,001  | <0,001  |
| <b>FEV3/FVC</b>        | -0,204 | -0,152 | -0,203 | -0,034 | 0,191 | -0,211 | -0,151  |
|                        | 0,023  | 0,091  | 0,024  | 0,711  | 0,033 | 0,019  | 0,096   |
| <b>FEV6/FVC</b>        | -0,153 | -0,103 | -0,149 | -0,154 | 0,136 | -0,098 | -0,037  |
|                        | 0,126  | 0,305  | 0,136  | 0,125  | 0,175 | 0,334  | 0,714   |
| <b>FEV3/FEV6</b>       | -0,218 | -0,171 | -0,248 | 0,034  | 0,203 | -0,255 | -0,161  |
|                        | 0,028  | 0,087  | 0,012  | 0,735  | 0,041 | 0,010  | 0,109   |

Sonuçlar üst satır korelasyon katsayısı, alt satır p değeri şeklinde belirtilmiştir.

#### 4.9.İBH ile İlişkili Verilerin Solunum Fonksiyon Parametreleri ile Korelasyonları

Çalışmada İBH, hastalık süresi, tutulum lokalizasyonu ve aktivite skorları ile spirometri parametreleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi.

İBH ile yapılan korelasyon analizinde, FEV1 (%) ile zayıf düzeyde ve FVC (%) ile çok zayıf düzeyde anlamlı pozitif korelasyonlar bulunmuştur.

İBH süresi ile yapılan korelasyon analizinde, FEV1 (ml), FVC (ml), MMEF 25-75 (ml), FEV3 (ml), ve FEV6 (ml) parametreleri ile anlamlı zayıf düzeyde negatif korelasyonlar bulunmuştur.

CH ve ÜK tutulum lokalizasyonları ve m-Mayo skoru ile yapılan korelasyon analizlerinde, solunum fonksiyon parametreleri arasında herhangi bir anlamlı ilişki bulunmamıştır.

CDAİ ile yapılan korelasyon analizlerinde, FEV1 (ml) ve FVC (ml), FEV3 (ml) VE FEV6 (ml) ile zayıf düzeyde negatif korelasyonlar bulunmuştur. Veriler Tablo 14’te verilmiştir.

**Tablo 14. İBH ile İlişkili Verilerin Spirometri Parametreleri ile Korelasyonları**

|                        | İBH             | Hast.<br>süresi  | CH tut.         | ÜK tut.         | CDAİ            | mMAYO           |
|------------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>FEV1/FVC (%)</b>    | 0,046<br>0,610  | -0,164<br>0,067  | -0,148<br>0,172 | -0,035<br>0,829 | -0,049<br>0,660 | -0,166<br>0,281 |
| <b>FEV1 (ml)</b>       | 0,019<br>0,836  | -0,288<br>0,001  | 0,021<br>0,849  | -0,057<br>0,724 | -0,247<br>0,025 | 0,117<br>0,449  |
| <b>FEV1(%)</b>         | 0,212<br>0,017  | -0,055<br>0,544  | -0,006<br>0,955 | 0,026<br>0,871  | -0,033<br>0,766 | 0,214<br>0,162  |
| <b>FVC (ml)</b>        | 0,012<br>0,891  | -0,236<br>0,008  | 0,032<br>0,770  | -0,072<br>0,653 | -0,266<br>0,016 | 0,221<br>0,149  |
| <b>FVC (%)</b>         | 0,185<br>0,038  | 0,044<br>0,625   | 0,036<br>0,738  | 0,024<br>0,884  | -0,053<br>0,639 | 0,296<br>0,051  |
| <b>MMEF 25-75 (ml)</b> | 0,061<br>0,497  | -0,258<br>0,004  | -0,034<br>0,753 | -0,033<br>0,837 | 0,195<br>0,079  | -0,064<br>0,681 |
| <b>MMEF 25-75 (%)</b>  | 0,150<br>0,093  | -0,258<br>0,162  | -0,095<br>0,383 | 0,010<br>0,948  | -0,101<br>0,368 | -0,061<br>0,696 |
| <b>FEV3 (ml)</b>       | 0,018<br>0,847  | -0,264<br>0,003  | 0,026<br>0,813  | -0,129<br>0,427 | -0,251<br>0,024 | 0,112<br>0,476  |
| <b>FEV6 (ml)</b>       | 0,013<br>0,899  | -0,353<br><0,001 | -0,124<br>0,308 | -0,087<br>0,626 | -0,269<br>0,031 | 0,170<br>0,323  |
| <b>FEV3/FVC</b>        | -0,013<br>0,899 | -0,120<br>0,184  | -0,025<br>0,817 | -0,020<br>0,903 | -0,011<br>0,921 | -0,198<br>0,203 |
| <b>FEV6/FVC</b>        | -0,029<br>0,770 | -0,043<br>0,671  | -0,220<br>0,069 | 0,082<br>0,643  | -0,048<br>0,706 | -0,161<br>0,348 |
| <b>FEV3/FEV6</b>       | -0,013<br>0,899 | -0,181<br>0,070  | 0,001<br>0,993  | 0,001<br>0,996  | 0,028<br>0,824  | -0,290<br>0,086 |

Sonuçlar üst satır korelasyon katsayısı, alt satır p değeri şeklinde belirtilmiştir.

İBH hastalığı ile ilişkili verilerin İOS parametreleri ile korelasyonları Tablo 14’te sunulmuştur.

İBH varlığı ile İOS parametreleri arasında yapılan korelasyon analizinde; R5 (%) ve X5 ile zayıf düzeyde, R20 (%) ile çok zayıf düzeyde negatif korelasyon saptanmıştır. İBH süresi yalnızca X5 (%) ile zayıf düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır. Hastalığın tutulum lokalizasyonu, klinik aktivite skorları ile ilişkili parametrelerde anlamlı sonuç saptanmamıştır. Veriler tablo 15’te verilmiştir.

**Tablo 15. İBH ile İlişkili Verilerin İOS Parametreleri ile Korelasyonları**

|                   | İBH    | İBH süresi | CH tut. | ÜK tut. | CDAİ   | MAYO   |
|-------------------|--------|------------|---------|---------|--------|--------|
| <b>R5</b>         | -0,172 | 0,047      | 0,124   | 0,013   | 0,047  | -0,144 |
| <b>(kPa/L/s)</b>  | 0,054  | 0,603      | 0,252   | 0,936   | 0,674  | 0,350  |
| <b>R5 (%)</b>     | -0,204 | -0,71      | 0,123   | -0,055  | -0,036 | -0,091 |
|                   | 0,022  | 0,432      | 0,255   | 0,731   | 0,748  | 0,559  |
| <b>R20</b>        | -0,141 | 0,063      | 0,138   | 0,083   | 0,034  | -0,110 |
| <b>(kPa/L/s)</b>  | 0,116  | 0,485      | 0,203   | 0,605   | 0,763  | 0,476  |
| <b>R20 (%)</b>    | -0,179 | -0,067     | 0,123   | -0,001  | -0,055 | -0,030 |
|                   | 0,044  | 0,454      | 0,255   | 0,995   | 0,623  | 0,849  |
| <b>R5-R20</b>     | -0,146 | 0,003      | -0,103  | -0,095  | -0,010 | -0,165 |
| <b>(kPa/L/s)</b>  | 0,103  | 0,976      | 0,341   | 0,554   | 0,926  | 0,284  |
| <b>X5 (kPa/L)</b> | 0,231  | -0,036     | 0,051   | 0,038   | -0,019 | -0,032 |
|                   | 0,009  | 0,685      | 0,641   | 0,813   | 0,867  | 0,838  |
| <b>X5 (%)</b>     | -0,049 | 0,251      | 0,186   | 0,017   | 0,125  | -0,130 |
|                   | 0,585  | 0,005      | 0,084   | 0,916   | 0,263  | 0,400  |
| <b>X20</b>        | 0,067  | -0,066     | 0,026   | 0,007   | 0,077  | 0,091  |
| <b>(kPa/L)</b>    | 0,458  | 0,462      | 0,815   | 0,964   | 0,490  | 0,555  |
| <b>X20 (%)</b>    | 0,102  | 0,034      | -0,06   | 0,076   | 0,081  | 0,091  |
|                   | 0,258  | 0,707      | 0,955   | 0,638   | 0,469  | 0,558  |
| <b>Fres (Hz)</b>  | -0,088 | 0,126      | -0,054  | -0,149  | -0,073 | -0,025 |
|                   | 0,330  | 0,161      | 0,618   | 0,358   | 0,514  | 0,876  |
| <b>AX</b>         | -0,136 | 0,117      | -0,075  | -0,177  | -0,010 | 0,066  |
| <b>(kPa/L)</b>    | 0,131  | 0,195      | 0,490   | 0,273   | 0,931  | 0,673  |

CH tut: CH tutulumu, ÜK tut: ÜK tutulumu. Sonuçlar üst satır korelasyon katsayısı, alt satır p değeri şeklinde belirtilmiştir.

#### 4.10. R5-20 Parametresine göre Grupların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda,  $R5-R20 \geq 0,08$  olan 28 hastadan 23'ü (%82,1) CH grubundan, 5'i (%17,9) ise ÜK grubundan çıkmıştır. Bu parametre hastalar arasında karşılaştırıldığında; CH grubunda daha yaygın ve istatistiksel anlamlı olduğu görüldü ( $p=0,032$ ). Hastalık aktivitesine göre yapılan değerlendirmede ise  $R5-R20 \geq 0,08$  olan hastaların %50'si aktif hastalık dönemindeydi, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır ( $p=0,141$ ).

Tüm spirometri parametreleri; R5-R20  $\geq 0,08$  grubunda anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ( $p < 0,05$ )

R5(kPa/L/s, %), R20(kPa/L/s), X5 (%), Fres, AX= R5-R20  $\geq 0,08$  grubunda bu parametreler anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Tablo 16’da veriler sunulmuştur.

**Tablo 16. R5-20 Parametresine göre Grupların Değerlendirilmesi**

|                                        | <b>R5-R20&lt;0,08<br/>n:121</b> | <b>R5-R20<math>\geq</math>0,08<br/>n:33</b> | <b>p</b> |
|----------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|----------|
| <b>Hasta</b>                           | 98(%80,9)                       | 28(84,8)                                    | 0,497    |
| <b>Kontrol</b>                         | 23(19,0)                        | 5(15,1)                                     |          |
| <b>İBH<br/>(n:126)</b>                 |                                 |                                             | 0,032    |
| - <b>CH</b>                            | 59(60,2)                        | 23(82,1)                                    |          |
| - <b>ÜK</b>                            | 39(39,8)                        | 5(17,9)                                     |          |
| <b>Hastalık aktivitesi<br/>(n:126)</b> |                                 |                                             | 0,141    |
| - <b>Aktif</b>                         | 34(34,7)                        | 14(%50)                                     |          |
| - <b>Remisyon</b>                      | 64(65,3)                        | 14(%50)                                     |          |
| <b>Spirometri<br/>parametreleri</b>    |                                 |                                             |          |
| <b>FEV1/FVC (%)</b>                    | 81,2(78-85)                     | 79,2(73-83)                                 | <0,001   |
| <b>FEV1 (ml)</b>                       | 3747( $\pm$ 819)                | 3057( $\pm$ 684)                            | <0,001   |
| <b>FEV1(%)</b>                         | 105,3( $\pm$ 12)                | 96,1( $\pm$ 14)                             | <0,001   |
| <b>FVC (ml)</b>                        | 4597( $\pm$ 1014)               | 3889( $\pm$ 792)                            | <0,001   |
| <b>FVC (%)</b>                         | 109,7( $\pm$ 13)                | 102,7( $\pm$ 16)                            | 0,046    |
| <b>MMEF 25-75 (ml)</b>                 | 3730( $\pm$ 1127)               | 2883( $\pm$ 1352)                           | <0,001   |
| <b>MMEF 25-75(%)</b>                   | 87,6( $\pm$ 21)                 | 74,3( $\pm$ 28,7)                           | <0,001   |
| <b>FEV3 (ml)</b>                       | 4414( $\pm$ 988)                | 3610( $\pm$ 740)                            | <0,001   |

|                          |                   |                   |        |
|--------------------------|-------------------|-------------------|--------|
| <b>FEV6 (ml)</b>         | 4543(±1014)       | 3874(±785)        | 0,001  |
| <b>FEV3/FVC</b>          | 96,0(93-97)       | 93,2(90-96)       | 0,004  |
| <b>FEV6/FVC</b>          | 99(97-100)        | 97,7(95-99)       | 0,005  |
| <b>FEV3/FEV6</b>         | 96,0(94-97)       | 95,0(93-96)       | 0,007  |
| <b>İOS parametreleri</b> |                   |                   |        |
| <b>R5 (kPa/L/s)</b>      | 0,38(0,3-0,47)    | 0,56(0,46-0,6)    | <0,001 |
| <b>R5 (%)</b>            | 131(103-153)      | 169(139-202)      | <0,001 |
| <b>R20 (kPa/L/s)</b>     | 0,36(0,29-0,4)    | 0,45(0,3-0,49)    | 0,002  |
| <b>R20 (%)</b>           | 140(113-172)      | 149(124-189)      | 0,072  |
| <b>X5 (kPa/L)</b>        | -0,07(-0,1--0,05) | -0,09(-0,1--0,04) | 0,095  |
| <b>X5%</b>               | -237(-544-212)    | 328(-138-1524)    | <0,001 |
| <b>X20 (kPa/L)</b>       | 0,07(0,05-0,09)   | 0,01(-0,03-0,04)  | <0,001 |
| <b>X20 (%)</b>           | 86(57-120)        | 13(-55-55)        | <0,001 |
| <b>FRES (Hz)</b>         | 10,8(9-12)        | 18,5(16-25)       | <0,001 |
| <b>AX (kPa/L)</b>        | 0,18(0,1-0,3)     | 0,72(0,4-1,2)     | <0,001 |

## 5. TARTIŞMA

İBH’de KHYH’nin önemi; subklinik KHYH prevalansındaki artış, hava yolu hastalığı olan bireylerde İBH gelişme riskinin yükselmesi ve KHYH’nin dünya genelinde giderek artan yaygınlığı nedeniyle dikkate değer bir sorun haline gelmektedir (10). Aktif inflamasyonun, özellikle İBH’li hastalarda akciğer parankimi ve hava yolu fonksiyonlarını olumsuz etkileyebileceği önceki çalışmalarla gösterilmiştir (69). Bizim çalışmamızda da İBH’li bireylerde KHYH’nin spirometri ve İOS kullanılarak saptanabileceği gösterilmiştir.

Çalışma bulgularımız, KHYH’nin İBH hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı ölçüde daha sık görüldüğünü göstermiştir, özellikle CH olan bireylerde, ÜK ve kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda saptanmıştır. Ayrıca, aktif hastalık döneminde KHYH sıklığının anlamlı şekilde arttığı saptanmış ve bu durumun sistemik inflamasyonla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

İOS analizlerinde ise özellikle CH grubunda R5–R20 farkı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş, bu artışın spirometri ile saptanan KHYH ile uyumlu olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, R5–R20 parametresinin KHYH’yi değerlendirmede spirometri ile beraber tamamlayıcı bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir.

1997 yılında Godet ve arkadaşları tarafından çalışmada; ÜK’li hastalarda spirometrik bozuklukların sık görüldüğü ve bu durumun klasik risk faktörleriyle açıklanamadığı bildirilmiştir (133). Benzer şekilde, çalışmamızda da İBH olan bireylerde, klasik solunumsal şikâyetleri olmayan hastalarda dahi objektif testlerle KHYH saptanmıştır. Bununla birlikte, çalışmamızda KHYH tanısı alan hastalarda dispne varlığı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, bazı hastalarda klinik olarak belirgin solunumsal semptomlar gelişebileceğini ve sistemik inflamasyonun solunum sistemini etkileyerek semptomatoloji oluşturabileceğini göstermektedir.

Szilagyi ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, İBH olan bireylerde, özellikle bağırsak inflamasyonu ile paralel olarak, akciğer fonksiyonlarında

bozulmaların gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu hastalarda özellikle FEV1 ve FEV1/FVC oranlarında düşüşler, KHYH gibi solunum problemleri ile ilişkilendirilmiştir. Solunum parametreleri üzerinde yapılan bu araştırma, İBH'li hastalarda akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın gastrointestinal inflamasyonun bir sonucu olabileceğini ve bağırsaklarda meydana gelen inflamasyonun sistemik etkileriyle solunum sisteminde de benzer bir inflamasyon sürecini tetikleyebileceğini öne sürmektedir (134). Bulgularımız, İBH'nin sistemik inflamatuvar etkilerinin akciğer fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyebileceğini desteklemektedir.

Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında, İBH olan hastalarda akciğer fonksiyonlarındaki en yaygın bozuklukların FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, FEF %25–75, DLCO ve DLCO/VA'da azalma olduğu bildirilmiştir (13). Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da İBH'li hastalarda akciğer fonksiyonlarında benzer bozukluklar gözlemlenmiş ve özellikle FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC oranlarında ve MMEF 25–75'te anlamlı düşüşler saptanmıştır. Bu durum İBH'li bireylerde küçük hava yolu disfonksiyonunun belirgin bir şekilde görülebildiğini ve spirometrik testlerin bu hastaların akciğer fonksiyonlarını değerlendirmede önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Çalışmamızda, KHYH saptanan grupta sigara öyküsünün (paket×yıl) daha yüksek olduğu bulunmuştur, bu da sigaranın KHYH'nin gelişimindeki rolünü bir kez daha vurgulamaktadır. Sigara, küçük hava yollarında inflamasyon ve hasara yol açarak hastalığın seyrini kötüleştirebilir ve bu bulgu, sigaranın KHYH üzerindeki zararlı etkilerini ortaya koymaktadır (135,136). Ayrıca, İBH'li hasta gruplarında özellikle CH'de kontrol grubuna göre aktif sigara kullanım oranının belirgin şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgu, sigaranın inflamasyonu tetikleyici etkisi nedeniyle CH'da klinik aktiviteyi artırabileceği yönündeki literatürlerle uyumludur (137,138). Sigara ile FEV1/FVC ve FEV3/FEV6 oranı arasındaki negatif korelasyonlar sigaranın akciğer fonksiyonlarını bozucu etkisini desteklemektedir.

KHYH olan hastaların yaş ortalamasının KHYH olmayanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek olması yaşın artışının KHYH'nin gelişiminde potansiyel bir risk faktörü olduğu literatürde sıkça vurgulanmaktadır (139). Ayrıca literatürde yaşla birlikte hava yolu elastikiyetinin azalması, inflamatuvar yanıtların birikimi ve

çevresel maruziyetlerin etkisinin artması gibi mekanizmalarla küçük hava yollarının daha hassas hale geldiği belirtilmiştir (139,140). İBH'li bireylerde de yaş ilerledikçe KHYH gelişme riskinin arttığını saptamamız ve yaş ile FEV1 (ml) arasında negatif bir korelasyon gözlemlememiz yaşıyla birlikte solunum fonksiyonlarının zayıfladığına işaret etmektedir. Bu bulgu, daha önce yapılan çalışmalarda yaşla birlikte akciğer fonksiyonlarında doğal bir düşüşün yaşandığı ve özellikle FEV1 gibi parametrelerin yaşlanma ile birlikte azaldığına dair bulgularla uyumludur (139).

VKİ ile solunum parametreleri arasında; özellikle FEV1 (ml) ve FVC (ml) ile negatif korelasyon olması, aşırı kilolu veya obez bireylerde solunum fonksiyonlarının bozulabileceğini gösteren önceki çalışmaları destekler niteliktedir (141).

Hastalık süresi açısından ise KHYH olan hastaların daha uzun hastalık süresine sahip olduğu gözlemlenmiş olsa da bu farkın anlamlı olmaması, hastalığın erken evrelerinde de KHYH gelişmesinde etkili olabileceğini düşündürmüştür.

İBH hastalarında, CRP ve ESR'nin yüksekliğinin solunum fonksiyonlarındaki düşüşle ilişkilendirildiği önceki çalışmalar gibi, bizim çalışmamızda da ESR yüksekliği ile solunum fonksiyonları arasında negatif bir ilişki gözlemlenmiştir (142,143). Bu bulgu, sistemik inflamasyonun solunum yolu fonksiyonlarını olumsuz etkileyebileceğini ve KHYH gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda yaş ile bazı İOS parametreleri arasında anlamlı ilişkiler gözlenmiştir. Bu bulgu literatürdeki bazı çalışmalarda bildirilen yaşa bağlı elastik recoil değişiklikleri ile örtüşmektedir (144).

Çalışmamızda VKİ ile bazı İOS parametreleri arasında pozitif korelasyonlar saptanması artan VKİ'nin hava yolu direncini ve akciğer mekanik özelliklerini olumsuz etkileyebileceğini göstermekte olup, özellikle obezitenin küçük hava yolları üzerindeki baskısı ve solunum mekanikleri üzerindeki etkileriyle açıklanabilir. Elde edilen veriler literatürdeki benzer bulgularla uyumludur. Salome ve arkadaşları, artmış VKİ'nin özellikle periferik hava yollarındaki direnci artırdığını ve bu etkinin İOS ile daha belirgin olarak ortaya konabildiğini belirtmişlerdir (145). Benzer şekilde Farah

ve ekibinin çalışmasında obez bireylerde R5 ve R20 gibi direnç parametrelerinin arttığı, reaktans parametrelerinin ise değişkenlik gösterdiği rapor edilmiştir (146). Bu veriler çalışmamızda saptanan korelasyonları destekler niteliktedir ve VKİ'nin özellikle direnç parametreleri üzerinden küçük hava yolu fonksiyonlarını etkileyebileceğini göstermektedir.

İOS'un özellikle erken KHYH'nı tespit etmedeki üstünlüğü bilinmekle birlikte çalışmamızda sigara öyküsü (paket×yıl), eozinofil sayısı ve CRP düzeyi ile İOS parametreleri arasında yapılan analizlerde anlamlı bir korelasyon görülmemesi inflamasyonun düzeyi, dağılımı veya tipine bağlı olarak bu yöntemle her zaman belirgin değişiklikler saptanamayabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca, çalışmamıza dahil edilen bireylerde sigara öyküsünün şiddeti ve süresi, eozinofili ve CRP düzeyleri gibi faktörlerin geniş spektrumda dağılması ve bu değişkenlerin İOS ölçümlerine yansıyan etkilerinin nispeten sınırlı olması, anlamlı ilişki saptanamamasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda ESR ile İOS parametreleri arasında R5 ve R20 değerleri ile ESR arasındaki pozitif ilişki, sistemik inflamasyon düzeyindeki artışın hava yolu direncini etkileyebileceğini, X5%'nin pozitif korelasyon göstermesi, akciğerin elastik özelliklerinin inflamatuvar süreçlerden etkilenebileceğini destekler niteliktedir. Ancak diğer İOS parametrelerinde anlamlı bir ilişki saptanmamış olması, KHYH ile sistemik inflamasyon arasında bir bağlantı olabileceğini, ancak bu ilişkinin İOS ile her zaman ortaya konamayabileceğini, İOS'un inflamasyon biyobelirteçleriyle olan ilişkisinin her zaman güçlü olmadığını göstermektedir.

İOS'da KHYH'yi destekleyen bir parametre olan R5-R20 farkı CH grubunda daha yaygın ve anlamlı bir şekilde saptanması spirometrik testlerle tespit edilen KHYH ile uyumludur ve R5-R20 parametresinin, spirometri ile birlikte KHYH'nin değerlendirilmesinde önemli bir gösterge olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, R5–R20 değerinin yüksek olduğu bireylerde hem spirometrik hem de İOS parametrelerinde anlamlı farklılıklar izlenmesi, KHYH'nin değerlendirilmesinde bu iki yöntemin birlikte kullanımının önemini desteklemektedir. Özellikle hava akımı

kısıtlılığını gösteren FEV1, FVC, MMEF 25–75 gibi spirometrik parametrelerdeki düşüşün, İOS ile tespit edilen artmış hava yolu direnci ve azalmış elastikiyet parametreleriyle birlikte görülmesi, küçük hava yolu tutulumunun farklı test kombinasyonlarıyla daha doğru bir şekilde saptanabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, tek bir testin sınırlı kalabileceğini ve küçük hava yolu hastalığının kapsamlı değerlendirilmesi için spirometri ile İOS'un birlikte kullanılmasının klinik açıdan değerli olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları vardır. Kesitsel bir çalışma olması nedeniyle bazı alt gruplarda örneklem büyüklüğü yetersiz kalmış olabilir; bu durum bulguların daha geniş popülasyonlara uygulanabilirliğini azaltabilir. İOS'un, küçük hava yolu fonksiyonlarını değerlendirmede yüksek duyarlılığa sahip olduğu bilinse de erişkinler için üzerinde uzlaşa sağlanmış referans değerlerin bulunmaması ve yöntemin yaygın olarak erişilebilir olmaması, elde edilen bulguların genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır.

Çalışmamızın güçlü yönleri, İBH olan bireylerde KHYH'nin değerlendirilmesine yönelik önemli katkılar sağlamaktadır. CH ve ÜK tanılı olguların hastalık aktivitesine göre gruplara ayrılarak kontrol grubu ile karşılaştırılması, hasta grubu açısından geniş bir örneklem oluşturmuştur. Literatürde İBH hastalarında spirometri ile yapılan değerlendirmeler bulunmakla birlikte, bu çalışma İOS yönteminin kullanıldığı öncü araştırmalardan biri olması açısından da ayrıca dikkat çekmektedir.

İBH hastalarında küçük hava yolu tutulumunun erken dönemde tespiti, hava yolu hastalıklarının erken tanısı ve yönetimi açısından önem arz etmektedir. Bu bağlamda, KHYH'nin kapsamlı değerlendirilmesi için spirometri ile İOS'un birlikte kullanılmasının klinik açıdan değerli olabileceğini göstermektedir.

## 6. SONUÇ

İBH’de KHYH’nin görülme sıklığındaki artış, bu hastalığın solunum sistemi üzerindeki etkilerinin daha dikkatli değerlendirilmesinin önemini arttırmaktadır. Çalışmamızda, CH grubunda KHYH’nin daha yaygın olduğu ve aktif hastalık dönemlerinde sıklığının arttığı gözlemlenmiş, bu da sistemik inflamasyonun küçük hava yollarını etkileyebileceğini düşündürmüştür. İBH’li hastalarda FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC oranı ve MMEF 25–75 değerlerinde saptanan anlamlı düşüşler, solunum fonksiyonlarındaki bozulmayı ortaya koyarken; özellikle CH grubunda R5–R20 farkının belirgin yüksekliği, İOS’un küçük hava yolu tutulumunu yansıttığını göstermektedir. Bu bulgular, KHYH’nin tanısında spirometri ve İOS’un birlikte kullanımının klinik açıdan anlamlı ve tamamlayıcı bir yaklaşım olabileceğini göstermekte; ancak özellikle erken tanı ve hastalık seyrinin izlenmesi açısından bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKÇA

1. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009 Nov 19;361(21):2066-78. doi:10.1056/NEJMra0804647. PMID: 19923578; PMCID: PMC3491806.
2. Beglinger C. Inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly*. 2009 Sep 19;139(37-38):526. doi:10.4414/smw.2009.12912. PMID: 19852078.
3. Hanauer SB. Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities [Internet]. Available from: [https://academic.oup.com/ibdjournal/article/12/suppl\\_1/S3/4676576](https://academic.oup.com/ibdjournal/article/12/suppl_1/S3/4676576)
4. Vatn MH, Sandvik AK. İnflamatuvar barsak hastalığı. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(6):748-762. doi:10.3109/00365521.2015.1033000.
5. Harlan WR, Meyer A, Fisher J. Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Evaluation, Treatment, and Health Maintenance. *N C Med J*. 2016 May-Jun;77(3):198-201. doi:10.18043/nem.77.3.198. PMID: 27154890.
6. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:573-621. doi:10.1146/annurev-immunol-030409-101225. PMID: 20192811; PMCID: PMC4620040.
7. Massart A, Hunt DP. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Med*. 2020 Jan;133(1):39-43. doi:10.1016/j.amjmed.2019.07.007. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31398306
8. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. İnflamatuvar bağırsak hastalığı. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Feb 5;113(5):72-82. doi:10.3238/arztebl.2016.0072. PMID: 26900160; PMCID: PMC4782273
9. Cushing K, Higgins PDR. Crohn hastalığının yönetimi: Bir derleme. *JAMA*. 2021 Jan 5;325(1):69-80. doi:10.1001/jama.2020.18936. PMID: 33399844; PMCID: PMC9183209.
10. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology*. 2021 Oct;161(4):1118-1132.

doi:10.1053/j.gastro.2021.07.042. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34358489; PMCID: PMC8564770.

11. Ji XQ, Wang LX, Lu DG. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):13501–13511. PMID: [Not provided]
12. Olpin JD, Sjoberg BP, Stilwill SE, Jensen LE, Rezvani M, Shaaban AM. Beyond the bowel: extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Radiographics*. 2017;37(4):1135–1160. PMID: [Not provided]
13. Yilmaz A, Yilmaz Demirci N, Hoşgün D, Uner E, Erdoğan Y, Gökçek A, Çağlar A. Pulmonary involvement in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(39):4952–4957.
14. Desiraju K, Agrawal A. Impulse oscillometry: The state-of-art for lung function testing. *Lung India*. 2016 Jul-Aug;33(4):410-6. doi:10.4103/0970-2113.184875. PMID: 27578934; PMCID: PMC4948229.
15. *European Respiratory Review*. 2022;31:210208. [Dergi editörü veya makale başlığı eksik, tamamlayabilersen düzenlerim.]
16. Knigge KL. Inflammatory bowel disease. *Clin Cornerstone*. 2002;4(4):49-60. doi:10.1016/s1098-3597(02)90005-0. PMID: 12739326.
17. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;12(4):205-17. doi:10.1038/nrgastro.2015.34. PMID: 25732745
18. Molodecky NA, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54.e42. doi:10.1053/j.gastro.2011.10.001.
19. Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J. The burden of inflammatory bowel disease in Europe in 2020. *J Crohns Colitis*. 2021 Sep 25;15(9):1573-1587. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab029. PMID: 33582812.
20. De Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. The IBD interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Dec;14(12):739-749. doi:10.1038/nrgastro.2017.110. PMID: 28831186.
21. Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006;12(30):4807–12. doi:10.3748/wjg.v12.i30.4807. PMID: 16937461; PMCID: PMC4087613.

22. Lakatos L, Lakatos PL. A gyulladásoos bélbetegségek etiopatogeneze [Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases]. *Orv Hetil.* 2003;144(38):1853–60. PMID: 14596023.
23. Lindberg E, Jarnerot G, Huitfeldt B. Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut.* 1992;33:779–82.
24. Bastida G, Beltrán B. Ulcerative colitis in smokers, non-smokers and ex-smokers. *World J Gastroenterol.* 2011;17(22):2740–7. doi:10.3748/wjg.v17.i22.2740. PMID: 21734782; PMCID: PMC3122262.
25. Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 1988;23(9):1147–52. doi:10.3109/00365528809090183.
26. Agrawal M, Sabino J, Frias-Gomes C, et al. Early life exposures and the risk of inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analyses. *EClinicalMedicine.* 2021;36:100884. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100884. PMID: 34308303; PMCID: PMC8257976.
27. Pineton de Chambrun G, Dauchet L, Gower-Rousseau C, et al. Vaccination and risk for developing inflammatory bowel disease: A meta-analysis of case-control and cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(8):1405–15.e1; quiz e130. doi:10.1016/j.cgh.2015.04.179. PMID: 25956840.
28. Deng P, Wu J. Meta-analysis of the association between appendiceal orifice inflammation, appendectomy, and ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(7):401–10. doi:10.17235/reed.2016.4176/2015.
29. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a meta-analysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(1):171–6. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.01680.
30. Singh N, Bernstein CN. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J.* 2022;10(10):1047–53. doi:10.1002/ueg2.12319. PMID: 36262056; PMCID: PMC9752273.
31. Castaño-Rodríguez N, Kaakoush NO, Lee WS, Mitchell HM. Dual role of *Helicobacter* and *Campylobacter* species in IBD: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2017;66(2):235–49. doi:10.1136/gutjnl-2015-310545.
32. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2011;474(7351):307–17. doi:10.1038/nature10209. PMID: 21677747; PMCID: PMC3204665.

33. Jarmakiewicz-Czaja S, Zielińska M, Sokal A, Filip R. Genetic and epigenetic etiology of inflammatory bowel disease: an update. *Genes (Basel)*. 2022;13(12):2388. doi:10.3390/genes13122388. PMID: 36553655; PMCID: PMC9778199.
34. Cengiz S. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri: Tek Merkez Deneyimi [Specialization thesis]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2022.
35. Federici S, Mirzaei MK, Bernard G, et al. Microbiome–phage interactions in inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(6):682–8. doi:10.1016/j.cmi.2023.02.004.
36. Schirmer M, Garner A, Vlamakis H, Xavier RJ. Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(8):497–511. doi:10.1038/s41579-019-0213-6. PMID: 31249397; PMCID: PMC6759048.
37. Keyvan H. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Anemi Prevalansı, Klinik Özellikleri ve Tedavi Yaklaşımı [Specialization thesis]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2017.
38. La Scaleia R, Morrone S, Stoppacciaro A, et al. Peripheral and intestinal CD4+ T cells with a regulatory phenotype in pediatric patients with inflammatory bowel disease. doi:10.1097/MPG.0b013e3181e4d323. PMID: 20890221.
39. Uko V, Thangada S, Radhakrishnan K. Liver disorders in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:Article ID 951020. doi:10.1155/2012/951020.
40. Yıldız K. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ile birlikte görülen karaciğer hastalıklarının belirlenmesinde, çocuklarda inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı sırasındaki ALT ve GGT yüksekliğinin önemi [Specialization thesis]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi.
41. Best WR, Bectel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439–44.
42. Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015.
43. Burgmann T, Clara I, Graff L, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(5):614–20.

44. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, Rankin GB, Brooks RK. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1979;77(4 Pt 2):898–906.
45. Lichtenstein GR, Loftus EV Jr, Isaacs KL, et al. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):481–517.
46. Kornbluth A, Salomon P, Sacks HS, Mitty R, Janowitz HD. Meta-analysis of the effectiveness of current drug therapy of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1993;16(3):215–8.
47. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(2):289–97.
48. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):465–83.
49. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122(4):875–80.
50. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(Suppl A):5A–36A.
51. ÇHİB Hastalığı. İçinde: İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S, editörler. İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. s.1580–1.
52. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease at presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9(4):353–9.
53. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen County from 1962 to 1987. *Scand J Gastroenterol*. 1991;26(12):1247–56.
54. Autenrieth DM, Baumgart DC. Toxic megacolon. In: Baumgart DC, editor. *Inflammatory Bowel Diseases*. 1. baskı. Springer; 2012. p.584–91.
55. Greenstein AJ, Sachar DB, Gibas A, Schrag D, Heimann T, Janowitz HD, et al. Outcome of toxic dilatation in ulcerative and Crohn's colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1985;7(2):137–43.
56. Jang HJ, Kang B, Choe BH. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. *Transl Pediatr*. 2019;8:4–15.

57. Su CG, Judge TA, Lichtenstein GR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31(1):307–27. doi:10.1016/s0889-8553(01)00019-x.
58. Garber A, Regueiro M. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, etiopathogenesis, and management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21:31. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0698-1>
59. Lewandowski K, Kaniewska M, Karłowicz K, et al. Ophthalmological manifestations in inflammatory bowel disease under the watchful eye of a gastroenterologist from a tertiary centre. *Prz Gastroenterol*. 2024;16(4):397–407. doi:10.5114/pg.2024.144988
60. Hong R, Li Z, Li M, Dai Y. Hepatobiliary and pancreatic manifestations in inflammatory bowel disease: an umbrella review of meta-analyses. *Therap Adv Gastroenterol* doi:10.1177/17562848241311165
61. Levesque BG, Cipriano LE, Chang SL, Lee KK, Owens DK, Garber AM. Cost effectiveness of alternative imaging strategies for the diagnosis of small-bowel Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(3):261–7.
62. Headstrom PD, Rulyak SJ, Lee SD. Prevalence of and risk factors for vitamin B12 deficiency in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(2):217–23.
63. Ji XQ, Wang LX, Lu DG. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(37):13501–11. doi:10.3748/wjg.v20.i37.13501
64. Papiris SA, Malagari K, Manali ED, et al. Bronchiolitis: adopting a unifying definition and a comprehensive etiological classification. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7(3):289–306. doi:10.1586/ers.13.21
65. Vutcovici M, Brassard P, Bitton A. Inflammatory bowel disease and airway diseases. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7735–41. doi:10.3748/wjg.v22.i34.7735
66. Raftery AL, Tsantikos E, Harris NL, Hibbs ML. Links between inflammatory bowel disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Front Immunol*. 2020;11:2144. doi:10.3389/fimmu.2020.02144
67. Camus P, Piard F, Ashcroft T, et al. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)*. 1993;72(3):151–83.
68. Aydoğdu M, Gürsel G, Özyılmaz E, et al. A case of ulcerative colitis complicated with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) and air leak syndrome. *Turk J Gastroenterol*. 2012;23(5):590–5. doi:10.4318/tjg.2012.0428

69. Black H, Mendoza M, Murin S. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *Chest*. 2007;131(2):524–32. doi:10.1378/chest.06-1074
70. Hotermans G, Benard A, Guenanen H, et al. Nongranulomatous interstitial lung disease in Crohn's disease. *Eur Respir J*. 1996;9:380–doi:10.1183/09031936.96.09020380
71. Chikano S, Sawada K, Ohnishi K, et al. Interstitial pneumonia accompanying ulcerative colitis. *Intern Med*. 2001;40:883–6. doi:10.2169/internalmedicine.40.883
72. Faller M, Gasser B, Massard G, et al. Pulmonary migratory infiltrates and pachypleuritis in a patient with Crohn's disease. *Respiration*. 2000;67:459–63. doi:10.1159/000029550
73. Patwardhan RV, Heilpern RJ, Brewster AC, et al. Pleuropericarditis: an extraintestinal complication of inflammatory bowel disease. Report of three cases and review of literature. *Arch Intern Med*. 1983;143:94–6.
74. Singh D, Cole JC, Cali RL, et al. Colobronchial fistula: an unusual complication of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:2250–2.
75. Mera A, Sugimoto M, Fukuda K, et al. Crohn's disease associated with colobronchial fistula. *Intern Med*. 1996;35:957–60. doi:10.2169/internalmedicine.35.957
76. Gumbo T, Rice TW, Mawhorter S. Recurrent pneumonia from an ileobronchial fistula complicating Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 2001;32:365–7. doi:10.1097/00004836-200104000-00021
77. Chamouard P, Richert Z, Meyer N, et al. Diagnostic value of C-reactive protein for predicting activity level of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(7):882–7.
78. Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, et al. A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2006;12(7):551–7.
79. Jürgens M, Mahachie John JM, Cleynen I, et al. Levels of C-reactive protein are associated with response to infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011;9(5):421–7.e1.
80. Yoon JY, Park SJ, Hong SP, et al. Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2014;59(4):829–37.
81. Akyüz Ü, Akyüz F. İnflamatuvar bağırsak hastalığı mı? İrritabl bağırsak sendromu mu? *İç Hastalıkları Dergisi*. 2011;18:35–40.

82. Plevy S, Silverberg MS, Lockton S, et al. Combined serological, genetic, and inflammatory markers differentiate non-IBD, Crohn's disease, and ulcerative colitis patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(6):1139–48.
83. Peyrin-Biroulet L, Standaert-Vitse A, Branche J, et al. IBD serological panels: facts and perspectives. In: Baumgart DC, editor. *Inflammatory Bowel Diseases*. 1. baski. Springer; 2007. p.1561–6.
84. Reumaux D, Sendid B, Poulain D, et al. Serological markers in inflammatory bowel diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2003;17(1):19–35.
85. Landers CJ, Cohavy O, Misra R, et al. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology*. 2002;123(3):689–99.
86. Nakamura RM, Matsutani M, Barry M. Advances in clinical laboratory tests for inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta*. 2003;335:9–20.
87. Sipponen T. Diagnostics and prognostics of inflammatory bowel disease with fecal neutrophil-derived biomarkers calprotectin and lactoferrin. In: *Digestive Diseases*. 2013. p.336–44.
88. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1704–12.
89. Freeman HJ. Use of the Crohn's disease activity index in clinical trials of biological agents. *World J Gastroenterol*. 2008;14(26):4127–30.
90. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(4):505–12.
91. Schreiber S, et al. Modifications of the Mayo Score to improve assessment of the severity of ulcerative colitis: results from the UC-SUCCESS study. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(2):318–24.
92. D'Haens GR, et al. Endoscopic indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Gut*. 2011;60(1):23–33. doi:10.1136/gut.2010.223263
93. Hanauer SB, Strömberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(5):379–88.
94. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(4):CD000543.

95. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(3):CD000296.
96. Prefontaine E, Sutherland LR, MacDonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD000067.
97. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology*. 2010;139(3):787.e1–787.e7.
98. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2019;13(4):497–523.
99. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JWD, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;8(8):CD006884.
100. Nitzan O, Elias M, Peretz A, Saliba W. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1078–87.
101. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD006893.
102. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Pare P, McDonald JW, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the  $\alpha 4\beta 7$  integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(12):1370–7.
103. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanss J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1519–28.
104. Michelassi F, Sultan S. Surgical treatment of complex small bowel Crohn disease. *Ann Surg*. 2014;260(2):230–5.
105. Cima RR, Pemberton JH. Medical and surgical management of chronic ulcerative colitis. *Acta Gastroenterol Belg*. 2005;63:783–9.
106. Meydan S, Özaltay YF. Üst ve alt hava yolu anatomisi. In: Çakır E, editor. *Çocuklarda Enfeksiyon Dışı Hava Yolu Hastalıkları*. 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p. 1–8.
107. Yıldırım M. *İnsan Anatomisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2015.

108. McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Respir J*. 2014 Oct 17;1:25898. doi:10.3402/ecrj.v1.25898
109. Singh D. Small airway disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2017;80(4):317–24. doi:10.4046/trd.2017.0080
110. Ciprandi G, Capasso M, Tosca MA, Salpietro C, Salpietro A, Marseglia G, et al. A forced expiratory flow at 25–75% value <65% of predicted should be considered abnormal: a real-world, cross-sectional study. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33:e5–8. doi:10.2500/aap.2012.33.3524
111. Lamb K, Theodore D, Bhutta BS. Spirometry. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 32809361.
112. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–38. doi:10.1183/09031936.05.00034805
113. Yee N, et al. Significance of FEV3/FEV6 in recognition of early airway disease in smokers at risk of development of COPD. *Chest*. 2022;161(4):949–59.
114. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Discriminating measures and normal values for expiratory obstruction. *Chest*. 2006;129(2):369–77. doi:10.1378/chest.129.2.369
115. Turkish Thoracic Society. Consensus report: interpretation of spirometry. *Turk Thorac J*. 2019;20(1):69–89.
116. Re-defining lower limit of normal for FEV1/FEV6, FEV1/FVC, FEV3/FEV6 and FEV3/FVC to improve detection of airway obstruction. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2015;2(2):94–102. doi:10.15326/jcopdf.2.2.2014.0144
117. Lofrese JJ, Tupper C, Denault D, Lappin SL. Physiology, residual volume. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 29630222.
118. Olsen HJB, Mortensen J. Comparison of lung volumes measured with computed tomography and whole-body plethysmography: a systematic review. *Eur Clin Respir J*. 2024;11(1):2381898. doi:10.1080/20018525.2024.2381898
119. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J*. 1993;6:1368–70.
120. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet*. 1994;343:133–5.
121. Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide: a new lung function test. *Thorax*. 1996;51:233–7.

122. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 171(8):912-930, 2005.
123. Burgel PR, Bourdin A, Chanez P, Chabot F, Chaouat A, Chinet T, de Blic J, Devillier P, Deschildre A, Didier A, Garcia G, Jebrak G, Laurent F, Morel H, Perez T, Pilette C, Roche N, Tillie-Leblond I, Verbanck S, Dusser D. Update on the roles of distal airways in COPD. *Eur Respir Rev*. 2011 Mar;20(119):7-22. doi: 10.1183/09059180.10010610. Erratum in: *Eur Respir Rev*. 2011 Jun;20(120):123. PMID: 21357888; PMCID: PMC9487728.
124. Dubois A, Brody A, Lewis D, Burgess F. Oscillation mechanics of lungs and chest in man. *Am J Physiol*. 1956;8:587-594.
125. Lipworth B, Jabbal S. What can we learn about COPD from impulse oscillometry? *Respir Med*. 2018;139:106–109.
126. Er I, Günlemez A, Uyan Z, Aydoğan M, Oruç M, Işık O, Arısoy A, Baydemir C, Gökalp A. Geç preterm doğmuş çocukların okul öncesi dönemde akciğer işlevlerinin değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2017;52:72-8.
127. Lipworth B, Jabbal S. What can we learn about COPD from impulse oscillometry? *Respir Med*. 2018;139:106–109.
128. Chiu H, Hsiao Y, Su K, Lee Y, Ko H, Perng D. Small Airway Dysfunction by Impulse Oscillometry in Symptomatic Patients with Preserved Pulmonary Function. *Am J Allergy Asthma Immunol*. 2019;8:229-235.
129. Bednarek M, Grabicki M, Piorunek T, Batura-Gabryel H. Current place of impulse oscillometry in the assessment of pulmonary diseases. *Respir Med*. 2020;170:105952.
130. King GG, Bates J, Berger KI, Calverley P, de Melo PL, Dellacà RL, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur Respir J*. 2020;55(2):1900753.
131. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-e88.
132. Li Y, Li XY, Yuan LR, Wang HL, Pang M. Evaluation of small airway function and its application in patients with chronic obstructive pulmonary disease (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Dec;22(6):1386. doi: 10.3892/etm.2021.10822. Epub 2021 Sep 29. PMID: 34650634; PMCID: PMC8506931.

133. Godet PG, Cowie R, Woodman RC, Sutherland LR. Ülseratif kolitli hastalarda akciğer fonksiyon anormallikleri. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1154–1156.
134. Szilagyi PG, et al. Small airways function in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(3):341-345.
135. Giovannini M, et al. The impact of smoking on small airways disease. *Lung Disease Journal*. 2019;45(4):185-194.
136. Moore WC, et al. The role of smoking in small airways disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2021;22(1):91-99.
137. Mínguez A, Nos P. Association of Smoking and Crohn's Disease: An Update. *Scientific Archives of Medical Science*. 2021;9(3):101-106.
138. Duffy LC, Zielesny MA, Marshall JR, Weiser MM, Byers TE, Phillips JF, Ogra PL, Graham S. Cigarette Smoking and Risk of Clinical Relapse in Patients with Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(7):1248-1252. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1997.tb08537.x>.
139. Dai C, Wu F, Wang Z, Peng J, Yang H, Zheng Y, Lu L, Zhao N, Deng Z, Xiao S, Wen X, Xu J, Huang P, Zhou K, Wu X, Zhou Y, Ran P. The association between small airway dysfunction and aging: a cross-sectional analysis from the ECOPD cohort. *Respir Res*. 2022 Sep 4;23(1):229. doi: 10.1186/s12931-022-02148-w. PMID: 36058907; PMCID: PMC9441095.
140. Gao F, Lei J, Zhu H, et al. Small airway dysfunction links asthma exacerbations with asthma control and health-related quality of life. *Respir Res*. 2024;25:306. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02937-5>.
141. Sun Y, Milne S, Jaw JE, Yang CX, Xu F, Li X, Obeidat M, Sin DD. BMI is associated with FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of clinical trials. *Respir Res*. 2019 Oct 29;20(1):236. doi: 10.1186/s12931-019-1209-5. PMID: 31665000; PMCID: PMC6819522.
142. Cowie RL, et al. Systemic inflammation in pulmonary disease: The role of CRP and ESR. *J Clin Immunol*. 2017;37(3):247-255.
143. Ellrichmann M, Bethge J, Boesenkoetter J, Conrad C, Noth R, Bahmer T, Nikolaus S, Aden K, Zeissig S, Schreiber S. Subclinical Pulmonary Involvement in Active İBH Responds to Biologic Therapy. *J Crohn's Colitis*. 2021;15(8):1339-1345. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab024>.

144. Er İ, Günlemez A, Baydemir C, Kılıçbay F, Ersu R, Uyan ZS. Impulse oscillometry reference values and correlation with predictors in Turkish preschool children. *Turk J Pediatr*. 2019;61(4):560-567.
145. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol*. 2010;108(1):206–211. doi:10.1152/jappphysiol.00694.2009.
146. Farah CS, Salome CM, Brown NJ, Berend N, King GG. The effect of obesity on airway mechanics. *Respirology*. 2015;20(5):712–719. doi:10.1111/resp.12520.

