

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİNDE İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI  
İLE KLİNİĞİMİZDE TAKİP EDİLEN HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ  
VE PANDEMİ ÖNCESİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. ASLI NUR AVCI**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2021**



**KONYA, 2021**

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİNDE İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI İLE  
KLİNİĞİMİZDE TAKİP EDİLEN HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ VE  
PANDEMİ ÖNCESİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**DR. ASLI NUR AVCI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: PROF. DR. HÜSEYİN ATASEVEN**

**KONYA, 2021**

## TEŞEKKÜR

---

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk başta olmak üzere tüm hocalarıma

Tez çalışmam boyunca büyük bir özveriyle bilimsel ve manevi açıdan destek olan, deneyimleri ile yol gösteren değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Hüseyin Ataseven'e

Tüm hayatım boyunca bana güvenen, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her daim yanımda olan sevgili aileme en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

2022

Dr. Aslı Nur Avcı



## ÖZET

### COVID-19 PANDEMİ DÖNEMİNDE İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI İLE KLİNİĞİMİZDE TAKİP EDİLEN HASTALARIN GENEL ÖZELLİKLERİ VE PANDEMİ ÖNCESİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. ASLI NUR AVCI

UZMANLIK TEZİ, 2021

**Giriş ve Amaç:** 2019 Aralık ayında ortaya çıkan COVID-19 tüm dünyayı etkileyen bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. İBH tedavisinde kullanılan immünosupresif ve immunmodulator ilaçların fırsatçı enfeksiyon riskini arttığı bilinmektedir ve bu durum pandemi döneminde bu ilaçların kullanımının güvenilirliği hakkında endişe açığa çıkarmaktadır. Bununla birlikte, İBH hastaların COVID-19 enfeksiyonu için genel popülasyona göre daha yüksek risk taşıyıp taşımadığı bilinmemektedir. Çalışmamızda COVID-19 pandemisinin İBH'li hastaların sağlık bakımı, hastalık yönetimi üzerine etkisini değerlendirmek ve COVID-19 enfeksiyonu açısından risk faktörlerini belirlemek amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışmada; Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğine Ocak 2018 ile Aralık 2020 tarihleri arasında COVID-19 öncesi ve COVID-19 dönemi olmak üzere her iki dönemde başvuran İBH tanılı hastalar demografik özellikler, klinik ve laboratuvar bulguları açısından retrospektif olarak incelendi. COVID-19 döneminde yeni tanı alan hastalar ayrı olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 179'u takipli, 17'si yeni tanı olmak üzere 196 vaka alındı. Hem COVID-19 öncesi COVID-19 döneminde hastaneye başvuranların %73,2'i (n=131) Ülseratif Kolit hastası iken %26,8'i (n=48) Crohn hastası idi. Her iki dönemde başvuran tüm hastaların %57,0'ı (n=102) erkek, %43,0'ı (n=77) kadın idi. Bu hastaların yaş ortalaması  $43,88 \pm 13,88$  olarak tespit edildi. Yeni tanı alan 17 hastanın 7'si ÜK, 10'u Chron hastasıydı ve hastaların yaş ortalaması  $36,71 \pm 14,70$  idi.

Çalışmamızda Covid-19 döneminde hastaneye başvurunun sayısının anlamlı derecede azaldığı saptandı. ( $p=0,001$ ). Pandemi öncesine göre endoskopik girişim sayısının göre %40, cerrahi girişim sayısının yaklaşık üçte bir oranında azaldığı belirlendi.

İBH ile takipli hastaların; Covid-19 döneminde hafif hastalık şiddeti ile başvuru oranının Covid-19 öncesi döneme göre azaldığı (sırasıyla %44,1 ve %41,3), orta ve şiddetli hastalık seviyesi ile başvuru oranlarının Covid-19 döneminde artış gösterdiği (sırasıyla %41,6 ve %64,1) belirlendi. Ayrıca İBH hastalarının yapılan laboratuvar testlerinden ESH (sırasıyla  $17,13\pm 15,43$  ve  $25,86\pm 20,77$ ,  $p=0,001$ ) ve CRP değerlerinde (sırasıyla  $14,74\pm 26,31$  ve  $21,32\pm 41,88$ ,  $p=0,031$ ) anlamlı derecede artış saptandı.

Her iki hastalık grubu için Covid-19 döneminde 5-ASA ve Anti-TNF kullanım oranlarının arttığı, tiyopurin ve kombine tedavi kullanımının azaldığı tespit edildi. Biyolojik ajanlar arasında infliximab ve vedolizumab kullanım oranının arttığı saptandı. Hastaların aldığı medikal tedavi dozları mg/kg olarak karşılaştırıldığında Covid-19 döneminde ÜK ve Chron hastalarının her ikisinde de tiyopurin dozunun (sırasıyla  $1,30\pm 0,57$  ve  $1,09\pm 0,68$ ,  $1,45\pm 0,48$  ve  $1,16\pm 0,72$ ) Covid-19 öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük olduğu saptandı. (sırasıyla  $p=0,017$  ve  $p=0,046$ ). Diğer ilaç dozlarında anlamlı bir fark tespit edilmedi.

İBH hastalarında %17 oranında COVID-19 enfeksiyonu tespit edildi. Bu hastalarda yaş, cinsiyet, komorbidite, aktif hastalık durumu ve medikal tedavi özelliklerinin COVID-19 ile enfekte olma durumu üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı.

**Sonuç:** COVID-19 pandemi döneminde medikal tedavi yaklaşımının immunsupresif (tiyopurin ve steroid) kullanımının azalması biyolojik ajan kullanımının artması şeklinde değiştiği saptandı. Aynı zamanda COVID-19 salgınının hastane başvuru, endoskopik girişim ve cerrahi tedavi oranında azalma dahil üzere İBH hastaları arasında sağlık hizmetlerine erişimde büyük bir değişikliğe neden oldu. Bu değişikliklerin hastalar üzerindeki uzun vadeli sonuçlarını anlamak için geniş kapsamlı takip çalışmaları yapılması önemli ve gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** İnflamatuar Barsak Hastalığı, Ülseratif Kolit, Chron Hastalığı, COVID-19, immunsupresyon

## ABSTRACT

# THE GENERAL CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS FOLLOWED IN OUR CLINIC WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE DURING THE COVID-19 PANDEMIC PERIOD AND THE COMPARISON WITH THE PRE-PANDEMIC

Dr. ASLI NUR AVCI

SPECIALTY THESIS, 2021

**Introduction and aim:** COVID-19, which emerged in December 2019, has become a public health problem affecting the whole world. It is known that immunosuppressive and immunomodulatory drugs used in the treatment of IBD increase the risk of opportunistic infections, and this situation raises concerns about the safety of the use of these drugs during the pandemic period. However, it is unknown whether IBD patients have a higher risk for COVID-19 infection than the general population. In our study, we aimed to evaluate the impact of the COVID-19 pandemic on the health care and disease management of patients with IBD and to determine the risk factors for COVID-19

**Materials and methods:** In this study; Patients with a diagnosis of IBD who applied to the Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Gastroenterology Clinic between January 2018 and December 2020 and in both pre-COVID-19 and COVID-19 periods were retrospectively analyzed in terms of demographic characteristics, clinical and laboratory findings. Newly diagnosed patients during the COVID-19 period were evaluated separately.

**Results:** 196 cases were included in the study, of which 179 were followed up and 17 were newly diagnosed. 73.2% of the patients who applied to the hospital during the pre-COVID-19 period had Ulcerative Colitis, while 26.8% had Crohn's disease. Of all patients admitted in both periods, 57.0% (n=102) were male and 43.0% (n=77) were female. The mean age of these patients was  $43.88 \pm 13.88$  years. Of the 17 newly diagnosed patients, 7 had UC and 10 had Chron, and the mean age of the patients was  $36.71 \pm 14.70$  years.

It was determined that the number of hospital admissions decreased significantly during the Covid-19 period. ( $p=0.001$ ). It was determined that the number of endoscopic interventions decreased by 40% and the number of surgical interventions decreased by approximately one third compared to the pre-pandemic period.

Patients followed up with IBD; During the Covid-19 period, the rate of admission with mild disease severity decreased compared to the pre-Covid-19 period (44.1% and 41.3%, respectively), while the level of moderate and severe disease and the application rates increased during the COVID-19 period (41.6% and 64.1% respectively). In addition, a significant increase in ESR ( $17,13\pm 15,43$  ve  $25,86\pm 20,77$ , respectively,  $p=0,001$ ) and CRP values ( $14,74\pm 26,31$  ve  $21,32\pm 41,88$ , respectively,  $p=0,031$ ) was found in laboratory tests performed in IBD patients ( $p=0.001$ ,  $p=0.031$ ).

It was determined that the use of 5-ASA and Anti-TNF increased, and the use of thiopurine and combined therapy decreased for both disease groups during the Covid-19 period. It was determined that the use of infliximab and vedolizumab among biologic agents increased. When the medical treatment doses received by the patients were compared in mg/kg, it was found that the thiopurine dose in both UC ( $1,30\pm 0,57$  and  $1,09\pm 0,68$ ,  $1,45\pm 0,48$  and  $1,16\pm 0,72$  respectively) and Chron patients ( $1,30\pm 0,57$  and  $1,09\pm 0,68$ ,  $1,45\pm 0,48$  and  $1,16\pm 0,72$  respectively) in the Covid-19 period was statistically significantly lower than in the pre-Covid-19 period. ( $p=0.017$  and  $p=0.046$ , respectively). No significant difference was detected in other drug doses.

17% of IBD patients were diagnosed with COVID-19 infection. Age, gender, active disease status, comorbidity and medical treatment characteristics were not found to have a significant effect on the status of being infected with COVID-19 in IBD patients.

**Conclusion:** During the COVID-19 pandemic, it was determined that the medical treatment approach changed as the use of immunosuppressive therapy (thiopurine and steroid) decreased and the use of biological agents increased. At the same time, the COVID-19 pandemic has caused a major shift in access to healthcare among IBD patients, including a reduction in the rate of hospital admissions, endoscopic intervention, and surgical treatment. Comprehensive follow-up studies are important and necessary to understand the long-term consequences of these changes on patients.

**Keywords:** Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis, Chron's Disease, COVID-19, immunosuppression



# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
TABLolar.....	xii
ŞEKİLLER.....	xiii
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 İnflamatuvar Barsak Hastalığı.....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Etiyopatogenez.....	4
2.2 Ülseratif Kolit.....	4
2.2.1 Tanım.....	4
2.2.2 Klinik Bulgular.....	5
2.2.3 Laboratuvar ve Görüntüleme.....	7
2.2.4 Endoskopi ve Histopatoloji.....	8
2.3 Chron Hastalığı.....	9
2.3.1 Tanım.....	9
2.3.2 Klinik Bulgular.....	9
2.3.3 Laboratuvar ve Görüntüleme.....	12
2.3.4 Endoskopi ve Histopatoloji.....	13
2.4 Komplikasyonlar.....	14
2.5 Ekstraintestinal Bulgular.....	16
2.6 Tedavi.....	17
2.6.1 5-Aminosalisilat (5-ASA).....	17
2.6.2 Glukokortikoidler.....	17
2.7.3 Budesonid.....	18
2.7.4 Purin Analogları.....	18
2.7.5 TNF Alfa Blokerleri ve Biyolojik Ajanlar.....	19
2.7.6 Cerrahi Tedavi.....	20
2.8 COVID-19.....	21

2.8.1 COVID-19 Virolojisi .....	21
2.8.2 COVID-19 Epidemiyolojisi .....	22
2.8.3 COVID-19 Bulaş, Patogenez ve Klinik Bulgular .....	22
2.8.4 COVID-19 Pandemisinin İBH Üzerine etkisi.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	24
3.1 Verilerin Analizi.....	25
4. BULGULAR .....	26
5. TARTIŞMA .....	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	49
7.KAYNAKLAR.....	52



## TABLULAR

Tablo 2. 1: Ülseratif Kolit Montreal Klinik Sınıflandırılması .....	6
Tablo 2. 2: Ülseratif kolit’de Truelove-Witts Skorlaması.....	7
Tablo 2. 3: Rachmilewitz Endoskopik Aktivite indeksi .....	8
Tablo 2. 4: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi .....	12
Tablo 4. 1: COVID-19 Öncesi ve COVID-19 Döneminde Başvuran Hastaların Sosyodemografik, Sigara İçme ve Hastalık Sürelerinin Karşılaştırılması .....	26
Tablo 4. 2: Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının Hastalık Tutulum Bölgelerinin Dağılımı.....	27
Tablo 4. 3: Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının COVID-19 Öncesi ve COVID-19 Dönemindeki Hastaneye Başvuru Nedeni ve Semptomlarının Dağılımı.....	28
Tablo 4. 4: İBH Tanılı Hastaların COVID-19 Öncesi ve COVID-19 Dönemindeki Hastaneye Başvuru Nedenlerinin karşılaştırılması .....	28
Tablo 4. 5: Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının COVID-19 Öncesi ve COVID-19 Dönemindeki Hastalık Şiddeti, Komplikasyon Varlığı ve Dağılımı .....	29
Tablo 4. 6: Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının COVID-19 Öncesi ve COVID-19 Dönemindeki Endoskopik Girişim, Cerrahi Tedavi ve Hospitalizasyon Durumları .....	30
Tablo 4. 7: İBH’li Hastaların COVID-19 Öncesi ve COVID-19 Dönemindeki Endoskopik Girişim, Cerrahi Tedavi ve Hospitalizasyon Durumlarının Karşılaştırılması .....	31
Tablo 4. 8: İBH Tanılı Hastaların Hastaneye Başvuru Sayısı ve Laboratuar Bulguları .....	32
Tablo 4. 9: Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının COVID-19 Öncesi ve COVID-19 Döneminde Aldıkları Medikal Tedaviler.....	33
Tablo 4. 10: Ülseratif Kolit Tanılı Hastalarda COVID-19 Öncesi ve COVID-19 Dönemindeki Medikal Tedavi Dozlarının Karşılaştırılması .....	34
Tablo 4. 11: Crohn Tanılı Hastalarda COVID-19 Öncesi ve COVID-19 Dönemindeki Medikal Tedavi Dozlarının Karşılaştırılması .....	34
Tablo 4. 12: COVID-19 Döneminde Yeni Tanı Alan Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının Sosyodemografik Özellikleri, Sigara İçme Durumları ve Hastalık Sürelerinin Karşılaştırılması .....	35

Tablo 4. 13: COVID-19 Döneminde Yeni Tanı Alan Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının Hastalık Tutulum Bölgelerinin Dağılımı.....	35
Tablo 4. 14: COVID-19 Döneminde Yeni Tanı Alan Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının Hastaneye Başvuru Semptomlarının Dağılımı .....	36
Tablo 4. 15: COVID-19 Döneminde Yeni Tanı Alan Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının Hastalık Şiddeti, Komplikasyon Varlığı ve Dağılımı.....	37
Tablo 4. 16: COVID-19 Döneminde Yeni Tanı Alan Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının Cerrahi Tedavi ve Hospitalizasyon Durumları.....	38
Tablo 4. 17: COVID-19 Döneminde Yeni Tanı Alan Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının Aldıkları Medikal Tedaviler .....	38
Tablo 4. 18: COVID-19 Döneminde Yeni Tanı Alan Hastalarda Medikal Tedavi Dozlarının Karşılaştırılması .....	39
Tablo 4. 19: COVID-19 Öncesi ve COVID-19 Döneminde Başvuran Hastaların COVID-19 Enfeksiyonu Geçirme Durumuna Göre Sosyodemografik, Hastalık ve Tedavi ile İlgili Özelliklerin İncelenmesi.....	40
Tablo 4. 20: COVID-19 Enfeksiyon Öyküsü Olan Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının Aldıkları Medikal Tedaviler .....	40

## ŞEKİLLER

Şekil 4. 1: COVID-19 döneminde başvuran hastaların aldığı medikal tedaviler.....	41
Şekil 4. 2: COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların aldığı medikal tedaviler.....	41

## SİMGELER ve KISALTMALAR

ADBG: Ayakta Direk Batın Grafisi

ALT: Alanin Aminotransferaz

ARDS: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu

ASA: Asetil Salisilik Asit

AST: Aspartat Aminotransferaz

BT: Bilgisayarlı tomografi

CH: Crohn hastalığı

CHAI: Chron Hastalığı Aktivite İndeksi

COVID-19: Koronavirüs Hastalığı 2019 (Coronavirus Disease 2019)

CRP: C-reaktif protein

ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı

GİS: Gastrointestinal sistem

HBI: Harvey-Bradshaw Index

Hgb: Hemoglobin

İBH: İnflamatuar barsak hastalığı

MERS: Orta Doğu (Middle East) Solunum Sendromu

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NEÜ: Necmettin Erbakan Üniversitesi

NSAİİ: Non steroid anti İnflamatuar ilaçlar

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PSK: Primer Sklerozan Kolanjit

SARS-CoV-2: Şiddetli Akut Solunum Yolu Sendromu Koronavirüsü 2

TNF: Tumor nekroz faktör

ÜK: Ülseratif kolit

WBC: Beyaz küre hücresi (White blood cell)



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) etiopatogenezi tam olarak bilinmeyen, genetik olarak yatkın kişilerde ortaya çıkan, remisyon ve relaps dönemleriyle karakterize, Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki ana bozukluktan oluşan bir hastalık grubudur [1, 2].

Ülseratif kolit ve Chron hastalığının görülme sıklığı zamana ve coğrafi bölgeye göre değişiklik gösterir. İnflamatuvar barsak hastalığının insidans ve prevelansı etnik köken olarak Yahudilerde, ırk olarak beyazlarda, coğrafi bölge olarak Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha yüksek görülmektedir [3, 4]. Her iki hastalık için insidans 5/100.000 ve prevalans 50/100.000 arasında değişir. İBH 15-25 ve 55-65 yaşları arasında daha yaygın olmak ile beraber her yaşta görülebilmektedir [5, 6].

Ülseratif kolit, rektum distalinden başlayan, en sık rektumda görülmekle beraber kolonda devamlılık arz ederek ilerleyen, kolonun yüzeyel mukoza tabakası ile sınırlı, relaps ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. En sık rektal kanama, ishal ve karın ağrısı semptomlarına sebep olmakla beraber hastalarda ateş, halsizlik, kilo kaybı da olabilir. Tüm kolonu tutabilir, nadiren terminal ileuma kadar ilerleyebilir [7].

Chron hastalığı; sindirim sisteminin ağızdan anüse kadar her segmentini etkileyebilen ve barsağın fokal asimetrik transmural tutulumu ile seyreden kronik inflamatuvar hastalığıdır. ÜK'de görülen diffüz devamlılık gösteren yüzeyel mukozal tutulum yerine, CH'de fokal transmural bir tutulum söz konusudur. CH gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabileceğinden semptomlar ÜK'e göre çok farklı ve çeşitli olabilir. Bulgular inflamasyonun yaygınlığı, yeri ve ağırlığına göre değişebilir [8, 9].

Crohn hastalığının esas belirtileri karın ağrısı ile birlikte uzun süreli kanamalı veya kanamasız ishal, halsizlik ve kilo kaybıdır. CH'de tanı sırasında hastaların %60-80'inde karın ağrısı ve kilo kaybı izlenirken en sık semptom kronik ishaldir [10].

İBH ile takipli hastalar fistül, apse, perianal hastalık, malabsorpsiyon gibi barsakların transmural tutulumuna bağlı barsak komplikasyonlarına sekonder semptomlar gösterebilirler. Aynı zamanda İBH hastalık seyri sırasında birçok barsak dışı tutulumu neden olduğundan gastrointestinal sistemle sınırlı olmayan sistemik bir bozukluk olarak kabul edilmektedir ve barsak dışı bulgular en sık eklemleri, cildi, hepatobiliyer sistemi ve gözü kapsamaktadır [11].

Her ne kadar ülseratif kolit ve Chron hastalığı iki ayrı klinik antite olsa da; tedavinin dayanak noktaları 5-Aminosalisilik asit (5-ASA) türevleri, kortikosteroid, immunmodulatör ajanlar ve biyolojik ajanlardır. 5-ASA preparatları ÜK ve kolon tutulumlu CH'de hastalığın remisyon induksiyonunda ve ÜK'nin idamesinde kullanılmaktadırlar. Kortikosteroidler ise orta-ağır ÜK ve Crohn hastalığında inflamasyon baskılanması, remisyon sağlanması için kullanılan ana ilaçlardandırlar. İmmümodulatör ve biyolojik ajanlar steroid bağımlı-dirençli CH ve ÜK'de remisyonun induksiyonunda ve idame tedavide tercih edilmektedirler [12-14].

Koronavirüsler, hayvan ve insan patojenleridir. 2019'un sonunda, Çin'in Wuhan kentinde birçok pnömoni vakasının nedeni olarak yeni bir koronavirüs tespit edilmiştir. Çin genelinde bir salgına neden olması ardından da dünyadaki diğer ülkelerde artan sayıda vakalar gözlenmeye başlanması üzerine Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü, 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen COVID-19 hastalığını belirlenmiştir [15].

COVID-19 pandemisi gastrointestinal sistem hastalıkları da dahil olmak üzere birçok kronik hastalığı olan hastaların takip ve tedavisinde büyük bir zorluk oluşturmaktadır. İBH klinik seyri göz önünde bulundurulduğunda yakın takip ve tedavi revizyonu gerektiren bir hastalıktır. İBH tedavisinde kullanılan steroidlerin, immünosupresif ilaçların ve biyolojik ajanların fırsatçı viral, fungal ve bakteriyel enfeksiyon riskini artırdığı düşünüldüğünde kullanılan ilaçların güvenliği konusunda endişeler ortaya çıkmaktadır [16]. Bununla birlikte, hastaların COVID-19 enfeksiyonu için genel popülasyona göre daha yüksek risk taşıyıp taşımadığı henüz bilinmemektedir.

Bu çalışma, COVID-19 pandemisinin, hastanemize başvuran İBH'li hastaların sağlık hizmetlerine ulaşımı üzerindeki etkisini araştırmak, hastaların tedavisinde kullanılan ilaçlar ve/veya ilaç dozlarında değişiklik olup olmadığını, mevcut sürecin hastalık seyrine etkisini ve İBH'li hastaların COVID-19 ile enfekte olma olasılığını ve ilgili risk faktörlerini belirlemek amacıyla planlanmıştır.

2018-2020 yılları arasında N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde İBH tanısı ile takip edilen hastaların kayıtları retrospektif olarak incelenerek elde edilen bulgular (başvuru şikayetleri, başvurudaki klinik ve laboratuvar bulguları, kolonoskopi bulguları, tutulum yerleri, planlanan tedaviler, tedavilerdeki değişimler ve Covid-19 ile enfekte olma durumu) COVID-19 öncesi ve pandemi dönemi ile kıyaslanarak değerlendirilmiştir

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 İnflamatuvar Barsak Hastalığı**

#### **2.1.1 Tanım**

İnflamatuvar barsak hastalıkları sebebi ve mekanizması tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, remisyon ve relaps dönemleriyle karakterize olan, genetik olarak yatkın kişilerde ortaya çıkan inflamatuvar bir hastalık grubudur [1, 2].

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olmak üzere iki ana bozukluktan oluşur. Ülseratif kolit değişmez bir kural olarak rektumu tutar ve proksimale doğru ilerleyerek kolonun bir kısmını veya hepsini tutabilir. Crohn hastalığı gastrointestinal sistemin ağızdan perianal alana kadar herhangi bir kısmını tutabilen yama tarzında transmural inflamasyon ile karakterizedir. Bu iki hastalık farklı patolojik ve klinik özelliklere sahip olmakla beraber önemli ölçüde örtüşmektedir ve etiyopatogenezleri tam olarak anlaşılamamıştır [1, 3, 4].

#### **2.1.2 Epidemiyoloji**

Ülseratif kolit ve Chron hastalığının görülme sıklığı zamana ve coğrafi bölgeye göre değişiklik gösterir. İBH'nin insidans ve prevalansı etnik köken olarak Yahudilerde, ırk olarak beyazlarda, coğrafi bölge olarak Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da; Güney Amerika, Afrika, Asya ve Orta Doğu'ya göre daha yüksek görülmektedir. Ancak; Asya, Afrika ve Güney Amerika'daki bazı yeni sanayileşen ülkelerde, İBH insidansı arttığı görülmektedir. Her iki hastalığının insidans oranları kuzey enlemlerindeki ülkelerde güney enlemlerdeki ülkelere kıyasla daha yüksektir [5, 6]. Her iki hastalık için insidans 5/100.000 ve prevalans 50/100.000 arasında değişir. İBH 15-25 ve 55-65 yaşları arasında daha yaygın olmakla beraber her yaşta görülebilmektedir. İBH görülme sıklığındaki değişikliklerin yaş, zaman ve coğrafik bölgeye göre farklılık göstermesi çevresel etmenlerin hastalığın ortaya çıkmasında etkin rol oynadığını düşündürmektedir. [5, 7, 8]

Dünya genelinde ÜK'nin insidansı 7-15/100.000, prevalansı ise 150-250/100.000 olarak bildirilmektedir. Ülkemizde ise ÜK prevalansı 0,079 olarak belirtilmiştir. Genellikle 30'lu yaşlarda tanı alınmasına rağmen hastalık herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmektedir. Türkiye verilerine göre; ÜK'de 20-29 yaş arasında prevalans yüz binde 1.95, 40-49 yaş arasında 4.77, 50-59 yaş arasında pik yapıp 6.55 olmaktadır. Ülseratif kolit her iki cinsi de yaklaşık eşit oranda etkilediği kabul edilmektedir [17]

Crohn hastalığı insidansı dünyada 4-7/100.000, prevalansı 100200/100.000 olarak belirtilmektedir. Ülkemizde ise Crohn hastalığı prevalansı 0.047 olarak bulunmuştur [9]. Chron hastalığı'nın en çok görüldüğü yaş aralığı ise 15 ile 25 yaş arası olmakla beraber 55-65 yaşları arasında 2. pik görülebilmektedir. İBH'da insidans kadın ve erkek cinsiyette genelde eşit olarak kabul edilmekle birlikte Crohn hastalığı kadınlarda %20-30 daha sık görülmektedir [10, 11].

### **2.1.3 Etiyopatogenez**

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı'nın etyoloji ve patogenezi tam olarak anlaşılamıştır. Patogeneizde genetik, immünolojik, çevresel, enfeksiyöz etkenler ve psikolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir [18].

İBH gelişimi açısından önemli risk faktörlerinden biri pozitif aile öyküsüdür. İBH'li hastaların yaklaşık %5-20'sinde pozitif aile hikayesi vardır. Birinci derece akrabalarda İBH için 10-15 kat artmış risk mevcuttur. Aynı zamanda İBH'nin monozigot ikizlerde, dizigotik ikizlerden daha sık gözlemlendiği gösterilmiştir. [19, 20].

Çevresel faktörlerin İBH gelişimine etkileri tam olarak bilinmemekle beraber sigara, oral kontraseptif, steroid olmayan anti-inflamatuvar (NSAİİ) ilaç kullanımı, bakteriyel, viral, paraziter enfeksiyonlar gibi pek çok çevresel risk faktörü tanımlanmıştır. Tüm bu risk faktörleri İBH'nin ortaya çıkmasına veya alevlenmesine neden olabilir [1]. Aktif sigara kullanımı Chron hastalarında kötü prognoz ile ilişkili bulunmuşken ÜK hastalarında daha iyi bir seyir ile ilişkili olduğu görülmüştür [21]. Oral kontraseptiflerin östrojenin mikrovasküler yatak üzerinde trombojenik potansiyeline bağlı olarak multifokal gastrointestinal infarktların oluşmasında rol oynadığı düşünülmektedir [22]. NSAİİ kullanımı bağırsak epitel bariyerinde hasara neden olmakta ve İBH gelişim riskini artırmaktadır[23]. Bakteri, virüs, parazit ve mantarların içinde olduğu birçok mikroorganizmanın İBH etiolojisinde rol aldığı öne sürülmekle beraber en sık üzerinde durulan etkenler; micobacterium avium subspecies paratuberculosis, kızamık virüsü ve adherent invasive escherichia coli'dir [24-26].

## **2.2 Ülseratif Kolit**

### **2.2.1 Tanım**

Ülseratif kolit en sık rektumu tutan, rektum distalinden başlayarak kolonda proksimal kısımlara doğru devamlılık arz ederek ilerleyen, kolonun yüzeysel mukoza

tabakası ile sınırlı, relaps ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. En sık rektal kanama, ishal ve karın ağrısı semptomlarına sebep olur. Tüm kolonu tutabilir, nadiren terminal ileuma kadar ilerleyebilir [1, 27]. Ülseratif kolit tanısı tıbbi öykü ve klinik değerlendirmeye dayanır. Laboratuvar, radyolojik, endoskopik, histolojik ve serolojik bulgularla doğrulanır.

### **2.2.2 Klinik Bulgular**

Klinik olarak ülseratif koliti olan hastalar sıklıkla kanlı ishal ve kronik karın ağrısı ile prezente olurlar. Tenezm, yorgunluk, barsak hareketlerinin artması, mukus akıntısı, gece defekasyonları da hastalığın seyrinde izlenebilen bulgulardandır. Tenesmus ve inkontinans eşlik edebilir. Distal tutulumu ön planda olan hastalarda sık kan ve mukus atılımının eşlik ettiği paradoksal konstipasyon da görülebilir [7, 27].

Hastalarda ateş, halsizlik ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar olabilir. Aynı zamanda bazı hastalarda kan kaybından kaynaklanan demir eksikliğine sekonder anemi, kronik hastalık anemisi veya otoimmün hemolitik anemiye bağlı dispne ve çarpıntı gelişebilir. Sistemik semptomların varlığı ve şiddeti intestinal hastalığın klinik şiddeti ile ilişkilidir [7].

Fizik muayene özellikle hafif hastalığı olanlarda sıklıkla normaldir. Orta veya şiddetli hastalığı olanlarda palpasyon ile abdominal hassasiyet, ateş, hipotansiyon, taşikardi ve solgunluk izlenebilir. Rektal muayenede kanama tespit edilebilir. Uzamış diyare ile başvuran hastalarda kas kaybı, cilt altı yağ dokusu kaybı ve periferik ödem bulguları malnütrisyonla sekonder olarak ortaya çıkabilir. [7].

Hastalığın tedavisini en uygun şekilde planlamak ve uzun vadeli sonuçlarını öngörmek için hastalık şiddetini belirlemek önemlidir. Hastalık aktivitesinin şiddeti, klinik hastalık aktivite indeksleri kullanılarak objektif olarak ölçülebilir. Bunlardan klinik ve endoskopik sınıflandırma için Montreal sınıflandırması, klinik sınıflama için Truelove-Witts skorlama sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır [28-30].

Montreal sınıflandırması Ülseratif kolit'in şiddetini kanlı mukuslu gaita deşarjının sıklığı, sistemik semptomların ve laboratuvar anormalliklerinin varlığına bağlı olarak hafif, orta ve ağır olarak sınıflandıran bir klinik aktivite indeksidir [29]. (Tablo 2.1)

**Tablo 2. 1: Ülseratif Kolit Montreal Klinik Sınıflandırılması [29]**

<b>Klinik remisyon:</b> Asemptomatik
<b>Hafif:</b> Günde dörtten az kanlı veya kan olmadan dışkılama, sistemik toksisite bulguları yok, ESH normal
<b>Orta:</b> Günde dörtten fazla kanlı dışkılama, kan transfüzyonu gerektirmeyen hafif anemi, şiddetli olmayan karın ağrısı, minimal sistemik toksisite bulguları mevcut
<b>Şiddetli:</b> Günde altıdan fazla kanlı dışkılama, şiddetli karın ağrısı, ateş, taşikardi(>90/dk) gibi sistemik toksisite bulguları, kilo kaybı, anemi (hgb<10,5 gr/dl), ESH (>30mm/saat) yüksek seyirli

Ülseratif kolitli çoğu hasta hafif şiddette klinik hastalıkla prezente olurlar. Hastaların yaklaşık olarak %27'sinde başvuru anında orta şiddette klinik hastalık bulguları vardır. %1'i ise se şiddetli hastalık ile başvurmaktadır [31].

Uygun tedavi planını oluşturmak için hastalığın yayılımı belirlemek önemli bir role sahiptir. Bu amaçla, Montreal sınıflamasında hastalık tutulumunun tanımlanmasında endoskopik olarak 3 alt grup belirlenmiştir [29].

Tutulum rektum ile sınırlı (inflamasyon rektosigmoid bölgenin distalinde) ise ülseratif proktit, tutulum splenik fleksura ve distalindeki kolorektal alan ile sınırlı ise sol taraflı (distal kolit), tutulum splenik fleksuranın proksimaline uzanıyor ise ekstensif kolit (pankolit) olarak adlandırılır [29].

Ülseratif kolitin aktivite şiddetinde kullanılan bir diğer indeks de Truelove and Witts skorlama indeksidir. Hastalığın girişimsel işlem olmadan tamamen klinik ve laboratuvar değerlendirilmesine dayanan bir indekstir. Hastanın günlük kanlı gaita sayısı, nabız, ateş, hemoglobin ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) veya C reaktif protein (CRP) ile yapılan klinik değerlendirmedir [28]. (Tablo 2.2)

**Tablo 2. 2: Ülseratif kolit’de Truelove-Witts Skorlaması [28]**

<b>Truelove Witts</b>	<b>Hafif</b>	<b>Orta</b>	<b>Ağır</b>
Rektal kanama/gün	<4	≥4	≥6
Nabız	<90 vuru/dk	≤90 vuru/dk	>90 vuru/dk
Ateş	<37.5 °C	≤37.8 °C	>37.8 °C
Hemoglobin	>11.5 g/dL	≥10.5 g/dL	<10.5 g/dL
ESH veya CRP	<20 mm/s Normal	≤30 mm/s ≤30 mg/L	>30 mm/s >30 mg/L

### **2.2.3 Laboratuvar ve Görüntüleme**

Ülseratif kolitli hastaların tetkiklerinde gözlenen bulgular hastalığa özgü birer belirteç değildir. Bununla beraber; lökositoz, trombositoz, hipoalbuminemi, sedim ve CRP yüksekliği gibi bulgular inflamatuvar süreçleri gösterirken demir eksikliği, anemi benzeri bulgular yetersiz beslenme kaynaklı eksiklikleri tespit eder. Bütün bu bulgular hastalık aktivitesi ve komplikasyonların değerlendirilmesine yardımcı olabilir [32, 33].

Kolit semptomları ile başvuran hastaya ÜK ve CH ayırıcı tanısının yapılabilmesi için abdominal görüntüleme önemli bir yere sahiptir. Fakat hafif ve orta düzeyde seyirli hastalığı olanlarda sıklıkla batın görüntülemesi normaldir [34].

Ayakta direk batın grafisinde (ADBG) kolon dışındaki bağırsak segmentlerinde hava bulunmamaktadır. Batın içindeki gaz dağılımı bağırsak tıkanıklığı, ileus hakkında bilgi verir. Şiddetli kolit durumunda ADBG hava dolu bağırsakta haustrasyonun olup olmadığını ya da yaygın dilatasyonu (toksik megakolon ayırıcı tanısında) gösterebilir. ADBG toksik megakolon tanısı için standart ilk basamak görüntüleme yöntemidir [35-37].

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile barsak duvarında belirgin kalınlaşma gözlenebilir ancak bu bulgu spesifik değildir. Hafif ve erken mukozal hastalık durumunda baryumlu grafi, BT ve MRG’ye göre daha sensitif bulunmuştur. Ancak ağır hastalık halinde bu üç yöntemin duyarlılığı eşit kabul edilir. BT, normal batın grafisindeki bulgulara ek olarak, ağır hastalığı olanlarda, abse veya perforasyon gibi komplikasyonları göstermede yararlıdır [38].

## 2.2.4 Endoskopi ve Histopatoloji

Endoskopik biyopsi materyallerinin patolojik olarak incelenmesi Ülseratif Kolit tanısında altın standarttır. Her ne kadar endoskopi hasta için irrite edici ve invaziv bir tanı aracı olsa da hastalıklı alanın gözle görülebilmesi, bu bölgeden biyopsi alınarak histopatolojik tanı konulmasının sağlanması, gerektiğinde terapötik girişimler yapılabilmesi ve hastalığın aktivitesi hakkında bilgi edinilmesi açısından diğer tanı yöntemlerinden daha üstündür. Aynı zamanda uzun dönemde gelişen displastik değişikliklerin takibi ve olası kolorektal kanser gelişiminin erken tespitini sağlanması sebebi ile diğer tetkiklerden üstün bulunmaktadır. Bu nedenle birçok tanı aracı olmasına rağmen kolonoskopi hala birincil tanı aracıdır [39, 40].

ÜK’de endoskopik bulgular; mukozal yüzeyde devamlılık gösteren eritem, ödem ve ödeme bağlı vaskülaritenin kaybolması, kanamaya eğilim, erozyon ve ülserasyonlardır. Ülserler genellikle yüzeyseldir ve bazen birleşerek büyük dairesel şekilde olabilirler. Endoskopi esnasında normal görünen alanlar da dahil altı farklı alandan (terminal ileum, çıkan, transvers, inen, sigmoid kolon ve rektum) en az iki biyopsi alınmalıdır çünkü normal görülen alanlardaki inflamatuvar değişiklikler mikroskopide belirgin hale gelebilmektedir. Literatürde endoskopik olarak hastalığın aktivitesini hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirilen birçok skorlama sistemi kullanılmıştır. Günümüzde ülseratif kolitin endoskopik bulgularının değerlendirilmesinde “Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi” kullanılmaktadır [44-46]. (Tablo 2.3)

**Tablo 2. 3: Rachmilewitz Endoskopik Aktivite indeksi [41]**

ENDOSKOPIK BULGU	SKOR
Granülasyon	Yok 0
	Var 2
Vasküler patern	Normal 0
	Azalmış 1
Frajilite	Yok 0
	Dokunma ile kanama 2
	Spontan kanama 4
Mukozal hasar	Yok 0
	Hafif 2
	Şiddetli 4
Toplam skor $\geq$ 4 ise aktif hastalık	

Alınan biyopsinin histolojik incelemesinde, yaygın kript atrofisi ve distorsiyonu, villöz yüzey düzensizliği, lamina propriada artmış lenfositler ve plazma hücreleri (bazal plazmositöz), müsin azlığı veya yokluğu ve paneth hücre metaplazisi ÜK lehine bulgular sayılabilir. Bazal plazmositözis, bazal lenfoid agregatlar, artmış lamina propria selüleritesi, lamina propriada eozinofil varlığı Ülseratif Kolit'e ait inflamatuvar özellikler sayılabilmek ile bu özelliklerin hiçbirisi özgü değildir. Fakat mevcut histopatolojik bulgulardan iki veya daha fazlasının varlığı ÜK tanısı için yüksek ihtimale işaret etmektedir [42, 43].

## **2.3 Chron Hastalığı**

### **2.3.1 Tanım**

Chron hastalığı sindirim sisteminin ağızdan anüse kadar her segmentini etkileyebilen ve fokal asimetrik transmural tutulumu ile seyreden kronik inflamatuvar hastalıdır. ÜK'de görülen diffüz devamlılık gösteren yüzeysel mukozal tutulum yerine, CH'de fokal transmural bir tutulum söz konusudur. CH gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini tutabileceğinden semptomlar ÜK'e göre çok farklı ve çeşitli olabilir. Bu bulgular inflamasyonun yaygınlığı, yeri ve ağırlığına göre değişebilir. Genel olarak bu hastalıkta 'skip area-atlamalı lezyonlar' şeklinde tutulum olduğuna dair yaygın görüşe rağmen bağırsaktaki inflamasyon ve yayılma paterni tamamen kişiye özgüdür [8, 9].

Crohn hastalığının tanısı tek bir parametreden ziyade klinik, radyolojik, endoskopik ve patolojik tanısal parametrelerin birlikte değerlendirilmesi ile konulur. Tıbbi öykü ve klinik değerlendirme ile hastalıktan şüphelenilir ve laboratuvar, radyolojik, endoskopik, histolojik ve serolojik bulgular ile tanı doğrulanır.

### **2.3.2 Klinik Bulgular**

Crohn hastalığının esas belirtileri karın ağrısı ile birlikte uzun süreli kanamalı veya kanamasız ishal, halsizlik ve kilo kaybıdır CH'de tanı sırasında hastaların %60-80'inde karın ağrısı ve kilo kaybı izlenirken en sık semptom kronik ishaldir. Hastalar genellikle kronik hastalık semptomları ile başvururken, aniden başlayan semptomlarla de prezente olabilirler [4].

Crohn hastalığı sıklıkla terminal ileum ve çekumu tutar. Ancak yayılım şekli değişken olabilir. Hastaların yaklaşık %80'inde distal ileumda ince bağırsak tutulumu, hastaların %30'unda kolon tutulumu olmaksızın sadece ileit görülmekteyken, yaklaşık %50'sinde ileokolit ve yaklaşık %20'sinde de kolonla sınırlı hastalık görülmektedir.

Hastaların yaklaşık üçte birinde perianal hastalık, yaklaşık yüzde 5-15'inde ağız veya gastroduodenal alan tutulumu ve daha az sayıda hastada da özofagus ve proksimal ince bağırsak tutulumu görülmektedir [4].

Hastalığın başlangıç şekli tutulum yerine, şiddetine, yaygınlığına ve hastalığın bağırsak ve bağırsak dışı komplikasyonlarına bağlıdır [4]. Karın ağrısı, postprandiyal ağrı, kronik ishal (kansız,mukussuz) en sık görülen semptomlar iken bunlara, rektal kanama, nokturnal bağırsak hareketleri, ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı sıklıkla eşlik eder [10]. Hastalık distal ileuma sınırlı ise sağ alt kadran ağrısı ile prezente olur. Chron hastalığı seyrinde transmural inflamasyon sebebiyle fibrotik striktürler gelişir. Bu striktürler tekrarlayan karın ağrısı ataklarına ve ince barsak obstrüksiyonuna nadiren de kolonik obstrüksiyona sebep olabilir.İntestinal striktürlerin kısmi ya da tam bağırsak tıkanıklığına yol açması sebebiyle bulantı ve kusma gibi şikayetler görülebilir [44].

Chron hastalığında ishal sık görülen bir prezantasyon şeklidir. Uzun süre fakat aralıklı olarak devam eden, masif kanamanın olmadığı diareye İBH'nin cilt, göz, eklem bulguları gibi ekstraintestinal bulguları eklendiğinde akla CH gelmelidir. Sıklıkla gaita içeriğinde mikroskopik kanama tespit edilir. Masif kanlı ishal kolonik tutulumu olan hastalarda gelişebilir. Barsak inflamasyonundan ötürü gelişen aşırı sıvı sekresyonu, bozulmuş sıvı emilimi, inflame terminal ileum sebebiyle safra tuzu emilim bozukluğu ve bununla ilişkili steatore, enteroenterik fistüllerin sonucu olarak emilim yüzeyinin bypass edilmesi Crohn hastalığı ile ilişkili ishalin nedenleri olarak sayılabilir [44].

Ağız tutulumunda aftöz ülserler ve ağız ve diş etlerinde ağrı, özofagus tutulumunda odinofaji veya disfaji, gastroduodenal tutulumu bağlı üst karın ağrısı, bulantı ve postprandiyal kusma gelişebilir görülebilir. İnce bağırsak tutumlu CH; safra tuzu malabsorpsiyonuna, protein kalorisi yetersiz beslenmeye, hipokalsemi, vitamin eksikliği (örn. B12 vitamini) ve metabolik kemik hastalığına (osteoporoz) yol açabilir [4].

Gastrointestinal semptomlar belirgin hale gelmeden önce hastalar CH'nin bağırsak dışı bulguları ile başvurabilir. Kas-iskelet sistemi anormallikleri, İBH'nin en sık görülen bağırsak dışı bulgularıdır. Diğer barsak dışı bulgular arasında eklem (hem aksial hem de periferik), cilt (piyoderma gangrenozum ve eritema nodozum), göz (üveit, sklerit ve episklerit), ve karaciğer (PSK), vasküler (hem venöz hem arteriyel tromboemboli), kemik ve böbrek hastalıkları yer alır. Barsak dışı bulgular, kolonik tutulumlu CH'de daha sık görülür [45].

Chron hastalığının seyrinde gelişen transmural barsak inflamasyonu, fistül ve flegmon oluşumuna neden olabilmektedir. Bu durum sıklıkla yavaş gelişen bir süreç halindedir ve akut başlangıçlı bir karın ağrısına sebep olmaz. Fistül, epitel dōşeli iki organ arasındaki bağlantı olarak tarif edilebilir ve deri, barsak, mesane veya vajina arasında gelişebilir. Tutulan bölgeye göre klinik bulgular ortaya çıkar. Tanı anında hastaların %4-10'unda perianal fistüller bulunur ve başvuru şikâyeti olabilir. Perianal fistülü olanlarda, perianal ağrı ve eşlik eden akıntı, perianal apsesi olanlarda ise perianal ağrı, pürülan akıntı ve ateş gelişebilir [44].

Fizik muayene normal olabilir veya halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı gibi spesifik olmayan belirtiler izlenebilir. Abdominal hassasiyet veya palpabl abdominal kitle, skin tag, sinüs yolağı gibi daha spesifik bulgular fizik muayenede saptanabilir [44].

Chron hastalığı sıklıkla alevlenmeler ile seyreden kronik hastalık şeklindedir. Tanıdan sonraki bir yıl içinde hastaların yarısından fazlasında remisyona ulaşılırken %10-20'sinde klinik alevlenme, %10-15'inde de lokal aktif hastalık devam eder. Fizik muayenede sıklıkla tutulan bölgede hassasiyet ve inflamatuvar kitle saptanır. Perianal bölgenin apse, fistül ve anal striktür açısından muayene edilmesi önemlidir. Göz muayenesinde episklerit veya üveit saptanabilir. Ağız içinde aftöz ülserasyonlar sıktır ve bazen hastada ileri derecede kilo kaybı ve beslenme yetersizliği (şelozis, dil atrofisi) gelişmesine neden olacak kadar şiddetli olabilir. Kas iskelet sistemi muayenesinde büyük eklemlerde kızarıklık ve şişlik, parmaklarda çomaklaşma görülebilir. Cilt muayenesinde eritema nodosum, nadiren de piyoderma gangrenosum görülebilir [44, 46].

Crohn hastalığının klinik şiddetini belirlemek için çoğunlukla CHAI (Chron Hastalığı Aktivite İndeksi) kullanılır. Ancak semptomlar ve inflamasyon arasında tam bir ayırım yapamadığından ve karmaşık olduğundan klinik uygulamada kullanılması zordur, yine de yerine sayısız alternatif indeks kullanılmış olmasına rağmen hiçbirinin bu indekse üstünlüğü olduğu kabul edilmemiştir. CHAI sisteminde hastaların ishal durumları, antidiyareik kullanımları, genel iyilik hali, ekstra intestinal komplikasyonlar, karın ağrısı, abdominal kitle varlığı, anemi, kilo kaybı gibi özellikleri hafifden ağıra doğru puanlanarak indeks hesaplanır. (Tablo 2.4) CHAI 150'nin altında olan Crohn hastaları inaktif olarak kabul edilmiştir. Aktif Crohn hastaları da CHAI'ye göre; CHAI 150-220 arasında hafif, CHAI 221-450 arasında orta, CHAI >450 ağır aktiviteli şeklinde alt gruplara ayrılmıştır [47, 48].

**Tablo 2. 4: Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi [48]**

Değişken	Tanımlama	Skorlama	Çarpan
Günlük sıvı dışkılama sayısı	günün toplamı		X2
Karın ağrısı	Son 7 günün ortalaması	0=hiç, 1=hafif, 2=orta, 3=ciddi	X5
Genel iyilik hali	Son 7 günün ortalaması	0=iyi 1=iyinin biraz altı, 2=kötü, 3=çok kötü, 4=berbat	X7
Ekstra intestinal komplikasyonlar	Komplikasyon sayısı	Artrit, artralji, iritis, üveit, eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, aftöz stomatit, anal fissür/fistül/abse, >37.8 °C ateş	X20
Antidiyareik ilaçlar		0=hayır, 1=evet	X30
Abdominal kitle		0=yok, 2=olası, 5= kesin	X10
Hematokrit	Beklenen-mevcut hematokrit değeri	Erkek: 47-mevcut Kadın: 42-mevcut	X6
Vücut ağırlığı	İdeal/mevcut oranı	[1 -(ideal/mevcut)]: 100	X1

### 2.3.3 Laboratuvar ve Görüntüleme

Crohn hastalığından şüphelenilen vakaların değerlendirilmesindeki esas amaç mevcut semptomlara neden olabilecek diğer tanıların dışlanıp, CH tanısının konması ve hastalık şiddetinin belirlenmesidir. Hastalık ile uyumlu klinik bulgular, semptomlar ve laboratuvar bulguları bulunan hastalarda CH tanısı düşünülmelidir.

Tek başına CH tanısı koyacak bir laboratuvar bulgusu yoktur Anemi ve trombositoz, CH'li hastaların tam kan sayımında tespit edilen en yaygın değişikliklerdir. Kan tetkiklerinden elektrolitler, karaciğer testleri, renal fonksiyonlar, glukoz, vitamin D ve B12, serum demir ve CRP düzeyleri bakılmalıdır CRP 19 saatlik kısa yarı ömrü nedeniyle inflamatuvar aktivitede seri değişiklikleri gösterdiği için CH'nin hastalık aktivitesi ile geniş ölçüde ilişkilidir. [49-51].

CH veya CH alevlenmesinden şüphelenilen hastalarda C. difficile ve diğer enfeksiyöz enteritleri ekarte etmek için gaita kültürü istenmeli, gaitada amip ve parazit bakılmalı, yakın zamanda antibiyotik kullanımı olanlarda C. Difficile toksini çalışılmalıdır.

Serolojik testler istenebilir, ancak rutin tanıda yararlı olma ihtimalleri düşük ve kolonik Chron hastalığını Ülseratif Kolit'den ayırmada etkisizdir [52, 53].

Endoskopik yöntemler ile ince barsağın büyük kısmı görüntülenemediği için, tanısal değerlendirme ve hastalığın yayılımını açığa çıkarmakta radyolojik görüntülemeler kullanılmaktadır. Bu bağlamda endoskopi ve radyolojik görüntüleme ileal CH tanısında birbirini tamamlamaktadır. CH şüphesi ve endoskopide sınıflandırılmamış koliti olan her hastada endoskopiye tamamlamak için özel görüntülemeler uygulanmalıdır [54].

CH'li hastaların %30'unda izole ince bağırsak tutulumu görülebilir. İzole ince bağırsak tutulumlu CH'nin tanısının endoskopi ile konulmasında bazen zorlanılmaktadır, şüphe hali ve endoskopi ile tanı konulamaması durumunda video kapsül endoskopi çekilebilmektedir. Tanıda kapsül endoskopisi %96 negatif prediktif değere sahiptir [55].

Çift kontrast baryumlu grafi, CH şüphesi olan hastalarda lezyonların saptanmasında çoklu radyografik görüntüleme tekniklerinden daha duyarlıdır, şüpheli CH'si olan hastalarda kullanıldığında %80'e varan tanı duyarlılığı sağlamaktadır. Ancak çalışmanın zaman alıcı ve invaziv olması nedeniyle sık kullanılmamaktadır [56].

CH komplikasyonları (striktür ve enterik fistül gibi) en iyi ince bağırsak görüntüleme teknikleri kullanılarak tespit edilebilir. ADBG ince bağırsak tıkanıklığını tespit edebilir ancak nedenini açıklamakta yetersiz kalır. BT ve MR penetran komplikasyonların değerlendirilmesinde yüksek duyarlılığa sahiptir. BT ve MR enterografinin, CH ile ilişkili lezyonları saptamada %90'a varan bir duyarlılığa sahiptir ve diğer teknikler tarafından saptanamayan inflamasyonu gösterebilir. Ayrıca ileus, stenoz, fistül ve apse gibi komplikasyonları tespit edebilir. BT'nin ana dezavantajı yüksek radyasyon maruziyetidir. Muayenelerin tekrarlanması gerekliliği ve İBH popülasyonunun genç yaşta olduğu göz önünde bulundurulduğunda BT'den kaynaklanan radyasyon maruziyeti malignite riskini artırabilir. Bu sebep ile genç ve sürekli muayene tekrarı gerekliliği olan hastalarda MRG tercih edilmelidir [57-59].

### **2.3.4 Endoskopi ve Histopatoloji**

Birçok endoskopik tanı aracı olmasına rağmen CH'de kolonoskopi hala birincil tanı aracıdır. Crohn hastalığı tanısında kapsül endoskopi ve çift balon enteroskopi giderek artan oranlarda kullanılmaktadır. Striktür varlığı dışlandıktan sonra yapılmak koşuluyla ince barsak kapsül endoskopisi mukozal inflamasyonu gösterebilir [39, 40].

Crohn hastalığında inflamasyon tüm gastrointestinal sistemde görülebilir. Crohn hastalığında endoskopik olarak ayırıcı özellikler tutulumun heterojen yamalı tarzda inflame alanlar veya aralıklı lezyonlar şeklinde olmasıdır. Kolonoskopide normal görünen mukoza etrafında nodüler mukozal değişiklikler ve nodüler mukozal değişiklikler sonucu kaldırım taşı görünümü izlenebilir ve bu bulgu Crohn hastalığına özgüdür. Diğer görülen endoskopik bulgular ise aftöz ülserler, düzensiz ülserler, longitudinal ülserler, striktür ve fistüllerdir [44, 60]

Güvenilir bir CH tanısı için kolondaki beş bölgeden (sağ kolon, sol kolon, rektum dahil) ve ileumdan en az iki biyopsi alınmalıdır. Numuneler tercihen hem inflame bölgelerden hem de normal görünen bölgelerden histopatolojik inflamasyon değerlendirilmesi için alınmalıdır [61].

Endoskopik veya cerrahi olarak alınan mukozal biyopsilerde CH'nın en karakteristik mikroskopik bulgusu ise fokal aktivite gösteren kronik inflamasyondur. Non kazeifiye granülomlar (kript hasarı ile ilişkisiz), fokal ülserasyonlar, fokal kript distorsiyonu (süreksiz kript distorsiyonu) CH'yi destekler bulgular olarak değerlendirilmektedir. Düzensiz villöz mimari CH ileiti tanısı için anlamlı kabul edilmektedir. Hastaların yaklaşık üçte birinde granüloma tespit edilebilir. Bu bulgu, tanı için gerekli değildir, fakat destekleyici bir histolojik bulgu olarak değerlendirilmelidir. CH tanısı tek bir özellikte konulmaz, biyopside granülomların yokluğunda diğer tüm özelliklerin birlikte varlığı ya da granülom ile birlikte diğer tek bir patolojik özelliğin varlığında tanı konulması önerilmiştir [44, 62].

Dispepsi, erken doyma, bulantı ve kusma üst gastrointestinal semptomları olan hastalarda, endoskopi ile mide ve ince barsak biyopsisi önerilir. Endoskopik olarak, özefagusda ülserasyon, gastrik inflamasyon ve duodenal ülser tespit edilebilir [44].

## **2.4 Komplikasyonlar**

İnflamatuvar bağırsak hastalığında akut cerrahi aciller önemli bir morbidite nedeni olmakla birlikte günümüzde erken müdahale sebebiyle mortalite oranları düşüktür. Toksik megakolon, masif hemoraji, perforasyon ve intestinal obstrüksiyon İBH hastalarında görülen acil cerrahi durumlara örneklerdir. İBH seyrinde gelişen kronik komplikasyonlara fistül, striktür, ileus, kolorektal kanser örnek verilebilir [63].

Şiddetli kanama ÜK ile takipli hastaların %10'luk bir kısmında görülebilir. Masif kanama, ülseratif kolitli hastaların yaklaşık %3'ünde hastalık seyrinde görülür ve acil kolektomi gerektirebilir [64].

İBH seyrinde hastalarda günde 10'dan fazla dışkılama, sürekli kanama, karın ağrısı, abdominal distansiyon, ateş ve anoreksi gibi akut, şiddetli semptomlarla birlikte giden fulminan kolit tablosu gelişebilir. Fulminan kolit gelişen hastalarda tedavi, intravenöz ve topikal glukokortikoidlere ek olarak bağırsak istirahati, intravenöz sıvılar, geniş spektrumlu antibiyotikleri içerir. Tedaviye dirençli vakalarda kolektomi planlanabilir [65].

Toksik megakolon; radyografik olarak total ya da segmental tıkayıcı olmayan 6 cm'den daha geniş kolon çapı veya 9 cm'den fazla çekum dilatasyona ek olarak sistemik toksisite bulgularının olduğu hayatı tehdit eden acil bir komplikasyondur. Bu tablo kolonda segmenter ya da total dilatasyonla birlikte akut karın ağrısı, ateş, lökositöz bulgularıyla seyredir. Fizik muayenede batında distansiyon, peritonit bulguları, ateş, postural hipotansiyon saptanabilir. Toksik megakolon en sık İBH'de özellikle ÜK'de gözlenmekle birlikte, kolonun diğer tüm inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklarında da görülebilir. Bu nedenle İBH'ye bağlı toksik megakolon düşünülürken bir yandan da diğer nedenler dışlanmalıdır [66, 67].

Striktür veya ileus, daha çok CH'da görülen komplikasyonlar olmakla birlikte, inflamasyon atakları ve kas hipertrofisine bağlı olarak ÜK hastaların yaklaşık %10'unda da görülebilir. Striktürler en sık rektosigmoid bölgede görülür. ÜK'deki darlıklar, endoskopik biyopsi ile aksi kanıtlanana kadar malign kabul edilmelidir [68].

İBH hastalarının seyrinde gelişen stenoz komplikasyonu en sık ileal tutulumda görülür. Tanı anında ileal tutulumu olan hastaların %15'inde ve 10 yıllık hastalıkta hastaların %43'ünde stenoz görülebilir [69].

Fistül CH'nin transmural inflamasyonundan kaynaklanmakta ve vakaların neredeyse %90'ında stenozun bir komplikasyonu olarak oluşmaktadır. İleum tutulumlu CH'de fistül daha sık görülür ve genellikle MR ile tespit edilirler. Fistüller entero-enteral, entero-kolik, entero-kutanöz, entero-vesikal, entero-abdominal, entero-vaginal olabilir. Cerrahi tedavi daha çok apse ile komplike veya semptomatik olanlarda endikedir. Anti-TNF kullanımı altta yatan inflamasyonu tedavi ederek fistülün kapanmasını sağlayabilmektedir [70, 71].

Perianal lezyonlar CH'de hastaların %10'unda tanı sırasında ve hastaların %30'undan fazlasında takip esnasında görülebilmektedir. Sağ ileokolik formların %15'i ve sol rektal ve kolik formların %50'si ile ilişkilidir. Proktit nadiren tutulur, ancak tutulan vakaların %75'inde perianal lezyonlar görülebilmektedir ve CH'de kötü prognostik göstergedir. Herhangi bir perianal abse gelişmesi halinde acilen boşaltılmalıdır [72].

Displazi veya kolorektal kanser İBH'nin kronik komplikasyonlarıdır. İBH ile takipli hastalar kolorektal kanser için yüksek risk altındadırlar. ÜK'li hastalarda kolitin derecesi ve hastalık süresi, kolorektal kanser için en önemli iki risk faktörüdür. Kolorektal kanser riski ile ilişkili diğer faktörler endoskopik ve histolojik inflamasyon şiddeti, pozitif aile öyküsü, psödopolip ve primer sklerozan kolanjit (PSK) varlığı olarak sayılabilir [73].

## **2.5 Ekstraintestinal Bulgular**

İBH hastalık seyri sırasında birçok barsak dışı tutulumu neden olduğundan gastrointestinal sistemle sınırlı olmayan sistemik bir bozukluk olarak kabul edilmektedir. İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastaların %10'dan azında ilk başvuruda ekstraintestinal bulgular olmasına rağmen, hastaların %25'inde yaşamları boyunca barsak dışı tutulumlar gözlenmektedir [74].

**Kas ve iskelet sistemi:** Artrit, İBH'nin en yaygın görülen ekstraintestinal bulgusudur. Hastaların yaklaşık %20'sinde hastalığa eşlik eder. Diğer kas-iskelet sistemi belirtileri arasında osteopeni, osteonekroz ve osteoporoz yer almaktadır [75].

**Göz:** İBH ilişkili en yaygın göz bulguları episklerit, konjunktivit ve anterior üveitdir. İnflamatuvar barsak hastalığında %1-10 oranında görülür. Sklerit, iritis ve konjunktivit de İBH seyrinde görülebilir [76].

**Cilt:** İBH ile ilişkili en yaygın deri lezyonları arasında eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum bulunur. Bu cilt bulgularının aktivitesi bağırsak hastalığının aktivitesi ile korelasyon gösterir ve tedavisi ile düzelir. [77, 78].

**Hematopoetik/koagülasyon:** İBH'de sistemik inflamasyon ile beraber koagülasyon sisteminde aktivasyon ve platelet agregasyonunda artış gözlenmektedir. Bu nedenle venöz tromboemboli İBH'da mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir [79, 80]. İBH ile takipli hastalarda arteriyel tromboembolizm riski de artmıştır [87, 88].

**Pulmoner:** İBH'in pulmoner komplikasyonları nadir gözlenmektedir ve parankimal akciğer hasarı, solunum yolu enflamasyonu, serozit, tromboembolik olayları içerir [81].

## 2.6 Tedavi

Birçok araştırmaya rağmen bu hastalar için hala spesifik bir tedavi bulunamamıştır. Mevcut tedavinin dayanak noktaları 5-ASA türevleri, kortikosteroid, immünomodulator ajanlar (6-merkaptopurine, azatiyopurin, metotreksat) ve biyolojik ajanlardır.

### 2.6.1 5-Aminosalisilat (5-ASA)

Aminosalisilat grubu ilaçlardan ülkemizde bulunanlar ise sulfasalazin ve mesalazindir. İBH tedavisinde kullanılan 5-ASA preparatlarının supozitivar, enema, köpük ve oral formları bulunmaktadır. Oral alınan form ince barsaktan emilmeden ve herhangi bir değişikliğe uğramadan kolona ulaşır. Böylece preparatın lokal etkisinden maksimum fayda sağlanırken oluşabilecek sistemik yan etkilerinden de korunmuş olunur. 5-ASA preparatlarının etki mekanizması net olarak bilinmemekte olup bu ajanlar antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkiye sahiptirler. 5-ASA preparatları ÜK ve kolon tutulumlu CH'de hastalığın remisyon induksiyonunda ve ÜK'nin idamesinde kullanılmaktadırlar. CH'nin idamesinde plaseboya üstünlükleri gösterilememiştir. Bu sebeble CH idame tedavisinde yeri yoktur. 5-ASA grubundaki ilaçların birbirine üstünlükleri gösterilmemiştir. Hafif-orta derecede aktif distal veya sol kolon tutulumlu ÜK için başlangıç tedavisi oral 5-ASA 2-4 g/gün lavman olmak üzere kombine şekilde verilir. İlaça karşı aşırı duyarlılık durumlarında tedavi sonlandırılmalı, renal fonksiyon bozukluğu olanlarda ise yakın takip yapılmalıdır [12].

Bulantı, kusma, baş ağrısı, artralji ve ateş bu ilaçların en sık görülen yan etkileridir. Kemik iliği süpresyonu yapabilirler. Yan etkileri doz ile ilişkilidir. Bu nedenle yüksek doz 5-ASA preparatı kullanan hasta takibi daha sık aralıklarla yapılmalıdır [12].

### 2.6.2 Glukokortikoidler

Orta-ağır ÜK ve Crohn hastalığında remisyon sağlanması için kullanılan ana ilaçlardandır. Bu ilaçlar esasen inflamasyonun baskılanması için kullanılırlar. Remisyon induksiyonunda da etkilidirler ancak çok sayıda yan etkileri olması nedeniyle idame tedavisinde sürekli kullanılmaları uygun değildir. Şiddetli vakalarda steroidlerin sıklıkla parenteral kullanımı önerilmektedir. Prednizolon 40-60 mg/gün veya metilprednizolon 32-48 mg/gün dozunda başlanır ve 14 gün içinde remisyon sağlandıktan sonra kademeli olarak azaltılarak kesilebilir. Ülseratif kolit tedavisinde kullanılan steroid tedavisinin şeklini hastalığın tutulum yeri ve şiddeti belirler. Hafif-orta dereceli aktif sol kolit ve proktitte

genellikle topikal ve oral 5-ASA tedavisi ile düzelmeyen olgularda kullanılır. Yeterli dozda immünmodülatör ve 5-ASA ile idame tedavisi alan hastalarda nüks durumunda kortikosteroid kullanımı gerekebilir. Crohn hastalığında kortikosteroidler klinik remisyona sağlanmasında yüksek etkiye sahiptir [12, 82].

Herpes simplex keratiti, Varicella enfeksiyonu, sistemik fungal enfeksiyonlar, kontrol altına alınamamış diğer sistemik enfeksiyonlar ve kontrolsüz şeker hastalığında kortikosteroid tedavisi kontraendikedir Osteoporozu olan hastalarda dikkatli kullanılması önerilmektedir [83].

### **2.7.3 Budesonid**

Budenosid yüksek topikal antiinflamatuvar aktiviteye sahiptir. Buna rağmen hepatik ilk geçiş metabolizmasının yüksek olması sebebiyle düşük sistemik aktiviteye sahip bir oral kortikosteroiddir. Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini daha az baskılar ve daha az steroid ilişkili yan etki görülür [84].

Sistemik steroide nazaran yan etkileri daha az olmasına rağmen, uzun süreli kullanımın remisyona devamına etkisi olmaması sebebiyle idame tedavisinde tercih edilmemektedir. Başlangıç tedavisi 9 mg'dır. Tedavi süresinin 24 hafta ile sınırlandırılması ve ilk 3 aydan sonra doz azaltılarak kesilmesi önerilir [85, 86].

Telenjiektazi, akne, aydede yüz, ödem ve stria yan etkileri arasındadır. Uyku bozukluğu, duygudurum değişiklikleri ve psikoz yapabilir. Dispepsi görülebilir. Hiperglisemiye neden olabilir. Üç aydan fazla kullanımı halinde posterior subkapsüler katarakt, glokom, osteoporoz, femur başı aseptik nekrozu, myopati ve enfeksiyona yatkınlık yapabilir [85, 86].

### **2.7.4 Purin Analogları**

Azatiyopürin ve 6-merkaptopürin bu ilaç grubundadır. Bu ilaçlar orta ve şiddetli ÜK ve Chron hastalığı ile takipli hastalarda tek başına veya anti-TNF ajanları ile kombinasyon şeklinde kullanılır. Tiyopürinler kortikosteroidleri azaltmak veya kesmek amacıyla steroid bağımlı hastalarda veya hastalık nüks riskini azaltmak için remisyona idamesinde tek başına kullanılabilir. Tiyopürinler biyolojik ajana karşı antikor oluşumunu ve artmış anti-TNF ilaç dozlarını azaltmak, olası sinerjistik etkiler yoluyla klinik remisyona şansını arttırmak amacıyla biyolojik ajanlar (özellikle anti-TNF ajanlar) ile

birlikte kullanılır. Yan etki profili geniş olan bu ilaçlar daha önce yan etki gelişmiş kişilerde kullanılması önerilmemektedir [84, 87, 88].

Merkaptopurin etkin dozu 1-1,5 mg/kg'dır. Azatiyoprin için etkin doz ise günlük 2-3 mg/kg'dır. Özellikle etkin doz ayarlanması süresince hastaların hepatotoksisite açısından karaciğer fonksiyon testleri, miyelosupresyon açısından tam kan sayımı ile yakın takip edilmemesi önerilmektedir. Yan etki gelişimi azaltmak için hedef doza ulaşana kadar kademeli olarak doz artışı tercih edilen bir yöntemdir [84].

Yan etkileri doza bağlı gelişmektedir. İdiyosenkrazik etkisine akut pankreatit örnek verilebilir. Bulantı, kusma, iştahsızlık, dispepsi, artralji, ateş ve döküntü gibi yan etkiler bildirilmiştir. Doza bağlı etkilerinden en önemlisi kemik iliği supresyonudur. Ayrıca karaciğer toksisitesi, kolestatik hepatit bildirilmiştir. Azatiyopürin kullanımı ile lenfoma ve melanoma dışı deri kanseri riskinde artış gözlenmektedir [88, 89].

### **2.7.5 TNF Alfa Blokerleri ve Biyolojik Ajanlar**

Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), İBH'de rol oynayan temel sitokinlerden olup TNF-alfa blokerleri hastalığın semptomatik tedavisinde etkilidir. İnfliksimab, adalimumab, sertolizumab-pegol bu amaçla İBH'de etkinliği kanıtlanmış ve kullanılmakta olan TNF- $\alpha$  blokerleridir. Bu ajanlar CH ve ÜK'de remisyonun induksiyonunda ve idame tedavide tercih edilmektedirler. İnfliksimab intravenöz uygulanırken, adalimumab ve sertolizumab pegol subkutan uygulanmaktadır. TNF-alfa blokerleri latent tüberkülozu aktif hale getirebileceğinden bu ilaçları kullanan hastalar tüberküloz reaktivasyonu açısından tedavi süresince izlenmelidir. Yine bu ilaçların kullanımı ile lenfoma riskinin az da olsa arttığı bilinmektedir. Bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon riskini de artırmaktadır [33].

İnfliksimab; İBH tedavisinde ilk kullanılan TNF-alfa blokeri olup %20 fare, %80 insan kaynaklı kimerik bir immünglobulindir. 5 mg/kg dozunda 2 saatte intravenöz infüzyon (0, 2 ve 6. haftalarda; daha sonra 8 haftada bir idame tedavi şeklinde uygulanır [14]. Aralıklı tekrarlayan intravenöz infüzyonlar sonucunda hastaların %40'ına kadar varan oranlarda infliximab antikorları gelişebilir, bunlar ilaca cevap kaybı ve akut veya gecikmiş infüzyon reaksiyonları ile ilişkilidir. İnfliximabın düzenli infüzyonu, diğer immünmodulatorler ajanlarla (azatiyopurin, merkaptopurin ve metotrexat) veya kortikosteroidlerle birlikte kullanımı antikoların gelişimini %10'dan az bir düzeye indirmektedir [84].

Adalimumab; insan immünglobulin G1 monoklonal antikorudur. Subkutan uygulanmakta olup adalimumab için yapılan doz çalışmaları sonucunda aktif hastalıkta önerilen indüksiyon şeması başlangıçta 160 mg, iki hafta sonra 80 mg şeklinde indüksiyon ve daha sonra iki haftada bir 40 mg idame olarak belirlenmiştir. Bu dozlar kullanıldığında ilk 4 haftada hastaların büyük çoğunluğunda remisyona sağlanabildiği gösterilmiştir. Adalimumab tedavisi, CH'de infliksimab naif orta-şiddetli hastalarda, infliksimab dirençli hastalarda ve fistülü olan CH'de remisyona sağlanması ve devam ettirilmesinde etkilidir. [90].

Sertolizumab; TNF-alfa antikorunun Fab1 kısmının, ilacın yarı ömrünü uzatmak amacıyla polietilen glikolle bağlandığı kimerik (%95 insan %5 fare) bir füzyon bileşimidir [84]. Uzun bir emilim fazı ve eliminasyon süresi vardır. 0, 2, 4. haftalarda 400 mg ve sonrasında aylık 400 mg subkutan uygulama şeklindedir. Bu ilaçlar CH ve ÜK remisyona induksiyonu ve idame tedavisinde kullanılmaktadırlar. Demiyelizan hastalıklarda, optik nöritte, ciddi kardiyak rahatsızlıklarda ve lenfoma öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır [91].

Natalizumab bağırsak ve beyine lökosit transmisyonunu bloke eden alfa-4 integrine karşı etkili olan insan monoklonal antikorudur. Natalizumab Crohn hastalığı olan hastalarda indüksiyon, yanıtın sürdürülmesi, remisyona için etkili olmasına rağmen JC virüs reaktivasyonunun neden olduğu progresif multifokal lökoensefalopati insidansında artış mevcut olduğu için natalizumab kullanımı, diğer tedavilere cevap vermeyen ve JC virüs antikor testi negatif Crohn hastalığı olan hastalarla sınırlı tutulmaktadır [92, 93]

Vedolizumab İBH tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan seçici olarak bağırsaktaki alfa4beta7 heterodimerini bloke edip beyinde etkisi olmayan bir anti-integrindir. Anti-TNF ajanlarına intoleransı veya yetersiz yanıtı olan orta dereceli aktif ÜK veya Chron hastalığı olan hastalar için önerilmektedir. JC virüs reaktivasyonunu önlemede daha selektif olabileceğine inanılmaktadır [44, 84, 94].

### **2.7.6 Cerrahi Tedavi**

Yaygın Ülseratif koliti olan hastaların %30'u medikal tedaviye yanıt vermemeleri sonucunda kolektomiye gitmektedir. Ülseratif kolitte kolektomi küratif bir müdahaledir. Toksik megakolon veya akut fulminan kolitte acil koloktomi ihtiyacı olabilmektedir. Kolektomi kararı verilirken hastanın yaşı, sosyal koşulları ve hastalığın süresi ve uzun süreli ÜK tanısı olanlarda malignite gelişme riski göz önüne alınmalıdır [95].

Crohn hastalığındaki cerrahi küratif değil daha çok konservatif yaklaşımdır. Hemen hemen her zaman komplikasyonların sonucu olarak yapılmaktadır. Crohn hastalığında medikal veya cerrahi tedavi ile kür sağlama şansı mümkün değildir. Bu nedenle cerrahi tedavi endikasyonları hastalığın komplikasyonları ile sınırlıdır. Bunlar, obstruksiyon, abse, fistül, toksik dilatasyon, serbest perforasyon, ürolojik komplikasyonlar, kanama, kanser, perianal hastalık olarak sıralanabilirler Hastalığın akut atakları sırasında öncelikle medikal tedavi uygulanmakla birlikte hastaların çoğunda hastalıklarının seyri sırasında cerrahi tedavi gündeme gelmektedir. [96].

## **2.8 COVID-19**

### **2.8.1 COVID-19 Virolojisi**

Koronavirüsler, pozitif sarmallı, tek zincirli zarflı RNA virüsleridir. Pozitif sarmallı oldukları için RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enzimi içermezler, ancak genomlarında bu enzimi kodlarlar [97].

Bu büyük virüs ailesinin üyeleri yarasalar, develer, sığırlar, kediler de dahil olmak üzere farklı hayvan türlerinde solunum, enterik, hepatik ve nörolojik hastalıklara neden olabilir. Bugüne kadar, insanları enfekte eden 7 farklı insan koronavirüsü tanımlanmıştır. Bu virüsler, soğuk algınlığından alt solunum yolu enfeksiyonu ve ağır akut solunum yetmezliğine kadar çeşitli tablolara sebep olabilir. Tüm dünyadaki insan popülasyonunun %2'sinin koronavirüsün sağlıklı taşıyıcıları olduğu ve bu virüslerin akut solunum yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %5-10'undan sorumlu olduğu tahmin edilmektedir [15, 98].

Koronavirüsler, ortaya çıkan solunum yolu hastalık salgınlarının ana patojenlerinden biri haline gelmiştir. Son yirmi yılda şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) öncesi iki koronavirüs salgını meydana gelmiştir. Çin'de başlayan ve birçok ülkeyi etkileyen şiddetli akut solunum sendromu (SARS) salgınında yaklaşık 8000 vaka ve 800 ölüm görülmüştür. Arabistan'da başlayan ve hala ara sıra vakalara neden olan orta doğu solunum sendromu (MERS) salgını yaklaşık 2,500 vaka ve 800 ölümlle sonuçlanmıştır. SARS-CoV-2; SARS-CoV ve MERS-CoV'unda içinde bulunduğu Betacoronavirus cinsi içinde yer alır [15, 98].

Diğer koronavirüsler gibi, ultraviyole ışınlarına ve ısıya duyarlıdır. Ayrıca, bu virüsler, klorheksidin hariç eter (%75), etanol, klor içeren dezenfektan, peroksiasetik asit ve kloroform dahil olmak üzere lipit çözücülerle etkin bir şekilde inaktive edilebilir.

Genomik analizleri, SARS-CoV-2'nin muhtemelen yarasalarda bulunan bir suştan evrimleştiğini göstermektedir. Bununla birlikte COVID-19 virüsünün doğrudan yarasalardan veya başka bir mekanizma yoluyla (örneğin, bir ara konakçı yoluyla) bulaşıp bulaşmadığı bilinmemektedir. Orijinal suştaki mutasyon doğrudan insanlara karşı virülansı tetikleyebileceğinden, bu aracının var olduğu kesin değildir [15, 98].

### **2.8.2 COVID-19 Epidemiyolojisi**

Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaleti Wuhan'da SARS-CoV-2 adı verilen yeni bir koronavirüs ile ilişkili bir pnömoni salgını bildirilmiştir. COVID-19 tüm dünyaya yayılmış ve 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi ilan edilmiştir. Ülkemizde ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de saptanmıştır.

### **2.8.3 COVID-19 Bulaş, Patogenez ve Klinik Bulgular**

COVID-19 hastalığının ilk vakaları doğrudan hayvanlarla temas ile ilişkili olduğundan, hayvandan insana bulaşın ana mekanizma olduğu düşünülmüştür. Sonraki vakaların ise hayvan teması ile ilişkili olmadığı görülmesi üzerine virüsün insandan insana bulaşabileceği ve semptomatik kişilerin hastalık yayılımının en sık kaynağı olduğu sonucuna varılmıştır [99].

Hastalığın temel bulaş yollarının damlacık ve aerosol ile olduğu gösterilmiştir. COVID-19 etkeninin yüzeylerde yaşayabildiği, plastik ve paslanmaz çelik üzerinde bulaştıktan sonra 72 saate kadar canlı kalabildiği gösterilmiştir. Yüzeyle direkt temas sonrası göze veya solunum yoluna taşınmasıyla bulaşabildiği bildirilmiştir [100, 101].

SARS-CoV-2 hücre içine giriş için anjiotensin dönüştürücü enzim reseptörünü kullanır. Virüs hücre içine girdikten sonra, konakçıda aşırı bir bağışıklık cevabı oluşmasını tetiklemektedir. Sitokin fırtınası, pro-enflamatuar sitokinlerin aşırı ve kontrolsüz salınımını ifade eder. Bulaşıcı hastalıklarda, sitokin fırtınası genellikle fokal enfekte alandan kaynaklanır ve dolaşım yoluyla vücudun her tarafına yayılır. SARS ve MERS gibi koronavirüs pnömonilerinde, hızlı virüs replikasyonunun, çok sayıda inflammatuar hücre infiltrasyonunun ve sitokin fırtınasının, akut akciğer hasarına, akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ve ölüme yol açtığı gösterilmiştir. Güncel veriler, şiddetli COVID-19'un SARS ve MERS'teki gibi sitokin fırtınasına sebep olabildiğini göstermektedir [102].

Hastalığın kuluçka süresi 3-14 gün arasında değişmektedir. Hastalık asemptomatik formdan, ARDS ve ölüme kadar değişen klinik tablolara yol açabilmektedir. Hafif hastalık

tablosunda; kuru öksürük, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı, hafif ateş, halsizlik, kas ağrısı, baş ağrısı gibi viral üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri görülür. Dispne gibi semptomlar ciddi olgularda açığa çıkmaktadır. Ciddi olgularda; alt solunum yolu enfeksiyonu, ARDS, solunum yetmezliği, akut kardiak hasar, sepsis, septik şok multi organ yetmezliği görülebilir [103]. COVID-19 tanısında PCR testi altın standard olup, klinik olarak enfeksiyon şüphesi olan tüm semptomatik hastaların testten geçmelidir. Mikrobiyolojik testler olmadan kesin tanı konulamamaktadır.

#### **2.8.4 COVID-19 Pandemisinin İBH Üzerine etkisi**

COVID-19 pandemisi gastrointestinal sistem hastalıkları da dahil olmak üzere birçok kronik hastalığı olan hastaların takip ve tedavisinde büyük bir zorluk oluşturmaktadır. İBH klinik seyri göz önünde bulundurulduğunda yakın takip ve tedavi revizyonu gerektiren bir hastalıktır.

Koronovirüs enfeksiyonunun immünsupresif ve komorbiditeleri olan hastalarda mortalite ve morbiditelerinin daha yüksek olduğuna dair ikna edici kanıtlar vardır. İBH tedavisinde kullanılan immünosupresif, immunmodulatör ve biyolojik ajanların fırsatçı viral, fungal ve bakteriyel enfeksiyon riskini artırdığı bilinmektedir [16]. Bu sebeple kullanılan ilaçların güvenliği konusunda endişeler ortaya çıkmaktadır. İBH ile takipli hastaların COVID-19 enfeksiyonu için genel popülasyona göre daha yüksek risk taşıyıp taşımadığı ise bilinmemektedir. Hastalığın doğası ve kullanılan ilaçlar göz önüne alındığında İBH ile takipli hastaların hastaneye başvuru sıklığını azaltacak şekilde sağlık hizmetinin revizyonu yapılması, elektif endoskopi ve cerrahilerin ertelenmesi önerilmektedir [104].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14.02.2020 tarih ve 2020/2964 numaralı kararı ve Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu'ndan 10.12.2020 tarih ve 22\_41\_58 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra başlandı.

Çalışmaya, Ocak 2018 ve Aralık 2020 tarihleri arasında, pandemi öncesi ve pandemi dönemi olmak üzere her iki dönemde N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'ne başvuran İBH tanılı 18 yaşından büyük, her iki cinsiyetten hastalar dahil edildi. COVID-19 pandemi döneminde yeni tanı alan hastalar da çalışmaya dahil edilip ayrı olarak incelendi. Dış merkezde tanı alan, kliniğimizde kolonoskopi ile tanısı doğrulanmayan ve İBH şüphesi olup biyopsi ile kesin tanı konulmayan vakalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu kriterlere uygun 179'u takipli ve 17'i yeni tanı olmak üzere toplamda 196 İBH tanılı hastanın dosyaları elektronik ortamda hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak tarandı. Hastane bilgi otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından her hasta için yaş, cinsiyet, sigara kullanım öyküsü, bağırsak ve bağırsak dışı bulgular, laboratuvar bulguları, histolojik tanı, endoskopik tutulum yerleri, aldıkları medikal ve cerrahi tedaviler, komplikasyonlar, hospitalizasyon ve COVID-19 enfeksiyonu öyküsü varlığının olup olmadığı araştırılarak kaydedildi. RT-PCR testi pozitif olan hastalar COVID-19 ile enfekte olarak kabul edildi. Semptomatik olup PCR testi ile tanısı doğrulanmayan hastalar COVID pozitif kabul edilmedi.

Hastalığın yaygınlığı ÜK ve CH için Montreal Sınıflandırmasına göre belirlendi. ÜK hastalık tutulumu proktit, proktosigmoidit, distal kolit, ekstensif kolit ve pankolit olarak sınıflandırıldı. CH ise terminal ileit, kolit, ileokolit ve izole üst gis tutulumu olarak sınıflandırıldı

Hastalık şiddeti Ülseratif Kolit'de Trulove-Witss skorlamasına göre, Chron hastalığı'nda ise Harvey Bradshaw İndeks'ine göre hafif, orta ve şiddetli olarak sınıflandırıldı ve saptanma oranları yüzdeler olarak belirtildi.

Klinik başvuruda bağırsak semptomlarından sulu, mukuslu, kanlı ishal, karın ağrısı; sistemik semptomlardan ateş ve kilo kaybı incelendi. Barsak komplikasyonlardan fistül, apse, striktür, ileus, toksik megakolon, perforasyon ve malignite; barsak dışı

komplasyonlardan ise eklem, göz, cilt tutulumu, oral aftöz ülserler ve PSK incelenip saptanma oranı yüzdelik olarak belirtildi.

Tedavi; medikal ve cerrahi tedavi olarak iki grupta incelendi. Medikal tedavide 5-ASA monoterapisi, tiyopürin ve anti-TNF-alfa ve biyolojik ajan kullanımı incelendi. İBH tanılı hastaların COVID-19 öncesi ve COVID-19 dönemindeki medikal tedavi dozları karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Cerrahi tedavide ise fistül operasyonu, abse drenajı, mide operasyonu, parsiyel ve total kolektomi incelendi.

Hastaların hastaneye ortalama başvuru sayısı, endoskopik girişim sayısı ve medikal veya cerrahi tedavi nedeniyle hospitalize olma durumu COVID-19 öncesi ve pandemi dönemi ile kıyaslanarak incelendi. Olgu sayısı yüzde olarak belirtildi.

Hastalar COVID-19 geçirme durumuna göre iki gruba ayrıldı ve her iki grupta İBH için kullanılan medikal tedavi karşılaştırıldı. COVID-19 enfeksiyon öyküsü olan Ülseratif Kolit ve Crohn hastalarının aldıkları medikal tedaviler ayrı olarak incelendi, tedavilerin dağılımı yüzde olarak belirtildi.

COVID-19 döneminde kliniğimize başvuran pandemi döneminde yeni tanı alan 17 İBH hastasının sosyo-demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, aldıkları medikal ve cerrahi tedaviler, hospitalizasyon ve COVID-19 enfeksiyonu öyküsü ayrı olarak değerlendirildi.

### **3.1 Verilerin Analizi**

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma kullanılarak gösterildi. Veri sayısına bakılarak merkezi limit teoremine göre normal dağıldığı kabul edildi. Bağımsız gruplarda kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ( $\chi^2$ ) testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi, bağımlı gruplardaki kategorik verilerin karşılaştırılmasında Mc Nemar testi kullanıldı. Sayısal verilerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Independent Samples T testi, iki bağımlı grupta karşılaştırılmasında Paired Samples T testi kullanıldı. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi

#### 4. BULGULAR

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya toplam 196 Ülseratif Kolit ve Crohn hastası dahil edildi. Bu hastaların 179'unun hem COVID-19 öncesi zaman hem de COVID-19 pandemi zamanında İBH için hastane başvurusu mevcuttu. Diğer 17 hasta ise sadece COVID-19 pandemi döneminde hastane başvurusu mevcut olup yeni tanı alan hastalar idi. Hem COVID-19 öncesi zaman hem de COVID-19 pandemi zamanında hastaneye başvuranların %73,2'si (n=131) Ülseratif Kolit hastası iken %26,8'i (n=48) Crohn hastası idi. Her iki dönemde başvuran tüm hastaların %57,0'ı (n=102) erkek, %43,0'ı (n=77) kadındı. Bu hastaların yaş ortalaması  $43,88 \pm 13,88$  (19,0-85,0) idi. Her iki dönemde başvuran Ülseratif Kolit ve Crohn hastalarının sosyodemografik özellikleri, sigara içme durumları ve hastalık sürelerinin karşılaştırılması Tablo 4.1'de verildi. Ülseratif kolit hastalarında hastalık süresi Crohn hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p=0,026$ ). Ülseratif Kolit hastalarında sigara içme oranı Crohn hastalarına göre daha düşük izlendi ( $p=0,047$ ). Diğer özellikler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4. 1:** COVID-19 Öncesi ve COVID-19 Döneminde Başvuran Hastaların Sosyodemografik, Sigara İçme ve Hastalık Sürelerinin Karşılaştırılması

	Ülseratif Kolit (n=131) n (%)	Crohn (n=48) n (%)	$\chi^2$	p
<b>Cinsiyet</b>				
<b>Kadın</b>	60 (45,8)	17(35,4)	1,546	0,214
<b>Erkek</b>	71 (54,2)	31(64,6)		
<b>Sigara kullanımı</b>				
<b>Evet</b>	23 (17,6)	15 (31,3)	<b>3,939</b>	<b>0,047</b>
<b>Hayır</b>	108 (82,4)	33 (68,8)		
	<b>Ortalama± SS</b>	<b>Ortalama± SS</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	44,83±14,42	41,29±12,07	1,516	0,131
<b>Hastalık süresi (yıl)</b>	9,03±6,55	7,12± 4,34	<b>2,253</b>	<b>0,026</b>

COVID-19 öncesi ve COVID-19 döneminde başvuran Ülseratif Kolit ve Crohn hastalarının hastalık tutulum bölgelerinin dağılımı incelendi. Ülseratif Kolit tanılı hastaların %38,9’unda distal kolit, %27,5’inde pankolit tutulumu mevcuttu. Crohn tanılı hastaların %47,9’unda ileum, %45,8’inde ileokolon tutulumu vardı (Tablo 4.2).

**Tablo 4. 2:** Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının Hastalık Tutulum Bölgelerinin Dağılımı

<b>Ülseratif Kolit Tutulum Bölgesi (n=131)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Pankolit	36	27,5
Ekstensif Kolit	20	15,3
Distal Kolit	51	38,9
Proktosigmoidit	14	10,7
Proktit	10	7,6
<b>Crohn Tutulum Bölgesi (n=48)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
İleum	23	47,9
İleokolon	22	45,8
Kolon	2	4,2
İzole Üst GIS	1	2,1

Ülseratif Kolit ve Crohn hastalarının COVID-19 öncesi ve COVID-19 dönemindeki hastaneye başvuru nedeni ve semptomları Tablo 4.3’te özetlendi. Başvuru sebepleri kontrol muayenesi ve hastalık aktivasyonu olarak gruplandırılarak incelendi. Ülseratif Kolit tanılı hastaların COVID-19 öncesi dönemde %32,1’inin, COVID-19 döneminde %44,3’ünün hastalık aktivasyonu nedeniyle hastaneye başvurduğu belirlendi. Crohn tanılı hastaların COVID-19 öncesi dönemde %37,5’inin, COVID-19 döneminde %41,7’sinin hastalık aktivasyonu nedeniyle hastaneye başvurduğu tespit edildi. Ülseratif Kolit hastalarının her iki dönemde de en sık başvuru sebebi mukuslu ishal iken Crohn hastalarının her iki dönemdeki en sık başvuru nedeni karın ağrısı idi.

**Tablo 4. 3:** Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının COVID-19 Öncesi ve COVID-19 Dönemindeki Hastaneye Başvuru Nedeni ve Semptomlarının Dağılımı

	Ülseratif Kolit (n=131)		Crohn (n=48)	
	Covid öncesi n (%)	Covid dönemi n (%)	Covid öncesi n (%)	Covid dönemi n (%)
<b>Başvuru nedeni</b>				
<b>Kontrol</b>	89 (67,9)	73 (55,7)	30 (62,5)	28 (58,3)
<b>Aktivasyon</b>	42 (32,1)	58 (44,3)	18 (37,5)	20 (41,7)
<b>Başvuru semptomları</b>				
<b>Sulu ishal</b>	16 (12,2)	24 (18,3)	6 (12,5)	5 (10,4)
<b>Mukuslu ishal</b>	38 (29,0)	50 (38,2)	5 (10,4)	5 (10,4)
<b>Kanlı ishal</b>	37 (28,2)	44 (33,6)	8 (16,7)	8 (16,7)
<b>Karın ağrısı</b>	15 (11,5)	19 (14,5)	15 (31,3)	19 (39,6)
<b>Ateş</b>	3 (2,3)	4 (3,1)	-	1 (2,1)
<b>Kilo kaybı</b>	6 (4,6)	5 (3,8)	2 (4,2)	3 (6,3)

İBH tanılı hastaların COVID-19 öncesi ve COVID-19 dönemindeki hastaneye başvuru nedenlerinin karşılaştırılarak Tablo 4.4'te incelendi. Hastaneye aktivasyon nedeni ile başvuru sayısı COVID-19 döneminde COVID-19 öncesi dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi ( $p=0,015$ ).

**Tablo 4. 4:** İBH Tanılı Hastaların COVID-19 Öncesi ve COVID-19 Dönemindeki Hastaneye Başvuru Nedenlerinin karşılaştırılması

İBH hastaları (n=179) Covid öncesi başvuru nedeni (n)	Covid dönemi başvuru nedeni(n)		p
	Kontrol	Aktivasyon	
<b>Kontrol</b>	85	34	<b>0,015</b>
<b>Aktivasyon</b>	16	44	

Ülseratif Kolit ve Crohn hastalarının COVID-19 öncesi ve COVID-19 dönemindeki hastalık şiddeti gruplandırılarak incelendi. Ülseratif Kolit tanılı hastalarda COVID-19

döneminde hafif hastalık ile başvuru oranlarının COVID-19 öncesi döneme göre azaldığı, orta ve şiddetli hastalık seviyesi ile başvuru oranlarının COVID-19 döneminde artış gösterdiği belirlendi. Crohn tanılı hastalarda hafif hastalık şiddeti başvuru oranları değişmezken, şiddetli hastalık seviyesi ile başvuru oranlarında COVID-19 döneminde COVID-19 öncesi döneme göre artış izlendi. Her iki hastalıkta bağırsak dışı komplikasyonlar COVID-19 döneminde daha yüksek, bağırsak komplikasyonları daha düşük belirlendi. Tüm komplikasyonların dağılımı Tablo 4.5'te incelendi.

**Tablo 4. 5:** Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının COVID-19 Öncesi ve COVID-19 Dönemindeki Hastalık Şiddeti, Komplikasyon Varlığı ve Dağılımı

	Ülseratif Kolit (n=131)		Crohn (n=48)	
	Covid öncesi n (%)	Covid dönemi n (%)	Covid öncesi n (%)	Covid dönemi n (%)
<b>Hastalık şiddeti</b>				
<b>Hafif</b>	73 (55,7)	48 (36,6)	26 (54,2)	26 (54,2)
<b>Orta</b>	34 (26,0)	47 (35,9)	21 (43,7)	16 (33,3)
<b>Şiddetli</b>	24 (18,3)	36 (27,5)	1 (2,1)	6 (12,5)
<b>Bağırsak komplikasyonları</b>				
<b>Yok</b>	124 (97,7)	128 (97,7)	23 (47,9)	27 (56,3)
<b>Apse</b>	3 (2,3)	-	4 (8,3)	-
<b>Fistül</b>	2 (1,5)	1 (0,8)	12 (25,0)	7 (14,6)
<b>Striktür</b>	-	-	12 (25,0)	10 (20,8)
<b>Toksikmegakolon</b>	1 (0,8)	1 (0,8)	-	-
<b>Perforasyon</b>	1 (0,8)	-	4 (8,3)	-
<b>Malignite</b>	-	-	-	-
<b>İleus</b>	2 (1,5)	1 (0,8)	6 (12,5)	1 (2,1)
<b>Bağırsak dışı komplikasyon</b>				
<b>Yok</b>	111 (84,7)	109 (83,2)	33 (68,7)	31 (64,6)
<b>Eklem</b>	7 (5,3)	8 (6,1)	7 (14,6)	7 (14,6)
<b>Cilt</b>	6 (4,6)	6 (4,6)	-	-
<b>Oral aftöz ülser</b>	2 (1,5)	3 (2,3)	8 (16,7)	9 (18,8)
<b>PSK</b>	4 (3,1)	4 (3,1)	-	1 (2,1)
<b>Göz</b>	1 (0,8)	1 (0,8)	-	-

Ülseratif Kolit ve Crohn hastalarının COVID-19 Öncesi ve COVID-19 dönemindeki endoskopik girişim, cerrahi tedavi ve hospitalizasyon öyküleri Tablo 4.6'da

incelendi. Ülseratif Kolit ve Crohn tanılı hastalarda endoskopik girişim COVID-19 döneminde COVID-19 öncesi döneme göre azalma gösterdiği belirlendi. Her iki hastalıkta da COVID-19 döneminde COVID-19 öncesi döneme göre hospitalizasyon ve cerrahi girişim oranının azaldığı tespit edildi.

**Tablo 4. 6:** Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının COVID-19 Öncesi ve COVID-19 Dönemindeki Endoskopik Girişim, Cerrahi Tedavi ve Hospitalizasyon Durumları

	Ülseratif Kolit (n=131)		Crohn (n=48)	
	Covid öncesi n (%)	Covid dönemi n (%)	Covid öncesi n (%)	Covid dönemi n (%)
<b>Endoskopik girişim</b>				
<b>Var</b>	77 (58,7)	49 (37,4)	29 (60,4)	17 (35,4)
<b>Yok</b>	54 (41,3)	82(62,6)	19 (39,6)	31 (64,6)
<b>Cerrahi tedavi</b>				
<b>Yok</b>	125 (95,4)	130 (99,2)	34 (70,8)	43 (89,6)
<b>Fistül operasyonu</b>	1 (0,8)	-	7 (14,6)	2 (4,2)
<b>Apse drenajı</b>	2 (1,5)	-	4 (8,3)	-
<b>Mide operasyonu</b>	-	-	-	-
<b>Parsiyel / total kolektomi</b>	3 (2,3)	1 (0,8)	11 (22,9)	1 (2,1)
<b>Hospitalizasyon</b>				
<b>Var</b>	23 (17,6)	14 (10,7)	13 (27,1)	9 (18,8)
<b>Yok</b>	108 (82,4)	117 (89,3)	35 (72,9)	39 (81,2)

İBH tanılı hastaların COVID-19 öncesi ve COVID-19 dönemindeki endoskopik girişim, cerrahi tedavi ve hospitalizasyon öyküleri Tablo 4.7’de karşılaştırılarak incelendi. Endoskopik girişim, cerrahi tedavi ve hospitalizasyon düzeyinin COVID-19 döneminde COVID-19 öncesi dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi (p=0,000, p=0,001, p=0,047).

**Tablo 4. 7:** İBH’li Hastaların COVID-19 Öncesi ve COVID-19 Dönemindeki Endoskopik Girişim, Cerrahi Tedavi ve Hospitalizasyon Durumlarının Karşılaştırılması

İBH tanılı hasta (n=179)	Covid Dönemi (n)		p	
	Covid Öncesi (n)	Yok		Var
<b>Endoskopik girişim</b>				
Yok		40	33	<b>0,000</b>
Var		73	33	
<b>Cerrahi Tedavi</b>				
Yok		157	2	<b>0,001</b>
Var		16	4	
<b>Hospitalizasyon</b>				
Yok		131	12	<b>0,047</b>
Var		25	11	

Tüm İBH tanılı hastaların hastaneye başvuru sayısı ve laboratuvar bulguları COVID-19 öncesi ve COVID-19 dönemi arasında karşılaştırılarak Tablo 4.8’de incelendi. Hastane başvuru sayısı COVID-19 öncesi dönemde COVID-19 dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ( $p=0,001$ ). Bu hastalarda ESH ve CRP düzeyleri COVID-19 öncesi döneme göre COVID-19 döneminde istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek olarak belirlendi ( $p$ ’ler sırasıyla;  $p=0,001$ ,  $p=0,031$ ). Diğer parametreler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4. 8:** İBH Tanılı Hastaların Hastaneye Başvuru Sayısı ve Laboratuvar Bulguları

	<b>Covid öncesi</b>	<b>Covid dönemi</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
	<b>Ortalama±SS</b>	<b>Ortalama±SS</b>		
<b>Hastane başvuru sayısı</b>	3,20±1,53	2,26±1,30	<b>7,520</b>	<b>0,001</b>
<b>Wbc (10<sup>3</sup> /uL)</b>	8,06±2,90	7,96±3,22	0,469	0,640
<b>Nötrofil (10<sup>3</sup> /uL)</b>	5,16±2,33	5,29±2,64	-0,687	0,493
<b>Lenfosit (10<sup>3</sup> /uL)</b>	2,05±0,93	1,96±0,83	1,518	0,131
<b>Hgb (g/dL)</b>	13,21±2,32	13,32±2,26	-0,743	0,458
<b>Platalet (10<sup>3</sup>/ul)</b>	319,59±102,85	307,26±100,63	1,749	0,082
<b>ESH (ml/s)</b>	17,13±15,43	25,86±20,77	<b>-6,682</b>	<b>0,001</b>
<b>Üre (mg/dL)</b>	25,31±8,42	25,23±9,19	0,112	0,911
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,85±0,46	0,82±0,25	-0,258	0,797
<b>AST (g/dL)</b>	16,91±11,60	15,99±8,22	1,047	0,296
<b>ALT (U/L)</b>	16,61±8,83	16,42±10,00	0,246	0,806
<b>Albumin (g/dL)</b>	4,66±3,66	4,96±5,07	-0,630	0,530
<b>CRP (mg/dL)</b>	14,74±26,31	21,32±41,88	<b>-2,181</b>	<b>0,031</b>

Ülseratif Kolit ve Crohn hastalarının COVID-19 öncesi ve COVID-19 döneminde aldıkları medikal tedaviler gruplanarak incelendi. COVID-19 öncesi dönemde Ülseratif Kolitli hastaların %42,0'ı oral 5-ASA, %16,8'i İnfliksimab, %49,6'sı rektal 5-ASA tedavisi aldığı belirlendi. COVID-19 döneminde Ülseratif Kolitli hastaların %45,0'mın 5-ASA, %19,1'inin İnfliksimab, %60,3'ünün rektal 5-ASA tedavisi aldığı belirlendi. COVID-19 öncesi dönemde Crohn hastalarının %39,6'sının 5-ASA+Tiyopurin, %20,8'inin İnfliksimab, %20,8'inin Adalimumab tedavisini aldığı belirlendi. COVID-19 döneminde Crohn hastalarının %33,3'ü 5-ASA+Tiyopurin, %25,0'mın Adalimumab tedavisi aldığı belirlendi (Tablo 4.9).

**Tablo 4. 9:** Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının COVID-19 Öncesi ve COVID-19 Döneminde Aldıkları Medikal Tedaviler

	Ülseratif Kolit (n=131)		Crohn (n=48)	
	Covid öncesi n (%)	Covid dönemi n (%)	Covid öncesi n (%)	Covid dönemi n (%)
<b>5-ASA</b>	55 (42,0)	59 (45,0)	4 (8,3)	6 (12,5)
<b>5-ASA+ Tiyopurin</b>	33 (25,2)	29 (22,1)	19 (39,6)	16 (33,3)
<b>5-ASA+Anti-TNF</b>	21 (16,0)	23 (17,6)	7 (14,6)	10 (20,8)
<b>5-ASA+Tiyopurin+Anti-TNF</b>	19 (14,5)	14 (10,7)	5 (10,4)	3 (6,3)
<b>Sadece Anti-TNF</b>	3 (2,3)	6 (4,6)	7 (14,6)	8 (16,7)
<b>Sadece Tiyopurin</b>	-	-	2 (4,2)	2 (4,2)
<b>Tiyopurin+Anti-TNF</b>	-	-	4 (8,3)	3 (6,3)
<b>Anti-TNF</b>				
<b>Yok</b>	88 (67,2)	86 (65,6)	25 (52,1)	24 (50,0)
<b>İnfliximab</b>	22 (16,8)	25 (19,1)	10 (20,8)	11 (22,9)
<b>Adalimumab</b>	20 (15,3)	13 (9,9)	10 (20,8)	12 (25,0)
<b>Sertolizumab</b>	-	1 (0,8)	1 (2,1)	-
<b>Vedolizumab</b>	-	5 (3,8)	2 (4,2)	1 (2,1)
<b>Diğer</b>	1 (0,8)	1 (0,8)	-	-
<b>Rektal 5-ASA</b>				
<b>Yok</b>	66 (50,4)	52 (39,7)	48 (100,0)	47 (97,9)
<b>Var</b>	65 (49,6)	79 (60,3)	-	1 (2,1)
<b>Streoid</b>				
<b>Yok</b>	106(80,9)	110 (84,0)	41 (85,4)	45 (93,8)
<b>Var</b>	25(19,1)	21 (16,0)	7 (14,6)	3 (6,3)

Ülseratif Kolit tanılı hastaların medikal tedavi dozları mg/kg olarak COVID-19 öncesi ve COVID-19 dönemi arasında karşılaştırılarak Tablo 4.10'da incelendi. COVID-19 döneminde tiyopurin dozunun COVID-19 öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlendi ( $p=0,001$ ). Diğer ilaç dozlarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4. 10:** Ülseratif Kolit Tanılı Hastalarda COVID-19 Öncesi ve COVID-19 Dönemindeki Medikal Tedavi Dozlarının Karşılaştırılması

	<b>Covid öncesi</b>	<b>Covid dönemi</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
	<b>Ortalama±SS</b>	<b>Ortalama±SS</b>		
<b>İnfliksımab (mg/kg)</b>	4,17±1,95	4,40±1,71	-0,542	0,591
<b>Tiyopurin (mg/kg)</b>	1,30±0,57	1,09±0,68	<b>2,431</b>	<b>0,017</b>
<b>5-ASA (mg/kg)</b>	46,76±17,42	48,53±21,64	-1,330	0,186
<b>Steroid (mg/kg)</b>	0,43±0,38	0,40±0,37	0,317	0,753

Crohn tanılı hastaların medikal tedavi dozları mg/kg olarak COVID-19 öncesi ve COVID-19 dönemi arasında karşılaştırılarak Tablo 4.11’de incelendi. COVID-19 döneminde tiyopurin dozu COVID-19 öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edildi (p=0,001). Diğer ilaç dozlarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p>0,05).

**Tablo 4. 11:** Crohn Tanılı Hastalarda COVID-19 Öncesi ve COVID-19 Dönemindeki Medikal Tedavi Dozlarının Karşılaştırılması

	<b>Covid öncesi</b>	<b>Covid dönemi</b>	<b>z</b>	<b>p</b>
	<b>Ortalama±SS</b>	<b>Ortalama±SS</b>		
<b>İnfliksımab (mg/kg)</b>	4,71±1,48	4,30±1,48	0,586	0,569
<b>Tiyopurin (mg/kg)</b>	1,45±0,48	1,16±0,72	<b>2,077</b>	<b>0,046</b>
<b>5-ASA (mg/kg)</b>	35,63±16,50	37,99±15,64	-0,879	0,386
<b>Steroid (mg/kg)</b>	0,55±0,38	0,19±0,33	1,611	0,142

COVID-19 pandemi döneminde yeni tanı alan 7 Ülseratif Kolit, 10 Crohn hastası bulunmaktaydı. COVID-19 döneminde yeni tanı alan Ülseratif Kolit ve Crohn hastalarının sosyodemografik özellikleri, sigara içme durumları ve hastalık sürelerinin karşılaştırılması Tablo 4.12’de sunuldu. Yeni tanı alan Ülseratif Kolit ve Crohn hastalarının hastalık süresine göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).

**Tablo 4. 12:** COVID-19 Döneminde Yeni Tanı Alan Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının Sosyodemografik Özellikleri, Sigara İçme Durumları ve Hastalık Sürelerinin Karşılaştırılması

	Ülseratif Kolit (n=7) n (%)	Crohn (n=10) n (%)	$\chi^2$	p
<b>Cinsiyet</b>				
<b>Kadın</b>	5 (71,4)	2 (20,0)	4,496	0,058
<b>Erkek</b>	2 (28,6)	8 (80,0)		
<b>Sigara kullanımı</b>				
<b>Var</b>	5 (71,4)	8 (80,0)	-0,168	1
<b>Yok</b>	2 (28,6)	2 (20,0)		
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	z	p
<b>Yaş</b>	35,00±17,32	37,90±13,43	-0,389	0,702
<b>Hastalık süresi (ay)</b>	9,86±6,36	6,30±2,45	1,622	0,126

COVID-19 Döneminde yeni tanı alan Ülseratif Kolit ve Crohn hastalarının hastalık tutulum bölgelerinin dağılımı incelendi. Ülseratif Kolit tanılı hastaların %57,1’unda proktit tutulumu, Crohn tanılı hastaların %60,0’ında ileum, %40,0’ında ileokolon tutulumu vardı (Tablo 4.13).

**Tablo 4. 13:** COVID-19 Döneminde Yeni Tanı Alan Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının Hastalık Tutulum Bölgelerinin Dağılımı

Ülseratif Kolit Tutulum Bölgesi (n=7)	n	%
Pankolit	2	28,6
Distal Kolit	1	14,3
Proktit	4	57,1
Crohn Tutulum Bölgesi (n=10)	n	%
İleum	6	60,0
İleokolon	4	40,0

COVID-19 Döneminde yeni tanı alan Ülseratif Kolit ve Crohn hastalarının hastaneye başvuru semptomları Tablo 4.14’te verildi. COVID-19 Döneminde yeni tanı alan Ülseratif Kolit tanılı hastaların en sık başvuru sebebi kanlı ishal (%100,0) iken, Crohn hastalarının en sık başvuru nedeni karın ağrısı (%100,0) idi.

**Tablo 4. 14:** COVID-19 Döneminde Yeni Tanı Alan Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının Hastaneye Başvuru Semptomlarının Dağılımı

	Ülseratif kolit (n=7) n (%)	Crohn (n=10) n (%)
<b>Başvuru semptomları</b>		
<b>Sulu ishal</b>	1 (14,3)	1 (10,0)
<b>Mukuslu ishal</b>	5 (71,4)	4 (40,0)
<b>Kanlı ishal</b>	7 (100,0)	5 (50,0)
<b>Karın ağrısı</b>	2 (28,6)	10 (100,0)
<b>Ateş</b>	-	-
<b>Kilo kaybı</b>	-	4 (40,0)

COVID-19 Döneminde yeni tanı alan Ülseratif Kolit ve Crohn hastalarının hastalık şiddeti gruplandırılarak incelendi. Ülseratif Kolit ve Crohn tanılı hastaların en sık orta hastalık şiddeti ile başvurduğu belirlendi. Ülseratif Kolit tanılı hastaların %14,3’ünde, Crohn hastalarının %40,0’ında barsak komplikasyonu olduğu belirlendi. COVID-19 Döneminde yeni tanı alan Ülseratif kolit hastalarının %14,3’ünde, Chron hastalarının %20 sinde barsak dışı komplikasyon varlığı tespit edildi. Bu hastalardaki tüm komplikasyonların dağılımı Tablo 4.15’te sunuldu.

**Tablo 4. 15:** COVID-19 Döneminde Yeni Tanı Alan Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının Hastalık Şiddeti, Komplikasyon Varlığı ve Dağılımı

	<b>Ülseratif kolit (n=7)</b>	<b>Crohn (n=10)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Hastalık şiddeti</b>		
<b>Hafif</b>	-	1 (10,0)
<b>Orta</b>	5 (71,4)	6 (60,0)
<b>Şiddetli</b>	2 (28,6)	3 (30,0)
<b>Bağırsak komplikasyonları</b>		
<b>Yok</b>	6 (85,7)	6 (60,0)
<b>Apse</b>	-	1 (10,0)
<b>Fistül</b>	-	3 (30,0)
<b>Striktür</b>	1 (14,3)	-
<b>Toksik megakolon</b>	-	-
<b>Perforasyon</b>	-	1 (10,0)
<b>Malignite</b>	-	-
<b>İleus</b>	-	1 (10,0)
<b>Bağırsak dışı komplikasyon</b>		
<b>Yok</b>	6 (85,7)	8 (80,0)
<b>Eklem</b>	-	1 (10,0)
<b>Cilt</b>	1 (14,3)	-
<b>Oral aftöz ülser</b>	-	1 (10,0)

COVID-19 Döneminde yeni tanı alan Ülseratif Kolit ve Crohn hastalarının endoskopik girişim, cerrahi tedavi ve hospitalizasyon öyküleri Tablo 4.16'da verildi. Ülseratif Kolit tanılı hastaların hiçbirinde cerrahi tedavi yapılmadığı, Crohn hastalarının %10,0'ının fistül operasyonu geçirdiği gözlemlendi. Ülseratif Kolit tanılı hastaların %42,9, Crohn tanılı hastaların %40,0 oranında hospitalizasyon öyküsünün olduğu belirlendi.

**Tablo 4. 16:** COVID-19 Döneminde Yeni Tanı Alan Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının Cerrahi Tedavi ve Hospitalizasyon Durumları

	Ülseratif kolit (n=7) n (%)	Crohn (n=10) n (%)
<b>Cerrahi tedavi</b>		
Yok	7 (100,0)	8 (80,0)
Fistül operasyonu	-	1 (10,0)
Apse drenajı	-	1 (10,0)
Mide operasyonu	-	-
Parsiyel / total kolektomi	-	-
<b>Hospitalizasyon</b>		
Var	3 (42,9)	4 (40,0)
Yok	4 (57,1)	6 (60,0)

COVID-19 döneminde yeni tanı alan Ülseratif Kolit ve Crohn hastalarının aldıkları medikal tedaviler gruplanarak incelendi. Ülseratif Kolitli hastalarının %71,4'ü 5-ASA, %14,3'ü Adalimumab ve tamamının rektal ASA tedavisi aldığı belirlendi. Crohn hastalarının %50,0'nin 5-ASA+Tiyopurin, %20,0'nin İnfliksimab ve %20,0'nin Adalimumab tedavisi aldığı belirlendi (Tablo 4.17).

**Tablo 4. 17:** COVID-19 Döneminde Yeni Tanı Alan Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının Aldıkları Medikal Tedaviler

	Ülseratif kolit (n=7) n (%)	Crohn (n=10) n (%)
<b>5-Asa</b>	5 (71,4)	1 (10,0)
<b>5-Asa + Tiyopurin</b>	-	5 (50,0)
<b>5-Asa+Anti-Tnf</b>	-	2 (20,0)
<b>5-Asa+Tiyopurin+Anti-Tnf</b>	2 (28,6)	1 (10,0)
<b>Tiyopurin+Anti-Tnf</b>	-	1 (10,0)
<b>Anti-Tnf</b>		
Yok	5 (71,4)	6 (60,0)
İnfliksimab	1 (14,3)	2 (20,0)
Adalimumab	1 (14,3)	2 (20,0)
<b>Rektal 5-Asa</b>		
Yok	-	10 (100,0)
Var	7(100,0)	-
<b>Steroid</b>		
Yok	3 (42,9)	6 (60,0)
Var	4(57,1)	4 (40,0)

COVID-19 döneminde yeni tanı alan Ülseratif Kolit ve Crohn hastalarının medikal tedavi dozları mg/kg olarak Tablo 4.18’de karşılaştırıldı. Bu hastalara verilen ilaç dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4. 18:** COVID-19 Döneminde Yeni Tanı Alan Hastalarda Medikal Tedavi Dozlarının Karşılaştırılması

	Ülseratif Kolit (n=7) Ortalama±SS	Crohn (n=10) Ortalama±SS	t	p
<b>İnfliximab</b> (mg/kg)* (n=1),(n=2)**	5,00	5,16±2,35	-0,577	0,667
<b>Tiyopurin</b> (mg/kg)* (n=2),(n=7)**	0,36±0,64	1,04±0,80	-1,859	0,083
<b>5-ASA</b> (mg/kg)* (n=7),(n=9)**	39,08±23,38	47,81±16,14	-0,885	0,391
<b>Steroid</b> (mg/kg)* (n=4),(n=4)**	0,81±0,22	0,71±0,28	0,547	0,604

\*: Bir hasta en az bir tedavi alıyordu

\*\* : İlk sıradaki n değeri Ülseratif Kolit hastalarına, ikinci sıradaki n değeri Crohn 8

COVID-19 öncesi ve COVID-19 dönemi başvuran hastalar COVID-19 enfeksiyonu geçirme durumuna göre gruplandı ve bu hastalarda Sosyodemografik özellikler, hastalık ve tedavi ile ilgili özellikler karşılaştırıldı. Tüm hastaların sosyodemografik özellikleri, hastalık ve tedavi ile ilgili özellikleri ve COVID-19 enfeksiyonu geçirme durumu karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.19).

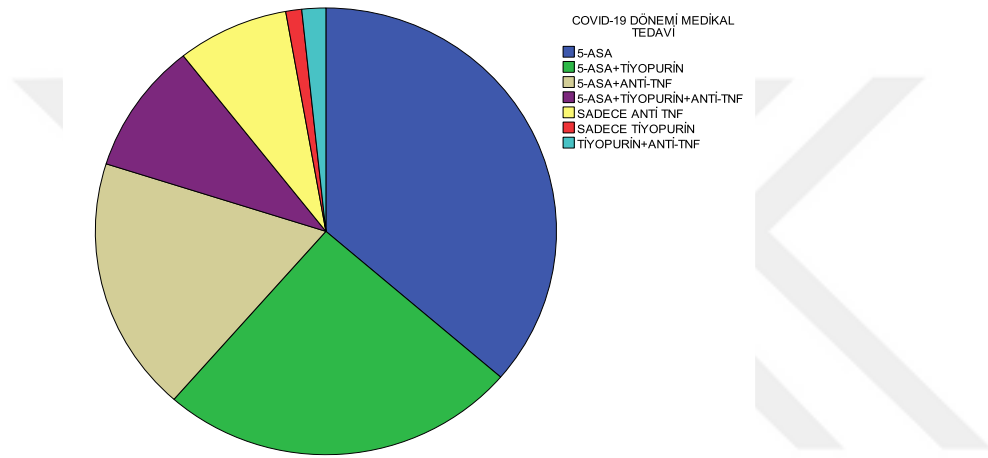
**Tablo 4. 19:** COVID-19 Öncesi ve COVID-19 Döneminde Başvuran Hastaların COVID-19 Enfeksiyonu Geçirme Durumuna Göre Sosyodemografik, Hastalık ve Tedavi ile İlgili Özelliklerin İncelenmesi

	COVID + n (%)	COVID- n (%)	$\chi^2$	p
<b>Cinsiyet</b>				
<b>Kadın</b>	14 (18,2)	63 (81,8)	0,009	0,926
<b>Erkek</b>	18 (17,6)	84 (82,4)		
<b>Sigara Öyküsü</b>				
<b>Evet</b>	8 (21,1)	30 (78,9)	0,331	0,565
<b>Hayır</b>	24 (17,0)	117 (83,0)		
<b>Komorbidite</b>				
<b>Var</b>	16 (21,1)	60 (78,9)	0,907	0,341
<b>Yok</b>	16 (15,5)	87 (84,5)		
<b>Tanı</b>				
<b>Ülseratif Kolit</b>	27 (20,6)	104 (79,4)	2,487	0,115
<b>Crohn</b>	5 (10,4)	43 (89,6)		
<b>Hastalık Aktivitesi</b>				
<b>Hafif</b>	16 (21,6)	58 (78,4)	1,205	0,272
<b>Orta-Şiddetli</b>	16 (15,2)	89 (84,8)		
<b>Tedavi</b>				
<b>5-ASA</b>	7 (11,9)	52 (88,1)	2,167	0,141
<b>İmmünespresif</b>	25 (20,8)	95 (79,2)		
<b>Steroid Kullanımı</b>				
<b>Yok</b>	27(17,4)	128 (82,6)	0,165	0,685
<b>Var</b>	5 (20,8)	19 (17,4)		
	<b>Ortalama±SS</b>	<b>Ortalama±SS</b>	<b>z</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	41,16±12,97	44,8±14,05	1,227	0,221

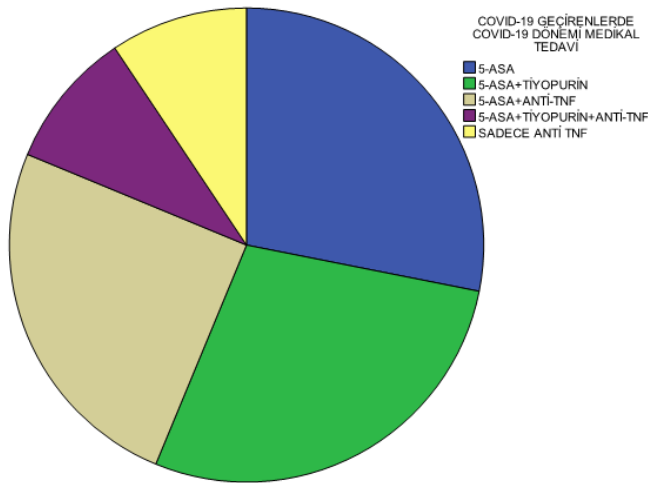
COVID-19 enfeksiyon öyküsü olan toplam 32 Ülseratif Kolit ve Crohn hastasının aldıkları medikal tedaviler gruplanarak incelendi. Hastalarının %28,2'si 5-ASA ve tiyopurin, %25'i 5-ASA ve Anti-TNF tedavisi almakta iken %9,3'ü Anti-TNF ve tiyopurin kombinasyon tedavisi almaktaydı. (Tablo 4.20). Tüm hastaların aldığı medikal tedaviler ve COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların aldığı tedavilerin dağılımı Şekil 1 ve Şekil 2'de verildi.

**Tablo 4. 20:** COVID-19 Enfeksiyon Öyküsü Olan Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalarının Aldıkları Medikal Tedaviler

İBH (n=32)	n	%
5-ASA	9	28,2
5-ASA + Tiyopurin	9	28,2
5-ASA+ Anti-TNF	8	25,0
5-ASA+Tiyopurin+Anti-TNF	3	9,3
Sadece Anti-TNF	3	9,3



**Şekil 4. 1:** COVID-19 döneminde başvuran hastaların aldığı medikal tedaviler



**Şekil 4. 2:** COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastaların aldığı medikal tedaviler

## 5. TARTIŞMA

COVID-19 Mart 2020'den itibaren tüm dünyayı etkileyen bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. İBH tedavisinde kullanılan steroidlerin, immünosupresif ilaçların ve biyolojik ajanların fırsatçı enfeksiyon riskini artırdığı düşünöldüğünde kullanılan ilaçların pandemi döneminde kullanımının devamı hakkında endişeler açığa çıkmıştır. Bununla birlikte, hastaların COVID-19 enfeksiyonu için genel popölasyona göre daha yüksek risk taşıyıp taşımadığı bilinmemektedir. Çalışmamızda COVID-19 pandemisinin İBH'li hastaların sağlık bakımı, hastalık yönetimi üzerindeki etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır [15, 16].

Epidemiyolojik açıdan değerlendirildiğinde İBH'nin birinci pikini iki ve üçüncü dekatta gerçekleştirdiği, beş ve altıncı dekatlarda ise ikinci pikini gerçekleştirdiği bilinmektedir. Bizim çalışmamızda İBH hastalarının yaş dağılımı dekat cinsinden sınıflandırıldığında ise 2. ve 3.dekatda bir pik mevcut olup, diğer dekatlarda benzer bir dağılım gözlenmiş, yedinci dekat ve sonrasında ise belirgin bir şekilde azalma saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada da İBH hastalarında 20-30 ve 50-70 yaşlarda iki pik dönem gösteren literatüre benzer bir yaş dağılımı saptanmıştır [105].

İBH ile takipli hastalar cinsiyet yönünden incelendiğinde; batı toplumlarında CH'de kadın cinsiyette baskınlık saptanırken ÜK'de ise genel olarak cinsiyette anlamlı farklılık bulunmadığı bildirilmiştir. Doğu toplumlarında bildirilen çalışmalarda hem ÜK'de hem CH'de erkeklerde baskınlık olduğu rapor edilmiştir [106-108]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise erkek/kadın oranı ÜK için 1,2/1, CH için 1,6/1 olarak bildirilmiş olup her iki hastalık için erkek cinsiyet predominansı tespit edilmiştir [109]. Bizim çalışmamızda ÜK hastalarında bu oran 1,18/1, CH ile takipli hastalarda bu oran 1,8/1 olarak saptanmış olup cinsiyet dağılımı doğu toplumları ile benzerlik göstermektedir.

Sigara kullanımı ve İBH arasındaki ilişki hakkında birçok çalışma yapılmış olup elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Batı toplumunda aktif sigara kullanımı Chron hastalarında kötü prognoz ile ilişkili bulunmuşken ÜK hastalarında daha iyi bir seyir ile ilişkili olduğu görölmüştür[21]. Bizim çalışmamızda da Ülseratif Kolit hastalarında sigara içme oranı Crohn hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir. Ülkemizde yapılan benzer çalışmalarda da kötü prognozla ilişkili olmasına rağmen Chron hastalarında sigara içme öyküsünün anlamlı olarak yüksek bulunmuştur [105, 109].

Ülseratif Kolit hastalığının tutulumu rektumda başlar ve proksimale doğru yayılır. ÜK'de hastalık süresi arttıkça tutulum proksimale doğru ilerleyebilir. Wang ve ark. tarafından 3100 ÜK'li hastada yapılan çok merkezli çalışmada, hastaların %14,8'inde proktit, %26,4'ünde proktosigmoidit, %25'inde distal kolit, %6,3'ünde ektensif kolit ve %25,8'inde pankolit tutulumu saptanmıştır [110]. Ülkemizde yapılan 507 Ülseratif kolit hastasını kapsayan bir çalışmada %31,7'sinde proktit, %29,6'sında sol taraflı kolit (splenik fleksuraya kadar tutulum), %38,7'isinde ektensif ve pankolit gözlenmiştir [109].

Montreal klasifikasyonuna göre CH'de hastaların %30'unda sadece terminal ileit, yaklaşık %50'sinde ileokolit, yaklaşık yüzde 20'sinde de kolon tutulumu olduğu bilinmektedir [111]. İngilterede yapılan bir çalışmada hastaların %37,7'sinde kolon, %35,5'inde ileum, %16'sında ileokolon ve %10,8'inde üst GİS tutulumu saptanmıştır [112]. Amerikada yapılan çok merkezli bir çalışmada ise %45,1'inde ileum, %32'sinde kolon, %18,6'sında ileokolon, %4,2'sinde üst GİS tutulumu saptanmıştır [113].

Bizim çalışmamızda ise; 131 ÜK hastasının %7,6'inde proktit, %10,7'ünde proktosigmoidit, %51'ünde distal kolit, %15,3'ünde ektensif kolit, %27,5'inde ise pankolit saptanmıştır. Bu açıdan değerlendirildiğinde çalışmamızda literatür ile farklılıklar mevcut olup kısmen uyumlu olarak değerlendirilebilir. Crohn tanılı hastaların %47,9'unda ileum, %45,8'inde ileokolon tutulumu vardı. Sonuçlarımız batı toplumlarında bildiren sonuçlar ile kısmen benzerlik göstermekle birlikte ileokolonik tutulumun daha yüksek oranda tespit edilmesi açısından farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda dikkat çeken bulgulardan biri hastaneye başvuru nedenlerinin Covid-19 dönemi ve öncesinde farklılık göstermesiydi. Ülseratif Kolit tanılı hastaların COVID-19 öncesi dönemde %32,1'inin, COVID-19 döneminde %44,3'ünün hastalık aktivasyonu nedeniyle hastaneye başvurduğu belirlendi. Crohn tanılı hastaların COVID-19 öncesi dönemde %37,5'nin COVID-19 döneminde %41,7'sinin hastalık aktivasyonu nedeniyle hastaneye başvurduğu tespit edildi. El Hajra ve ark.yaptığı bir çalışmada benzer şekilde aktivasyon ile ilişkili başvuru oranının pandemi döneminde arttığı gözlenmiştir. [114]

Hastaneye başvuru semptomları incelendiğinde; Ülseratif Kolit hastalarının her iki dönemde de en sık başvuru sebebi literatürden farklı olarak mukuslu ishal, ikinci en sık başvuru sebebi kanlı ishaldi. Crohn hastalarının her iki dönemdeki en sık başvuru nedeni karın ağrısı iken ikinci en sık başvuru semptomu kanlı ishal olup literatür ile uyumlu idi.

Covid-19 döneminde yeni tanı alan Ülseratif Kolit tanılı hastaların hepsinde başvuru anında kanlı ishal, Crohn hastalarının tamamında karın ağrısı tespit edilmiştir.

Literatürdeki çalışmalardan Uzakdoğuda 3100 İBH hastası ile yapılan bir araştırmada; en sık görülen iki semptom %67 oranında karın ağrısı ve %48 oranında kanlı diyare olarak bildirilmiştir [110]. Ülkemizde yakın tarihte İBH'li hastalarda yapılan bir çalışmada en sık görülen semptomlar ÜK hastalarında %91,2 oranında rektal kanama ve/veya kanlı ishal ve CH hastalarında %81,4 oranında görülen karın ağrısı şeklinde bulunmuştur [109].

İnflamatuvar barsak hastalığının takibi ve hastalık yönetiminde klinik aktivite şiddetini belirlemek önem bir rol oynamaktadır. Skrzydlo ve ark. tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada ÜK'li hastaların %36,3'ü hafif, %42,8'i orta, 20,8'i şiddetli vaka olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada Chron hastalığı ile takipli hastalarda hafif şiddetteki olguların %25,2, orta şiddetli olguların %54,3, ciddi şiddetli olguların %20,3 oranında tespit edilmiştir [115]. Norveçte yapılan bir çalışmada ise; hafif şiddetteki olguların %36,3, orta şiddetteki olguların %52,4, ciddi şiddetteki olguların %13,4 oranında olduğunu bildirilmiştir [116]. Bizim çalışmamızda; Covid dönemi öncesi yapılan çalışmalardan farklı olarak ÜK ve Chron hastalarının her iki dönemde de en sık hafif şiddetli hastalık ile başvurduğu gözlenmektedir. Aynı zamanda ÜK'li hastaların; Covid-19 döneminde hafif hastalık şiddeti ile başvuru oranlarının Covid-19 öncesi döneme göre azaldığı, orta ve şiddetli hastalık seviyesi ile başvuru oranlarının Covid-19 döneminde artış gösterdiği belirlenmiştir. Crohn tanılı hastalarda ise hafif hastalık şiddeti ile başvuru oranları değişmezken, şiddetli hastalık seviyesi ile başvuru oranlarında Covid-19 öncesi döneme göre Covid-19 döneminde artış izlenmiştir. Bu durum dikkat çekicidir.

İnflamatuvar barsak hastalığı tedavisindeki asıl amaç hastalık remisyonu sağlamak ve devam ettirmek, aktif hastalığı kontrol altında tutmak gelişebilecek komplikasyonları engellemektir. Komplikasyonların etkin bir şekilde yönetimi morbidite ve mortalite oranının azalmasını sağlamaktadır. Avrupa'da yapılan bir çalışmada 358 hastanın %26,2'sinde ve Amerikada yapılan bir çalışmada hastaların %18,6'sında komplikasyon geliştiği saptanmıştır [117, 118]. Bizim çalışmamızda ise İBH hastalarında Covid-19 öncesi dönemde 29 (%16,2) hastada, Covid-19 döneminde 23 (%12,8) hastada barsak ilişkili komplikasyon görüldü. En sık saptanan komplikasyon fistül, sonra sırasıyla striktür ve ileus idi.

İnflamatuvar barsak hastalığında ekstraintestinal tutulum, %6-47 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir [11].Jiang ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların %2,3'ünde eklem, %1,5'inde cilt lezyonu %1,3'ünde göz tutulumu olduğunu bildirmişlerdir [119]. Çalışmamızda tüm hastalar incelendiğinde her iki hastalık grubunda ve her iki dönemde en sık görülen barsak dışı komplikasyon eklem tutulumu idi. Diğer sık görülen ÜK hastalarında sırasıyla cilt lezyonu, PSK ve oral aftöz ülser iken Chron hastalarında oral aftöz ülser idi. Her iki hastalıkta da bağırsak dışı komplikasyonlar COVID-19 döneminde daha yüksek, bağırsak komplikasyonları daha düşük belirlendi.

Covid-19 salgını, sağlık hizmetlerinde büyük bir değişikliğe yol açmıştır. Hastalığın doğası ve kullanılan immunsupresif ve immunmodulator ilaçlar düşünüldüğünde İBH ile takipli hastaların hastaneye başvuru sıklığını azaltacak şekilde sağlık hizmetinin revizyonu yapılması, elektif endoskopi ve cerrahilerin ertelenmesi önerilmektedir [104]. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, yatarak tedavi alan hastaların sayısının pandemi öncesi dönemle kıyaslandığında %82 oranında azaldığı tespit edilmiştir [120]. Çinde yapılan bir çalışmada kişi başına hastaneye başvuru sayısının %79 oranında azaldığı bulunmuştur [102]. Romanyada yapılan bir başka çalışmada da pandemi döneminde hastane başvuru sayılarının anlamlı derece azaldığını gözlenmiştir [121]. Bizim çalışmamızda da Covid-19 pandemi döneminde hastaneye başvuru ve hastaneye yatış sayısının anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır.

İBH ile takipli hastaların tanı, tedavi ve klinik aktivasyon değerlendirilmesinde alt gastrointestinal sistemin endoskopik incelenmesi önemli bir yer tutmaktadır. Fakat endoskopi aresol üreten bir prosedür olduğundan bulaş riskini arttırabileceği düşünülmektedir. Sharma ve ark.'nın yaptığı çalışmada Covid-19 pandem döneminde endoskopik girişimlerin %85 oranında azaldığı, Romanya'da yapılan bir çalışmada ise; endoskopik girişim sayısının Covid-19 öncesi döneme göre üçte bir oranına düştüğü tespit edilmiştir [120, 121]. Bizim araştırmamızda benzer olarak Covid-19 döneminde endoskopik girişim sayısının pandemi öncesine göre %40 oranında azaldığı gözlenmiştir.

Pandemi döneminde, bulaş riskini azaltmak için, elektif cerrahiler ertelenmesi önerilmektedir [104]. Kennedy ve ark.'nın yaptığı çok merkezli bir çalışmada İBH'ye özgü elektif cerrahilerde azalma olduğu tespit edilmiştir. Kliniklerin %10'unda tüm İBH cerrahileri durdurulmuştur [106]. Sharma ve ark.'nın yaptığı tek merkezli çalışmada,

Covid-19 pandemi döneminde cerrahi girişimlerin pandemi öncesine göre %82 oranında azaldığı gözlenmiştir [120]. Çalışmamızda ise benzer şekilde Covid-19 döneminde cerrahi girişim sayısının yaklaşık üçte bir oranında azaldığı tespit edilmiştir.

Laboratuvar testleri İBH takibi, klinik aktivite belirlenmesi ve tedavi düzenlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Laboratuvar testlerinden CRP, ESR, albümin, tam kan sayımı kullanılmaktadır. Yapılan birçok farklı çalışmada ESR, CRP, lökosit ve trombositlerin hastalık aktivitesi ilişkili olarak arttığı, hemoglobin ve albüminin hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak azaldığı gözlenmiş olup, hastalık seyrinde normal sınırlarda da seyredebileceği tespit edilmiştir [50, 122]. Çalışmamızda her iki dönemde başvuran tüm İBH hastalarının ESH ve CRP değerlerinde artış gözlendi. Albümin, lökosit, hemoglobin, platelet değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. ESH ve CRP değerlerinin pozitif akut faz reaktanı olduğu göz önüne alındığında; çalışmamızda tespit edilen bu değişim Covid-19 döneminde orta ve ciddi hastalık kliniğiyle başvuran hasta sayısının artışıyla ilişkilendirilebilir.

İBH'de medikal tedavinin amacı hızlı bir şekilde remisyonu sağlamak, sürekli steroid kullanım ihtiyacını azaltmak, hastalığın getirdiği komplikasyonlarını önlemektir. İBH tedavisinde kullanılan immunsupresif ve immunmodulator ilaçların Covid-19 enfeksiyonuna yatkınlık yapıp yapmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle pandemi sürecinde hekim ve hastaların İBH tedavisine yaklaşımı birçok araştırmaya konu olmuştur.

Çin'de yapılan bir çalışmada pandemi döneminde kortikostereoid kullanımının azaltıldığı, intravenöz infliksimab uygulamalarının ertelendiği, tiyopurin dahil immunmodulator ajanların kullanımının pandemi öncesine göre değişiklik göstermediği bildirilmiştir [102]. Bir başka çalışmada hastaların pandemi döneminde, pandemi öncesine kıyasla anlamlı oranda daha az 5-ASA kullanımı mevcut iken daha fazla biyolojik ajan kullanımının arttığı tespit edilmiştir. Kullanılan biyolojik ajanlar arasında ise pandemi öncesine göre vedolizumab kullanımının arttığı bildirilmiştir. Tiyopurin ve kortikosteroid kullanımında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir [121]. Sharma ve ark.'nın yaptığı çalışmada Covid-19 döneminde tiyopurin tedavisinin monoterapi veya kombinasyon şeklinde kullanımının azaldığı, tiyopurin naiv hastalarda biyolojik ajan kullanımının arttığı, biyolojik ajanlar arasında vedolizumab ve adalimumab oranının pandemi döneminde artış gösterdiği tespit edilmiştir [120].

Bizim çalışmamızda her iki hastalık için Covid-19 döneminde 5-ASA ve Anti-TNF kullanım oranlarının arttığı, tiyopurin ve kombine tedavi kullanımının azaldığı gözlenmektedir. Biyolojik ajanlar arasında infliximab ve vedolizumab kullanımının sayısal olarak arttığı tespit edilmiştir. Araştırmamızda aynı zamanda hastaların aldığı medikal tedavi dozları mg/kg olarak karşılaştırılmış olup Covid-19 döneminde ÜK ve Chron hastalarının her ikisinde de tiyopurin dozunun Covid-19 öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük olduğu belirlenmiştir.

Covid-19 vakalarının çoğu hafif semptomlar ile başvurmakla birlikte hastalığın şiddetlenip hastaneye yatış, solunum yetmezliği ve hatta ölümlerle sonuçlanabildiği bilinmektedir. Tüm dünyada %2.3 ile %7.2 arasında değişen Covid-19 ilişkili ölüm oranları bildirilmektedir [123, 124].

Çin, İtalya ve İspanya'da yapılan çalışmalarda İBH ile takipli hastaların genel popülasyona göre Covid-19 enfeksiyonu açısından daha az riskli olduğu bildirilmiştir [125-127]. İtalyada yapılan bir başka çalışmada da İBH ile takipli hastalarda Covid-19 enfeksiyonu %4 oranında saptanırken genel popülasyonda %7,5 olarak saptanmıştır [128]. Çalışmamızda İBH hastalarında %17 oranında Covid-19 enfeksiyonu tespit edilmiştir. Türkiyede İBH ve genel popülasyonun Covid-19 riski açısından kıyaslandığı bir çalışma henüz yoktur. Aynı zamanda araştırmamıza dahil edilen hasta sayısının az olması ve çalışmamızda İBH tanısı olmayan kontrol grubu olmaması nedeniyle dünyadaki benzer çalışmalarla yapılan kıyaslamalar yanıltıcı olabilir.

Uluslararası İnflamatuvar Barsak Hastalığı Çalışma Grubu tarafından İBH'de kullanılan tedavilerin devam edilmesi sadece yüksek doz kortikosteroid kullanımında dikkatli olunması önerilmektedir [129]. Bezzio ve ark'nın yaptığı çalışmada aktif İBH kliniği, ileri yaş ve komorbiditelerin kötü Covid-19 sonuçlarıyla ilişkili olduğu, kortikosteroidler dahil olmak üzere İBH tedavisinde kullanılan ilaçların ciddi Covid-19 kliniği ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Kortikosteroid kullanımının aktif hastalık tablosu olan ileri yaş grubundaki İBH hastalarında Covid-19 enfeksiyonu açısından negatif etkileri olduğu gözlenmiştir [130]. Çalışmamızda ise Covid-19 enfeksiyonu geçirme durumuna göre gruplanan İBH hastalarında yaş, cinsiyet aktif hastalık durumu, komorbidite ve medikal tedavi özellikler karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi.

Araştırmamızda COVID-19 enfeksiyon öyküsü olan toplam 32 Ülseratif Kolit ve Crohn hastasının aldıkları medikal tedaviler gruplanarak incelendi. Hastalarının %28,2'si

5-ASA, %28,2'si 5-ASA ve tiyopurin, %25'i 5-ASA ve Anti-TNF tedavisi almakta iken sadece %9,3'ü Anti-TNF ve tiyopurin kombinasyon tedavisi aldığı saptanmıştır. Brenner ve ark'nın yaptığı çalışmada ileri yaş, komorbidite, sistemik steroid kullanımı ve mesalazine kullanımı ciddi Covid-19 enfeksiyonu açısından anlamlı olarak riskli olduğu tespit edilmiştir. TNF antagonisti kullanımında anlamlı risk artışı gözlenmemiştir [131]. Ungaro ve ark'ın yaptığı çok merkezli çalışmada; tiyopurin monoterapisi ve kombinasyon terapisinin anti-TNF monoterapsine göre kıyaslandığında anlamlı oranda ciddi Covid-19 enfeksiyonu açısından riskli olduğu tespit edilmiştir [132].Sonuçlarımızı bu çalışmalar ile kıyaslamadan önce çalışmalar arasında metodolojik farklılıklar olduğunu göz önüne almak gerekir. Bu çalışmalarda İBH hastaların sosyodemografik ve medikal tedavi durumlarının ciddi Covid-19 enfeksiyonu geçirme üzerine etkisi incelenirken bizim çalışmamızda klinik durumu farketmeksizin Covid-19 enfeksiyonu geçiren hastaların aldığı medikal tedavi ele alınmıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Öncelikle çalışmaya katılan hasta sayısının azlığı ve COVID-19'un klinik prezentasyonun çeşitliliği İBH popülasyonunda COVID-19 insidansı ve risk faktörleri konusunda nihai sonuca varılmasını zorlaştırmaktadır. Aynı zamanda çalışmamızda sınırlı sayıda COVID-19 pozitif hasta olması ciddi COVID-19 hastalığı ile ilgili sosyodemografik, hastalık veya medikasyon ilişkili risk faktörlerinin değerlendirilmesine izin vermemektedir. İBH özellikleri ile COVID-19 arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için büyük, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmada COVID-19 dönemi öncesi ve COVID-19 dönemi olmak üzere her iki dönemde hastanemize başvuran 179 ve COVID-19 döneminde yeni tanı alan 17 İBH tanılı olmak üzere toplamda 196 hastanın demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi bilgileri dosya kayıtlarından incelendi.
- Hem COVID-19 öncesi zaman hem de COVID-19 pandemi zamanında hastaneye başvuranların %73,2'i (n=131) Ülseratif Kolit hastası iken %26,8'i (n=48) Crohn hastası idi. Her iki dönemde başvuran tüm hastaların %57,0'ı (n=102) erkek, %43,0'ı (n=77) kadın idi. Bu hastaların yaş ortalaması  $43,88 \pm 13,88$  olarak tespit edildi. COVID-19 döneminde yeni tanı alan hastaların %42,2'si kadın, %58,8'si erkek idi. Hastaların yaş ortalaması  $36,71 \pm 14,70$  idi. Ülseratif Kolit hastalarında sigara içme oranı Crohn hastalarına göre daha düşük anlamlı olarak izlendi ( $p < 0,05$ ).
- COVID-19 Öncesi ve COVID-19 döneminde başvuran Ülseratif Kolit tanılı hastaların %38,9'unda distal kolit, %27,5'inde pankolit tutulumu mevcuttu. Crohn tanılı hastaların %47,9'unda ileum, %45,8'inde ileokolon tutulumu vardı. COVID-19 Döneminde yeni tanı alan Ülseratif Kolit tanılı hastaların %57,1'unda proktit tutulumu, Crohn tanılı hastaların %60,0'ında ileum, %40,0'ında ileokolon tutulumu görüldü.
- Her iki dönemde de başvuran Ülseratif Kolit tanılı hastaların COVID-19 öncesi dönemde %32,1'inin, COVID-19 döneminde %44,3'ünün hastalık aktivasyonu nedeniyle hastaneye başvurduğu belirlendi. Crohn tanılı hastaların COVID-19 öncesi dönemde %34,5'inin COVID-19 döneminde %41,7'sinin hastalık aktivasyonu nedeniyle hastaneye başvurduğu tespit edildi. Pandemi döneminde hastalık aktivasyonu ile başvuran hasta sayısının artışı dikkat çekmektedir. Başvuru semptomları incelendiğinde; Ülseratif Kolit hastalarının her iki dönemde de en sık başvuru semptomu mukuslu ishal iken Crohn hastalarının her iki dönemdeki en sık başvuru nedeni karın ağrısı idi. Yeni tanı alan ÜK hastalarında en sık görülen semptom kanlı ishal iken Chron hastalarında karın ağrısı idi.
- Hastalarının COVID-19 öncesi ve COVID-19 dönemindeki hastalık şiddeti incelendiğinde Ülseratif Kolit tanılı hastalarda COVID-19 döneminde hafif hastalık

şiddeti başvuru oranlarının COVID-19 öncesi döneme göre azaldığı, orta ve şiddetli hastalık seviyesi ile başvuru oranlarının COVID-19 döneminde artış gösterdiği belirlendi. Crohn tanılı hastalarda hafif hastalık şiddeti başvuru oranları değişmezken, şiddetli hastalık seviyesi ile başvuru oranlarında COVID-19 öncesi döneme göre COVID-19 döneminde artış izlendi.

- Çalışmamızdaki İBH hastalarından Covid-19 öncesi dönemde 31 (% 17,3) hastada, Covid-19 döneminde 26 (% 14,5) hastada barsak ilişkili komplikasyon görüldü. En sık saptanan komplikasyon fistül, sonra sırasıyla striktür ve ileus idi.
- Ekstraintestinal tutulum açısından incelendiğinde her iki hastalık grubunda ve her iki dönemde en sık görülen barsak dışı komplikasyon eklem tutulumu idi. Diğer sık görülen ÜK hastalarında sırasıyla cilt lezyonu, PSK ve oral aftöz ülser iken Chron hastalarında oral aftöz ülser idi. Her iki hastalıkta da bağırsak dışı komplikasyonlar COVID-19 döneminde daha yüksek gözlenirken, bağırsak komplikasyonları daha düşük belirlendi.
- İBH tanılı hastaların laboratuvar bulguları COVID-19 öncesi ve COVID-19 dönemi arasında karşılaştırılarak incelendiğinde ESH ve CRP düzeyleri COVID-19 öncesi döneme göre COVID-19 döneminde istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek belirlendi (p=0,001, p=0,031).
- İBH tanılı hastaların hastaneye başvuru sayısı hastane başvuru sayısı COVID-19 döneminde COVID-19 öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. (p=0,001).
- Çalışmamızda COVID-19 Öncesi ve COVID-19 dönemindeki endoskopik girişim, cerrahi tedavi ve hospitalizasyon öyküleri incelendi. COVID-19 döneminde endoskopik girişim sayısının pandemi öncesine göre %40 oranında azaldığı tespit edildi. İBH ile takipli hastalarda COVID-19 döneminde, COVID-19 öncesi döneme göre hospitalizasyon ve cerrahi tedavi oranlarının anlamlı olarak azaldığı saptandı. (p=0,047, p=0,001)
- COVID-19 öncesi dönemde Ülseratif Kolitli hastaların %42,0'nın 5-ASA, %16,8'inin İnfliksimab, %17,8' inin steroid tedavisi aldığı belirlendi. COVID-19 döneminde Ülseratif Kolitli hastaların %45,0'nın 5-ASA, %19,1'inin İnfliksimab,

%15,0'inin steroid tedavisi aldığı belirlendi. COVID-19 öncesi dönemde Crohn hastaların %39,6'sının 5-ASA+Tiyopurin, %20,8'inin İnfliksimab, %20,8'inin Adalimumab tedavisini aldığı belirlendi. COVID-19 döneminde Crohn hastaların %33,3'ü 5-ASA+Tiyopurin, %25,0'ının Adalimumab tedavisi aldığı belirlendi. Çalışmamızda her iki hastalık için Covid-19 döneminde 5-ASA ve biyolojik ajan kullanım oranlarının arttığı, tiyopurin, steroid ve kombine tedavi kullanımının azaldığı gözlemlendi.

- Ülseratif Kolit ve Chron tanılı hastaların medikal tedavi dozları mg/kg olarak COVID-19 öncesi ve COVID-19 dönemi arasında karşılaştırılarak değerlendirildiğinde COVID-19 döneminde tiyopurin dozunun COVID-19 öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlendi ( $p=0,001$ ,  $p=0,001$ ). Diğer ilaç dozlarında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).
- Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu geçiren 32 İBH ile takipli hasta saptandı. Bu hastalardan 27'si ÜK, 5'i CH ile takipli idi.
- Araştırmamızda COVID-19 enfeksiyon öyküsü olan İBH hastalarının aldığı medikal tedaviler incelendiğinde hastaların %28,2'sinin 5-ASA, %28,2'sinin 5-ASA ve tiyopurin, %25'inin 5-ASA ve Anti-TNF tedavisi almakta iken sadece %9,3'ü Anti-TNF ve tiyopurin kombinasyon tedavisi aldığı saptandı.
- COVID-19 enfeksiyonu geçirme durumuna göre gruplanan İBH hastalarının yaş, cinsiyet, aktif hastalık durumu, komorbidite ve medikal tedavi özellikleri karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak bir fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).
- Sonuç olarak; çalışmamızda COVID-19 pandemi döneminde medikal tedavi yaklaşımının immunsupresif tiyopurin ve steroid kullanımının azalması biyolojik ajan kullanımının artması şeklinde değiştiği saptandı. Bununla birlikte aynı zamanda COVID-19 salgını hastane başvuru, endoskopik girişim ve cerrahi tedavi oranında azalma dahil olmak üzere İBH hastaları arasında sağlık hizmetlerine erişimde büyük bir değişikliğe neden olduğu tespit edildi. Bu değişikliklerin hastalar üzerindeki etkisini anlamak için geniş kapsamlı takip çalışmaları yapılması gereklidir ve önemlidir.

## 7.KAYNAKLAR

1. Cosnes, J., et al., *Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology, 2011. **140**(6): p. 1785-1794. e4.
2. MA, P., et al., *Lange Güncel Tıbbi Tanı ve Tedavi*. 2016., Ankara, Akademisyen Tıp Kitabevi.
3. Gionchetti, P., C. Calabrese, and F. Rizzello, *Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies*. The Journal of Rheumatology Supplement, 2015. **93**: p. 21-23.
4. Sands, B.E., *From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation*. Gastroenterology, 2004. **126**(6): p. 1518-1532.
5. Vermeire, S. and P. Rutgeerts, *Current status of genetics research in inflammatory bowel disease*. Genes & Immunity, 2005. **6**(8): p. 637-645.
6. Shivashankar, R., et al., *Incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota from 1970 through 2010*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2017. **15**(6): p. 857-863.
7. Silverberg, M.S., et al., *Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology*. Canadian journal of gastroenterology, 2005. **19**(Suppl A): p. 5A-36A.
8. Torres, J., et al., *Crohn's disease*. The Lancet, 2017. **389**(10080): p. 1741-1755.
9. Farmer, R.G., G. Whelan, and V.W. Fazio, *Long-term follow-up of patients with Crohn's disease: relationship between the clinical pattern and prognosis*. Gastroenterology, 1985. **88**(6): p. 1818-1825.
10. Schwartz, D.A., et al., *The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota*. Gastroenterology, 2002. **122**(4): p. 875-880.
11. Danese, S., et al., *Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease*. World journal of gastroenterology, 2005. **11**(46): p. 7227.
12. Inoue, N., et al., *Long-term safety and efficacy of adalimumab for intestinal Behçet's disease in the open label study following a phase 3 clinical trial*. Intestinal research, 2017. **15**(3): p. 395.
13. Chaparro, M., et al., *Long-Term Safety of In Utero Exposure to Anti-TNF $\alpha$  Drugs for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Results from the Multicenter European TEDDY Study*. American Journal of Gastroenterology, 2018. **113**(3): p. 396-403.
14. Laharie, D., et al., *Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab*. Gut, 2018. **67**(2): p. 237-243.
15. Jin, Y., et al., *Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19*. Viruses, 2020. **12**(4): p. 372.
16. Kirchgessner, J., et al., *Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology, 2018. **155**(2): p. 337-346. e10.
17. Ü., D., *İnflamatuvar barsak hastalıklarının epidemiyolojisi*. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları El Kitabı. 2006: İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Derneği Yayınları., 5-10.
18. Ahluwalia, B., et al., *Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2018. **53**(4): p. 379-389.
19. Goldman, L. and A.I. Schafer, *Golman's Cecil Medicine 24th Edition Türkçe, S.Ü.ç. editörü*, Editor. 2015, Güneş Tıp Kitabevi: Ankara. p. 913-921.
20. Tysk, C., et al., *Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking*. Gut, 1988. **29**(7): p. 990.
21. Lakatos, P.L., et al., *Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort*. Inflammatory bowel diseases, 2013. **19**(5): p. 1010-1017.
22. Cutolo, M., et al., *Estrogens and autoimmune diseases*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2006. **1089**(1): p. 538-547.
23. Ananthakrishnan, A.N., et al., *A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis*. Gastroenterology, 2013. **145**(5): p. 970-7.
24. Lavy, A., et al., *Measles is more prevalent in Crohn's disease patients. A multicentre Israeli study*. Digestive and Liver Disease, 2001. **33**(6): p. 472-476.
25. Hermon-Taylor, J., *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis is a cause of Crohn's disease*. Gut, 2001. **49**(6): p. 755-757.

26. Abegunde, A.T., et al., *Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review*. World journal of gastroenterology, 2016. **22**(27): p. 6296.
27. Podolsky, D.K., *Inflammatory bowel disease*. N Engl J Med, 2002. **347**(6): p. 417-29.
28. Travis, S., et al., *Predicting outcome in severe ulcerative colitis*. Gut, 1996. **38**(6): p. 905-910.
29. Satsangi, J., et al., *The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications*. Gut, 2006. **55**(6): p. 749-753.
30. Spekhorst, L.M., et al., *Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2014. **20**(41): p. 15374.
31. Langholz, E., et al., *Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987*. Scandinavian journal of gastroenterology, 1991. **26**(12): p. 1247-1256.
32. Menees, S.B., et al., *A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2015. **110**(3): p. 444-454.
33. Gomollón, F., et al., *3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: part 1: diagnosis and medical management*. Journal of Crohn's and Colitis, 2017. **11**(1): p. 3-25.
34. Gourtsoyiannis, N.C., et al., *Imaging of small intestinal Crohn's disease: comparison between MR enteroclysis and conventional enteroclysis*. European radiology, 2006. **16**(9): p. 1915-1925.
35. Ambrosini, R., et al., *Inflammatory chronic disease of the colon: how to image*. European journal of radiology, 2007. **61**(3): p. 442-448.
36. Carman, R.D. and S. Fineman, *The roentgenologic diagnosis of diseases of the colon*. Radiology, 1923. **1**(3): p. 129-129.
37. Baldwin, M., et al., *Classic signs in gastrointestinal radiology*. Applied Radiology, 2012. **41**(4): p. 35A.
38. Sailer, J., et al., *Diagnostic value of CT enteroclysis compared with conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease*. American Journal of Roentgenology, 2005. **185**(6): p. 1575-1581.
39. Hommes, D.W. and S.J. van Deventer, *Endoscopy in inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology, 2004. **126**(6): p. 1561-73.
40. Park, S.H., et al., *Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare*. Can J Gastroenterol Hepatol, 2014. **28**(3): p. 125-30.
41. TEZEL, A. and Ü. Hasan, *Inflamatuvar barsak hastalıklarında endoskopik izlem: Kime? Ne zaman? Nasıl?* Endoskopi Gastrointestinal, 2010. **18**(2): p. 52-55.
42. Reinisch, W., A.R. Reinink, and P.D. Higgins, *Factors associated with poor outcomes in adults with newly diagnosed ulcerative colitis*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2015. **13**(4): p. 635-642.
43. Jenkins, D., et al., *Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative*. Journal of clinical pathology, 1997. **50**(2): p. 93.
44. Lichtenstein, G.R., et al., *ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's disease in adults*. American Journal of Gastroenterology, 2018. **113**(4): p. 481-517.
45. Harbord, M., et al., *The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease*. Journal of Crohn's and Colitis, 2016. **10**(3): p. 239-254.
46. Charpentier, C., et al., *Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: a population-based cohort study*. Gut, 2014. **63**(3): p. 423-432.
47. Qin, G., et al., *Serum albumin and C-reactive protein/albumin ratio are useful biomarkers of Crohn's disease activity*. Medical Science Monitor, 2016. **22**: p. 4393-4400.
48. Best, W.R., et al., *Development of a Crohn's disease activity index: National Cooperative Crohn's Disease Study*. Gastroenterology, 1976. **70**(3): p. 439-444.
49. Sipponen, T., *Diagnostics and prognostics of inflammatory bowel disease with fecal neutrophil-derived biomarkers calprotectin and lactoferrin*. Digestive diseases, 2013. **31**(3-4): p. 336-344.
50. Vermeire, S., G. Van Assche, and P. Rutgeerts, *C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis, 2004. **10**(5): p. 661-5.
51. D'Inca, R., et al., *Calprotectin and lactoferrin in the assessment of intestinal inflammation and organic disease*. International journal of colorectal disease, 2007. **22**(4): p. 429-437.

52. Mylonaki, M., et al., *Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool*. European journal of gastroenterology & hepatology, 2004. **16**(8): p. 775-778.
53. Bossuyt, X., *Serologic markers in inflammatory bowel disease*. Clinical chemistry, 2006. **52**(2): p. 171-181.
54. Marshall, J.K., et al., *Prospective comparison of small bowel meal with pneumocolon versus ileo-colonoscopy for the diagnosis of ileal Crohn's disease*. American Journal of Gastroenterology, 2004. **99**(7): p. 1321-1329.
55. Hall, B., et al., *Capsule endoscopy: high negative predictive value in the long term despite a low diagnostic yield in patients with suspected Crohn's disease*. United European gastroenterology journal, 2013. **1**(6): p. 461-466.
56. Tontini, G.E., et al., *Advanced endoscopic imaging techniques in Crohn's disease*. Journal of Crohn's and Colitis, 2014. **8**(4): p. 261-269.
57. Solem, C.A., et al., *Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial*. Gastrointestinal endoscopy, 2008. **68**(2): p. 255-266.
58. Ho, I.K., et al., *Radiation exposure in gastroenterology: improving patient and staff protection*. American Journal of Gastroenterology, 2014. **109**(8): p. 1180-1194.
59. Church, P., et al., *Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography signs for the detection of inflammation and intestinal damage in Crohn's disease*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2015. **41**(2): p. 153-166.
60. Rameshshanker, R. and N. Arebi, *Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why*. World journal of gastrointestinal endoscopy, 2012. **4**(6): p. 201.
61. Geboes, K., et al., *Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease?* The American journal of gastroenterology, 1998. **93**(2): p. 201-206.
62. Tanaka, M., et al., *Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity*. Scand J Gastroenterol, 2000. **35**(3): p. 281-6.
63. Gasche, C., *Complications of inflammatory bowel disease*. Hepato-gastroenterology, 2000. **47**(31): p. 49-56.
64. JM., B., in *Surgical treatment of ulcerative colitis*. In: *Inflammatory Bowel Disease*, S.W.e. Mac Dermott RP, Editor. 1992, Elsevier: New York. p. p599.
65. Cheung, O. and M.D. Regueiro, *Inflammatory bowel disease emergencies*. Gastroenterology Clinics, 2003. **32**(4): p. 1269-1288.
66. Marshak, R.H., L.J. Lester, and A. Friedman, *Megacolon, a complication of ulcerative colitis*. Gastroenterology, 1950. **16**(4): p. 768-772.
67. Autenrieth, D.M. and D.C. Baumgart, *Toxic megacolon*. Inflammatory bowel diseases, 2012. **18**(3): p. 584-591.
68. De Dombal, F., et al., *Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudopolyposis, and carcinoma of colon and rectum*. British medical journal, 1966. **1**(5501): p. 1442.
69. Chang, C.W., et al., *Intestinal stricture in Crohn's disease*. Intest Res, 2015. **13**(1): p. 19-26.
70. Present, D., *the efficacy of infliximab in Crohn's disease—healing of fistulae*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 1999. **13**: p. 23-28.
71. Colombel, J.-F., et al., *Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease*. Gut, 2009. **58**(7): p. 940-948.
72. Regueiro, M. and H. Mardini, *Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement*. Inflammatory bowel diseases, 2003. **9**(2): p. 98-103.
73. Lutgens, M.W., et al., *Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies*. Inflammatory bowel diseases, 2013. **19**(4): p. 789-799.
74. Monsén, U., et al., *Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study*. Am J Gastroenterol, 1990. **85**(6): p. 711-6.
75. Wordsworth, P., *Arthritis and inflammatory bowel disease*. Current rheumatology reports, 2000. **2**(2).
76. Petrelli, E., M. McKinley, and F. Troncale, *Ocular manifestations of inflammatory bowel disease*. Annals of ophthalmology, 1982. **14**(4): p. 356-360.

77. Farhi, D., et al., *Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients*. *Medicine*, 2008. **87**(5): p. 281-293.
78. Karmiris, K., et al., *Prevalence and characteristics of extra-intestinal manifestations in a large cohort of Greek patients with inflammatory bowel disease*. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2016. **10**(4): p. 429-436.
79. Irving, P.M., K.J. Pasi, and D.S. Rampton, *Thrombosis and inflammatory bowel disease*. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 2005. **3**(7): p. 617-628.
80. Solem, C.A., et al., *Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease*. 2004, LWW.
81. Camus, P., et al., *The lung in inflammatory bowel disease*. *Medicine (Baltimore)*, 1993. **72**(3): p. 151-83.
82. Bossa, F., et al., *Continuous infusion versus bolus administration of steroids in severe attacks of ulcerative colitis: a randomized, double-blind trial*. *Am J Gastroenterol*, 2007. **102**(3): p. 601-8.
83. Hoes, J.N., et al., *EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases*. *Ann Rheum Dis*, 2007. **66**(12): p. 1560-7.
84. in *Current Medical Diagnosis and Treatment*, S.J.M. Maxine A.Papadakis Editor. 2020, McGraw-Hill Education. p. 665-669.
85. Iborra, M., D. Alvarez-Sotomayor, and P. Nos, *Long-term safety and efficacy of budesonide in the treatment of ulcerative colitis*. *Clin Exp Gastroenterol*, 2014. **7**: p. 39-46.
86. Abdalla, M.I. and H. Herfarth, *Budesonide for the treatment of ulcerative colitis*. *Expert Opin Pharmacother*, 2016. **17**(11): p. 1549-59.
87. Timmer, A., J.W. McDonald, and J.K. Macdonald, *Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(1): p. Cd000478.
88. Nielsen, O.H., B. Vainer, and J. Rask-Madsen, *Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001. **15**(11): p. 1699-708.
89. Chaparro, M., et al., *Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients*. *Inflamm Bowel Dis*, 2013. **19**(7): p. 1404-10.
90. Colombel, J.F., et al., *Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial*. *Gastroenterology*, 2007. **132**(1): p. 52-65.
91. Yamazaki, H., et al., *Certolizumab pegol for induction of remission in Crohn's disease*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. **8**(8): p. Cd012893.
92. Ford, A.C., et al., *Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis*. *Am J Gastroenterol*, 2011. **106**(4): p. 644-59, quiz 660.
93. Kappos, L., et al., *Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring*. *Lancet Neurol*, 2007. **6**(5): p. 431-41.
94. Sandborn, W.J., et al., *Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease*. *N Engl J Med*, 2013. **369**(8): p. 711-21.
95. !!! INVALID CITATION !!! {}.
96. Singh, S. and G.C. Nguyen, *Management of Crohn's disease after surgical resection*. *Gastroenterology Clinics*, 2017. **46**(3): p. 563-575.
97. *The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2*. *Nat Microbiol*, 2020. **5**(4): p. 536-544.
98. Cascella, M., et al., *Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19)*. *Statpearls [internet]*, 2021.
99. Guo, Y.-R., et al., *The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status*. *Military Medical Research*, 2020. **7**(1): p. 1-10.
100. Van Doremalen, N., et al., *Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1*. *New England journal of medicine*, 2020. **382**(16): p. 1564-1567.
101. Adhikari, S.P., et al., *Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review*. *Infectious diseases of poverty*, 2020. **9**(1): p. 1-12.
102. Zhang, Y.F., et al., *Impact of COVID-19 outbreak on the care of patients with inflammatory bowel disease: A comparison before and after the outbreak in South China*. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2021. **36**(3): p. 700-709.
103. Rothan, H.A. and S.N. Byrareddy, *The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak*. *Journal of autoimmunity*, 2020. **109**: p. 102433.

104. Kennedy, N.A., et al., *British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic*. Gut, 2020. **69**(6): p. 984-990.
105. Tozun, N., et al., *Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey*. Journal of clinical gastroenterology, 2009. **43**(1): p. 51-57.
106. Kennedy, N.A., et al., *Organisational changes and challenges for inflammatory bowel disease services in the UK during the COVID-19 pandemic*. Frontline gastroenterology, 2020. **11**(5): p. 343-350.
107. Shah, S.C., et al., *Sex-based differences in incidence of inflammatory bowel diseases—pooled analysis of population-based studies from Western countries*. Gastroenterology, 2018. **155**(4): p. 1079-1089. e3.
108. Shah, S.C., et al., *Sex-based differences in the incidence of inflammatory bowel diseases-pooled analysis of population-based studies from the Asia-Pacific region*. Aliment Pharmacol Ther, 2019. **49**(7): p. 904-911.
109. Ozin, Y., et al., *Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkey*. J Gastrointest Liver Dis, 2009. **18**(2): p. 157-62.
110. Wang, Y. and Q. Ouyang, *Ulcerative colitis in China: retrospective analysis of 3100 hospitalized patients*. J Gastroenterol Hepatol, 2007. **22**(9): p. 1450-5.
111. Sandborn, W.J., et al., *AGA technical review on perianal Crohn's disease*. Gastroenterology, 2003. **125**(5): p. 1508-1530.
112. Smith, B.R., et al., *Disease location, anti-Saccharomyces cerevisiae antibody, and NOD2/CARD15 genotype influence the progression of disease behavior in Crohn's disease*. Inflamm Bowel Dis, 2004. **10**(5): p. 521-8.
113. Thia, K.T., et al., *Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort*. Gastroenterology, 2010. **139**(4): p. 1147-1155.
114. El Hajra, I., et al., *Consequences and management of COVID-19 on the care activity of an Inflammatory Bowel Disease Unit*. Rev Esp Enferm Dig, 2021. **113**(2): p. 98-102.
115. Skrzydło-Radomska, B., P. Radwan, and K. Radwan-Kwiątek, *Retrospective analysis of hospital admissions of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease from semi-rural and rural regions in the Department of Gastroenterology in Lublin between 2000-2006*. Annals of Agricultural and Environmental Medicine, 2008. **15**(2).
116. Henriksen, M., et al., *Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study)*. Inflammatory bowel diseases, 2006. **12**(7): p. 543-550.
117. Wolters, F.L., et al., *Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease*. Gut, 2006. **55**(8): p. 1124-30.
118. Tarrant, K.M., et al., *Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype—results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype*. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG, 2008. **103**(12): p. 3082-3093.
119. Jiang, X.L. and H.F. Cui, *An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China*. World J Gastroenterol, 2002. **8**(1): p. 158-61.
120. Sharma, E., et al., *The effects of COVID-19 on IBD prescribing and service provision in a UK tertiary centre*. GastroHep, 2020. **2**(6): p. 318-326.
121. Vadan, R., et al., *Inflammatory Bowel Disease Management in a Romanian Tertiary Gastroenterology Center: Challenges of the COVID-19 Pandemic*. Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases, 2020. **29**(4).
122. Prantera, C., et al., *Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most*. J Clin Gastroenterol, 1988. **10**(1): p. 41-5.
123. Wu, Z. and J.M. McGoogan, *Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. Jama, 2020. **323**(13): p. 1239-1242.
124. Onder, G., G. Rezza, and S. Brusaferro, *Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy*. Jama, 2020. **323**(18): p. 1775-1776.
125. An, P., et al., *Protection of 318 inflammatory bowel disease patients from the outbreak and rapid spread of COVID-19 infection in Wuhan, China*. 2020.
126. Norsa, L., et al., *Uneventful course in IBD patients during SARS-CoV-2 outbreak in northern Italy*. Gastroenterology, 2020. **159**(1): p. 371-372.

127. Taxonera, C., et al., *2019 novel coronavirus disease (COVID-19) in patients with inflammatory bowel diseases*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020. **52**(2): p. 276-283.
128. Maconi, G., et al., *Risk of COVID 19 in patients with inflammatory bowel diseases compared to a control population*. *Dig Liver Dis*, 2021. **53**(3): p. 263-270.
129. Dotan, I., et al., *Best practice guidance for adult infusion centres during the COVID-19 pandemic: report from the COVID-19 international organization for the study of IBD [IOIBD] task force*. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2020. **14**(Supplement\_3): p. S785-S790.
130. Bezzio, C., et al., *Outcomes of COVID-19 in 79 patients with IBD in Italy: an IG-IBD study*. *Gut*, 2020. **69**(7): p. 1213-1217.
131. Brenner, E.J., et al., *Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry*. *Gastroenterology*, 2020. **159**(2): p. 481-491.e3.
132. Ungaro, R.C., et al., *Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international registry*. *Gut*, 2021. **70**(4): p. 725-732.



