

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA GÖRÜLEN
SOLUNUM FONKSİYON TESTİ DEĞİŞİKLİKLERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. FEHMİ ATEŞ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MELİH KARINCAOĞLU

MALATYA-2006

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA GÖRÜLEN
SOLUNUM FONKSİYON TESTİ DEĞİŞİKLİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**DR. FEHMİ ATEŞ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MELİH KARINCAOĞLU**

MALATYA-2006

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2-21
İnflamatuvar barsak hastalıklarının tanımı.....	2
İnflamatuvar barsak hastalıklarının epidemiyolojisi.....	2
İnflamatuvar barsak hastalıklarının etiyolojisi.....	6
İnflamatuvar barsak hastalıklarının patogenezi.....	9
İnflamatuvar barsak hastalıklarında patolojik bulgular.....	10
İnflamatuvar barsak hastalıklarında klinik bulgular.....	11
İnflamatuvar barsak hastalıklarında tedavi.....	12
İnflamatuvar barsak hastalıklarında ekstraintestinal bulgular.....	14
İnflamatuvar barsak hastalıklarında bronkopulmoner bulgular.....	15
Ülseratif kolitin akciğer bulguları.....	16
Crohn hastalığının akciğer bulguları.....	17
Solunum fonksiyon testleri.....	19
GEREÇ VE YÖNTEM	22-24
BULGULAR	25-33
TARTIŞMA	34-38
SONUÇ VE ÖNERİLER	39
ÖZET	40
SUMMARY	41
KAYNAKLAR	42-48

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Ülseratif Kolitte Truelove ve Witts Kriterleri.....	11
Tablo 2. Crohn hastalığı aktivite indeksi.....	12
Tablo 3. İnflamatuvar barsak hastalıklarında görülen bronkopulmoner değişiklikler	16
Tablo 4. Hastaların ve kontrol grubunun karakteristik özellikleri.....	25
Tablo 5. Aktivasyon dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun SFT değerleri.....	26
Tablo 6. Remisyon dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun SFT değerleri	27
Tablo 7. Hastaların aktivasyon ve remisyon dönemlerindeki SFT değerleri.....	28
Tablo 8. ÜK ve CH hastalarının aktivasyon dönemlerindeki SFT değerleri.....	29
Tablo 9. ÜK ve CH hastalarının remisyon dönemlerindeki SFT değerleri.....	30
Tablo 10. Aktivasyon dönemlerinde 5-ASA +/- İBH hastalarının SFT değerleri.....	31
Tablo 11. Remisyon dönemlerinde 5-ASA +/- İBH hastalarının SFT değerleri.....	32
Tablo 12. Hastalık aktivitesi, hastalık türü ve ASA tedavisinin SFT'ye etkileri.....	33
Tablo 13. FVC, FEV1, RV/TLC, DLCO ve DLCO/VA değerlerinin gruplardaki dağılımı...	34

KISALTMALAR DİZİNİ

İBH	İnflamatuvar barsak hastalıkları
ÜK	Ülseratif kolit
CH	Crohn hastalığı
SFT	Solunum fonksiyon testleri
DLCO	Karbon monoksit difüzyon kapasitesi
ASA	Aminosalisilat
OK	Oral kontraseptif
p-ANCA	Perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor
ASCA	Anti saccharomyces cerevisiae antikor
NO	Nitrik oksit
YÇBT	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
BAL	Bronkoalveolar lavaj
FVC	Zorlu vital kapasite
FEV₁	Zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde atılan volüm
FEF₂₅₋₇₅	Maksimal ekspirasyon ortası akım hızı
TLC	Total akciğer kapasitesi
RV	Rezidüel volüm
FRC	Fonksiyonel rezidüel kapasite
DLCO/VA	Spesifik difüzyon katsayısı
CHAI	Crohn hastalığı aktivite indeksi

I - GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) ‘‘Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH)’’, primer olarak kolon ve ince barsak hastalıkları olmakla birlikte, diğer organ ve dokulara ait bozukluklara da neden olduklarından sistemik hastalıklar olarak kabul edilmektedir. Deri, mukoza, eklem, kemik, göz, böbrek, karaciğer, pankreas ve akciğer İBH'den etkilendiği bilinen başlıca doku ve organlardır.

İBH'de görülen solunumsal bozukluklarının tipleri ve sıklıkları hakkındaki bilgiler tartışmaya açıktır. Küçük ve geniş hava yolu bozuklukları (1,2), obstrüktif ve interstisiyel akciğer hastalıkları (3), bronş duyarlılığında artış (4), bronşit, bronşektazi (5-8), inflamatuvar trakeal stenoz (9), interstisiyel pnömoni (10) ve bronşiolitis obliterans (11-13) gibi solunumsal hastalıklar bildirilmiştir.

Solunumsal bozukluklarının İBH aktivitesi ile ilişkisini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (14-15). Ayrıca İBH tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri de solunumsal bulguların ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. Aminosalisilatlar İBH’ de akut ataklarda ve remisyonun idame tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlardır (16,17). Aminosalisilatlardan sulfasalazin (18-24) veya mesalazin tedavisi sırasında nadiren hipersensitivite pnömonisi gelişebildiği bildirilmiştir (25-29).

Literatürde İBH'nin solunum sistemi üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların çoğunda solunum fonksiyon testleri (SFT) kullanılmıştır. Bazı çalışmalarda İBH olanlarla kontrol grubu arasında SFT değerleri bakımından fark saptanmazken (30,31), bazılarında özellikle aktif İBH olanlarda karbon monoksit difüzyon kapasitesinin (DLCO) azaldığı bulunmuştur (1,15,32).

Bu çalışmada akciğer hastalığı öyküsü ve semptomu olmayan, akciğer grafilerinde patolojik bulguya rastlanmayan inflamatuvar barsak hastalarında, SFT değişikliklerinin araştırılması ve bu değişikliklerle İBH'nin tipinin, aktivitesinin ve aminosalisilat (ASA) tedavisinin ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

II – GENEL BİLGİLER

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARI

Tanım

İBH, ince ve kalın barsağın çeşitli bölge ve katmanlarını tutabilen, nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik inflamasyonla seyreden iyilik ve aktivasyon dönemleri olan bir grup hastalıktır.

İBH; ÜK, CH ve belirsiz (indetermine) koliti kapsar. Bu gruptaki hastalıkların başlıca ortak özellikleri; genetik yatkınlık, alevlenme-remisyon dönemleri ile tanımlanan klinik seyir, ekstraintestinal belirtiler ve uzun süreli hastalıkta görülen kanser riskidir.

ÜK ilk kez 1859 yılında Samuel Wilks tarafından, postmortem olarak bir hastada tanımlanmıştır. 1932’de ise Crohn ve arkadaşları terminal ileumun transmural iltihabını “regional ileitis” olarak tanımlamış ve ÜK'den ayrı bir hastalık olduğunu belirtmiştir. O zamandan bu yana klinik, patolojik, endoskopik, radyolojik ve anatomik olarak bu iki hastalık birbirine karışmaya ve tedavideki zorluklarıyla hekimlere meydan okumaya devam etmektedir. Günümüzde her iki hastalığın da, genetik olarak duyarlı kişilerde çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı meydana gelen abartılı bir immün yanıt ile ilgili olduğu düşünülmektedir (33,34).

Epidemiyoloji

İBH'nin insidansı ve prevalansı, ülkelere, çevresel faktörlere ve yıllara göre değişiklik göstermektedir. Genetik faktörler dışında hastalığın epidemiyolojisini etkileyen çevresel ajanlar ve diğer değişkenler arasında sigara, doğum kontrol ilaçları, enfeksiyonlar,

beslenme alışkanlıkları ve postnatal enfeksiyonlar, geçirilmiş appendektomi, sosyoekonomik durum, meslek, eğitim, stres gibi etkenler sayılabilir.(35,36).

ÜK ve CH Kuzey Avrupa'da Güney'e, Batı'da Doğu'ya, Askanazi Musevilerinde diğerlerine, beyaz ırkta siyah ırka oranla daha sık görülmektedir. Ortalama yıllık insidans 3-15/100.000'dir (37-41)

ÜK'nin insidansı CHP'den daha fazladır. 1950 ile 1990 yılları arasında Kuzey Avrupa ile Güney Avrupa arasındaki 10 kat fark oldukça sabit kalmış ancak son yıllarda Güney'deki insidansın aradaki farkı kapatmaya eğilimli olduğu bildirilmiştir. ABD'de ise 1970 yılına kadar ÜK insidansının arttığı, daha sonra stabil kaldığı, ancak hastalığın erkeklerde ve daha erken yaşlarda görülme eğiliminin belirdiği bildirilmiştir (42).

CH ise 1960-1980 yılları arasında, tüm dünyada, özellikle yüksek insidanslı bölgelerde 3-6 kat arasında değişen oldukça kararlı bir artış göstermiştir. Buna örnek olarak İngiltere, İskoçya, Baltimore, Rochester, Kopenhag, İsveç ve İsrail gösterilebilir (43,44). CH'nin insidansı bu belirgin artıştan sonra inişe geçerek plato çizmiştir.

Bu değişikliklerde hastalıkların daha iyi bilinmesi, tanı olanaklarının artması, daha önce hakkında veri olmayan ülkelerin raporlarının tutulması, daha iyi hijyenik koşullar sağlandığı için enfeksiyöz kolit olgularının azalması ve göçler belirleyici olabilir.

İBH en sık 15-30 yaşları arasında görülür. (45). Özellikle CH sıklığında ileri yaşlarda ikinci bir artış görülebilir. ÜK erkeklerde, CH ise kadınlarda biraz daha sık görülmektedir (46). Ancak her iki hastalığında cinsiyet ile ilişkili olduğunu ileri sürmek için veriler yetersizdir.

Genetik faktörler:

Her iki hastalıkta önemli ölçüde ailevi kümelenme gösterir. ÜK'li hastaların 1. dereceden akrabaların %5,2'sinde, CH'nin ise %1,6'sında İBH'ye rastlandığı bildirilmiştir (47). İkizlerde normal popülasyona göre İBH'ye yakalanma riski 10-15 misli fazla, tek yumurta ikizlerinde bu olasılık çift yumurta ikizlerine göre daha da fazladır. Pozitif aile öyküsü olanlarda hastalık daha erken yaşta kendini göstermektedir (48-51).

Bazı genlerin her iki hastalıkta genetik yatkınlığı sağladığı çevresel faktörlerin bunları modüle ettiği ileri sürülmektedir. (52). HLA grupları ile her iki hastalık arasında ilişki saptanmıştır.

ÜK' de HLA-DR2'ye Japonlar ve Yahudilerde, HLA-DRB1-0103, DR122'ye Kuzey Avrupa ve beyaz ırkta rastlanmaktadır. Ayrıca HLA-DR3, DQ2 yaygın kolitte ve primer sklerozan kolanjitte daha sık görülmekte, HLA-DRB1-0103 ciddi hastalığı olan ya da kolektomi riski taşıyanlarda veya ekstra intestinal belirtisi olanlarda bulunmaktadır. CH'de

ise HLA-A2, HLA-DR4 ve HLA-DR1-DQ5 ile zayıf, HLA 11, HLA-DR3 ile negatif ilişki saptanmıştır. Bu grupta C3F fenotipine ve kromozom kırılmalarına sık rastlanır. Ayrıca barsak epiteline karşı artmış sitotoksosite bildirilmiştir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Uyar ve arkadaşları ÜK hastalarında HLA DRB1*1502 aleli ile pozitif bir ilişki, DRB1*13 aleli ile negatif bir ilişki saptamış, ayrıca p-ANCA pozitif hastalarda HLA DRB1*0701'in, p-ANCA negatif hastalarda HLA DRB1*1502'nin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (53).

Tüm bu bulgular; ÜK ve CH' de genetik yatkınlığın önem taşıdığını, her iki hastalığın, oligogenik/poligenik hastalıklar olduğunu, henüz iyi tanımlanmayan bazı gen ve loküslerle ilişkili olduklarını ve hem iki hastalık arasında hem de hastalıkların kendi içinde genetik heterojenite olduğunu destekler niteliktedir.

Çevresel faktörler:

Sigara

Sigaranın ÜK'ye karşı koruyucu CH'yi ise uyarıcı ve alevlendirici etkisi olduğu bilinmektedir. Sigara kolonun mukus salgısını bozar, barsak motilitesini etkiler, rektum kan akımını azaltır, helper/supresör T hücre oranını değiştirir ve sitokin yapımını bozar. CH' de ise olumsuz vasküler etki yapmaktadır.

Hastalığın çeşitli ülkelerdeki insidansının zaman zaman farklılık göstermesi, bazı ülkelerde belirli dönemlerde kadın/erkek baskınlığının değişmesi sigara içimi ile ya da sigara kampanyaları sonucu sigaranın bırakılması ile yakından ilişkili olmaktadır. Örneğin İsveç'te erkeklerin sigarayı bırakması ile birlikte ÜK insidansı bu grupta artmıştır. Danimarka'da ise kadın sigara içicilerin artması ile birlikte CH insidansı artmıştır (54).

Ancak yine de çevresel faktörler arasında belki de en önemlisi olan sigara içiciliğine bazı durumlarda kuşku ile bakmak gerektiği yakın zamanda yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. İBH'nin sıkça görüldüğü İsrail'de yaşayan Yahudilerde 534 vakada yapılan bir çalışmada sigara ile ÜK arasında beklenen ilişki bulunmasına karşılık, CH ile ilişki saptanmamıştır (55). Benzer sonuçlar daha önce de bildirilmiştir (56,57). Yahudilerde CH' da genetik yatkınlığın daha ağır basması bu farklılığa yol açmış olabilir.

Oral kontraseptifler

Oral kontraseptif (OK) kullanımı ile CH arasında zayıf bir ilişki vardır. OK'lerin CH riskini sigara içmeyenlerde 1.5 kat, sigara içenlerde ise 2.6 kat artırdığı bildirilmiştir. OK'lerin tıpkı sigara gibi olumsuz vasküler etkileri olduğu, kronik mezenterik vaskülitte benzer multifokal infarktılara yol açarak hastalığın kötüleşmesine neden olduğu ileri sürülmektedir. Ancak CH kadın erkek ayırımı göstermez ve OK'leri kesmenin prognoza

olumlu etki ettiği yönünde bilgi yoktur. OK'lerin etkisi varsa bile sigaradan daha az önemlidir ve birlikte değerlendirildiğinde anlamlı sonuçlara varılmaktadır (58).

Diyet

Diyet İBH ilişkisi hala tartışmalı bir konudur. Önceki çalışmalarda rafine şeker ve "fast food" yeme alışkanlığı ile İBH arasında ilişki kurulduysa da bu tam netlik kazanmamıştır. Özellikle yanmış yağların defalarca kullanılması bir risk faktörü olarak bilinir. Yiyeceklerdeki katkı maddeleri, boyalar, diş macunu katkıları, tatlandırıcılar CH'nin oluşumunda suçlanmışlardır.

Yerleşim bölgesi/eğitim/sosyoekonomik durum

İBH özellikle şehirde yaşayan, eğitimli, sosyoekonomik düzeyi yüksek, ofislerde çalışan kişilerde görülmektedir. İnşaat, fabrika ve tarım işçilerinde hastalık memur, müdür, mühendis, avukat gibi yüksek öğrenim görmüş kişilere kıyasla daha nadirdir (37,43,59).

Stres

Hastaların psikolojik durumu ve streslerle hastalığın alevlenmesi İBH ile ilgilenenleri uzun süre meşgul etmiştir. Stres maruz kalanlarda alevlenme riski diğerlerinin iki katıdır. Bu alevlenme stresten 4-6 hafta sonra olmaktadır (37,43,59).

Türkiye'de İBH Epidemiolojisi

Akdeniz ülkelerinde İBH'nin dağılımı önemli farklılıklar göstermektedir. İtalya'da ve Girit adasında İBH insidans ve prevalansı diğer Güney Avrupa ülkelerinden yüksektir. Orta Doğu ile ilgili bilgiler yetersizdir ancak İsrail'de son zamanlarda Arap popülasyona kıyasla Yahudilerde İBH' de artış bildirilmektedir. Asya ve Avrupa arasında bir köprü oluşturan Türkiye ile ilgili bilgiler fakirdir. Ayrıca Entamoeba Histolytica gibi parazitlerin sıkça görüldüğü ülkemizde ÜK/amip koliti birlikteliği ve ayırıcı tanısı açısından birçok sorunlar mevcuttur (60). Tanı yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte ülkemizde İBH'nin hiç de az olmadığı izlenimi yaygınlaşmaktadır.

Ülkemizde İBH epidemiyolojisini saptamak amacıyla 1995-1999 yılları arasında 21 merkezin katıldığı retrospektif bir çalışma yapılmıştır. Türkiye'nin 6 bölge ve 10 büyük şehrinde yapılan bu geniş kapsamlı çalışma ülkemizin profilini yansıtmaya açısından önemlidir.

Yirmi bir merkezden 1107 İBH hastası (854 ÜK, 234 CH, 19 indetermine kolit) üzerinde yapılan bu çalışmada varılan sonuçlara göre:

Ülkemizde ÜK insidansı 4.4/100.000 CH insidansı ise 2.2/100.000 dir. Ülkemizde hastalık insidansı Kuzey ve Batı Avrupa'dan az, Ortadoğu ülkelerine yakın bir düzeydedir.

ÜK erkeklerde CH kadınlarda daha sıktır.

ÜK' de distal kolite, CH' da ileokolite daha sık rastlanmaktadır.

CH ile sigara arasında ilişki saptanmamıştır.

Her iki gruptaki hastaların çoğu şehirde oturmaktadır

Her iki grupta da (ÜK' de %22, CH' da %10.9) İBH ve amip birlikteliği dikkati çekmiştir (61).

Etiyoloji

İBH'nin genetik, çevresel ve immünolojik nedenlerin ortaya çıkardığı, mukozal inflamasyonla sonuçlanan, multifaktöriyel ve heterojen bir grup patoloji olduğu kabul edilmektedir (62,63). Kombine gelişen olaylar zinciri, bir ya da birden fazla mukozal antijene karşı normal dışı immün yanıtı açmakta ve genetik kökenli bir mukozal T-hücre regülasyonu bozukluğu ve kommensal bakteri popülasyon değişikliğine işaret etmektedir (62).

I - Çevresel faktörler

Çevresel faktörlerin İBH'nin oluşumuna ve seyrine etkileri tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar İBH'nin genetik olarak duyarlı kişide değişik antijenler ya da çevresel faktörlere maruz kalma ile gelişebileceği, alevlenme ve remisyonların da bu faktörlerle ilişkili olabileceğini destekler niteliktedir (64). Prenatal olaylar, anne sütü ile beslenme, çocukluk çağı infeksiyonları, mikrobiyal ajanlar, sigara içimi, OK kullanımı, diyet, hijyen, meslek, eğitim, iklim, stres, psikolojik faktörler, appendektomi, tonsillektomi, kan transfüzyonu, hayvanlarla temas, fiziksel aktivite, bakteriyel, viral ya da paraziter enfeksiyonlar ve diğer çevresel faktörler hastalığın ortaya çıkmasına ya da alevlenmesine yol açabilir (64).

Sigara içenlerde ÜK görülme sıklığının içmeyenlere göre daha az olduğu bildirilmektedir. Ayrıca sigaranın primer sklerozan kolanjit ve poşitis gibi ÜK komplikasyonlarını azalttığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (65) Sigarayı bırakanlarda ise hastalık alevlenebilir. Bu olay sigara içiminin süresi ve miktarı ile ilişkilidir. İçilen sigara sayısının artışı ile orantılı olarak ÜK gelişme riski azalır. En fazla risk altında olanlar sigara içerken bırakanlardır. ÜK hastalarının 40 mg/gün nikotin içeren sakız çiğnemelerinin

hastalığın remisyona girmesinde etkili olduğu saptanmıştır. Hafif ya da orta şiddetli ÜK vakalarında klasik tedaviye eklenen transdermal nikotin bantları semptomlarda gerilemeye yol açmaktadır. Nikotinin bu etkisi IL-10 üretimini engelleyerek, Th2 hücre yolunu baskılamasına ve kolondaki mukus yapısını değiştirmesine bağlı olabilir. CH'de ise ÜK'nin tersine sigara kullanımı hastalığın görülme sıklığını arttırmaktadır. Sigara CH'nin klinik, cerrahi ve endoskopik nükslerinde bağımsız bir risk faktörüdür ve cerrahi sonrası hastalık aktivitesini etkilemektedir (64). CH ile sigara içimi arasındaki negatif ilişki nikotinin vasküler prostosiklin yapımını baskılayarak CH'de erken görülen lezyon olan mikrotrombüs oluşumuna neden olduğu hipotezi ile açıklanmaya çalışılmaktadır (66-73).

Yaşam koşulları, hijyen ve gıda maddeleri İBH'nin etiolojisinde oldukça sık araştırılan diğer faktörlerdir. Birtakım elementler ya da özel diyetlerin özellikle aktif dönemdeki CH'ye olumlu etkisi olduğu ileri sürülmektedir. CH'de immünojenik disfonksiyonlara eşlik eden çinko yetmezliğinde görüldüğü gibi, çeşitli nütrisyonel yetersizlikler bildirilmiştir. Ancak enteral nütrisyonun steroid ve aminosalisilatlardan daha az yararlı olduğu gösterilmiştir (64). Ayrıca, relaps oranları nütrisyonel ya da konvansiyonel yaklaşımlar arasında fark göstermemekte, hatta özel diyet uygulamalarında da sonuç pek değişmemektedir. Günümüzde gıda maddeleri ile İBH arasında bir ilişki olduğu gösterilememiştir. (74).

Yapılan çalışmalarda 20 yaş öncesinde iltihabi nedenlerden dolayı appendektomi geçirenlerde ÜK gelişim riskinin azaldığı, iltihabi olmayan nedenlerden dolayı appendektomi geçirenlerde ise riskin azalmadığı saptanmıştır (75-77). İngiltere'de 13444 kişi üzerinde yapılan ve İBH'nin erken risk faktörlerinin incelendiği ilk prospektif ve longitudinal çalışmada, gebelik döneminde annenin geçirdiği ya da erken dönemlerde başta kızamık ve farenjit olmak üzere karşılaşılan enfeksiyonlar ve tonsillektomi ile İBH arasında etiyojik bir ilişkiyi düşündürecek kanıtlar elde edilememiş, keza appendektominin, ÜK gelişme riskini azalttığı yönündeki görüşleri destekleyecek bulgular da gözlenmemiştir (78). Ayrıca kötü hijyenik şartların CH için koruyucu bulunmadığı, anne sütü ile beslenmenin ise ÜK riskini artırırken, CH için koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir (78).

Kronik enfeksiyon hastalığına benzerliği nedeniyle enfeksiyöz ajanların İBH'nin etiolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Bakteriler doğrudan doğruya etkili olabilecekleri gibi salgıladıkları toksik faktörler, enzimler ya da sitokinler aracılığıyla etki edebilirler. Bazı çalışmalarda ÜK ve basilli dizanteri arasında ilişki kurulmuş ve %7 vakada dışkıda Shigella üretilmiştir. Benzer şekilde E. Coli suşları, Campylobacter, Yersinia ve Salmonella da saptanmıştır. Mycobacteriumlar özellikle CH' da ilgi çeken ajanlar olmuşlardır

(79-81). Anaerob bakteriler, Entamoeba Histolytica gibi parazitler ve başta kızamık virüsü olmak üzere bazı virüslerin etiyolojide rol oynayabileceği düşünülmektedir (82,83). Barsakta hasar yapan ancak kültürde üretilmeyen bir mikroorganizmaların varlığından da şüphelenilmektedir.

II – Genetik faktörler

İBH' de yüksek oranda ailesel kümelenme dikkati çekmektedir. İBH'li hastaların yakınlarında bu hastalıklara yakalanma sıklığı normal popülasyona göre artmıştır (84-86).

Genetik geçişte tek bir genin bozukluğu ile kendini gösteren Mendel Modeli burada geçerli değildir. Ailevi CH ve ÜK olgularında yapılan genom taramalarında özellikle CH'de kromozom 16'da her iki hastalıkta kromozom 3,6,7 ve 12'de yatkınlık lokusu bulunması, bazı kişilerde HLA genleri ve sitokin genlerinde (TNF alfa, IL-1RA) polimorfizm saptanması genetik faktörlerin önemini ortaya koymaktadır (87).

İBH'de subklinik göstergeler hastalığın ayırıcı tanısında yarar sağlar. Bunlardan en iyi bilinenler; ÜK'de perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikörler (p-ANCA), CH' da ise anti saccharomyces cerevisiae antikoru (ASCA) ile barsak geçirgenliğinde artmadır. Subklinik göstergeler, tam bir genotipin belirlenemediği durumlarda anormal genotipin saptanmasına yardımcı olan göstergelerdir. Böyle bir anormalliğin ortaya konması ya hastalığa ait genetik anormalliği gösterir ya da erken dönemde saptanacak ve belki de hiç ilerlemeyecek bir hastalığın subklinik belirlenmesinde yarar sağlayabilir. p-ANCA ÜK' de %50-80, CH' da %2-20 pozitif bulunmaktadır. Bugünkü bilgilerimize göre p-ANCA'nın hastalığın patogeneğinde doğrudan etkisi gösterilememiştir. Ancak p-ANCA hastalığın immünolojik kökenini açıklamak ve aile bireylerini taramak için iyi bir göstergedir; genetik yatkınlığı ortaya koyar, HLA grupları ile de ilişkisi vardır. ÜK ile HLA-DR2 arasında önemli bir beraberlik, HLA-DR4 ile de negatif bir ilişki saptanmıştır. P-ANCA pozitif ÜK'li hastalarda HLA-DR2 sıklığı p-ANCA negatiflerden fazla bulunmuştur (%44, %22). P-ANCA negatif ÜK'li hastalarda ise HLA-DR4 sıklığı artmıştır. CH'de HLA-DR1 ve HLA-DR5 saptanmıştır (88). Genetik yatkınlığı araştıran bir çalışmada CH olanların sağlıklı aile fertlerinde normal popülasyona göre ASCA pozitifliği daha yüksek bulunmuştur (89). Yine yalnızca CH bulunan ailelerde ÜK ve CH'nin birlikte bulunduğu ailelere göre ASCA pozitifliği anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (90). Saccharomyces cerevisiae mayasının bazı oligomannosid epitoplarına karşı oluşan bu antikör normal popülasyon ve ÜK'li hastalarla karşılaştırıldığında CH olanlarda daha sık bulunmaktadır (91,92).

Patogenez

İBH'de hastalık mekanizmasını tetikleyen olaylar çok değişken ve nonspesifiktir. İnfeksiyöz ajanlar ve luminal toksinler genetik olarak hassas bir kişide mukozal bariyeri geçerek inflamasyonu başlatırlar. Altta yatan neden ne olursa olsun ortaya çıkan kolonik hasarda organın yanıtı hemen hemen aynı şekilde olmaktadır. Çeşitli derecelerde mukozal ülserasyon ve erozyonu, kolon bezlerinin distorsiyonu, goblet hücrelerinin azalması, mukoza ve submukoza ödemi ile mukoza ve submukozada inflamatuvar hücre infiltrasyonu nonspesifik inflamatuvar kolitin akut dönemde görülen ortak bulgulardır (93). İBH'de temel patofizyolojik mekanizmanın yardımcı T hücresi 1 (Th1) ve yardımcı T hücresi 2 (Th2) lenfositlerinin aktivasyonunda bir bozukluk ya da proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-alfa, IFN-gama, TxA2, LTB4) ile anti inflamatuvar sitokinler (IL1RA, TNF bağlayan proteinler, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, PGE2) arasındaki ilişkinin bozulması olduğu düşünülmektedir. İnflamatuvar yanıtta abartılı olarak artan Th1 hücreleri bu yanıtın süreğenliğini sağlayan proinflamatuvar sitokinleri, Th2 hücreleri ise inflamasyonu azaltan anti inflamatuvar sitokinleri salgırlar. CH'de selektif olarak Th1 lenfositler aktive olur IL-2 ve IFN-gama yapımını sağlar. ÜK'de ise Th2 lenfosit sitokinleri artar (IL-4, IL-10) (94). İBH'de inflamatuvar yanıt bilinmeyen bir patojene karşı geliştirilmiş normal bir yanıt olabileceği gibi, bilinen bir ajana karşı verilen sıra dışı bir yanıt da olabilir. Barsak epitelinin iltihabi olayları başlatmaktaki rolü; bir taraftan antijen sunan hücre olarak antijeni majör histokompatibilite kompleksi aracılığıyla T hücrelerine sunmak, diğer taraftan da antijenler aracılığı ile uyarılan sitokin, kemokin ve diğer proinflamatuvar maddelerin meydana getirdiği inflamasyonu yaymaktır. İBH'de barsak epitel hücresi antijen sunan hücre olarak görev yaptığında normal insanlardakinin aksine T hücre toleransı yerine T hücre aktivasyonu meydana gelmektedir. Aktive olmuş fagositik hücreler, lenfositler ve terminal kompleman fragmanları hücre nekrozuna yol açar. Matriks proteini hasar görür ve ödem gelişir. IFN-gama, villöz atrofi ve kript hiperplazisi yapar. LTB4, trombosit aktive edici faktör ve bakteriyel ürünlerin uyarısı ile nötrofil ve makrofaj kaynaklı reaktif oksijen metabolitleri; protein, karbonhidrat, hiyalüronik asit ve müsini yıkıma uğrattır ve lipid peroksidasyonu yaparlar (95-98) Reaktif oksijen metabolitlerinin damar duvarına direkt toksik etkileri vardır ve vasküler hasar özellikle CH'de ön plandadır. Ayrıca makrofaj ve nötrofillerde yapılan nitrik oksit de (NO) doku hasarında önem taşır. Bakteri lipopolisakkaridleri, prostaglandin ve prostasiklinler IL-1, TNF-alfa, IFN-gama NO'yu indükler NO ise mitokondri fonksiyonlarını durdurur, DNA sentezini inhibe eder. Diğer taraftan sitokinler ve değiştirici büyüme faktörleri, mezenkim hücresi

proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırır, dolayısıyla fibrozise yol açar. İBH'deki defektlerden birisi belki de en önemlisi barsak epitelinin geçirgenliğinin artması ve normalde bu bariyeri geçemeyen antijenlerin ve proinflamatuvar moleküllerin barsak epitelini geçebilir hale gelmesidir. Müsin yapısındaki değişikliklerde bu olaya katkıda bulunur.

İBH'de enterik inflamasyon ve toksinlerle nonspesifik intestinal inflamasyon oluşur. Mukozal permeabilite artışı ile toksik bakteriyel ürünler emilir ve lokal doku hasarını başlatırlar. Çoğu zaman bu hasar inflamatuvar cevapla önlenir ve mukozal hasar iyileşir. Ancak genetik yatkınlığı olan kişilerde supresyon yeterli olmaz ve inflamatuvar yanıt artar. İmmün zincir aktive olur., sürekli lümen bileşenlerine maruz kalan mukozada olay süregelenleşir; kronik inflamasyon, doku hasarı ve fibrozis oluşur.

Patolojik Bulgular

ÜK ve CH'nin her ikisinde de akut ve kronik inflamatuvar hücreler barsak duvarını infiltre etmiştir. Her iki hastalık arasındaki ayırım histopatolojik inceleme ile yapılır.

Ülseratif Kolit: Hastalık akut ve ağır hastalık durumları dışında yalnızca mukoza ile sınırlıdır. Ancak ağır hastalık durumlarında ülserler transmural olabilmekte ve CH'de görülen lezyonlardan ayırt edilmeleri güçleşmektedir. Hastalıklı dokuların histopatolojik incelemelerinde akut ve kronik hücrelerin mukozayı infiltre ettikleri, goblet hücrelerinin azaldığı, kriptit ve çok sayıda kript apselerinin bulunduğu görülmektedir. Kript apseleri ÜK'yi CH'den ayırtan en önemli özelliktir. Uzun süreli hastalıkta kolon mukozasında displastik değişiklikler görülebilmektedir. Displazi kolon kanseri gelişiminin habercisidir. ÜK'de CH'den farklı olarak hedef doku sadece kolondur. Hastalık sadece rektumu (proktit), proksimale yayılarak sigmoid kolonu (proktosigmoidit), splenik fleksuraya kadar olan bölgeyi (sol kolon tutulumlu), transvers kolonu (yaygın tutulumlu) ya da çekuma kadar tüm kolonu (pankolit) tutabilir. Ancak distalde daha şiddetli seyredir. Uzun süreli pankolitte barsak kısalır ve psödopolipler gelişir.

Crohn Hastalığı: Ağızdan anüse kadar sindirim sisteminin herhangi bir kısmını tutabilen kronik granülamatöz inflamatuvar bir hastalıktır. Primer olarak ince barsağı özellikle de ileumu tutan CH'de en sık olarak ileum ve kolonun birlikte tutulması görülmektedir. İnflamasyon barsak duvarını tüm katlarını tutmakta hatta çevredeki mezenter ve lenf bezlerini de içine alabilmektedir. CH'nin diğer özelliği de segmenter tutulum yani lezyonlar arasında sağlam barsak segmentlerinin bulunmasıdır. Uzun dönemde bu lezyonlar barsakta kısalmalara ve darlıklara yol açabilmektedir. Derin ülserler genellikle lineer fissürler gibi

görünür bu da mukozaya tipik kaldırım taşı manzarası verir. Ayrıca bu ülserler barsak duvarına penetre olarak apse ve fistül gelişimine yol açarlar. Fistüller komşu barsak ansları, mesane, uterus, vajina veya peritona yayılabilir.

Klinik Bulgular

ÜK'de en önemli klinik bulgu kanlı ve mukuslu diyaredir. Karın ağrısı, ateş, iştahsızlık ve kilo kaybı da görülebilir. Tenesmus hissi vardır. Postprandiyal diyare ve gece diyaresi sık görülür. Bazen inkontinans bile olabilir. Hastaların %40-50'sinde proktit veya proktosigmoidit, %30-40'ında sol taraflı kolit, %20'sinde ise pankolit tarzında tutulum görülmektedir. ÜK'nin klinik tipleri; kronik intermittan, kronik devamlı ve akut fulminan tip olmak üzere üçe ayrılır. Truelove-Witts kriterlerine göre hastalığın klinik şiddeti hafif, orta ve ağır olarak tanımlanmaktadır (99).

Tablo 1. Ülseratif Kolitte Truelove ve Witts Kriterleri

Hafif:	Dışkılama; günde 4 kez veya daha az kanlı ya da kansız dışkılama Ateş; yok Taşikardi; yok Anemi; yok veya hafif derecede Sedimentasyon hızı;<30mm/saat
Ağır:	Dışkılama; günde 6 kez veya daha fazla kanlı ishal Ateş; ortalama akşam ısı >37.5 C ya da en az iki gün herhangi bir zamanda >37.7 C Taşikardi; dakikada 90 vuruşdan yüksek nabız sayısı Anemi; Hb<7.5 gr/dl ya da son zamanlarda transfüzyon gerektirecek ağırlıkta anemi Sedimentasyon hızı;>30mm/saat
Orta:	Ağır ve hafif hastalık kriterleri arasında bulgular içeren hastalar

CH'de klinik hastalığın tutulum yeri'ne göre farklılıklar gösterir. %40 hastada ileal ve ileokolonik tutulum, %30-40'ında ince barsak tutulumu, %20'sinde Crohn koliti, %10'unda yalnızca perianal hastalık görülmektedir. Klinik olarak inflamatuvar, strüktür yapan ve fistülizan tipleri görülmektedir. İleal hastalıkta karın ağrısı ön plandadır, ağrı subakut intestinal obstrüksiyondan kaynaklanmaktadır. En sık görülen distal ileum ve sağ kolon tutulumunda, ağrıya genellikle sulu, kansız ve mukussuz diyare eşlik eder. Yemek yemekle ağrı uyarılır. Hastaların çoğunda lipid, protein, vitamin eksiklikleri ve malabsorbsiyona bağlı kilo kaybı görülmektedir. İnce barsak tutulumu olanlarda internal fistüllere ve obstrüksiyona

sık rastlanır. Nadir görülen mide ve duodenum tutulumu olan hastalarda peptik ülser benzeri epigastrik ağrı şikayeti vardır. Duodenal CH stenoz ve obstrüksiyona yol açarak yemeklerden sonra kusmaya neden olur. CH’de hastalığın klinik şiddetini belirlemek için CH aktivite indeksi kullanılmaktadır (100).

Tablo 2. Crohn hastalığı aktivite indeksi

TOPLAM x FAKTÖR = SUBTOTAL		
Sıvı ya da cıvık dışkılama sayısı (Son bir hafta)	x 2	=
Karın ağrısı veya kramp sıklığı (Son bir hafta)	x 5	=
Genel iyilik hali (Son bir hafta) 0 = Genellikle iyi, 1 = Orta, 3 = Çok kötü, 4 = aşırı derecede kötü	x 7	=
Barsak dışı belirtilerin sayısı A = Artrit, artralji B = İritis, üveitis C = Eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, aftöz stomatit D = Anal fissür, fistül ya da apse E = Diğer fistül F = Son bir hafta içinde ateş > 37.8 C	x 20	=
Diyare için ilaç kullanımı 0 = Hayır, 1 = Evet	x 30	=
Abdominal kitle 0 = Yok, 2 = Şüpheli, 5 = Kesin	x 10	=
Hematokrit Erkek: (47-Hct) = Toplam Kadın: (42-Hct) = Toplam	x 6	=
Standart ağırlık (kg)-gerçek vücut ağırlığı (kg) x 100 = Toplam Standart ağırlık (kg)	x 1	=

Total < 150 = Remisyon

150-450: Orta şiddette hastalık

> 450: Ağır hastalık

Tedavi

İBH’nin tedavisinde amaç inflamasyonun azaltılması, semptomatik iyileşmenin sağlanması, remisyonun devamlılığının sağlanması ve hastanın beslenme durumunun düzeltilmesidir. İBH’de tedavi planlanırken hastalığın lokalizasyonu, aktivitesi, süresi,

hastanın tolerabilitesi ve daha önce uygulanan tedavilere verdiği yanıt göz önünde bulundurulmalıdır.

Ülseratif Kolitin Tedavisi: Tedavi seçimi hastalığın yaygınlığı ve şiddetine göre yapılır. Hastalık distalde ise topikal, yaygın ise sistemik tedavi gerekir (101,102). Hafif orta şiddette aktif distal ve sol taraf tutulumlu kolitin tedavisinde topikal 5-ASA preparatları ve topikal kortikosteroidli lavmanlar kullanılır. Bunlar kombine de kullanılabilir. Tedaviye dirençli distal kolitte oral kortikosteroidler yarar sağlar; yanıt alınmazsa parenteral steroid uygulanır. Hafif orta şiddette yaygın kolitte yüksek doz sulfasalazin (3-6 g/gün) veya 5-ASA preparatları (2-4 g/gün) ile tedaviye başlanır. Bu tedaviye yanıt alınmazsa oral steroid (40 mg/gün) başlanır. En az 3 haftalık sabit doz kullanımı sonrası yanıt alınmışsa, haftalık olarak doz azaltılarak ilaç kesilir. Kortikosteroidlere yanıt vermeyen veya steroid bağımlı hastalarda azatiyopirin (1.5-2.5 mg/kg/gün) veya 6-merkaptopurin (5 mg/kg/gün) kullanılmaktadır. Şiddetli ÜK'li hastaların hastaneye yatırılarak tedavi edilmeleri gerekir. Bu hastalara hastanede intravenöz steroid tedavisi başlanmalıdır. Tedaviye yanıt alınmayan şiddetli ÜK ataklarında cerrahiye karar vermeden önce siklosporin uygulanabilir. Siklosporin tedavisine başlandıktan birkaç ay sonra uzun etkili bir immünsupresif ajan eklenerek 6 ay içinde siklosporin kesilmelidir. İmmünsupresif ajanlardan kortikosteroidler, siklosporin, takrolimus ve mikofenolat mofetil akut etkili, azatiyopirin, 6-merkaptopurin ve metotreksat uzun etkilidir. Sulfasalazin ve 5-ASA preparatları aktif hastalıkta remisyonu sağlamak için kullanıldığı gibi remisyona devam ettirilmesinde de kullanılmaktadır. Kural olarak kortikosteroidlerin idame tedavisinde yeri yoktur. İdame tedavisine rağmen bir yıl içerisinde iki veya daha fazla atak geçiren hastalarda tedaviye uzun etkili immünsupresif ajanlar eklenir. Aktif ÜK'li bir hastada akut alevlenme, hastalığın doğal seyri dışında intestinal amebiyazis, C. difficile veya sitomegalovirüs koliti gibi bir sebebe bağlı olabilir. İBH'de amip enfeksiyonu yüksek oranlarda görülmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda İBH ile amip birlikteliği %13.6-40.3 arasındadır (103). Olguların yarısında amip enfeksiyonu ilk başvuruda saptanmakta ve tanıyı zorlaştırmaktadır.

Crohn Hastalığının Tedavisi: Tedavi seçimi hastalığın klinik tipine ve şiddetine göre yapılmalıdır. Klinik tipleri; inflamatuvar, fistülizan veya fibrostenotik (obstrüktif) olabilir. İnflamatuvar hastalık anti inflamatuvar ajanlar ve antibiyotiklerle tek başına veya birlikte tedavi edilir. Remisyon indüksiyonunda en sık kullanılan antibiyotikler metronidazol, siprofloksasin ve klaritromisindir. Anti inflamatuvar ajanlar ise sulfasalazin, olsalazin ve mesalamin preparatlarıdır. Bu ajanlar remisyon indüksiyonunda yetersiz kalırlarsa tedaviye kısa süreli kortikosteroidler eklenir. Son yıllarda kortikosteroidlerin yan etkilerinin fazla

olması nedeniyle sistemik yan etkileri daha az olan yeni steroidler kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlar; tixocortolpivalate, fluticasone ve budesonid'tir. Bunlardan en sık %90'nı karaciğerde inaktive olan budesonid tercih edilmektedir. Budesonid prednizolona göre daha az adrenal supresyona neden olur. Ancak uzun süreli kullanımda o da sistemik yan etkilere ve adrenal supresyona yol açar. Fistülizan CH'de asemptomatik fistüller tedavi gerektirmezler. Hafif semptomatik fistüllerin tedavisinde antibiyotik ve total parenteral nütrisyon uygulanmalıdır. apse veya komplike fistüllerin tedavisi cerrahidir. Fibrostenotik CH'de de çoğunlukla cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Son dönemlerde anti-TNF antikoru (İnfliximab) CH'de remisyon indüksiyonunda kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle orta-ciddi aktiviteli CH'de, fistüllü ya da steroide bağımlı hastalarda ve tedaviye dirençli olgularda tercih edilmektedir. Yan etkileri az, tolerabilitesi iyidir. Ancak oldukça pahalı bir tedavidir. CH'nin idame tedavisinde azatiyopirin ve 6-merkaptopurin kullanılabilir. ÜK'den farklı olarak CH'de cerrahi tedavi ile kür sağlanamaz ve cerrahi sonrası hastalık genellikle nüks eder. Bu nedenle zorunlu kaldığında konservatif cerrahi girişimler yapılır ve olabildiğince küçük rezeksiyonlar uygulanır.

Komplikasyonlar

İBH'de komplikasyonlar intestinal ve ekstraintestinal olmak üzere iki başlık altında incelenir. Toksik megakolon, ince barsak veya kolon perforasyonu, masif kanama, displazi ve kanser gelişimi her iki hastalıkta da görülürken, fistüller genellikle CH'de görülmektedir.

Ekstraintestinal komplikasyonların başlıcalarını vitamin eksikliklerine (vitamin A, B, C, D, E, K) bağlı anemi, gece körlüğü, osteomalazi, kas atrofisi, mineral eksikliklerine (demir, kalsiyum, magnezyum, çinko) bağlı anemi, osteomalazi, gelişme geriliği, immün yetmezlik, oligospermi, protein eksikliğine bağlı ödem oluşturmaktadır. Absorbsiyon değişikliklerine bağlı olarak gelişen hiperoksalüri ve su kaybı böbrek taşlarına, safra asit eksikliği safra taşlarına neden olmaktadır.

Ekstraintestinal Bulgular

Ekstraintestinal komplikasyonlar ve ekstraintestinal bulgular birbirinden farklı kavramlardır. Komplikasyonların birçoğunun patogenezi bilinirken bulguların patogenezi halen bilinmezliğini korumaktadır. Ekstraintestinal bulguların bir kısmı İBH aktivitesiyle

ilişkiliyken bir kısmının hastalık aktivitesiyle ilişkisi bulunmamaktadır. Başlıca ekstraintestinal bulgular:

Kas-iskelet sistemi bulguları: Artrit, ankilozan spondilit, aksiyel artropati, hipertrofik osteoartropati, çomak parmak, periostit, osteoporoz, aseptik nekroz, polimiyozit.

Deri ve mukoza bulguları: Eritema nodozum, piyoderma gangrenozum, vezikülopüstüler erüpsiyon, nekrotizan vaskülit, aftöz ülserler, glossit, cilde fistüller, ilaçlara bağlı döküntüler, akrodermatitis enteropatika, purpura, vitiligo, psöriazis, epidermolizis bülloza, saç dökülmesi, tırnak kırılması, Sweet sendromu.

Göz bulguları: Üveit, episklerit, skleromalazi, korneal ülserler, retinal vasküler hastalıklar, amiloidoz, nefrotik sendrom.

Hepatobiliyer sistem ve pankreas bulguları: Primer sklerozan kolanjit, perikolanjit, kolanjiokarsinom, otoimmün kronik aktif hepatit, portal fibrozis, siroz, granüloma, yağlı karaciğer, hepatik vasküler anormallikler, pankreatit.

Renal-genitoüriner sistem bulguları: Enterovezikal, enterovajinal fistüller, üreter obstrüksiyonu, amiloidoz, nefrotik sendrom.

Nörolojik bulgular: Periferik nöropati, miyelopati, myastenia gravis, serebrovasküler bozukluklar.

Kan ve dolaşım sistemi bulguları: Anemi, trombositoz, trombositopenik purpura, tromboflebit, tromboemboli, arteritis, arteriyel oklüzyonlar, perikardit.

Bronkopulmoner bulgular: İBH’de gelişen bronkopulmoner bulguların başlıcaları tablo 3’de gösterilmiştir (104).

Tablo 3. İnflamatuvar barsak hastalıklarında görülen bronkopulmoner değişiklikler

İlaçların neden olduğu hastalıklar (sulfasalazin/mesalamin/metotreksat)

- Eozinofilik pnömoni
- Eozinofilik plevral efüzyon
- Fibrozis ile giden alveolit
- Pnömoni
- Tanımlanamayan pulmoner infiltrasyonlar
- Fırsatçı infeksiyonlar
 - Aspergillus fumigatus
 - Nocardia asteroides
 - Mycobacterium tuberculosis
 - Pneumocystis carinii
- Anatomik hastalıklar
 - Fistüller
 - Kolobronşiyal

Özefagopulmoner
Overlap sendromlar
Granülamatöz akciğer hastalıkları
 α_1 -Antitripsin eksikliği
Otoimmün hastalıklar
Pulmoner vaskülitler
Wegener granülamatozusu
Küçük damarların vasküliti
İBH'nin fizyolojik sonuçları
Tromboembolik hastalık
Pulmoner fonksiyon anormallikleri
Restriktif
Obstrüktif
Aşırı havalanma
Bronşiyal aşırı duyarlılık
Difüzyon anormallikleri
Diğer pulmoner bulgular
Pleurit
Hava yolu hastalıkları
Epiglotit
Trekeabronşit
Bronşiolitis
Bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP)
Bronşektazi
Kronik bronşit
Kronik bronşiyal süpürasyon
İnterstisyel ve alveoler hastalıklar
Eozinofilik pnömoni
İnterstisyel akciğer hastalığı
Fibrozis ile giden alveolit
Nekrobiyotik nodüller

Literatürde yer alan SFT çalışmalarının çoğunda İBH'de subklinik pulmoner hastalık bulguları saptanmıştır. DLCO, rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) değerlerinin İBH olanların 1/3'ünde anormal olduğu gösterilmiştir (105). Bu bozuklukların sigara ve ilaçlarla ilişkisi bulunmamıştır. Subklinik SFT bozukluklarının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte alveoler makrofajlarda üretilen süperoksit anyonlardaki artış (106) ve akciğer parankimindeki artmış permeabilite suçlanmaktadır (107).

Ülseratif kolitin akciğer bulguları: ÜK'nin akciğerlerde hava yolu inflamasyonu, parankimal tutulum ve serozit yaptığı bilinmektedir. Hava yolu inflamasyonu bunlardan en sık görülenidir. ÜK'li hastalarda hava yollarında inflamasyon geliştiği ilk defa 1976 yılında 6 olgu ile bildirilmiştir (5). Bu çalışmada inaktif ÜK'li hastalarda da bronşiyal süpürasyon gelişebileceği belirtilmiş, hatta hava yolu inflamasyonu saptanan olguların iki tanesinin ÜK

nedeniyle kolektomili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada hava yolu inflamasyonunun, ÜK'nin ekstraintestinal bulgularından biri olduğu açıkça ortaya konmuştur. Higenbottam ve arkadaşları 10 ÜK'li olguda saptadıkları akciğer patolojilerini bronşiyal ağacın ve barsakların embriyolojik orijinlerinin ortak olmasıyla açıklamışlardır (108). Bu görüş bugün de yaygın olarak kabul edilmekle birlikte, tam olarak kanıtlanamamıştır. Bu ilk bildirimlerden sonra ÜK'de akciğer tutulumunu gösteren pek çok çalışma yapılmıştır (109-111). Tüm bu çalışmalar 1993 yılında gözden geçirilmiş, 33 ÜK'li olguda akciğer tutulumunu gösteren bir derleme yayınlanmıştır (3). Yakın zamana kadar toplam 200 civarında olgu ile ÜK'li hastalarda görülen akciğer bulguları bildirilmiştir. ÜK'li hastalarda görülen akciğer bulgularının çoğu asemptomatik seyretmekte ve direkt akciğer grafilerinde patolojik bulgu görülmemektedir. Son alışmalarda ÜK'nin akciğer tutulumları araştırılırken yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) gibi duyarlı görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.

ÜK'li hastalarda asemptomatik akciğer bulgularını araştırmak için son zamanlarda yapılan iki çalışmada olgulara YÇBT, bronkoalveolar lavaj (BAL) ve bronşiyal biyopsi yapılmıştır (112,113). Bu çalışmalardan ilkinde 15 ÜK'li olgu incelenmiş, bunlardan 4'ünde anormal YÇBT bulguları belirlenmiştir. Olguların 5'inde BAL sıvısı lenfosit sayısında artış ve olguların 7'sinde bronşiyal biyopside inflamasyon saptanmıştır (112). Diğer çalışmada ise 23 ÜK, 13 CH olan toplam 36 olgu YÇBT ile değerlendirilmiş, 19 olguda hava tuzakları, fibrozis, amfizem, bronşektazi ve alveolit gibi anormal YÇBT bulguları belirlenmiştir (113).

Diğer pek çok çalışmada ÜK'nin asemptomatik akciğer bulguları SFT ile araştırılmıştır (32,112-119). Bu çalışmalara alınan ÜK'li ve CH'li olguların çoğunda sağlıklı kontrol grubuna göre SFT anormallikleri saptanmıştır. Bu hastalarda, azalmış vital kapasite (VK), karma restriktif ve obstrüktif pattern, artmış rezidüel volüm, düşük DLCO ve artmış bronşiyal hiperreaktivite, sıkça bildirilmektedir. Bu çalışmaların bazılarında inflamatuvar barsak hastalıklarının aktif dönemlerinde akciğer bulgularının arttığı iddia edilmiştir (120).

Crohn hastalığının akciğer bulguları: CH primer olarak bir inflamatuvar barsak hastalığı olmakla birlikte, sistemik granülamatöz bir hastalık olduğundan hemen hemen tüm organları etkilemektedir. CH'nin akciğer bulguları semptomatik ve asemptomatik bulgular olarak iki grupta incelenir. Semptomatik bulgular nadiren görülürken (%0.2), asemptomatik bulgulara sıkça rastlanır (121). Semptomatik bulgular; akciğerlerdeki spesifik lezyonları, iyatrojenik hastalıkları, overlap sendromları ve tromboembolik olayları içerirken,

asemptomatik bulgular ise solunumsal semptomu olmayan hastalardaki anormal BAL, YÇBT ve SFT bulgularını içerir.

Solunumsal semptom tariflemeyen, direkt akciğer grafileri normal olan CH olgularının çoğunda subklinik lenfositik alveolit saptanmıştır (122). Bu patolojiden artmış CD4+ T lenfositler (123) ve aktive olmuş alveoler makrofajlardan salgılanan reaktif oksijen metabolitleri sorumlu tutulmaktadır (106). BAL sıvısında saptanan anormal bulgular indükte balgam çalışmalarıyla da desteklenmiştir (124). CH olgularının plazmalarında inflamasyona ait bulgu yokken bile, hava yollarında eozinofili ve indükte balgamlarında yüksek miktarda eozinofilik katyonik protein olduğu gösterilmiştir (125). Lenfositik alveolitın önemi günümüzde tam olarak bilinmemektedir. Lenfositik alveolit ile CD4+/CD8+ oranı, SFT, tedavi ve CH aktivitesi arasında ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte bu patolojinin akciğerlerde dietilen triamin pentaasetatın alveoler permeabilitesinde artışa yol açtığı gösterilerek, alveoler gaz değişimini etkileyebileceği iddia edilmiştir (126).

Sonuç olarak; inflamatuvar barsak hastalığı nedeniyle aktive olan lenfositlerin solunum sistemine giderek latent bir pulmoner inflamasyon oluşturduğu düşünülmektedir.

Solunumsal semptomu olmayan CH olguları YÇBT ile değerlendirildiğinde küçük hava yolları obstrüksiyonunu düşündüren hava tuzakları saptanabilir. Ancak hava tuzakları ve SFT arasında ilişki saptanmamıştır. Yukarı akciğer alanlarında retiküler opasiteler ve bronşektaziler görülebilir (113).

Solunumsal semptomu olmayan CH olgularında sıkça SFT anormallikleri görülmektedir. Restriktif (127,128) veya obstrüktif (15,129) küçük hava yolu bozuklukları (1) ve havalanma artışı (14,105,113) bildirilmiştir. Hava yollarında metakoline karşı aşırı duyarlılık saptanan bazı CH olgularının (4,120,130) indükte balgamlarında lenfositlerin artış gösterdiği bilinirken (130), eozinofil sayısı ile hava yollarındaki aşırı duyarlılık arasında ilişki saptanmamıştır (125). Aseptomatik hastalardaki başlıca SFT anormalliği DLCO'da azalmadır. Bu anormallik hemen hemen CH olgularının yarısında saptanmıştır (1,15,31,32,105,114,129). DLCO/VA'da azalma ve havalanma artışına daha çok aktif CH olan olgularda rastlanmıştır (1,14,15,31,105).

İBH'de SFT anormalliklerinin nedeni günümüzde tam olarak bilinmemekle birlikte, tedavide kullanılan sulfasalazinin rolünün önemsenmeyecek kadar az olduğu tahmin edilmektedir. İBH'de SFT anormallikleri bronşiyal ya da parankimal latent akciğer bulgularını işaret etmektedir. Özellikle DLCO ve DLCO/VA azalması, alveolo-kapiller membran fonksiyon bozukluğunun erken göstergelerindendir..

Solunum fonksiyon testleri

SFT, solunum sistemi fonksiyonlarındaki bozukluk ve anormallikleri anlamak ve derecelendirmek için yaygın olarak kullanılan testlerdir. Hipertansiyon tanısı koymak ve hastayı izlemek için tansiyon aletine, diyabet tanısı koymak ve hastayı izlemek için kan şekeri ölçümüne gereksinim olduğu nasıl göz ardı edilemez ise, solunum sistemi hastalığına tanı koymak ve hastalığı izlemek içinde SFT'nin yeri yadsınamaz.

SFT ilk kez 1864 yılında Hutchinson tarafından sulu spirometre benzeri cihazla 2000 kişide vital kapasite ölçümüyle göğüs hastalıklarında uygulanmıştır. Spirometrik ölçüm sakin solunum, zorlu inspirasyon, zorlu ekspirasyon, derin ve hızlı olarak belli bir sürede yapılan solunum esnasında ölçülen zaman, volüm, akım değerlerini yansıtır. Ölçümün yapıldığı toplumdaki sağlıklı kişilerde cinsiyet, boy, ağırlık ve yaş grupları oluşturularak elde edilen bazal (prediksiyon-predikt) değerlerle karşılaştırılarak değerlendirilir.

Günümüzde SFT içerdiği gelişmiş parametrelerle akciğer hastalıklarının objektif değerlendirilmesinde önemli yer tutmaktadır. Bu parametrelerin başlıcaları:

Statik akciğer volümleri

Vital kapasite (VC): Maksimum inspirasyondan sonra maksimum ekspirasyonla, yavaş ve zorlama olmadan, dışarı atılan total hava volümüdür. Bireyde bulunan değerler o yaş, boy ve cinsiyet için beklenen değerlerin en az %80'ni olmalıdır.

Tidal volüm (TV): Her normal solukla alınan veya verilen hava volümüdür.

İnspiratuvar kapasite (IC): Normal ekspirasyonun bitiminden itibaren maksimum inspirasyonla akciğerlere alınabilen hava volümüdür.

İnspiratuvar yedek hacim (IRV): Normal inspirasyondan sonra derin inspirasyonla alınabilen hava volümüdür.

Ekspiratuvar yedek hacim (ERV): Ekspirasyon sonu seviyeden itibaren derin ekspirasyonla dışarı atılan hava volümüdür.

Total akciğer kapasitesi (TLC): Maksimum inspirasyon sonunda akciğerlerde bulunan hava volümüdür.

Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC): Normal ekspirasyonun sonunda akciğerlerde bulunan hava volümüdür.

Rezidüel volüm (RV): Maksimum ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava volümüdür.

Obstrüktif hastalıklarda RV artar. Obstrüktif akciğer hastalıklarında TLC'de artar. Özellikle amfizemde RV, TLC'den daha fazla arttığından RV/TLC oranı artar. TLC restriktif

hastalarda mutlaka azalır. Amfizem gibi akciğer elastikiyetini azaltan durumlarda FRC artar. İnterstisiyel fibrozis gibi durumlarda ise FRC azalır.

Dinamik akciğer volümleri ve zorlu solunum akım hızları

Ekspirasyonun zirve noktasındaki akım hızı (PEF): Ekspirasyonda hava akım hızının en yüksek olduğu noktadır. Büyük hava yollarındaki (trakea, ana bronşlar gibi santral hava yolları) obstrüksiyonu gösteren parametredir.

Zorlu vital kapasite (FVC): Maksimum inspirasyondan sonra zorlu, derin ve hızlı solunumla dışarı atılan hava volümüdür.

FVC obstrüktif akciğer hastalıklarında hava tutulumu olduğunda azalır, özellikle amfizemde 2mm'den küçük hava yolu obstrüksiyonlarında azalma tipiktir. Ayrıca yaygın mukus tıkaçlarının varlığında, bronş kontraksiyonlarında, kronik bronşitte, akut, kronik astmada, bronşektazide, kistik fibrozisde, trakea, ana bronş obstrüksiyonlarında azalmıştır.

FVC restriktif akciğer hastalıklarında da fibrotik doku arttığı için azalmaktadır. Ayrıca akciğerlerin vasküler patolojilerinde, akciğer konjesyonlarında, pnömonilerde, pulmoner ödemde de azalma görülür. Akciğerde plevrada yer kaplayan tümörlerde, plevrada sıvı toplanmasında, nöromusküler hastalıklarda (myastenia gravis vb.), göğüs deformitelerinde, obezitede, gebelikte FVC azalır.

Zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde atılan volüm (FEV₁): Normalde 1. saniyede volümün %80'ni atılır. FEV₁'deki azalma büyük hava yollarının obstrüksiyonunu düşündürür.

Tiffeneau değeri (FEV₁/FVC %): Beklenen değere yakın veya beklenen değerden fazla ise restriktif solunumsal bozukluk, düşük ise obstrüktif solunumsal bozukluk düşünülür.

Maksimal ekspirasyon ortası akım hızı (FEF_{25-75%}): Zorlu ekspirasyonun %25 ile 75'i arasında kalan süredeki ortalama akım hızıdır. Orta ve küçük hava yolları hakkında bilgi verir.

Akciğer difüzyon kapasitesi (DLCO): Bir gazın alveolokapiller membrandan birim zamanda belirli bir basınç farkı altında, yüksek konsantrasyondan (alveoler gaz) düşük konsantrasyona (pulmoner kapiller) doğru geçişidir. Akciğerin oksijen difüzyon kapasitesini ölçmek oldukça zor olduğundan, oksijene göre hemoglobinle 210 kez daha kuvvetli bağlanabilen karbon monoksitin (CO) difüzyon kapasitesi (DLCO) ölçülür. DLCO her bir dakikada, her bir mmHg basınç farkı altında alveolokapiller membrandan geçen CO miktarıdır. DLCO ilk kez 1915 yılında Marie Krogh tarafından ölçülmüştür. 1952 yılında Ogilvie ve Forster, Krogh metodunu modifiye ederek günümüzde kullanılan testlerin esaslarını belirlemişlerdir. Bugün, DLCO ölçümünde uygulama kolaylığı nedeniyle genellikle

tek soluk yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemde hasta önce rezidüel volüme kadar ekspirasyon yapar, daha sonra çok düşük doz CO ve inert bir gaz olan metan içeren gaz karışımını maksimal olarak inspire eder ve 10 saniye içinde tutuktan sonra tam olarak ekspire eder. Bu alveoler gazdaki CO'nun ölçülmesi ile difüzyon kapasitesi hesaplanır.

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

DLCO primer akciğer hastalıkları ve sistemik hastalıklara bağlı akciğer tutulumlarında azalır. İnterstisiyel akciğer hastalıklarında; DLCO azalır, DLCO azalması VA kaybına paralel olduğu için, DLCO/VA sabittir. DLCO azalması akciğer volümlerinin azalması, yüzey alanının, kapiller yatağın azalmasıyla olur. Özellikle pnömokonyozlarda, radyolojik bulgulardan önce, en erken bozulan parametredir. Obstrüktif akciğer hastalıklarından amfizemde DLCO ve DLCO/VA azalır. Kronik bronşit ve astmada etkilenmez. DLCO akut, kronik tromboembolide, primer pulmoner hipertansiyonda, pulmoner venooklüziv hastalıklarda da azalmaktadır. İnterstisiyel akciğer ödeminde de belirgin bir DLCO azalması görülmektedir.

III – GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Bu çalışmaya, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği izlemindeki 30'u ÜK, 10'u CH olan toplam 40 İBH hastası ve 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu alındı. Hastaların yaşları 18 ile 68 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaşları 40±12 yıl idi. Kontrol grubunun yaşları ise 18 ile 63 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaşları 41±11 yıl idi. Hastaların tümünün tanıları; öykülerine, klinik-endoskopik bulgularına ve endoskopik biyopsi örneklerinin patoloji raporlarına göre konmuştu. Hastalıklı yaşam süreleri ilk patolojik tanı tarihinden, SFT'nin yapıldığı tarihe kadar geçen süre olarak kabul edildi. Hastaların hastalıklı yaşam süreleri 1 ay ile 362 ay arasında değişmekte olup ortalama 90±85 aydı. ÜK hastalarının, CH hastalarının ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet dağılımları benzerdi. ÜK ve CH hastalarının hastalıklı yaşam süreleri birbirine yakındı (Tablo 3). Hastalıklarının aktivasyon dönemlerinde çalışmaya alınan ve SFT uygulanan hastalar klinik olarak remisyona girdikten 3 ay sonra tekrar değerlendirildi. Bu süre içerisinde kesintisiz olarak remisyonda kalan hastalara tekrar SFT uygulandı. Böylece aktivasyon döneminde SFT'ni etkileyebilecek faktörlerin etkilerinin, en aza indirilmesi amaçlandı. Aktivasyon döneminde 30 ÜK hastasından 20'si (%66.6), 10 CH hastasından 7'si (%70), toplamda aktivasyon dönemindeki 40 İBH hastasından 27'si (%67.5) aminosalisilat kullanırken, remisyon döneminde 30 ÜK hastasından 18'i (%60), 10 CH hastasından 5'i (%50), toplamda remisyon dönemindeki 40 İBH hastasından 23'ü (%57.5) en az 5 gündür 2-4 gr/gün aminosalisilat kullanmaktaydı. Hastaların ASA kullanıyor kabul edilmeleri için, SFT'nin yapıldığı tarihten en az bir hafta öncesine kadar 5-ASA almış olmaları koşulu kondu. Bir haftadan uzun süredir 5-ASA almayan hastalar ASA kullanmayanlar grubuna alındı. Hastaların hiçbirine metotreksat tedavisi verilmemişti.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri

Büyük cerrahi operasyon geçiren, direkt akciğer grafilerinde patolojik bulgu saptanan, infeksiyöz bronşit, pnömoni, veya mesleki akciğer hastalığı olan, sigara kullanan, kollajen doku hastalığı, obezitesi olan ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) hastalar, SFT bu durumlardan etkilenebileceğinden, çalışmadan çıkarıldı. Daha önceden bilinen kronik akciğer hastalığı, kalp hastalığı olan, nonsteroidal anti inflamatuvar, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri gibi SFT'lerini etkileyebilecek ilaç kullanan ve solunum fonksiyon testlerine uyum sağlayamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Üç ay boyunca remisyonda kalmayan hastalar, remisyon dönemi SFT çalışılmadığından çalışmadan çıkarıldı.

Hastalık aktivitesi

ÜK'li hastalarda hastalık aktivitesi Truelove ve Witts Kriterleri ile değerlendirildi. Bu kriterler ile hastalar; dışkı sıklığı ve dışkıda kan bulunması, ateş, taşikardi, anemi ve sedimantasyon artışına göre gruplandırıldı. Değerlendirme sonunda hafif hastalık grubundaki hastalar remisyonunda kabul edilirken, orta ve ağır hastalık grubundaki hastalar aktivasyon döneminde kabul edildi.

CH olanlarda hastalık aktivitesi, CH aktivite indeksi (CHAI) ile değerlendirildi. Bu indeksle hastaların; son bir haftadaki sıvı ya da cıvık dışkılama sayısı, karın ağrısı veya kramp sıklığı, genel iyilik hali, barsak dışı belirtilerin sayısı, diyare için ilaç kullanımı, abdominal kitle varlığı, hematokrit değerleri, vücut ağırlığının standart ağırlığa oranına göre skorları hesaplandı. Skorları > 150 olan hastaların aktivasyon döneminde oldukları kabul edildi.

Solunum fonksiyon testleri

Çalışmaya alınan tüm olgulara standart SFT uygulandı. FVC, FEV_1 , FEV_1/FVC , $FEF_{25-75\%}$, TLC, RV, RV/TLC , FRC, DLCO ve $DLCO/VA$ ölçüldü. Sonuçlar, olguların cinsiyetlerine, yaşlarına, boy ve ağırlıklarına göre olması öngörülen normal değerlere oranlandı ve % olarak ifade edildi. SFT, Vmax 22 Sensor Medics, Yorba Linda, CA, USA markalı bir spirometre ile Amerikan Toraks Derneği kriterlerine (131) uygun olarak ölçülürken, DLCO ölçümleri tek soluk yöntemiyle yapıldı. İnflamatuvar barsak hastalarının SFT ölçümleri 3 aylık remisyon dönemi sonrasında tekrar edildi.

Hastaların SFT değerleri sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılarak, İBH'deki SFT değişiklikleri ortaya kondu. SFT değişiklikleriyle İBH'nin tipinin, aktivitesinin ve aminosalisilat tedavisinin ilişkisi araştırıldı.

Olgular çalışmaya dahil edilmeden çalışma hakkında bilgilendirildi ve rızaları yazılı olarak alındı. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından çalışma protokolü onaylandı.

Tablo 4. Hastaların ve kontrol grubunun karakteristik özellikleri

	ÜK	CH	Kontrol
n	30	10	30
Cinsiyet (erkek/kadın)	14/16	5/5	15/15
Ortalama yaş (yıl)	40±13	38±8	41±11
Hastalık süresi (ay)	93±95	79±40	-
Aminosalisilat (%) *	63	60	-

* Aminosalisilat kullanan hastaların % oranları aktivasyon ve remisyon dönemlerinin toplamında hesaplanmıştır. Veriler ortalama±standart sapma olarak sunulmuştur.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistikler Windows uyumlu SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 13.0 ile yapıldı. Grupların Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılım gösterdikleri belirlendi. Parametrik testlerden bağımsız student-t testi ve tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi ve p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV – BULGULAR

Çalışmaya alınan 30'u ÜK, 10'u CH olan toplam 40 hastaya aktivasyon ve remisyon dönemlerinde SFT uygulandı. Hastaların SFT değerlerinin, cinsiyetlerine, yaşlarına, boy ve ağırlıklarına göre olması öngörülen normal değerlere oranı yüzde (%) olarak ifade edildi, %80'nin altındaki oranlar parametrelerin pek çoğunda anormal kabul edildi. Aktivasyon dönemlerinde 30 ÜK hastasının 17'sinde (%56) ve 10 CH hastasının 5'inde (%50) en az bir parametrede olmak üzere SFT anormalliği saptandı. Remisyon dönemlerinde ise 30 ÜK hastasının 5'inde (%17) ve 10 CH hastasının 2'sinde (%20) en az bir parametrede olmak üzere SFT anormalliği saptandı. İBH olanlarda kontrol grubuna göre, hem aktivasyon hem remisyon dönemlerinde; SFT'den, RV, RV/TLC, FRC değerlerinin yüksek diğer tüm SFT değerlerinin düşük olduğu saptandı.

Hastaların aktivasyon dönemindeki SFT sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; FVC, FEV₁, RV, RV/TLC, DLCO ve DLCO/VA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulundu (hepsi için p<0.01). Diğer SFT parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı (hepsi için p>0.05).

Tablo 5. Aktivasyon dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun SFT değerleri

	Aktif İBH	Kontrol	p
	N=40	N=30	
FVC	85.8±5.2	96.7±7.3	<0.01
FEV ₁	86.6±9.5	97.5±9.4	<0.01
FEV ₁ /FVC	84.2±8.6	84.4±8.5	>0.05
FEF ₂₅₋₇₅	84.9±5.1	87.7±8.3	>0.05
TLC	95.4±7.1	98.1±6.4	>0.05
RV	114.8±5.6	110.2±6.3	<0.01
RV/TLC	39.3±6.3	33.9±5.4	<0.01
FRC	105.3±6.8	103.7±8.2	>0.05
DLCO	80.0±6.1	98.7±5.9	<0.01
DLCO/VA	80.0±6.3	99.4±6.0	<0.01

SFT değerlerinin olguların cinsiyetlerine, yaşlarına, boy ve ağırlıklarına göre olması öngörülen normal değerlere oranı (%) olarak ifade edildi ve ortalama±standart sapma olarak sunuldu.

Hastaların remisyon dönemindeki SFT sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; DLCO ve DLCO/VA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulundu (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.01$). Diğer SFT parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı (hepsi için $p>0.05$).

Tablo 6. Remisyon dönemindeki hastaların ve kontrol grubunun SFT değerleri

	Remisyonunda İBH	Kontrol	p
	N=40	N=30	
FVC	94.7±7.3	96.7±7.3	>0.05
FEV ₁	96.9±7.1	97.5±9.4	>0.05
FEV ₁ /FVC	83.9±9.4	84.4±8.5	>0.05
FEF ₂₅₋₇₅	85.4±7.1	87.7±8.3	>0.05
TLC	97.5±7.1	98.1±6.4	>0.05
RV	112.8±6.3	110.2±6.3	>0.05
RV/TLC	35.2±6.5	33.9±5.4	>0.05
FRC	103.9±6.7	103.7±8.2	>0.05
DLCO	94.4±9.0	98.7±5.9	<0.05
DLCO/VA	92.2±6.4	99.4±6.0	<0.01

SFT değerlerinin olguların cinsiyetlerine, yaşlarına, boy ve ağırlıklarına göre olması öngörülen normal değerlere oranı (%) olarak ifade edildi ve ortalama±standart sapma olarak sunuldu.

İBH'nin aktivasyon dönemindeki hastaların SFT sonuçları aynı hastaların remisyon dönemindeki sonuçlarıyla karşılaştırıldığında; FVC, FEV₁, RV/TLC, DLCO ve DLCO/VA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulundu (hepsi için p<0.01). Diğer SFT parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı (hepsi için p>0.05).

Tablo 7. Hastaların aktivasyon ve remisyon dönemlerindeki SFT değerleri

	Aktif İBH	Remisyonda İBH	p
	N=40	N=40	
FVC	85.8±5.2	94.7±7.3	<0.01
FEV ₁	86.6±9.5	96.9±7.1	<0.01
FEV ₁ /FVC	84.2±8.6	83.9±9.4	>0.05
FEF ₂₅₋₇₅	84.9±5.1	85.4±7.1	>0.05
TLC	95.4±7.1	97.5±7.1	>0.05
RV	114.8±5.6	112.8±6.3	>0.05
RV/TLC	39.3±6.3	35.2±6.5	<0.01
FRC	105.3±6.8	103.9±6.7	>0.05
DLCO	80.0±6.1	94.4±9.0	<0.01
DLCO/VA	80.0±6.3	92.2±6.4	<0.01

SFT değerlerinin olguların cinsiyetlerine, yaşlarına, boy ve ağırlıklarına göre olması öngörülen normal değerlere oranı (%) olarak ifade edildi ve ortalama±standart sapma olarak sunuldu.

ÜK hastaları ile CH hastaları arasında aktivasyon dönemlerinde SFT değerleri bakımından anlamlı fark saptanmadı (hepsi için $p>0.05$).

Tablo 8. ÜK ve CH hastalarının aktivasyon dönemlerindeki SFT değerleri

	Aktif ÜK	Aktif CH	p
	N=30	N=10	
FVC	85.9±5.7	85.8±3.6	>0.05
FEV ₁	86.7±10.8	86.3±5.0	>0.05
FEV ₁ /FVC	84.9±9.1	82.1±7.0	>0.05
FEF ₂₅₋₇₅	85.5±5.5	83.3±3.9	>0.05
TLC	95.3±8.0	95.5±3.7	>0.05
RV	114.4±6.2	116.1±3.9	>0.05
RV/TLC	39.3±5.7	39.6±8.2	>0.05
FRC	104.8±7.6	106.7±3.5	>0.05
DLCO	80.4±6.7	78.9±4.0	>0.05
DLCO/VA	80.4±6.9	80.5±6.4	>0.05

SFT değerlerinin olguların cinsiyetlerine, yaşlarına, boy ve ağırlıklarına göre olması öngörülen normal değerlere oranı (%) olarak ifade edildi ve ortalama±standart sapma olarak sunuldu.

ÜK hastaları ile CH hastaları arasında remisyon dönemlerinde SFT değerleri bakımından anlamlı fark saptanmadı (hepsi için $p>0.05$).

Tablo 9. ÜK ve CH hastalarının remisyon dönemlerindeki SFT değerleri

	Remisyonunda ÜK	Remisyonunda CH	p
	N=30	N=10	
FVC	96.2±7.7	91.5±3.9	>0.05
FEV ₁	97.5±7.9	95.2±4.3	>0.05
FEV ₁ /FVC	84.6±9.4	81.8±9.5	>0.05
FEF ₂₅₋₇₅	85.1±7.5	86.3±5.6	>0.05
TLC	97.5±8.0	97.5±3.7	>0.05
RV	112.1±6.2	115.0±6.4	>0.05
RV/TLC	36.6±6.9	31.3±2.7	>0.05
FRC	103.9±7.4	103.8±4.0	>0.05
DLCO	95.2±10.1	92.3±3.9	>0.05
DLCO/VA	92.0±7.5	91.0±3.9	>0.05

SFT değerlerinin olguların cinsiyetlerine, yaşlarına, boy ve ağırlıklarına göre olması öngörülen normal değerlere oranı (%) olarak ifade edildi ve ortalama±standart sapma olarak sunuldu.

İBH'nin aktivasyon döneminde 5-ASA tedavisi alan hastalar almayanlarla karşılaştırıldığında SFT değerleri bakımından anlamlı fark saptanmadı (hepsi için $p>0.05$).

Tablo 10. Aktivasyon dönemlerinde 5-ASA +/- İBH hastalarının SFT değerleri

	Aktif 5-ASA + N=27	Aktif 5 ASA- N=13	p
FVC	85.5±4.5	86.5±6.6	>0.05
FEV ₁	85.8±9.7	88.2±9.6	>0.05
FEV ₁ /FVC	82.9±10.0	87.1±3.7	>0.05
FEF ₂₅₋₇₅	84.3±5.1	86.3±5.3	>0.05
TLC	94.5±6.0	97.3±8.9	>0.05
RV	115.2±4.5	114.1±7.8	>0.05
RV/TLC	40.5±7.0	37.1±4.0	>0.05
FRC	106.4±7.3	103.1±5.1	>0.05
DLCO	79.5±6.1	81.1±6.1	>0.05
DLCO/VA	79.4±6.1	82.6±7.7	>0.05

SFT değerlerinin olguların cinsiyetlerine, yaşlarına, boy ve ağırlıklarına göre olması öngörülen normal değerlere oranı (%) olarak ifade edildi ve ortalama±standart sapma olarak sunuldu.

İBH'nin remisyon döneminde 5-ASA tedavisi alan hastalar almayanlarla karşılaştırıldığında SFT değerleri bakımından anlamlı fark saptanmadı (hepsi için $p>0.05$).

Tablo 11. Remisyon dönemlerinde 5-ASA +/- İBH hastalarının SFT değerleri

	Remisyonunda 5-ASA + N=23	Remisyonunda 5 ASA- N=17	p
FVC	94.4±5.6	95.8±9.0	>0.05
FEV ₁	95.4±6.1	98.9±8.1	>0.05
FEV ₁ /FVC	82.8±11.2	85.5±5.9	>0.05
FEF ₂₅₋₇₅	84.6±7.9	86.4±5.8	>0.05
TLC	97.2±6.1	97.8±8.5	>0.05
RV	114.1±5.7	111.0±6.9	>0.05
RV/TLC	35.6±6.3	34.8±6.9	>0.05
FRC	103.9±5.4	103.8±8.3	>0.05
DLCO	93.7±8.8	95.5±9.5	>0.05
DLCO/VA	92.4±6.6	90.9±7.0	>0.05

SFT değerlerinin olguların cinsiyetlerine, yaşlarına, boy ve ağırlıklarına göre olması öngörülen normal değerlere oranı (%) olarak ifade edildi ve ortalama±standart sapma olarak sunuldu.

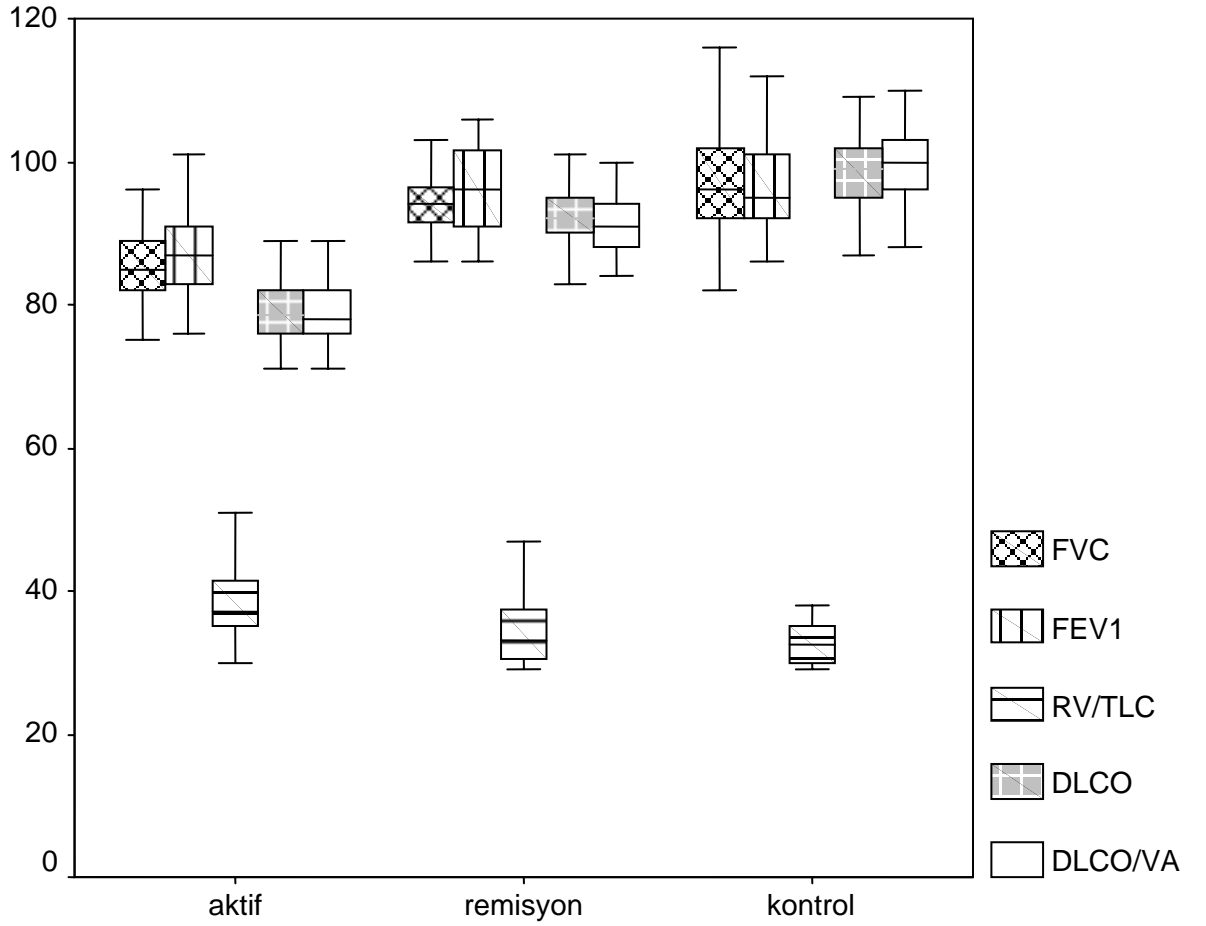
Tek yönlü varyans analizi yöntemiyle hastalık türünün (ÜK veya CH), hastalık aktivitesinin (aktif veya remisyonda) ve aminosalisilat tedavisinin (alıyor veya almıyor), FVC, FEV₁, RV/TLC, DLCO ve DLCO/VA değerleri üzerindeki etkileri araştırıldı. Hastalık aktivitesinin FVC, FEV₁, RV/TLC, DLCO ve DLCO/VA değerlerini etkilediği bulunurken (hepsi için p<0.05), hastalık türü ve aminosalisilat tedavisinin etkisi olmadığı saptandı (hepsi için p>0.05).

Tablo 12. Hastalık aktivitesi, hastalık türü ve ASA tedavisinin SFT'ye etkileri

	FVC	FEV1	RV/TLC	DLCO	DLCO/VA
Hastalık aktivitesi					
Mean square	859.10	713.02	259.06	2866.66	3840.09
F	14.73	7.50	6.38	31.62	57.93
P	0.000	0.007	0.013	0.000	0.000
Hastalık türü					
Mean square	84.01	26.66	92.50	71.50	3.26
F	1.40	0.27	2.09	0.64	0.04
P	0.23	0.60	0.15	0.42	0.83
Aminosalisilat tedavisi					
Mean square	82.16	312.12	109.80	197.64	73.01
F	1.37	3.28	2.49	1.79	0.94
P	0.24	0.07	0.11	0.18	0.33

FVC, FEV1, DLCO ve DLCO/VA'nın kontrol grubunda en yüksek, remisyon dönemi grubunda daha düşük ve aktivasyon döneminde en düşük değerlerde dağılım gösterdiği saptanırken, RV/TLC'nin tam tersine kontrol grubunda en düşük, remisyon dönemi grubunda daha yüksek ve aktivasyon döneminde en yüksek değerlerde dağılım gösterdiği saptandı.

Tablo 13. İBH hastalarının aktivasyon dönemlerinde, remisyon dönemlerinde ve kontrol grubunda FVC, FEV1, RV/TLC, DLCO ve DLCO/VA değerlerinin dağılımı.



V – TARTIŞMA

İBH'nin etkileri sadece kolon ve ince barsakla sınırlı kalmayıp, diğer organ ve sistemlerde de görülmektedir. Bu çalışmada İBH'nin solunum sistemi üzerindeki etkileri SFT ile araştırıldı. Hastalarda herhangi bir solunum sistemi hastalığı semptomu veya direkt akciğer grafisi bulgusu olmadan, SFT anormallikleri olduğu gösterildi. Bu sonuç İBH'de henüz klinik belirti vermeyen solunum sistemi hastalıklarının saptanmasında SFT'nin önemini ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızda İBH'nin aktivasyon döneminde %55, remisyon döneminde %17.25 oranında, en az bir parametrede olmak üzere, SFT bozukluğu saptandı. Bu, İBH'de solunum fonksiyon bozukluklarının aktivasyon döneminde artmakla birlikte remisyon döneminde de devam ettiğini göstermektedir. DLCO ve DLCO/VA değerlerinde azalma, İBH'nin aktivasyon ve remisyon dönemlerinde en sık saptanan SFT anormalliğiydi. Bu bulgu, İBH'de alveoler gaz değişimi bozukluğunun sık geliştiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda ÜK ve CH hastaları aktivasyon ve remisyon dönemlerinde SFT bozuklukları bakımından ayrı ayrı değerlendirildi. Aktivasyon dönemlerinde; ÜK hastalarının %56'sında ve CH hastalarının %50'sinde, en az bir parametrede olmak üzere SFT anormalliği saptandı. Remisyon dönemlerinde ise; ÜK hastalarının %17'sinde ve CH hastalarının %20'sinde, en az bir parametrede olmak üzere SFT anormalliği belirlendi. Her iki grupta da yine en sık rastlanan SFT anormalliği, DLCO ve DLCO/VA değerlerinde azalmaydı. Bu sonuçlar; ÜK ve CH'nin, solunum fonksiyonları üzerinde benzer etkileri olduğunu düşündürmektedir.

İBH'nin akciğerler üzerindeki etkilerini SFT ile araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Douglas ve arkadaşları çalışmalarına aldıkları inflamatuvar barsak hastalarının %32'sinde çeşitli SFT anormallikleri saptamışlar ve hastaların %16'sında DLCO azalması olduğunu bildirmişlerdir (105). Ancak bu çalışma hastaların çoğunun sigara içicisi olması ve sigaranın solunum hastalıklarına yol açmaksızın SFT bozukluklarına neden olabilmesi nedeniyle eleştirilmektedir. Bizim çalışmamızda tüm katılımcılar sigara içmeyenlerden

seçilerek, sonuçlar sigaranın SFT'ye olan olumsuz etkilerinden arındırılmış ve SFT verilerimizin daha doğru yorumlanması sağlanmıştır. Bizim verilerimize benzer şekilde Kuzela ve arkadaşları da, ÜK hastalarında %56.7 ve CH hastalarında %57.7 sıklığında DLCO azalması saptamışlar ve DLCO azalmasının, henüz radyolojik ve klinik bulgu vermeyen interstisiyel akciğer hastalıklarının erken belirleyicisi olabileceğini öne sürmüşlerdir (32). Godet ve arkadaşlarının çalışmasında 55 ÜK hastasının 30'unda (%55) çeşitli SFT anormallikleri bulunduğunu gösterilmiş ve SFT değişikliklerinin, sigara kullanımından, solunum sistemi hastalıklarına ait aile öyküsünden, tıbbi tedavide kullanılan ilaçlardan bağımsız olduğunu bildirilmiştir (132). Tzanakis ve arkadaşlarının çalışmasında, ÜK'li hastalarda daha düşük bir oranda (%17) DLCO azalması saptanmış ve aktivasyon döneminde SFT bozukluklarının sıklığının ve şiddetinin arttığını gösterilmiştir (133). Munck ve arkadaşları da pediatrik CH hastalarında benzer sonuçlara ulaşmışlardır (15). Marvisi ve arkadaşları ÜK hastalarının %53'ünde latent akciğer tutulumu düşündüren SFT bozuklukları saptarken, hastalığın aktivasyon döneminde bu oranın %81'e ulaştığını bulmuşlardır (115). Bu çalışmada DLCO ve DLCO/VA'daki azalma ile ÜK'nin histopatolojik derecesi arasında güçlü bir korelasyon saptanmış ve DLCO azalmasının ÜK'nin noninvaziv aktivasyon göstergelerinden biri olabileceği iddia edilmiştir. Ülkemizden Karadağ ve arkadaşlarının çalışmasında 15 ÜK hastasının solunum sistemi bulguları; SFT, toraksın YÇBT'si, BAL ve transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB) ile değerlendirilmiş, SFT ile 1 hastada obstrüktif tipte bozukluk, YÇBT ile 3 hastada interstisiyel akciğer hastalığı, 1 hastada obstrüktif tipte bozukluk bulguları saptanmıştır (112). Aynı çalışmada YÇBT bulguları hastalık aktivitesi ile uyumlu bulunmuştur($p<0.05$). Bu çalışmada 10 hastaya fiber optik bronkoskopi yapılmış ve 5 hastanın BAL sıvısında karma tip alveolit bulguları belirlenmiştir. Bronkoskopi yapılan 10 hastaya TBAB de yapılmış ve 8 hastada bağ doku artışına bağlı alveoler septal kalınlaşma, septal alanda lenfosit birikimi ve minimal septal fibrozis gibi ÜK'ye ait akciğer bulguları saptanmıştır. Sonuç olarak, bu çalışmada bronkoskopik tanısal yöntemlerle ÜK hastalarında belirgin solunum semptomları görülmeden latent bir interstisiyel akciğer hastalığının bulguları saptanmıştır. Bronkoskopi işlemi zor bir işlemdir. BAL, TBAB gibi yöntemler tanı açısından çok değerli olmakla beraber, özellikle ek hastalığı olanlarda prosedüre bağlı morbiditeler artmaktadır. Karadağ ve arkadaşlarının bu çok emek isteyen çalışması ÜK hastalarında latent interstisiyel akciğer hastalığı bulgularını göstererek literatüre önemli katkı sağlamıştır. Ancak rutinde tüm İBH hastalarına bu işlemleri yapmak pratik olmayacaktır. İBH'de latent akciğer bozukluklarının invaziv olmayan SFT ile araştırılması daha kolay ve zararsızdır. Yine ülkemizden Songür ve arkadaşlarının çalışmasında, 23 ÜK hastası, 13 CH hastası ve 14

sağlıklı olguya SFT ve YÇBT uygulanmış, İBH olanlarda sağlıklı kontrol grubuna göre, anlamlı derecede düşük DLCO değerleri ve anlamlı derecede yüksek RV/TLC değerleri bulunmuştur (113). Bu çalışmada solunumsal semptomu olmayan İBH hastalarının üçte birinde anormal SFT bulguları saptanırken, %42'sinde anormal YÇBT bulguları görülmüştür. Bu veriler İBH'de asemptomatik akciğer hastalığını saptamada SFT ve YÇBT'nin önemini vurgulamaktadır. YÇBT'nin interstisiyel akciğer hastalığının radyolojik tanısında önemli bir yeri vardır. YÇBT interstisiyel patternleri ayrıntılı olarak göstermektedir. Ancak kontrast madde gereksinimi ve hastanın radyasyon alması bu tetkikin olumsuz yönlerini oluşturmaktadır. Herrlinger ve arkadaşlarının İBH'de SFT parametrelerinden FEV₁, FVC, FEV₁/FVC ve DLCO'yu değerlendirdikleri çalışmalarında; 36 CH hastasının 14'ünde (%39) ve 31 ÜK hastasının 14'ünde (%45) en az bir parametrede olmak üzere SFT anormalliği saptanmıştır (114). Bu çalışmada; hastaların FEV₁, FVC ve DLCO değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (sırasıyla p<0.01, p<0.05 ve p<0.01). Herrlinger ve arkadaşlarının çalışmasında ÜK ve CH hastalarının SFT değerleri arasında anlamlı fark bulunmamış, sigara içen hastalarda içmeyenlere göre FEV₁'de anlamlı derecede düşme saptanmışken (p<0.05), 5-ASA tedavisi alan ve almayan hastaların SFT değerleri arasında anlamlı fark görülmemiştir (p>0.05). Yine bu çalışmada; aktif İBH olan hastaların remisyonunda İBH olan hastalara göre anlamlı derecede düşük FEV₁ ve FVC değerleri olduğu gösterilmiş (her ikisi için p<0.05) ve klinik bulgu vermeyen solunum fonksiyon bozukluklarının İBH'de sık görüldüğü ve bu bozuklukların hastalığın remisyon döneminde azalmakla birlikte devam ettiği sonucuna varılmıştır. Bizim çalışma dizaynımız genel olarak Herrlinger ve arkadaşlarının çalışmasına benzemekle birlikte Herrlinger ve arkadaşlarının çalışmasında, İBH'nin aktivasyon ve remisyon dönemindeki farklı hastaların SFT değerleri karşılaştırılırken, bizim çalışmamızda aynı hastaların aktivasyon ve remisyon dönemlerindeki değerleri karşılaştırılmıştır. Böylece SFT değerlerini etkileyebilecek bireysel faktörlerden kaçınılmaya çalışılmıştır. Herrlinger ve arkadaşlarının çalışmasında SFT'den sadece FEV₁, FVC, FEV₁/FVC ve DLCO parametreleri değerlendirilirken, bizim çalışmamızda bunlara ek olarak FEF_{25-75%}, RV, TLC, RV/TLC, FRC ve DLCO/VA parametreleri de değerlendirmeye alınmıştır. Bu çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da ÜK ve CH hastalarının arasında SFT değerleri bakımından fark saptanmadı ve 5-ASA tedavisinin SFT değerlerini etkilemediği belirlendi. Literatürde mesalamine bağlı pnömoni gelişen birkaç vaka bulunmasına rağmen (25,27), bizim çalışmamız da önceki çalışmaların çoğunda olduğu gibi aminosalisilatlarla bağlı akciğer toksisitesinin çok nadir görülen bir komplikasyonu olduğunu düşündürmektedir (114,134).

Çalışmamızda hastalık aktivitesinin, SFT değerlerini etkilediği saptanmıştır. İBH'nin aktivasyon dönemindeki hastaların SFT sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; FVC, FEV₁, DLCO, DLCO/VA değerleri anlamlı derecede düşük, RV, RV/TLC değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (hepsi için p<0.01). Hastaların remisyon dönemindeki SFT sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; sadece DLCO ve DLCO/VA değerlerinin anlamlı derecede düşük oluşu belirlenmiştir (sırasıyla p<0.05 ve p<0.01). Aktivasyon dönemindeki hastaların SFT sonuçları aynı hastaların remisyon dönemindeki sonuçlarıyla karşılaştırıldığında; FVC, FEV₁, RV/TLC, DLCO ve DLCO/VA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmuştur (hepsi için p<0.01). İBH'nin aktivitesinin SFT üzerindeki etkileri günümüzde hâlâ tartışılan bir konudur. Bazı eski çalışmalarda hastalık aktivitesinin SFT'ni etkilemediği gösterilmişken (127,135), son zamanlardaki çalışmalarda hastalık aktivasyonu ile birlikte özellikle DLCO değerlerinde önemli derecede düşmeler görüldüğü saptanmıştır (1,15). Bizim çalışmamız DLCO'daki azalmanın İBH'nin aktivasyon göstergelerinden biri olduğunu iddia eden önceki çalışmaları desteklemekle birlikte, hastalık aktivasyonunun FVC, FEV₁, RV/TLC, DLCO/VA değerlerinde de anlamlı değişikliklere neden olduğunu ortaya koymaktadır. İBH'nin aktivasyon döneminde FEV₁/FVC değişikliği olmadan FEV₁ ve FVC değerlerinin azalması bu hastalarda subklinik restriktif pattern geliştiğini, TLC'de önemli bir değişiklik olmadan RV/TLC değerlerinde artış görülmesi ise amfizem gibi akciğer elastikiyetini azaltan hastalıkların oluştuğunu düşündürmektedir. İBH'nin aktivasyon ve remisyon dönemlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük DLCO ve DLCO/VA değerlerinin saptanması, bu hastaların alveolokapiller membran fonksiyonunun ve alveoler gaz değişiminin bozulduğunu göstermektedir. Aktivasyon döneminde daha şiddetli ve sık görülen bu bozukluk remisyon döneminde de devam etmektedir.

İBH'nin aktivasyon dönemindeki hastaların SFT değerlerindeki anormalliklerin, hastalığın ekstraintestinal bir bulgusu mu, yoksa hastaların genel durumlarının bozuk olması ve halsizlikleri nedeniyle ortaya çıkan yanıtıcı bir sonuç mu olduğu sorusu akla gelebilir. Bu nedenle çalışmamızda SFT'ye uyum sağlayamayan hastalar çalışmadan çıkarılarak, bu sorun giderilmeye çalışılmıştır. Ayrıca hastaların remisyon dönemlerinde, genel durumları daha iyiye bile SFT değerlerinin düşük olması akciğerlerin İBH'deki hedef organlardan biri olduğu görüşünü desteklemektedir.

İBH'de görülen SFT anormalliklerinin patogenezi bugün hâlâ tam olarak bilinmemektedir. Kolon ve bronş dokuları arasındaki morfolojik ve gelişimsel benzerliklerin SFT bozukluklarının ortaya çıkmasında rolü olabileceği düşünülmektedir. Her iki dokuda

primitif barsaktan köken almakta, kolumnar epitel, goblet hücresi ve submukozal mukus bezleri içermektedir (136). Diğer taraftan aktive olmuş inflamatuvar hücrelerden salınan IL1, IL 2, IL 6 ve TNF- α gibi sitokinler de sistemik bulgulara neden olabilir. Sitokinlerin akciğerlerde bir çeşit interstisiyel pnömoniye neden olduğu bilinmektedir. Başta TNF- α olmak üzere dolaşıma salınan sitokinler ve diğer mediatörler endotelial hücrelerdeki adhezyon moleküllerini aktive eder, beyaz küre göçünü artırır ve reaktif oksijen metabolitlerinin aşırı üretimine neden olur. CH hastalarının serumlarında TNF- α (137,138) ve IL 6'nın (139,140) yüksek miktarlarda bulunduğu gösterilmiş ve bu sonuç dolaşıma salınan aktif inflamatuvar hücrelere bağlanmıştır. Gastrointestinal sistemde aktive olan lenfositler diğer organların mukozal yüzeylerinde de inflamasyona yol açabilirler. CH olan olgularda solunumsal semptom ve akciğer grafisi bulgusu olmadan alveoler lenfositoz geliştiği gösterilmiştir (127). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, CH hastalarının indükte balgamlarında aktivasyon döneminde CD4/CD8 değerinin remisyon dönemine göre oldukça yüksek olduğu saptanmış, inflamatuvar barsak hastalığı nedeniyle aktive olan lenfositlerin solunum sistemine giderek latent bir pulmoner inflamasyon oluşturduğu sonucuna varılmıştır (124). İBH'de akciğerlerde gelişen inflamasyonun klinik bulgu vermeyen alveolit ve/veya interstisiyel akciğer hastalığına neden olduğu bilinmektedir (141,142) Sonuçta; akciğerlerdeki mikrosirkülasyonun ve alveolo-kapiller membran fonksiyonlarının gelişen tüm bu patolojik süreçten etkilendiği ve alveoler gaz değişiminin bozulduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada; İBH'de, solunumsal semptom ve akciğer grafisi bulgusu olmadan SFT bozukluğu geliştiği saptanmıştır. SFT bozukluklarının İBH'nin aktivasyon döneminde artış gösterdiği belirlenmiş, hastaların FVC, FEV₁, RV/TLC, DLCO ve DLCO/VA değerlerinin aktivasyon ve remisyon dönemlerinde anlamlı derecede farklı olduğu bulunmuştur. Bu bulgular; SFT'nin İBH'nin non invaziv aktivasyon belirleyicilerinden biri olarak kullanılabilmesi ve gelişebilecek solunum sistemi hastalıklarının erken saptanabilmesi bakımından önemlidir.

VI – SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şöyle sıralanabilir:

1. İBH olanlarda SFT anormallikleri sık görülmektedir.
2. İBH'nin aktivasyon döneminde görülen SFT anormallikleri şiddet ve sıklıkları azalarak remisyon döneminde de devam etmektedir.
3. İBH'nin aktivasyon dönemindeki hastaların FVC, FEV₁, RV, RV/TLC, DLCO ve DLCO/VA değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede bozuktur.
4. İBH'nin aktivasyon dönemindeki hastaların FVC, FEV₁, RV/TLC, DLCO ve DLCO/VA değerleri aynı hastaların remisyon dönemindeki değerlerine göre anlamlı derecede bozuktur.
5. İBH'nin remisyon dönemindeki hastaların DLCO ve DLCO/VA değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede bozuktur.
6. Aktivasyon dönemindeki ÜK ve CH hastalarında görülen SFT anormallikleri benzerdir.
7. Remisyon dönemindeki ÜK ve CH hastalarında görülen SFT anormallikleri benzerdir.
8. Aktivasyon döneminde 5-ASA kullanan hastalarda görülen SFT anormallikleri benzerdir.
9. Remisyon döneminde 5-ASA kullanan hastalarda görülen SFT anormallikleri benzerdir.
10. İBH'de görülen SFT anormallikleri hastalık türünden (ÜK veya CH) ve 5-ASA tedavisinden (alıyor veya almıyor) etkilenmemekte ancak hastalık aktivitesinden (aktif veya remisyonunda) etkilenmektedir.

İBH'de akciğer tutulumunu daha klinik bulgu vermeden erkenden saptamak ve İBH aktiviteleri hakkında ek bilgi edinmek için, SFT'nin kullanılması önerilir.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada akciğer hastalığı öyküsü ve semptomu olmayan, akciğer grafilerinde patolojik bulguya rastlanmayan inflamatuvar barsak hastalarında, solunum fonksiyon testi (SFT) değişikliklerinin araştırılması ve bu değişikliklerle inflamatuvar barsak hastalıklarının (İBH) tipinin, aktivitesinin ve aminosalisilat (5-ASA) tedavisinin ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği izlemindeki 30'u ülseratif kolit (ÜK), 10'u Crohn hastalığı (CH) olan toplam 40 İBH hastası ve 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu alındı. ÜK ve CH hastaları ile kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları benzerdi. ÜK ve CH hastaları arasında, hastalıklı yaşam süreleri açısından fark saptanmadı. Hastaların tanıları; öykülerine, klinik, endoskopik bulgularına ve endoskopik biyopsi örneklerinin patoloji raporlarına göre konmuştu. ÜK hastalarında hastalık aktivitesi Truelove-Witts Kriterleri ile, CH hastalarında hastalık aktivitesi Crohn hastalığı aktivite indeksi (CHAI) ile değerlendirildi. Hastalıklarının aktivasyon dönemlerinde çalışmaya alınan ve SFT uygulanan hastalar klinik olarak remisyona girdikten 3 ay sonra tekrar SFT ile değerlendirildi.

Bulgular: Aktivasyon dönemlerinde 30 ÜK hastasının 17'sinde (%56) ve 10 CH hastasının 5'inde (%50) en az bir parametrede olmak üzere SFT anormalliği saptandı. Aynı hastaların remisyon dönemlerinde ise 30 ÜK hastasının 5'inde (%17) ve 10 CH hastasının 2'sinde (%20) en az bir parametrede olmak üzere SFT anormalliği bulundu. İBH'nin aktivasyon dönemindeki hastaların FVC, FEV₁, RV/TLC, DLCO ve DLCO/VA değerleri aynı hastaların remisyon dönemindeki değerlerine göre anlamlı derecede bozuk bulundu (hepsi için p<0.01). İBH'de görülen SFT anormalliklerinin hastalık türünden (ÜK veya CH) ve 5-ASA tedavisinden (alıyor veya almıyor) etkilenmediği ancak hastalık aktivitesinden (aktif veya remisyonda) anlamlı derecede etkilendiği belirlendi.

Sonuç: İBH'de, solunumsal semptom ve akciğer grafisi bulgusu olmadan SFT bozuklukları gelişebilir. İBH'nin aktivasyon döneminde SFT anormalliklerinin şiddet ve sıklıkları artmaktadır. Bu nedenle SFT İBH'nin non invaziv aktivasyon belirleyicilerinden biri olarak kullanılabilir ve latent solunum sistemi hastalıklarına erken tanı konulmasını sağlayabilir.

SUMMARY

Objectives: In this study, we aimed to determine the changes in the pulmonary function tests (PFT) of the patients with inflammatory bowel diseases (IBD) with no pathological findings in lung X-rays and no lung disease history and symptoms and also the relationships between these changes and the type and the activities of IBD and aminosalicylate (5-ASA) therapy.

Materials and Methods: Thirty patients with Ulcerative Colitis (UC) and 10 patients with Crohn's Disease (CD), totally 40 patients with IBD under the investigation of Inonu University Medical Faculty Gastroenterology Clinic and 30 healthy controls were recruited in this study. Age and sex distributions of the controls and the study group were similar. There was no significant difference between the duration passed with the illness for UC and CD patients. The diagnoses were established according to the history, clinical and endoscopic findings and the pathological results of the endoscopic biopsies of the patients. Disease activity was scored by using Truelove-Witts for UC and Crohn's Disease Activity Index (CDAI) for CD. PFT was applied to the patients during the activation period of the diseases and 3 months after the clinical remission.

Results: During the activation periods, abnormal results were obtained from 17 of 30 UC patients (56%) and 5 of 10 CD patients (50%). During the remissions abnormalities in PFT values were in 5 of 30 UC (17%) and 2 of 10 CD (20%) patients. FVC, FEV₁, RV/TLC, DLCO and DLCO/VA values of activation periods were significantly worse than the remission periods ($p < 0.01$, for all). There was no relationship between the PFT results and the type of the disease (UC or CD) and whether the patients were receiving 5-ASA therapy, whereas the period of the disease (active or remission) was highly effective on these scores.

Conclusion: PFT values of IBD patients may deteriorate despite the absence of any respiratory symptoms and pathological lung X-ray findings. During the activation period of IBD, the intensity and the frequency of these abnormalities increase. Therefore, PFT may be used as a non-invasive method for the determination of activation and provide an early diagnosis for latent respiratory system diseases.

KAYNAKLAR

1. Tzanakis N, Samiou M, Bouros D, et al. Small airways function in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:382–86.
2. Spira A, Grossman R, Balter M. Large airway disease associated with inflammatory bowel disease. *Chest* 1998;113:1723–26.
3. Camus P, Piard F, Ashcroft T, et al. The lung in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:151–83.
4. Mansi A, Cucchiara S, Greco L, et al. Bronchial hyperresponsiveness in children and adolescents with Crohn's disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1051–54.
5. Kraft SC, Earle RH, Roesler M, et al. Unexplained bronchopulmonary disease with inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 1976;136:454–59.
6. Iwama T, Higuchi T, Imajo M, et al. Tracheo-bronchitis as a complication of Crohn's disease. A case report. *Jpn J Surg* 1991;21:454–57.
7. Eaton TE, Lambie N, Wells AU. Bronchiectasis following colectomy for Crohn's disease. *Thorax* 1998;53:529–31.
8. Mahadeva R, Walsh G, Flower CD, et al. Clinical and radiological characteristics of lung disease in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000;15:41–48.
9. Kuzniar T, Sleiman C, Brugiere O, et al. Severe tracheobronchial stenosis in a patient with Crohn's disease. *Eur Respir J* 2000;15:209–12.
10. Le Roux P, Bouilloche J, Briquet MT, et al. Respiratory manifestation of Crohn's disease. Apropos of a case in an adolescent. *Rev Mal Respir* 1995;12:59–61.
11. Mahajan L, Kay M, Wyllie R, et al. Ulcerative colitis presenting with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a pediatric patient. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2123–24.
12. Baron FA, Hermanne JP, Dowlati A, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and ulcerative colitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998;21:951–54.
13. Bentur L, Lachter J, Koren I, et al. Severe pulmonary disease in association with Crohn's disease in a 13-year-old girl. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:151–54.
14. Pasquis P, Colin R, Denis P, et al. Transient pulmonary impairment during attacks of Crohn's disease. *Respiration* 1981;41:56–59.
15. Munck A, Murciano D, Pariente R, et al. Latent pulmonary function abnormalities in children with Crohn's disease. *Eur Respir J* 1995;8:377–80.
16. Ludwig D, Stange EF. Treatment of ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology* 2000;47:83–9.
17. Sands BE. Medical therapy of steroid-resistant Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2000;14(suppl C):33C–7C.
18. Brimblecombe R. Mesalazine: A global safety evaluation. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1990;172:66.
19. Averbuch M, Halpern Z, Hallak A, et al. Sulfasalazine pneumonitis. *Am J Gastroenterol* 1985;80:343–45.
20. Sebastian Domingo JJ, Ventura A, Perez de Alaya V, et al. Hypersensitivity pneumonitis by sulphasalazine. *Allergy* 1989;44:522.

21. Yaffe BH, Korelitz BI. Sulfasalazine pneumonitis. *Am J Gastroenterol* 1983;78:493-94.
22. Leino R, Liippo K, Ekfors T. Sulphasalazine-induced reversible hypersensitivity pneumonitis and fatal fibrosing alveolitis: Report of two cases. *J Intern Med* 1991;229:553-56.
23. Kolbe J, Caughey D, Rainer S. Sulphasalazine-induced subacute hyper-sensitivity pneumonitis. *Respir Med* 1994;88:149-52.
24. Peters FP, Engels LG, Moers AM. Pneumonitis induced by sulphasalazine. *Postgrad Med J* 1997;73:99-100.
25. Bitton A, Peppercorn MA, Hanrahan JP, et al. Mesalamine-induced lung toxicity. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1039-40.
26. Pascual-Lledo JF, Calvo-Bonachera J, Carrasco-Miras F, et al. Interstitial pneumonitis due to mesalamine. *Ann Pharmacother* 1997;31:499.
27. Svirid S, Gafanovich I, Kramer MR, et al. Mesalamine-induced hypersensitivity pneumonitis. A case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:34-36.
28. Ogino H, Tachibana Y, Yonejima H, et al. A case of ulcerative colitis associated with interstitial pneumonitis during administration of 5-aminosalicylic acid. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 1999;96:164-69 (in Japanese).
29. Zamir D, Weizman J, Zamir C, et al. Mesalamine-induced hypersensitivity pneumonitis. *Harefuah* 1999;137:28-30, 86-87 (in Hebrew).
30. Johnson NM, Mee AS, Jewell DP, et al. Pulmonary function in inflammatory bowel disease. *Digestion* 1978;18:416-18.
31. Tzanakis N, Bouros D, Samiou M, et al. Lung function in patients with inflammatory bowel disease. *Respir Med* 1998;92:516-22.
32. Kuzela L, Vavrecka A, Prikazska M, et al. Pulmonary complications in patients with inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1714-19.
33. Mendeloff AI. The epidemiology of chronic inflammatory bowel disease in Inflammatory Bowel Disease. Gunnar Jarnerot & John Lennard-Jones, Sidney Truelove Eds. 1992 Corona AB & Astra, Sweden, 17-33.
34. Rachmilewitz D. Inflammatory Bowel Disease; concept or puzzle in Perspectives in Gastroenterology. Current facts and future trends. KH Meyer zum Buschenfelde G Paumgartner and J Schölmerich Eds. Urban Schwarzenberg, Munich, 1995:97-99.
35. Tözün N, Hamzaoglu H. İltihabi bağırsak hastalıklarında etyolojik faktörler. *Güncel Gastroenteroloji* 1997;1:287-294.
36. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS et al. Clinical features and natural history of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979;77:898.
37. Vucelic B. Epidemiology of IBD in Proceedings of 1 st Mediterranean Summer School Ed., D. Tsantoulas Samos, Greece 1998;88-96.
38. Vucelic B et al. Ulcerative colitis in Zagreb, Croatia. Incidence and prevalence 1980-1989. *Int J Epidemiol* 1991;20:1043-47.
39. Vucelic B et al. Epidemiology of Crohn's disease in Zagreb, Croatia. A ten year prospective study. *Int J Epidemiol* 1991;20:216-20.
40. Calkins BM, Linienfeld AM, Garland CF et al. Trends in the incidence rate of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1984;29:913.
41. Delco F, Sonnenberg A. Commonalities in the time trends of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2171-76.
42. Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ et al. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota 1940-1993: Incidence, prevalence and survival. *Gut* 2000;46:336-43.

43. Shivananda S, Mayberry JF. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 1993;9:563-65.
44. Binder V et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in the county of Copenhagen 1962-1978. *Gastroenterology* 1982;83:563-68.
45. Odes S, Locker C, Neuman L, et al. Epidemiology of Crohn's disease in Southern Israel. *Am J Gastroenterol* 1994;9:1859-61.
46. Shivananda S, Lennard-jones J, Logan R. Incidence of IBD across Europe: Is there a difference between North and South? Results of the European Collaborative Study on IBD *Gut* 1996;36:690-701.
47. Yang H, Mc Elree C, Roth MP et al. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease. Differences between jews and non-jews. *Gut* 1993;34:517-21.
48. Monsen U, Brostörn O, Nordewall B, Helen G. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scan J Gastroenterol* 1987;22:214-18.
49. Orholm M, Munkholm P, Langholtz E, et al. Familial Occurrence of Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 1991;324:84-8.
50. Kruiningen VJ, Cortot A, Colombel JF. The importance of familial clusterings in Crohn's disease *Inflammatory Bowel Diseases* 2001;7:170-74.
51. Sachar D. The importance of familial clusterings in Crohn's disease second editors *Commentary: Inflammatory Bowel Diseases* 2001;7:174-75.
52. Pena AS. Genetic Aspects in Inflammatory Bowel Disease. Gunnar Jarnerot & John Lennard-Jones, Sidney Truelove Eds. Corona AB & Astra, Sweden, 1992;37-49.
53. Uyar A, Imeryuz N, Dreskeneli Ceken H, Ozdogan O, Tozun N. The distribution of HLA DRB alleles in ulcerative colitis patients in Turkey, *J Immunogenetics* 1998;25:293-96.
54. Munkholm P, Langholtz E, Haagen N, Kreiner S, Binder V. Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen 1962-1987: A sixfold increased in incidence. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:609-61.
55. Reif S, Lavry A, Keter D, et al. Lack of association between smoking and Crohn's disease but the usual association with ulcerative colitis in jewish patients in Israel: A multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:474-78.
56. Reif S, Klein I, Arber N et al. Lack of association between smoking and IBD in Israel *Gastroenterology* 1995;108:1683-87.
57. Fich A, Eliakim R, Sperber AD. The association between smoking and IBD among Israeli Jewish patients. *Inflam Bowel Dis* 1997;3:6-10.
58. Timmer A, Sutherland LR, Martin F & Canadian Mesalamine for remission of Crohn's disease study Group. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;114:1143-50.
59. Andres P, Lawrence SF. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clin North Am* 1999;28:255-81.
60. Tözün N, Özdoğan O. Ülseratif kolit ile amip birlikteliği. *Aktüel Tıp Dergisi* 1996;1:111-14.
61. Tözün N & Turkish IBD Study Group. Inflammatory Bowel Disease in Turkey in Syllabus of the 7th Turkish Japanese Gastroenterology Day, 05 October 2000, Antalya Turkey, 18-23.
62. Papadakis KA, Targon SR. Current theories on the causes of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28;2:283-96.
63. Petronis A, Petroniene R. Epigenetics of inflammatory bowel disease. *Gut* 2000;47:302-6.

64. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Etiology and pathogenesis, *Gastroenterology* 1998;115:182-205.
65. Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease, *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12(8):855-62.
66. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989;34:1841-54.
67. Cottone M, Rosselli M, Orlando A, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994;98:1123-28.
68. Sutherland LC, Ramcharan S, Briant H, et al. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;98:1123-28.
69. Cope GF, Heatley RV. Cigarette smoking and intestinal defences. *Gut* 1992;33:721-23.
70. Srivastata ED, Barton JR, O' Mahony S, et al. Smoking, humoral immunity and ulcerative colitis. *Gut* 1991;32:1016-19.
71. Cosnes j, Beaugerie L, Carbonnel f, et al. Smoking cessation and the course of Crohn's disease; an intervention study. *Gastroenterology* 2001;120:1093-99.
72. Beaugerie L, Masat N, Carbonnel F, et al. Impact of cessation smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2113-16.
73. Odes HS, Fich A, reif S, et al. Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1717-21.
74. Alun-Jones V. Comparison of TPN and elemental diet in induction of remission of Crohn's disease. Long term maintenance of remission by personalised food exclusion diets. *Dig Dis Sci* 1987;32:1005-15.
75. Reif S, Lavy A, Keter D, et al. Appendectomy is far more frequent but not a risk factor in Crohn's disease while being protective in ulcerative colitis; a comparison of surgical procedures in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:829-32.
76. Frisch M, Johansen C, Mellemkjaer L, et al. Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases. *Surgery* 2001;130:36-43.
77. Naganuma M, Lizuka B, Torii A, et al. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis and reduces its recurrence; results of a multicenter case-controlled study in Japan. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1123-26.
78. Thompson NP, Montgomery SM, Wadsworth MES, Pounder RE, Wakefield AJ. Early determinants of inflammatory bowel disease: use of two national longitudinal birth cohorts. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12(1):25-30.
79. Hermon-Tylor J, Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease. *Gut* 2001;49:755-57.
80. Chamberlin W, Graham DY, Hulten K, et al. Rewiev article: Mycobacterium avium subsp. Paratuberculosis as one cause of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:337-46.
81. Quirke P: Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease. *Gut* 2001;49:757-60.
82. Lavy A, Brodie E, Reif S, et al. Measles is more prevalent in Crohn's disease patients. A multicenter Israeli study. *Dig Liver Dis* 2001;33:472-76.
83. Haslam N, Mayberry JF, Hawthorne AB, et al. Measles, month of birth and Crohn's disease. *Gut* 2000;47:801-13.
84. Satsangi J, Rosenberg WMC, Jewell DP. The prevalence of inflammatory bowel disease in relatives of patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:413-16.

85. Yang H, MCELree C, Roth MP, et al. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: Differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993;34:517.
86. Monsen U, Brostörn O, Nordewell B, Helen G. Prevalance of I.B.D among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scan J Gastroenterology* 1987;22:214-18.
87. Jean-Pierre Hugot, Judy H Cho. Update on genetics of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2002;18:410-15.
88. Targan SR, Saxon A, Landers C. Serum antineutrophil cytoplasmic antibodies distinguish between Ulcerative colitis from Crohn's Disease patients. *Gastroenterology* 1989;96:A 505.
89. Giaffar MH, Clark KA, Holdsworth CD. ASCA in patients with Crohn's disease and their possible pathogenic importance. *Gut* 1992;33:1071-75.
90. Kouroumalis AE, Petinaki E, et al. ASCA and PANCA in Grek patients with IBD. *Am J Gastroenterol* 2001;96:449-54.
91. Banks P. The utility of ANCA and ASCA in IBD. *İnfl Bowel Dis* 1999;5:61-64.
92. Vasiliascas EA, Plevy SE, et al. Stratification of Crohn's disease by ANCA and ASCA distinguishes phenotypic subgroups. *Gastroenterology* 1997;112:A 1112.
93. Elson CH, Sartor RB, Tennyson GS, Riddell RH. Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995;109:1344-67.
94. Iris Doton, Loyd Mayer. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2002;18:421-27.
95. Grisham MB. Oxidants and free radicals in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;344:859-61.
96. Williams JG, Hughes LE, Hallet MB. Toxic oxygen metabolyte production by circulating phagocytic cells in inflammatory bowel disease. *Gut* 1990;31:187-93.
97. Grisham MB, Granger DN. Neutrophil-mediated mucosal injury-role of reactive oxygen metabolytes. *Dig Dis Sci* 1988;33:6S-15S.
98. Rachmilewitz D, Karmeli F, Okon E. Sulfhydryl blocker induced rat colonic inflammation is ameliorated by inhibition of nitric oxide synthase. *Gastroenterology* 1995;109:98-106.
99. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report in therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-48.
100. Gasche C, Scholmerich J, Byrnskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease; report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *İnflam Bowel Dis* 2000;6:11.
101. Stein RB, Hanauer SB. Medical therapy for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:297-321.
102. Forbes A. *İnflammatory bowel disease: A Clinician's guide*. Arnold Publishers. Lond Fiocchi C. *İnflammatory Bowel Disease. Etiology and Pathogenesis*. *Gastroenterology* 1998;115:182-205.
103. Tözün N, Özdoğan OC. *İnflamatuar Barsak Hastalıklarında Amip İnfeksiyonu*. *Aktüel Gastroenteroloji ve Hepatoloji* 2003;2. baskı,329-35.
104. Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations on inflammatory bowel disease. *İnflam Bowel Dis* 2003;9(2):104-15.
105. Douglas JG, McDonald CF, Leslie MJ, et al. Respiratory impairment in inflammatory bowel disease: Does it vary with disease activity? *Resp Med* 1989;83:389-94.
106. Wallert B, Bonniere P, Tonnel A, et al. Superoxide anion generation by alveolar macrophages in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1985;312:444-5.
107. Robertson D, Taylor N, Sidhu H, et al. Pulmonary permeability in celiac disease and inflammatory bowel disease. *Digestion* 1989;42:98-103.

108. Higenbottam T, Cochrane GM, Clark TJH, Turner D, Millis R, Seymour W. Bronchial disease in ulcerative colitis. *Thorax* 1980;35:581-85.
109. Garg K, Lynch DA, Newell JD. Inflammatory airways disease in ulcerative colitis: CT and high-resolution CT features. *J Thorac Imaging* 1993;8:159-63.
110. Butland RJA, Cole P, Citron KM, Turner-Warwick M. Chronic bronchial suppuration and inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1981;50:63-75.
111. Moles KW, Varghese G, Hayes JR. Pulmonary involvement in ulcerative colitis. *Br J Dis Chest* 1988;82:79-83.
112. Karadag F, Ozhan MH, Akcicek E, Gunel O, Alper H, Veral A. Is it possible to detect ulcerative colitis-related respiratory syndrome early? *Respirology* 2001;6:341-46.
113. Songur N, Songur Y, Tuzun M, et al. Pulmonary function tests and high-resolution CT in the detection of pulmonary involvement in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:292-98.
114. Herrlinger KR, Noftz MK, Dalhoff K, Ludwig D, Stange EF, Fellermann K. Alterations in pulmonary function in inflammatory bowel disease are frequent and persist during remission. *Am J Gastroenterol* 2002;97:377-81.
115. Marvisi M, Borello PD, Brianti M, Fornarsari G, Marani G, Guariglia A. Changes in the carbon monoxide diffusing capacity of the lung in ulcerative colitis. *Eur Respir J* 2000;16:965-68.
116. Vennera MC, Picado C. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Arch Bronconeumol* 2005;41:93-98.
117. Sharma MP, Kar P. Pulmonary functions in ulcerative colitis. *J Assoc Physicians India* 1985;33:613-14.
118. Wilcox P, Miller R, Miller G, et al. Airway involvement in ulcerative colitis. *Chest* 1987;92:18-22.
119. Kinnear W, Higenbottam T. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Med Spec* 1983;4:104-111.
120. Louis E, Louis R, Drion V, et al. Increased frequency of bronchial hyperresponsiveness in patients with inflammatory bowel disease. *Allergy* 1995;50:729-33.
121. Rogers BH, Clark LM, Kirsner JB. The epidemiologic and demographic characteristics of inflammatory bowel disease: An analysis of a computerised file of 1400 patients. *J Chronic Dis* 1971;24:743-73.
122. Wallaert B, Colombel JF, Tonnel AB, et al. Evidence of lymphocyte alveolitis in Crohn's disease. *Chest* 1985;87:363-67.
123. Smiejan JM, Cosnes J, Chollet-Martin S, et al. Sarcoid-like lymphocytosis of the lower respiratory tract in patients with active Crohn's disease. *Ann Intern Med* 1986;104:17-21.
124. Fireman Z, Osipov A, Kivity S, et al. The use of induced sputum in the assessment of pulmonary involvement in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:730-34.
125. Louis E, Louis R, Shute J, et al. Bronchial eosinophilic infiltration in Crohn's disease in the absence of pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 1999;29:660-66.
126. Adenis A, Colombel JF, Lecouffe P, et al. Increased pulmonary and intestinal permeability in Crohn's disease. *Gut* 1992;33:678-82.
127. Bonniere P, Wallaert B, Cortot A, et al. Latent pulmonary involvement in Crohn's disease: Biological, functional, bronchoalveolar lavage and scintigraphic studies. *Gut* 1986;27:919-25.

128. Dierkes-Globisch A, Mohr H. Pulmonary function abnormalities in respiratory asymptomatic patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Intern Med* 2002;13:385.
129. Heatley RV, Thomas P, Prokipchuk EJ, Gauldie J, Sieniewicz DJ, Bienenstock J. Pulmonary function abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. *Q J Med* 1982;51:241-50.
130. Bartholo RM, Zaltman C, et al. Bronchial hyperresponsiveness and analysis of induced sputum cells in Crohn's disease. *Braz J Med Biol Res* 2005;38:197-203.
131. American Thoracic Society. Lung function testing. Selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-18.
132. Godet PG, Cowie R, Woodman RC, Sutherland LR. Pulmonary function abnormalities in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1154-56.
133. Tzanakis N, Bouros D, Samiou M, et al. Lung function in patients with inflammatory bowel disease. *Resp Med* 1998;98:516-22.
134. Brimblecombe R. Mesalazine: A global safety evaluation. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1990;172:66.
135. Eade OE, Smith CL, Alexander JR, et al. Pulmonary function in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1980;73:154-56.
136. Cohen M, Sahn SA. Bronchiectasis in systemic disease. *Chest* 1999;116:1063-74.
137. Maeda M, Watanabe N, Neda H, et al. Serum tumor necrosis factor activity in inflammatory bowel disease. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1992;14:451-61.
138. Niederau C, Backmerhoff F, Schumacher B, et al. Inflammatory mediators and acute phase proteins in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology* 1997;44:90-107.
139. Mahida YR, Kurlac L, Gallagher A, et al. High circulating concentrations of interleukin-6 in active Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Gut* 1991;32:1531-4.
140. Gross V, Andus T, Caesar I, et al. Evidence for continuous stimulation of interleukin-6 production in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1992;102:514-9.
141. Andus T, Gross V, Casar D, et al. Activation of monocytes during inflammatory bowel disease. *Pathobiology* 1991; 59: 166-170.
142. Wallaert B, Dugas M, Dansin T, et al. Subclinical alveolitis in immunological systemic disorders. Transition between health and disease. *Eur Respir J* 1990; 3: 1206-16.