



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARDA COVID-19'UN HASTALIK SEYRİNE
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ceren SUNTUR

Antalya, 2023



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARDA COVID-19'UN HASTALIK SEYRİNE
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ceren SUNTUR

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Dinç DİNÇER

'Kaynak Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir'

Antalya, 2023

TEŐEKKÖR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda; uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ramazan SARI olmak üzere tüm değerli öğretim üyeleri hocalarıma,

Tezimin hazırlanmasında katkı ve desteğini esirgemeyen, tez çalışmamın planlanma, yapım ve yazım aşamasında benimle bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Dinç DİNÇER'e,

Tüm hayatım boyunca bana güvenen, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, bu zorlu süreçte her zaman olduğu gibi yanımda olan başta annem, babam ve kardeşime ve bu süreçte bana en büyük motivasyon kaynaklarından olan canım yeğenim Uras'a

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Şekiller Dizini	viii
Tablolar Dizini	ix
Grafikler Dizini	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalığı	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etiyopatogenez	3
2.1.3.1. Genetik Faktörler	3
2.1.3.2. İmmünolojik Faktörler	4
2.1.3.3. Enfeksiyöz Ajanlar	4
2.1.3.4. Çevresel Faktörler	5
2.2. Ülseratif Kolit	6
2.2.1. Tanım	6
2.2.2. Klinik Bulgular	6
2.2.3. Laboratuvar Bulguları	8
2.2.4. Radyolojik ve Histopatolojik Bulgular	9

2.3. Chron Hastalığı	12
2.3.1. Tanım	12
2.3.2. Klinik Bulgular	13
2.3.3. Laboratuvar Bulguları	16
2.3.4. Radyolojik ve Histopatolojik Bulgular	17
2.4. Komplikasyonlar	19
2.5. Ekstraintestinal Bulgular	20
2.6. Tedavi	22
2.7. Cerrahi Tedavi	25
2.8 COVID-19	26
2.9. IBH ve COVID-19	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Veri Analizi	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ	58
7. ÖZET	59
8. ABSTRACT	60
8. KAYNAKLAR	62
9. EKLER	84

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	84
--	-----------



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

6-MP	6-Merkaptopürin
ACE2	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2
ADBG	Ayakta Direkt Batın Grafisi
AİGA	Anti-intestinal Goblet Hücreleri
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AS	Ankilozan Spondilit
ASA	Aminosalisilik Asit
ASCA	Anti-saccaromyces Cerevisiae
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CCI	Charlson Komorbidite İndeksi
CDAI	Crohn Hastalık Aktivite İndeksi
CH	Crohn Hastalığı
CoV	Koronavirüs
COVID-19	Koronavirüs Hastalığı-19
CRP	C-Reaktif Protein
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EIB	Ekstraintestinal Bulgu
GIS	Gastrointestinal Sistem
HBI	Harvey-Bradshaw İndeksi

IBH	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
IG	İmmünglobulin
IG-IBD	İtalyan İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Çalışma Grubu
IL	İnterlökin
IOIBD	Uluslararası İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Çalışma Örgütü
İM	İntramuskuler
MAP	Mitojen Aktif Protein
MERS	Orta Doğu Solunum Sendromu
MR	Manyetik Rezonans
MRC	Manyetik Rezonans Kolonografi
p-ANCA	Perinükleer Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
SARS-CoV-2	Akut Solunum Sendromu Koronavirüs-2
SC	Subkutan
SECURE-IBD	Araştırma Kapsamında Dışlanan Koronavirüs'ün Gözetim Epidemiyolojisi
TGF-β	Dönüştürücü Büyüme Faktörü-Beta
TNF	Tümör Nekroz Faktör
Treg	Düzenleyici T Lenfosit
TSLP	Timik Stromal Lenfopoietin
USG	Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Koronavirüs şematik yapısı	26



TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Ülseratif kolit’de Truelove-Witts hastalık aktivitesi sınıflandırması	7
2.2. Ülseratif kolit tutulumuna göre Montreal klinik sınıflaması	8
2.3. Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi	11
2.4. Mayo klinik ve endoskopik aktivite indeksi	12
2.5. Crohn hastalık aktivite indeksi (CDAI)	15
2.6. Harvey-Bradshaw klinik aktivite indeksi	15
2.7. Crohn Hastalığında Montreal sınıflandırması	18
4.1. Sosyodemografik özellikler	32
4.2. Hasta özellikleri	32
4.3. Kronik hastalıklar	33
4.4. IBH hastalık aktiflik durumu ve hastalık tutulumu	34
4.5. COVID-19 enfeksiyonu sırasında IBH için aldıkları tedavi ve ilaçlar	35
4.6. COVID-19 aşısı durumu	36
4.7. COVID-19 nedeniyle başvuru anında semptomlar	36
4.8. COVID-19 tanısı ve sonrasındaki durumlar	37
4.9. İBH tipine göre sosyodemografik özellikler	38

4.10.	İBH tipine göre cinsiyet	39
4.11.	İBH tipine göre hasta özellikleri	39
4.12.	İBH tipine göre hastalıklar	40
4.13.	İBH tipine göre hastalık aktiflik durumu ve hastalık tutulumu	42
4.14.	İBH tipine göre tedavi ve ilaçlar	43
4.15.	İBH tipine göre COVID-19 aşısı	44
4.16.	İBH tipine göre COVID-19 nedeniyle başvuru anında semptomlar	44
4.17.	İBH tipine göre COVID-19 tanısı ve sonrasındaki durumlar	46

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik

Sayfa

4.1. Ülseratif kolit ve Crohn hastaları dağılımı

38



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aralık 2019 da Çin'in Wuhan kentinde bir dizi pnömoni vakasının nedeni olarak akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) olarak adlandırılan yeni bir beta-koronavirüs tespit edildi. Virüsün insandan insana bulaştığı ve son derece bulaşıcı olduğu kanıtlandı. Kısa sürede hızla yayılıp küresel salgın haline geldi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu bu hastalık "koronavirüs hastalığı-19" (COVID-19) olarak tanımlanmıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu asemptomatik olabildiği gibi esas olarak solunum ve gastrointestinal semptomları gösterebildiği ve ciddi vakalarda ölümcül olabildiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Bu nedenle ileri yaş, kronik hastalığı olan, immünsüpresif ajan kullanan hastalar COVID-19 hastalığı için daha yüksek riske sahiptirler.

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) gastrointestinal sistemin (GIS) kronik, relapslarla seyreden, nedeni tam bilinmeyen inflamasyonu ile karakterizedir. Temel olarak ülseratif kolit (ÜK) ve crohn hastalığından (CH) oluşur. İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) olan hastalarda, SARS-CoV-2 spike proteinin konak hücreye bağlanmasına ve hücreyi enfekte etmesine neden olan anjiotensin dönüştürücü enzim 2'nin dokudaki konsantrasyonunun daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İBH tanılı hastalarda aktif hastalık durumunun ve immünmodülatör/immünsüpresif ilaçların kullanımının da enfeksiyon riskini arttırdığı bilinmektedir. Bununla birlikte İBH tanılı hastalarda COVID-19 özellikleri ve sonuçları belirsizliğini korumaktadır.

Çalışmamızda kurumumuza başvuran İBH hastalarında COVID-19 un klinik aktivite durumu, tedavisi ve hastalık prognozuna etkisi olup olmadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnflamatuvar Barsak Hastalığı

2.1.1. Tanım

İnflamatuvar barsak hastalığı (IBH), gastrointestinal inflamasyon ile karakterize, nedeni tam bilinmeyen, kronik, relapslarla seyreden bir hastalık grubudur. İnflamatuvar barsak hastalıkları temelde Ülseratif kolit (ÜK) ve crohn hastalığından (CH) oluşur (1, 2). Ülseratif kolit kolonu rektumdan başlayıp proksimale doğru sağlam kısım bırakmadan kolonun bir kısmını ya da tamamını tutabilir. Crohn hastalığı ise ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmını arada sağlam bölgeler bırakarak transmural olarak tutan inflamasyon ile karakterizedir. IBH gastrointestinal sistem dışında birçok organ ve organ sistemini de etkileyebilmektedir (3, 4).

2.1.2. Epidemiyoloji

Son yıllarda inflamatuvar barsak hastalığı artan prevalanstan ve bunun sağlık sistemi üzerine getirdiği yükten dolayı dünya çapında halk sorunu haline gelmiştir (5). IBH, en çok Kanada, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa gibi gelişmiş ülkelerde sık görülmektedir (6, 7). Batı ülkelerde ÜK için insidans ve prevalans sırasıyla 8-14/100.000 ve 120-200/100.000 kişi-yıl, CH için sırasıyla 15/100.000 ve 50-200/100.100 kişi-yıldır (3). Ancak daha önce yaygın olmadığı düşünülen Asya, Afrika ve Doğu Avrupa gibi gelişmekte olan bölgelerde sanayileştikçe CH ve ÜK insidansında ve prevalansında artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcut (8). Daha önce IBH'nin yaygın olmadığı etnik kökenler ve uluslarda hastalık insidansındaki artış, farklı popülasyonlarda hastalığın patogenezi ve çevresel faktörlerin etkisinin anlaşılmasında önemli etkiler oluşturmaktadır (9). Türkiye'de yapılan bir çalışmada UK ve CH için insidans sırasıyla 4.4/100.000 ve 2.2/100.000 olarak bildirilmiş (10).

İnflamatuvar barsak hastalıkları her yaşta görülebilmektedir ancak 20-30 ve 50-60 yaşları arasında pik ile karakterize bimodal dağılım gösteren çalışmalar mevcut (11-14). ÜK ve CH'da kadın erkek oranı genellikle eşit kabul edilmekle

birlikte CH'da hafif bir kadın baskınlığı, ÜK'de ise hafif bir erkek baskınlığı vardır (15, 16). Ülkemizde yapılan çalışmada her iki hastalık için de erkek baskınlığı gözlenmiş (10).

Teşhis klinik, endoskopik, histolojik ve radyolojik bulgular ile konulur (17).

2.1.3. Etiyopatogenez

Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte etyolojide genetik yatkınlık, çevresel faktörlerin, immün regülasyon bozukluğu ve barsaktaki mikrobiyal disbiyozun etkili olduğu düşünülmektedir (1, 2).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilgili yapılan aile çalışmalarında genetik yatkınlığın %20'ye kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda CH olan hastanın birinci derece akrabasında CH olma riski %2,2-16,2, IBH olma riski %5,2-22,5 oranında, ÜK olan hastanın birinci derece akrabasında ise ÜK olma riski %5,7-15,5, IBH olma riski ise %6,6-15,8 olduğu gösterilmiş (18). IBH riski monozigot ikizlerde dizigotik ikizlere artmış olduğu gösterilmiş (19).

IBH için yapılan gen çalışmalarında ilk olarak NOD2/CARD15 gen mutasyonunun CH ile ilgili olduğu gösterilmiş. Günümüzde ise IBH ile ilgili 230'un üzerinde genetik lokus tanımlanmıştır. Bu genlerin büyük kısmı barsaktaki doğal ve kazanılmış immün sistemin parçasıdır (20-22). Doğal bağışıklık ve otofaji ile ilişkili ATG16L1, IRGM, LRRK gibi genler, endoplazmik retikulum stresi ile ilişkili olan XBP1, ORMDL3, OCTN gibi genler, antijen tanımlama, antijen sunumu ve kazanılmış bağışıklık sistemi ile ilişkili IL23R, IL12B, TYK2, STAT3, JAK2, TNFSF15 genleri, inflamazom ile ilişkili MST1, CCR6, TNFAIP3, PTGER4, NF-kappaB genler IBH gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiş (23-26).

Yapılan çalışmalarda Turner Sendromu, glikojen depo hastalığı tip 1b, Hermansky-Pudlak Sendromu, Wiskott-Aldrich Sendromu gibi bazı genetik sendromların IBH ile ilişkili olabildiği gösterilmiş (27-29).

2.1.3.2. İmmünolojik Faktörler

İnflamatuvar barsak hastalığında mukozal bütünlüğün sağlanmasında intestinal konak savunma mekanizmalarının önemli yeri vardır. İntestinal immün sistem zararlı toksin, antijen ve enfeksiyöz ajanları tanıyıp nötralize eder. İnflamatuvar barsak hastalığında doğal ve edinilmiş immün sistem mekanizmaları rol oynamaktadır. Doğal immünitede nötrofil, plazma hücresi, mast hücresi, mononükleer hücre ve lenfositler etkin olup bu hücreler inflamasyonlu mukozada arttığı gösterilmiştir (30).

Genetik yatkın bir konakçıda çevresel ve özellikle enterik antijenler sürekli immün aracılı bir iltihaplanma oluşturur, bu da doku hasarı ile sonuçlanır. CH'nın Th-1 ve Th-17, UK'in ise Th-2 üzerinden yanıt oluşturduğu gösterilmiş. İnterlökin-12 (IL-12) veya IL-23/IL-6/dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF-b) sitokinlerinin varlığı ile ve düzenleyici T lenfosit (Treg) azalmış sayısı ve işlevi nedeniyle Th0 hücreleri proinflamatuvar Th-1 ve Th-17 ye dönüşümü artar, Th-1 ve Th-17 hücreleri tümör nekroz faktör (TNF), interferon-c, interlökin-17A (IL-17A), IL-17F ve IL-21 gibi sitokinler salgılar, bu da özellikle CH'da doku hasarı ve aşırı inflamatuvar yanıtı neden olur. ÜK'de ise Th-0 hücrelerinin Th-2 ye proliferasyonu ile IL-4, IL-33, IL-25, timik stromal lenfopoietin (TSLP) gibi sitokinler salgılanması sonucu aşırı immün yanıt ve doku hasarı oluşmaktadır (31, 32).

2.1.3.3. Enfeksiyöz Ajanlar

İnsan barsağında yaklaşık 10-100 trilyon mikroorganizma bulunmaktadır. Bu mikroorganizmaların büyük kısmını bakterilerden oluşmaktadır ve yaklaşık 500-1000 farklı türden oluşmaktadır (33). Yapılan çalışmalarda inflamatuvar barsak hastalığı ile ilgili spesifik bir mikroorganizma gösterilemese de intestinal mukozadaki total bakteri sayısında değişiklik ve azalmış bakteriyel çeşitlilik ile ilişkili olduğu gösterilmiş. IBH'da intestinal mukozada Mycobacterium avium paratuberculosis, Enterobakter, İnvaziv Escherichia coli, Clostridium difficile, Fusobacter, Pasteurella, Bifidobacter türlerinde artış olduğu gözlenmiştir (34). Faecalibacterium prausnitzii'nin ileal Crohn hastalığında azaldığı, bunun da postoperatif ileal CH'nın rekürrensi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışma mevcut

(35). Birçok çalışma enterik bakteriyel mikrobiyata üzerine olsa da enterik RNA virüsü murine norovirüsün IBH’da arttığı gösterilmiş (36).

2.1.3.4. Çevresel Faktörler

Sigaranın CH ve ÜK üzerinde farklı etkileri bulunmaktadır. Bu farklılıklar hastalığın yeri (özofagus, kolon, rektum), genetik değişimler (NOD2,.), tutulan barsak duvarının kapsamı (transmural ve mukozal) veya konağın luminal bakterilere yanıtından oluşmaktadır. Yapılan bir çalışmada sigara içen erkeklerde IBH gelişme riskinin daha fazla olduğunu göstermiş. Ayrıca sigara içmek NOD2 mutasyonundan bağımsız olarak ileal cerrahiye kadar geçen süre için de risk oluşturmakta ancak kolonik CH için risk yaratmamaktadır (37-39). CH sigara içenlerde daha fazla görülürken ÜK sigara içenlerde daha az görülmektedir. CH olan hastalar arasında kolon dışı tutulumu olanlarda sigara kullanımının daha yaygın olduğu gösterilmiş (40, 41).

Apendektominin CH riskini arttırdığına dair çalışmalar mevcut, ancak ÜK gelişme riski üzerinde bir artış saptanmamış, hatta koruyucu etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcut. ÜK tanısı olan hastalarda primer apendektomi daha az saptanmış, bu da apandisitinin ÜK hastalarında beklenenden az görüldüğünü düşündürmektedir (42, 43). Bir çalışmada tonsillektomi sonrası CH gelişme riskinin arttığı, ÜK riski üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiş (44).

Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar, oral kontraseptifler, hormon replasman tedavileri IBH riskini arttırdığı belirtilmiştir (45-47).

Karbonhidrattan zengin, yağlı, düşük lifli beslenme intestinal disbiyozu neden olarak IBH riskini arttırmaktadır, akdeniz tipi beslenmede risk azalmaktadır (48).

Bunların yanında coğrafya, stres, uykusuzluk, obezite, antibiyotik kullanımı da IBH gelişiminde risk oluşturmaktadır (15, 49). D Vitamini eksikliğinin de IBH gelişme riskinde artışa neden olduğu gösterilmiş (50).

2.2. Ülseratif Kolit

2.2.1. Tanım

Ülseratif kolit sıklıkla rektumu tutan, rektumdan başlayıp proksimal kolon segmentlerine doğru yayılım gösteren, etkilenen kolon mukozasında yaygın, kesintisiz tutulumun görüldüğü, relaps ve remisyonlarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. ÜK tüm kolonu tutabilir, nadiren terminal ileuma ilerleyebilir. Sadece mukoza tutulumu yapar, etkilenen kolon mukozasında sıklıkla erozyon ve/veya ülserasyon yapar (3, 51, 52).

2.2.2. Klinik Bulgular

Ülseratif kolitte hastalığın neden olduğu rektal inflamasyona bağlı olarak en sık kanlı ve/veya mukuslu ishal görülür. Kronik karın ağrısı ve rektal ödeme sekonder tenezm de görülebilmektedir.

Kolonun tutulum yeri ve inflamasyonun şiddetine göre hastalığın semptomları değişiklik gösterebilmektedir. ÜK'in en hafif formu olan proktit sadece rektumda sınırlı hastalık olup ÜK hastalarının %25-30 unda görülmektedir. Proktit hastalarında sıklıkla kanlı mukuslu dışkılama ve tenezm görülmektedir, sistemik semptom çok beklenmemekle birlikte cilt ve eklem semptomları görülebilmektedir (53, 54). Proktit hastalarında inflamasyonun proksimale ilerlemesiyle ÜK hastalarının %30-40'ında rektosigmoidit görülmektedir. Proktosigmoidit hastalarında sıklıkla tenesmus, rektal kanama, fekal inkontinans, karın ağrısı sık görülmektedir (55). %20 hastada kolonun tamamının tutulduğu pankolit görülür. Kolonun tamamının tutulan hastalarda ateş, halsizlik, kilo kaybı, sol alt kadranda ağrısı gibi sistemik semptomlar daha sık görülür. Pankolitte yine tenesmus ve kanlı dışkılama da sıklıkla görülen semptomlardır. Pankolitte ekstraintestinal semptomlar da daha sıktır. Bazı hastalarda kan kaybına ve hastalığa sekonder demir eksiliği anemisi ve kronik hastalık anemisi görülebilmektedir. Bazı hastalarda da rektal spazmın dışkı geçişini engellemesine bağlı olarak konstipasyon görülür (14, 54). Toksik megakolon ise mukoza altındaki inflamasyonun kolon sirküler kas tabakasına ilerlemesiyle kaslarda paralizisi görülmesinden kaynaklanmaktadır ve ÜK'te en ağır tabloyu oluşturmaktadır (56).

Hafif atağı olanlarda fizik muayene genellikle normaldir. Orta-şiddetli atağı olanlarda palpasyon ile batında hassasiyet, hipotansiyon, taşikardi, ateş ve solgunluk, rektal muayenede kanama görülebilmektedir. İshali uzun süre devam eden hastalarda kilo kaybı ve yetersiz beslenmeye sekonder olarak cilt altı yağ dokusunda azalma, kas kaybı ve periferik ödem belirtileri izlenebilmektedir (14). Karında şişkinlik, hassasiyet, oskültasyonda barsak seslerinin azalması ani gelişen kolit ya da toksik megakolona işaret eder.

Ülseratif kolitte hastalık aktivitesinin belirlenmesi prognoz ve tedavinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Hastalık aktivitesinin belirlenmesi açısından çok sayıda klinik ve endoskopik indeks bulunmaktadır. Klinik indeksler arasında Truelove-Witts (Tablo 2.1) yaygın kullanılmaktadır (57, 58).

Tablo 2.1. Ülseratif kolit’de Truelove-Witts hastalık aktivitesi sınıflandırması

	Hafif	Orta	Şiddetli
Defekasyon sıklığı günde	<4	≥4	≥6
Dışkıda kan	Az miktarda kan	Orta miktarda kan	Çok miktarda kan
Kalp hızı	<90 atım/dk	≤90 atım/dk	>90 atım/dk
Ateş	<37.5 C	≤37.8 C	>37.8 C
Hemoglobin	>11,5 g/dL	>10,5 g/dL	<10,5 g/dL
Sedimentasyon ya da CRP	<20 mm/h normal	≤30 mm/h ≤30 mg/L	>30 mm/h >30 mg/L

Ülseratif kolit hastalığında hastalığın anatomik yaygınlığının ve hastalık şiddetini değerlendirilmesi için Montreal Klinik Sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 2.2) (59).

Tablo 2.2. Ülseratif kolit tutulumuna göre Montreal klinik sınıflaması

Tutulum yeri	Anatomi
E1: ülseratif proktit	Rektumda sınırlı tutulum
E2: sol tip (distal) ülseratif kolit	Rektumdan başlayıp splenik fleksuraya olan tutulum
E3: yaygın kolit (ekstensif)	Tutulum splenik fleksuradan proksimale doğru ilerlemiştir
Hastalık ciddiyeti	
S0: Klinik remisyon	Aseptomatik
S1: Hafif	Günde ≤ 4 kanlı veya kan olmadan dışkılama, sistemik toksisite yok, inflamatuvar. Belirteçler normal
S2: Orta	Günde >4 kanlı dışkılama, şiddetli olmayan karın ağrısı, sistemik toksisitenin minimal belirtileri mevcut.
S3: Şiddetli	Günde >6 kanlı dışkılama, şiddetli karın ağrısı, ateş ($>37,5$ C), $>$ nabız 90/dk, hemoglobin $<10,5$ gr/dl, ESH >30 mm/saat

2.2.3. Laboratuvar Bulguları

Ülseratif kolit’de hastalığa özgü laboratuvar testi bulunmamakla birlikte hastalık aktivite belirlenmesinde önemlidir. Artmış sedim, C-reaktif protein (CRP), lökositoz, trombositoz görülebilmektedir. Şiddetli hastalıkta hipoalbuminemi, hipergamaglobulinemi tespit edilebilmektedir. Yetersiz beslenmeye ve kronik kan kaybına bağlı olarak demir eksikliği anemisi, kronik hastalık anemisi saptanabilmektedir. Fekal kalprotektin ve laktoferrin tayini hastalığın aktivasyonunu göstermede yardımcı olur. Gayta kültürü negatiftir, gayta mikroskopesinde bol eritrosit ve lökosit görülmesi inflamasyon lehine bulgulardır. Dışkıda Clostridium difficile, Camphylobacter, Shigella, Salmonella dışlanması ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (60-62).

Yapılan çalışmalarda perinükleer antinötrofil sitoplazmik antikor (p-ANCA) ve anti-intestinal goblet hücreleri (AİGA) ülseratif kolit hastalarında pozitif saptanabilmekte olduğu ve tanısal prognostik önemi üzerine değinilmektedir (63, 64). AİGA, ÜK hastalarında %15-28 oranında görülür ve ÜK için oldukça spesifiktir (65).

2.2.4. Radyolojik ve Histopatolojik Bulgular

Ülseratif kolit tanısı ve tedavi sonrası izleminde, ayrıca hastalığın yaygınlığını ve ciddiyetini değerlendirmek, komplikasyonları ekarte etmek için konvansiyonel radyolojik görüntülemelerle birlikte kolonoskopik incelenmeler kullanılmaktadır.

Kolit semptomları ile başvuran hastada öncelikle abdominal görüntüleme yapılmaz. Hastalık şiddeti hafif-orta olan hastalarda abdominal görüntülemelerde bulgu saptanmayabilir (66). Ancak çift kontrastlı baryum çalışmaları erken mukozal anormallikleri olan hastalarda bile kolonik değişiklikleri teşhis etmek için değerli bir tetkiktir. ÜK'de erken bulgu olarak rektosigmoid bölgede kolon mukozasının ödemi ve hiperemisinin neden olduğu ince granüler görünüm tespit edilmekte olup, kronik ÜK hastalarında barsakta tübüler daralma, hastrasyon kaybı ve belirgin kolon kısalması görülmektedir. Şiddetli ÜK'li hastaların %15-20'sinde çift kontrastlı baryum çalışmalarında açık ileoçekal valv ve genişlemiş, granüler terminal ileum ile karakterize backwash ileiti görülmektedir (66, 67). ÜK'li hastalarda fokal striktürler genellikle düz ve konik lümen daralması olarak görülür ve daha sıklıkla rektosigmoid yolu tutar, gerçek fibrozis olmaksızın muskularis mukozanın kasılması nedeniyle tedaviden sonra geri dönüşlü olabilmektedir (67).

Ayakta direkt batin grafi (ADBĞ), barsak tıkanıklığı, ileus hakkında bilgi verir ve özellikle toksik megakolonda tanı koydurucudur. Kolon çapı >6 cm olması ile tanı konulur (66).

Ultrasonografi (USG) genellikle barsak duvar anormalliklerini, fistül, abse gibi komplikasyonları göstermede faydalı olup barsak inflamasyonunu tespit etmede iyi bir duyarlılığa sahiptir (68). ÜK'de US'de kolonik duvarda kalınlaşma görülebilir. Doppler US'de iltihaplı barsak bölgesinde hipervaskülarizasyon tespit

edilebilmekle birlikte doppler US bulguları, klinik ve hastalık aktivite indeksleri arasında korelasyon olmaması nedeniyle tedavi takibinde kullanılmaz (66, 67).

Bilgisayarlı tomografi (BT), erken mukozal anormallikleri saptamada daha az duyarlıdır. İlerlemiş hastalığı olanlarda barsak duvarında kalınlaşma, kontrast madde enjeksiyonu sonrası kolon duvarında heterojen kontrastlanma ve mural tabakalaşma görülür. Tipik olarak “target” ya da “double halo” işareti ile karakterize, mukoza, lamina propria ve muskularis mukozayı içeren bir iç yumuşak doku halkası, muskularis propria ve serozayı içeren dış yumuşak doku halkası ve submukozayı içeren merkezi düşük yoğunluklu yağ tabakası görülür (69, 70). Kronik ÜK hastalarında BT’de lümen daralması, duvar kalınlaşması, hedef işareti ve presakral boşluğun genişlemesi gibi rektal anormallikler ile karakterizedir (67).

Son zamanlarda Manyetik rezonans kolonografi (MRC) görüntüleme IBH aktivitesinin ve tedavinin değerlendirilmesinde endoskopiye yararlı bir alternatif olarak kullanılmaktadır. MR görüntüleme ile inflamatuvar değişikliklerin varlığını, barsak duvar kalınlaşmasını, perivisseral lenf nodlarının varlığı, haustral kıvrımların kaybını değerlendirebilir (71). İntersfinkterik, transsfinkterik, suprasfinkterik ve ekstrasfinkterik fistüller, perineal abse gibi komplikasyonların gösterilmesi açısından önemlidir (72).

Histopatolojik olarak ÜK tipik olarak mukozal tabaka ile sınırlı bir hastalık olup aktif hastalık ve remisyon durumuna göre değişen yoğunlukta inflamatuvar birikim olur. Esas olarak lenfositler, plazma hücreleri ve granülositler inflamatuvar birikimden sorumludur ve hastalığın akut döneminde kript abselerini oluşturur. Goblet hücreleri, kript distorsiyonu ve ülserasyonlar da diğer tipik özelliklerdir (73).

Endoskopik biyopsi IBH tanısında ÜK tanısında altın standarttır. Endoskopi her ne kadar invaziv bir işlem olsa da histopatolojik tanı sağlayabilmesi, gerektiğinde işlem yapılabilmesi, hastalığın yaygınlığı ve aktivitesi hakkında bilgi vermesi, displastik değişikliklerin takibi ve olası kolorektal kanserin erken teşhisini sağlaması nedeniyle diğer tetkiklerden hala üstündür (74, 75). Endoskopide hafif-orta şiddetli ÜK hastalarında barsak mukozasında eritem, ödem, ödeme bağlı vasküler paternde silinme, mukozal frajilite, erozyonlar, mikroülserasyonlar görülürken, ağır şiddetli ÜK’de spontan kanamalı ülserasyonlar görülür (76).

Pankolitte ise inflamasyonun ileoçekal valvden distal ileuma ilerlemesi ile backwash ileiti denilen tutulum görülebilir (77). Günümüzde ÜK'in endoskopik bulgularının değerlendirilmesinde Rachmilewitz Endoskopik Aktivite İndeksi (Tablo 2.3) ve Mayo Klinik ve Endoskopik Aktivite İndeksi (Tablo 2.4) kullanılmaktadır (78, 79).

Tablo 2.3. Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi

Endoskopik bulgu	Puan
Granülasyon	
Yok	0
Var	2
Vasküler patern	
Normal	0
Azalmış	1
Yok	2
Mukozanın fragilitesi	
Yok	0
Dokunma ile kanama	2
Spontan kanama	4
Mukozal hasar (eksüda, erozyon, ülser...)	
Yok	0
Hafif	2
Şiddetli	4
Toplam>4 puan aktif hastalık göstergesidir.	

Tablo 2.4. Mayo klinik ve endoskopik aktivite indeksi

Mayo indeksi	0	1	2	3
Defekasyon sıklığı günde	Normal sayıda	Günde normalden 1-2 fazla	Günde normalden 3-4 fazla	Günde normalde 5'ten fazla
Rektal kanama	Yok	Çizgilenme şeklinde kanama	Dışkıyla belirgin kanama	Sadece kan
Endoskopik bulgular	Normal	Hafif frajilite	Orta frajilite	Spontan kanama
Hekimin global değerlendirmesi	Normal	Hafif aktiviteli hastalık	Orta aktiviteli hastalık	Ağır aktiviteli hastalık

Mayo skorlamasında puanlama 0-12 arasında değişmekte olup, 0-2 puan inaktif hastalık, 3-5 puan hafif aktiviteli hastalık, 6-10 puan orta aktiviteli hastalık, 11-12 puan şiddetli aktiviteli hastalık olarak değerlendirilmektedir.

Endoskopik bulgularda eritem, azalmış vasküler patern, hafif frajilite hafif aktiviteli hastalık göstergesidir. Belirgin eritem, vasküler paternin kaybı, erozyonlar orta aktiviteli hastalık, spontan kanama, ülserasyonlar ağır aktiviteli hastalık bulgularıdır (80, 81).

2.3. Crohn Hastalığı

2.3.1. Tanım

Crohn hastalığı etyolojisi net bilinmeyen, ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini etkileyebilen fokal, asimetrik, transmural tutulum ile seyreden granümatöz inflamasyon ile karakterize bir kronik inflamatuvar barsak hastalığıdır. Genel olarak CH'da "skip area (atlamalı lezyonlar)" görülmekle birlikte barsaktaki inflamasyon ve yayılması paterni kişiye özgüdür (82, 83).

2.3.2. Klinik Bulgular

Crohn hastalığı klinik olarak sıklıkla inflamatuvar, penetran ve stenozan olmak üzere üç şekilde karşımıza çıkmaktadır (84). İnflamatuvar tipte barsak segmentinin tüm katmanları (mukoza, submukoza, musküler, seroza) tutulmasına rağmen penetran veya obstrüksiyon bulgusu görülmeden ön planda karın ağrısı, ateş, ishal görülür. Penetran tipte intraabdominal kütle, abse ve fistül sık görülür (85). Abse mevcut olduğunda hastalarda ateş, titreme gibi sistemik semptomlar olabilir. Komşu dokuya penetrasyon sonucu iki gastrointestinal segment arasında fistüller oluşur. Fistüllerden kaynaklanan semptomlar fistülün konumuna bağlı olarak değişir. Enteroenterik fistül durumunda ishal, enteroveziküler ve enteroüretal fistül durumunda idrar yolu enfeksiyonları, enterovajinal fistül sonucunda dışkının vajinaya geçmesi, enterokutanöz fistül sonucu ise mide veya barsak içeriğinin deriden drenajı meydana gelir. Stenozan tipte hastalığın erken evresinde aktif inflamasyon nedeniyle oluşan ödem ve spazm tıkanmaya yol açar. Uzun süreli inflamasyon sonucu fibroze bağlı darlık görülebilir. Stenozan tipte postprandiyal ağrı, şişkinlik, kusma sık görülür. Fibrostenozaya bağlı oluşan darlıklar ilerleyerek tam obstrüksiyon oluşturabilir (84, 86).

Crohn hastalığında en sık karın ağrısı, ishal ve kilo kaybı görülmekle birlikte semptomlar hastalığın şiddeti, yaygınlık derecesi ve tutulum yerine göre farklılık gösterebilir. Karın ağrısı Crohn hastalarında ÜK'den daha sık görülür, bunun nedeni barsakta transmural tutulum yaparak seroza ve peritonda ağrı reseptörlerinin uyarılmasıdır (85). Kramp şeklinde karın ağrısı sık görülür, genellikle ağrının yeri ve şekli hastalık tutulumu ile uyumludur. CH'da en sık terminal ileum ve çekum tutulur. Bu nedenle karın ağrısı genellikle sağ alt kadranda lokalizedir (87). CH'da ikinci sıklıkta görülen ağrı şekli ise seroza inflamasyonuna bağlı olarak visseral tip karın ağrısıdır (86).

CH'da ishal diğer sık görülen semptom olup rektal tutulum olanlarda genellikle az hacimli, kanlı mukuslu ishal ve tenezm görülür. İnce barsak tutulumu olanlarda ise tenezm görülmeden bol hacimli sulu ishal görülür. Kanama, ÜK'den daha az görülür, genelde mikroskobik düzeyde saptanır. Masif kanlı ishal daha çok distal kolonik tutulumu olan hastalarda görülmektedir (88). CH'da ishal nedenleri olarak barsaktaki inflamasyona bağlı gelişen aşırı sıvı sekresyonu, bozulmuş sıvı

emilimi, inflame terminal ileum nedeniyle safra tuzu emiliminde bozukluk ve buna bağılı olarak steatore, enteroenterik fistüllerin sonucu olarak barsak emilim yüzeyinin bypass edilmesi sayılabilir (78).

CH'da malabsorbsiyon ve oral alım azlığına bağılı olarak kilo kaybı görülebilmektedir. Bulantı ve kusma intestinal striktürlerin kısmi veya tam obstrüksiyona neden olması ile olabilir. Ateş, hastalığın kendi inflamatuvar sürecine bağılı olarak ya da abse nedeni ile olabilir (86, 89).

CH'da ağız tutulumunda aftöz ülserler, dış etlerinde ağrı görülür. İzole üst gastrointestinal sistem tutulumu nadir görülür. Üst GIS tutulumu sıklıkla ince veya kalın barsak hastalığı ile birlikte (90, 91). Özofagus tutulumunda odinofaji, disfaji, mide tutulumuna bağılı gastroözofageal reflü, peptik ülser semptomları sık görülür. Göğüste yanma, epigastrik ağrı, bulantı, erken doyma, postprandiyal semptomlar eşlik eder. Duodenal tutulum safra tuzu malabsorbsiyonu, biliyer tıkanmaya, proteinden yetersiz beslenmeye, hipokalsemiye, vitamin-B12 gibi vitamin eksikliklerine, osteoporoza neden olabilir (87, 92). İleum ve ileoçekal tutulumda genellikle barsakta tıkanma sonrası semptomlar görülür, sağ alt kadranda ağrısı, ishal, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı görülür. Akut apandisit taklit edebilir.

Crohn kolitinin ishal, rektal kanama, tenezm semptomları ile ÜK ile benzerlik gösterir. CH'da abse, skin tag, fistül gibi perianal komplikasyonlar ÜK'den daha siktir (93, 94).

Bazı hastalarda gastrointestinal semptomlardan önce ekstraintestinal semptomlar belirginleşebilir. Kas-iskelet sistemi bulguları en sık ekstraintestinal bulgulardır. Cilt, göz, karaciğer, vasküler, kemik, böbrek tutulumları diğer barsak dışı bulgular arasında yer almaktadır. Kolonik tutulumlu CH'da ekstraintestinal bulgular daha sık görülmektedir (79).

CH'da hastalığın ciddiyetini, tedavi etkinliğini ve tedavi sonrası yanıtların değerlendirilebilmesi için aktivite indeksleri oluşturulmuştur. Bunlardan en sık kullanılanı 1976 yılında tanımlanan Crohn Hastalık Aktivite İndeksi (CDAI) (Tablo 2.5) olup 1980 yılında tanımlanan Harvey-Bradshaw İndeksi de (HBI) (Tablo 2.6) diğer sık kullanılan indekstir. CDAI'nın her 100 puanı HBI'nın 3 puanına denk gelmektedir (95, 96).

Tablo 2.5. Crohn hastalık aktivite indeksi (CDAI)

Klinik veya Laboratuvar Değişkenleri	Faktör Ağırlık Katsayısı
7 gün boyunca her bir gün sulu veya yumuşak dışkılama sayısı	X2
7 gün boyunca her bir gün karın ağrısı şiddeti (0-3 arasında değerlendirilecek)	X5
7 gün boyunca her bir gün genel iyilik hali (0=iyi, 4=çok kötü)	X7
Komplikasyon varlığı (komplikasyon sayısına göre) (artrit, artralji, iritis, üveit, eritema nodosum, pyoderma gangrenosum, aftöz stomatit, anal fissür/fistül/abse, >37,5 C ateş)	X20
İshal nedeni ile lopermid veya opiat alımı (0=yok, 1=var)	X30
Abdominal kütle varlığı (0=yok, 2=şüpheli, 5=kesin)	X10
Hematokrit (Erkek için <%47, kadın için <%42)	X6
Hasta kilosundaki standart sapma	X1
Skor: <150 puan remisyon >450 puan ciddi-fulminan hastalık lehine değerlendirilir.	

Tablo 2.6. Harvey-Bradshaw klinik aktivite indeksi

1.Genel iyilik hali (0= Çok iyi 1= Hafif rahatsız 2= Kötü 3= Çok kötü)
2.Karın ağrısı (0=Yok 1=Hafif 2=Orta 3=Ciddi)
3.Günlük dışkılama sayısı (Her bir dışkılama =1 puan)

Tablo 2.6 (Devam). Harvey-Bradshaw klinik aktivite indeksi

4.Abdominal kitle (0= Yok 1=Şüpheli 2=Belirgin 3=Belirgin ve ağrılı)
5.Komplikasyonların her biri için 1 puan (artralji, üveit, eritema nodosum, aftöz ülserler, piyoderma gangrenozum, anal fissür yeni fistül, abse)

HBI’de skor: remisyon <5 puan, hafif hastalık 5-7 puan, orta şiddette hastalık 8-16 puan, şiddetli hastalık>16 puan olarak değerlendirilmektedir.

2.3.3. Laboratuvar Bulguları

CH’da laboratuvar bulguları tanı koydurmak amaçlı değil, hastalık şiddeti, komplikasyonları, tedavi yanıtı değerlendirilmesinde yardımcıdır. Anemi, hipoalbuminemi saptanabilir. CH şüphesi olan hastalarda tam kan sayımı, elektrolitler, sedimentasyon, CRP, albümin, vitaminler, karaciğer testleri, böbrek fonksiyonları görülmelidir. Serum CRP düzeyinin CH aktivasyonu ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiş (97, 98). Hastalarda lökositoz, artmış sedimentasyon görülür. Anemi demir eksikliği, vitamin B12, folik asit eksikliğine bağlı görülebilir (99). Hipoalbuminemi ve vitamin eksiklikleri yaygın ince barsak hastalığında görülür. Şiddetli hastalıkta hipoalbuminemi, hipergamaglobulinemi, elektrolit bozuklukları tespit edilebilir. Fekal kalprotektin ve laktoferrin pozitif saptanması gastrointestinal sistemde inflamasyonun göstergesi olup endoskopik ve histopatolojik aktivasyon ile koreledir (100). Fekal kalprotektin hastalık aktivasyonunu izlemek, tedavi yanıtını değerlendirme ve operasyon sonrası nüksü belirlemede kullanılmaktadır (62, 101). CH aktivasyonunda *Cl.difficile* ve enfeksiyöz ajanların dışlanması açısından gayta kültürü istenmelidir.

Serum antikor testleri ÜK ve CH ayırımı zor vakalarda yardımcı olabilir. Anti-*saccharomyces cerevisiae* (ASCA) CH’da %35-75 oranında pozitif saptanabilmektedir (63).

2.3.4. Radyolojik ve Histopatolojik Bulgular

Crohn hastalığı şüphesi olan hastada endoskopi, biyopsi ile histopatolojik tanı sağlaması, hastalık lokalizasyonu, yaygınlığı, şiddetinin değerlendirilebilmesi, gerektiğinde polipektomi gibi işlem yapılabilmesi, displazi ve kanser gelişiminin saptanabilmesi nedeniyle altın standart olarak kullanılmaya devam edilmektedir. CH'da güvenilir tanı için terminal ileum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan çoklu biyopsiler hem inflame bölgeden hem sağlam bölgeden alınmalıdır (102). Endoskopide segmental inflamasyon, aftoid, longitudinal ve serpijinöz ülserasyonlar tipiktir (82). CH'da en erken gelişen karakteristik lezyon aftöz ülserlerdir. Lamina propriadaki lenfoid folliküllerin üzerinde gelişen bu lezyonlar lineer şekilde uzanırlar ve aralarında sağlam mukozayı sınırladıklarından kaldırım taşı görünümü oluştururlar. Ülserler derinlemesine ilerleyerek barsak duvarının tüm katlarını tutabilirler (103). İlerlemiş transmural ülserasyon, fissürlerin, abselerin, barsak ile mezenter ve diğer komşu dokular arasında fistüllerin oluşmasına neden olabilirler. Kronik fazda transmural fibröz ve skatrizasyon sonucu duvar kalınlaşması ile ince barsak veya kolonda geri dönüşümsüz darlıklara neden olabilir (66, 67). Üst gastrointestinal semptomları olan hastalarda üst GIS endoskopisi yapılmalıdır.

Günümüzde kapsül endoskopisi CH'da ince barsakların değerlendirilmesinde standart endoskopiye göre avantaj sağlaması nedeniyle kullanılmaktadır (104). Barsak tıkanıklığı şüphesi olan durumlarda kapsül endoskopi darlıktan geçemeyeceği için yapılmamalıdır.

Çift kontrast baryumlu grafi, CH'da lezyonların saptanmasında %80 duyarlı olmasına karşın kolonoskopinin yaygınlaşmasından sonra kullanımı azalmıştır (105). İnce barsak pasaj grafisi, enteroklizis de gelişen teknoloji ile birlikte yerinin BT ve MR görüntülemelere bırakmıştır.

USG barsak duvar anormalliklerini, abse gibi komplikasyonları saptanmasında faydalıdır. CH'da ultrasonografide kolon duvar kalınlaşması, submukozal hiperekoik alanın hipoekoik alanla kesiştiği derin ülserlerin varlığı görülebilir (68).

BT, CH'nın mukozal değişikliklerini saptamada baryum incelemelerinden daha az duyarlı olsa da intramural ve ekstraluminal hastalığı tanımlamada değerli

bir yöntemdir. Majör komplikasyonları saptamaya, tedavi yanıtını değerlendirmeye olanak tanır (106). CH'nın BT'de en sık görülen bulgusu duvar kalınlaşmasıdır ve genellikle ÜK'de görülen duvar kalınlaşmasından daha ağır seyreder (107, 108). CH'nın mezenterik bulguları BT'de ödem, fibroz-yağ doku proliferasyonu, hipervaskülerite ve belirgin lenfadenopatilerdir. Büyümüş mezenterik vasküler demetler, mezenterik yağ dokusunu geçerek tutulan barsak segmetinin muskularis propria tabakasına ilerleyebilir, bu görüntüye “tarak işareti” denilir (109). Ayrıca gelişen ülserler arasında korunmuş mukoza dokuları psödopolip görüntüsüne neden olur ancak bu görüntü ÜK'de daha sık görülür (110).

MR görüntüleme, barsak iltihabını, hastalığın yaygınlığını, lokal lenfadenopatileri, enterik fistül, striktürleri, perineal abse gibi komplikasyonları göstermede etkili bir yöntemdir. Perianal fistül yolunun gösterilmesinde pelvik MR kullanılır (111, 112).

CH'da hastalık tanı yaşı, hastalığın yeri ve fenotipine göre sınıflandırmada Montreal Sınıflandırması (Tablo 2.7) kullanılır (113).

Tablo 2.7. Crohn hastalığında Montreal sınıflandırması

Tanı yaşı	A1: <17 A2:17-40 A3:>40
Tutulum yeri	L1: İleal hastalık (sınırlı çekum tutulumu eşlik edebilir) L2: Kolonik hastalık L3: İleokolonik L4: Terminal ileumdan proksimal gastrointestinal tutulum (izole üst GIS tutulumu)
Hastalık davranışı	B1: Stenozan ve penetran olmayan B2: Stenozan B3: Penetran P: Perianal hastalık (ülser, abse, fistül)

Histopatolojik olarak CH'da lenfosit, plazma hücreleri, histiosit, lökositler ve eozinofiller tüm barsak katlarını (mukoza, submukoza, muskuler, seroza) infiltre etmişlerdir. Non kazeifiye granülomlar CH için karakteristiktir ancak hastaların yalnızca 1/3'ünde görülür. Granülomlar lenf nodları, periton, mezenter ve karaciğerde de olabilir (114-116).

2.4. Komplikasyonlar

CH'da komplikasyonlar ÜK'e göre daha sık görülmektedir. Bu nedenle CH'nın yaşam kalitesi ÜK'li hastalara göre daha kötü, cerrahi işlem gerektiren komplikasyon daha fazladır (117, 118). İnflame dokunun komşu organ duvarına veya karın duvarından dışarı ulaşması sonucu fistüller oluşmaktadır. Bu nedenle CH'da perforasyon sık görülmez. Perforasyon gelişirse peritonit görülebilir. CH'da en çok enterokütan ve enteroenterik fistül görülmektedir. Perianal hastalık tedavisi zor bir komplikasyon olup hemoroid, abse, fistül, fissür gibi bulgular görülür. Striktür ve ileus CH'da daha sık görülmekte olup en sık da rektosigmoid bölgede görülür (119).

IBH hastalarında görülebilen stenoz en sık ileal tutulumunda görülür (120).

Toksik megakolon, direk grafide transvers kolon çapının ≥ 6 cm olması, haustraların kaybı ve alt kolonda gevşeme ile birlikte ateş, karın ağrısı gibi sistemik bulguların eşlik ettiği hayatı tehdit eden ölümcül bir tablodur. Fizik muayenede batında distansiyon, peritonit bulguları, ateş, postural hipotansiyon saptanabilir. Toksik megakolon ÜK'de CH'a göre daha fazla görülmekle birlikte en sık IBH'da görülür (121-123).

IBH takipli hastalarda kronik inflamasyonun karsinogenezi uyarması ile displazi ve kolorektal kanser riski artmıştır. ÜK'de CH'a göre daha sık görülmektedir. Kolit süresinin uzunluğu, hastalık yaygınlığının fazla olması, artmış inflamatuvar aktivite, primer sklerozan kolanjitin eşlik etmesi, psödopolipler kolorektal kanser riskini arttıran faktörlerdir (124-127).

2.5. Ekstraintestinal Bulgular

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit birincil olarak gastrointestinal sistemi etkileyen immün aracılı bozukluklardır. Gastrointestinal sistem dışında eklem, kemikler, deri, göz, karaciğer ve safra yollarını, akciğerler ve böbrek gibi diğer organ sistemlerini de tutabilirler. Bu organ sistemleri tutulumları genel olarak IBH'nın ekstraintestinal bulgularını (EIB) temsil eder. Ekstraintestinal bulgular barsak hastalığının başlamasından önce, hastalık ile birlikte veya sonra ortaya çıkabilir (128-130).

IBH'li hastaların yaklaşık %6-47'sinde EIB görülmektedir (128, 131-134). IBH ilişkili EIB'ların prevalansı coğrafi bölgeye, IBH popülasyonuna, hastalığın yeri ve şiddetine bağlı olarak değişebilir (130). Yapılan çalışmalarda UK ve CH için ekstraintestinal organ tutulumları sırası ile %5.7 ve %19 oranında saptanmıştır (135). IBH'nın ekstraintestinal organ tutulumlarının erken tanınması morbidite ve mortalitedeki olası artış nedeniyle önemlidir (136). IBH'da altta yatan barsak hastalığından daha fazla morbidite yaratabilen ve hatta IBH'nın ilk ortaya çıkan semptomu olabilen çeşitli ekstraintestinal organ tutulumları vardır. Eklem, cilt, oküler ve oral belirtiler daha çok aktif kolit ile ilişkiliyken kolelitiazis, nefrolitiazis, obstrüktif üropati daha çok ince barsak disfonksiyonu ile birlikte görülmektedir. Osteoporoz, hepatobiliyer hastalık, amiloidoz ise nonspesifik EIB'lardır (137).

En yaygın EIB'lar eklem, cilt, oküler ve safra yolları tutulumu ile ilgili bulgulardır. EIB'ların tedavisi hastaların yaşam kalitesinin iyileşmesi için önemlidir. EIB'ların remisyon süresini değiştirmedığı ancak remisyona ulaşma süresini uzattığı gösterilmiş (138-140).

Ekstraintestinal sistem tutulumlarının patogeneğinde birtakım immün mekanizmalar sorumlu olduğu düşünülmektedir. İmmün sistemin genetik yatkınlık, patojen otoantikolar, immünkompleksler, bakteriyel antijen ve/veya toksinler ile uyarılması sonucu CD8+ bellek T hücrelerinin ve sitokinlerin periferik kana yoğun miktarda salınması sonucu olduğu düşünülmektedir (141-143).

Eklem tutulumu periferik ve aksiyel artropati olarak ikiye ayrılır. Periferik artropati CH'da daha sık görülürken aksiyel artropati ÜK ve CH'da eşit oranlarda görülmektedir (144). Tip 1 (pauciartiküler) artropati, akut gelişen, ≤ 6 eklemi etkileyen, genelde kendini sınırlayan, genellikle hastalık aktivitesi ile ilişkili olan

formudur. Tip 2 (periartiküler) artropati simetrik, poliartiküler tutulum yapar, özellikle metakarpofalangeal eklemleri tutar. Bu hastaların yarısında gezici artropati görülür. Tip 2 artropati hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir. Aksiyel artropati ankilozan spondilit (AS) veya izole sakroileit olarak görülebilir, IBH'dan yıllar önce kendini gösterebilir. AS'nin IBH hastalarında görülme sıklığı %10 kadardır, CH'da ÜK'e göre daha sık görülmektedir, genellikle semptom görülmez, IBH hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermez (144).

Osteoporoz altta yatan barsak hastalığına bağlı olarak ya da tedaviye sekonder görülebilmektedir.

Oküler tutulum IBH hastalarının yaklaşık %2-5'inde görülmektedir. İleokolon ya da kolon tutulumu olan hastalarda daha sık rastlanmaktadır. Episklerit ve anterior üveit en sık görülür. Episklerit hastalık aktivasyonu ile korelasyon gösterir (145, 146). Bunların dışında konjunktivit, blefarit, iritis, sklerit, myosit-proptosis, keratopati, katarakt, koroidit, optik nörit, iskemik optik nöropati, retinal damar hasarı, retinal vasküler hastalık (santral ven oklüzyonu veya vaskülit), maküler ödem, seröz retinal ayrılma gibi göz komplikasyonları da IBH'da EIB olarak görülebilmektedir.

Aftöz stomatit IBH'da en sık görülen EIB'lardandır. Eritema nodosum ve daha az sıklıkta görülen pyoderma gangrenosum diğer sık görülen mukokutanöz EIB'lardır. Cilt bulguları hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir ve barsak hastalığının tedavisi ile iyileşme görülür (147-149). Eritema nodosum CH'da ÜK'e göre sık görülür. Pyoderma gangrenosum daha nadir görülmekle birlikte daha ciddi seyreden bir EIB'dur ve ÜK'de CH'a göre daha sık görülür (150-152).

Akut febril nötrofilik dermatoz olarak da adlandırılan Sweet sendromu primer olarak erişkinleri etkileyen, ÜK ve CH'ın nadir bir ekstraintestinal bulgusudur. Sistemik kortikosteroid tedavilere iyi yanıt verdiği gösterilmiş (153).

Psöriazis genetik geçişli olduğu kabul edilen, çeşitli klinik şekillerde ortaya çıkan, relapslarla seyreden, kronik inflamatuvar ve proliferatif deri hastalığıdır. ÜK ve CH'da sırasıyla %6 ve %11 oranında görülür (153-155).

IBH hastalarının yaklaşık yarısında hepatobiliyer EIB görülmektedir. Primer sklerozan kolanjit (PSK), karaciğer yağlanması, granülomatöz hepatit, otoimmün hepatit ve pankreatit, kolestaz, safra kesesi taşı ve karaciğer sirozu IBH'da

görülebilen hepatobiliyer EIB'lardandır. IBH tedavisinde kullanılan medikal tedaviler de karaciğer toksisitesine neden olabilmektedir. PSK en ciddi hepatobiliyer komplikasyondur. ÜK'de CH'a göre daha sık görülür (156-158).

İnflamatuvar sürecin ateroskleroza zemin hazırlaması nedeni ile iskemik kalp hastalığı, mezenter iskemi IBH'da görülebilen kardiyovasküler EIB'lardır. Ancak yapılan çalışmalarda kardiyak mortalitede artış saptanmamıştır (144).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile IBH arasında korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcut. Ayrıca IBH tedavisinde kullanılan medikal tedavilerin de akciğer parankiminde hasara yol açtığı bilinmektedir (144).

Venöz tromboembolinin de IBH hastalık aktivitesi ile korele olduğu gösterilmiştir (144).

2.6. Tedavi

IBH tedavisi, hastalığın ciddiyeti, yaygınlığı, tutulan gastrointestinal bölge, komplikasyonların varlığı, daha önce aldığı tedavi ve mevcut tedaviye yanıtı, kullanılan ilaçların yan etkilerine göre değişkenlik göstermekte olup çok yönlü olarak değerlendirilmelidir. IBH tedavisinde genellikle ilaçlar kombinasyonlar halinde kullanılmaktadır. Başlıca antiinflamatuvarlar, immünsüpresifler, immünmodülatörler, antibiyotikler, nutrisyonel ve destekleyici ajanlar tedavide kullanılmaktadır. (159).

Hastalık alevlenmesini önlemek, hastaneye yatış gereksinimini azaltmak, kortikosteroid kullanmadan ve cerrahi gereksinimi en aza indirerek uzun dönem remisyon sağlayabilmek tedavinin amaçlarını oluşturmaktadır. Aynı zamanda hastaya kaliteli yaşam sunabilmek, gerekli nutrisyonların sağlanması, komplikasyonların önlenmesi ve/veya tedavisi, kanser riskinin azaltılması da tedavi amaçları arasındadır (160).

Aminosalisilatlar, aminosalisilik asit (ASA) adlı aktif maddeyi içeren medikal ajanlara verilen isimdir. 5-ASA makrofajlarda kemotaksis inhibisyonu, TNF-alfa inhibisyonu, Mitojen Aktif Protein (MAP) kinaz ve nükleer faktör kappa B sinyal yollarının inhibisyonu yaparak barsak hücrelerinin proliferasyonunu artırır (161). Barsak lümeninde topikal bir antiinflamatuvar madde olarak görev yaparlar (162). 5-ASA preparatlarının oral, suppozituar, enema ve köpük formları

bulunmaktadır. Sülfasalazine, 5-ASA ve bir sülfapiridin kombinasyonu olup sülfapiridin 5-ASA'nın kolona verilmesinden sorumlu taşıyıcı olarak işlev görür. 5-ASA'nın diğer oral formları başka mekanizmalarla ilacın barsaklara verilmesini sağlar. Mesalamin, bir pH dağılım modeline göre barsakta salınır. Aminosalisilatlar hafif ve orta şiddetteki ÜK hastaları için temel tedaviyi oluşturur. Ancak remisyonu sürdürmedeki etkinliği ÜK için gösterilmiş olup CH'da sınırlı rolü vardır. Hafif-orta şiddetli ÜK hastalarında 2-3 g/gün 5-ASA preparatı kullanımı tedavide yanıtında genellikle yeterli olmakla birlikte tedaviye yanıt alınmayan ve semptomları ciddi olan vakalarda daha yüksek dozlarda kullanılabilmektedir (163). Rektum ve sigmoid tutulumlu hastalarda 5-ASA fitil ve lavman preparatları kullanılmaktadır (164, 165). CH'nın hafif şiddetli vakalarında mesalazin sınırlı toksisite ile son zamanlarda popüler bir tedavi seçeneği oluştursa da yapılan meta-analiz çalışmalarında plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (166). 5-ASA ile ilişkili nadiren mide bulantısı, dispepsi, saç dökülmesi, baş ağrısı, aşırı duyarlılık reaksiyonları gibi yan etkiler görülebilmektedir.

Kortikosteroidler daha çok ÜK ve CH'da hastalık alevlenmesinde kullanılmaktadır. Hafif-orta şiddetli hastalıkta oral kortikosteroidler kullanılırken orta-ciddi şiddetteki hastalıkta sistemik kortikosteroidler ön planda kullanılmaktadır. Kortikosteroidler IBH tedavisinde çok etkili ajanlardır. Budesonid, pH'ya bağlı olarak serbest bırakma formülasyonlu, topikal aktivitesi yüksek, sistemik biyoyararlanımı düşük olan bir oral kortikosteroiddir. Hafif-orta şiddetteki ileoçekal CH tedavisinde kullanılmaktadır. Budesonide MMX, hafif-orta şiddetteki aktif ÜK tedavisinde kullanılan budesonid formudur. Orta-ağır hastalıkta prednizon ve metilprednizolon gibi oral kortikosteroidler, 40-60 mg/gün dozunda başlanarak kullanılabilir. Ağır hastalıkta 40-60 mg/gün dozunda intravenöz metilprednizolon kullanılabilir. Kortikosteroidler uzun süre düşük dozlarda kullanılsa bile osteoporoz, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, enfeksiyonlar, kemikte osteonekroz, katarakt gibi yan etkileri görülebilmektedir (167). Karın ağrısı, ateş, lökositozu olan Crohn hastalarında kortikosteroid tedavisi başlanmadan önce abse dışlanmalıdır (168).

IBH'da kullanılan immünsüpresan ajanlar septik komplikasyonlara yol açabilmekte ve antibiyotik ihtiyacına neden olabilmektedir. Remisyon indüksiyon

tedavisinde en sık olarak kullanılan metranidazol ve siprofloksasin barsak bakterilerini çoğaltma ve translokasyonlarını azaltma ve hastalık aktivite şiddetini azaltmaya yardımcı olmak amaçlı kullanılmaktadır (169).

İmmünmodülatör ajanlar olan azatioprin ve 6-merkaptopürin (6-MP) glukokortikoide bağımlı IBH tedavisinde, ASA tedavisine rağmen semptomatik seyreden hastalarda veya orta-şiddetli CH veya ÜK hastalarında kullanılabilir (170). Bu ajanlar hücre proliferasyonunu ve immün sistemi inhibe ederler. Azatioprin günde 2-3 mg/kg, 6-MP günde 1-1,5 mg/kg dozunda kullanılmaktadır. Tiyopürin analoglarının etkisi genellikle 2-3 ayda ortaya çıkmaktadır, bu nedenle atak baskılanmasında tercih edilmemektedirler (171, 172). Kortikosteroid kullanımını azaltmada, ÜK ve CH idame tedavisinde, CH'da perianal hastalık ve füstüllerin tedavisinde, postoperatif CH nüksü profilaksisinde etkilidirler. Alerjik reaksiyonlar, pankreatit, miyelosüpresyon, bulantı, enfeksiyonlar, hepatotoksisite, malignite tiyopürin analoglarının yan etkilerini oluşturmaktadır (173). Folik asit antagonisti olan metotreksat, intramuskuler (İM) veya subkutan (SC) olarak haftada 25 mg dozu ile aktif CH'da remisyonu indüklemeye kullanılmaktadır. Remisyon idamesinde ise haftada 15-25 mg im veya sc olarak kullanılmaktadır (174).

Siklosporin, bir kalsinörin inhibitörüdür. Dirençli ÜK'de remisyon indüksiyonunda etkin olduğu gösterilmiş ancak standart dozlarda CH'da etkin bulunamamış (175). Siklosporin ayrıca kolektomiye geciktirme veya engel olmak için de kullanılabilir (176). Takrolimus da siklosporin gibi immünmodülatör etkisi olan bir makrolid antibiyotiktir. Refrakter fistülizan CH'da, steroid bağımlı veya refrakter ÜK ve CH'da etkilidir (177).

TNF-alfa'ya karşı geliştirilen monoklonal antikorların özellikle CH'da daha fazla olmak üzere IBH tedavisinde önemli bir yeri vardır. TNF-alfa, Th1 aracılıklı immün yanıtta kofaktör olarak rol oynayan, çok yönlü aktif bir biyolojik moleküldür ve immün yanıtta önemli rolü vardır (178). İnfliksımab, orta-şiddetli CH, fistülize CH ve konvansiyonel tedaviye yanıt alınamayan orta-şiddetli ÜK hastalarının tedavisinde kullanılan kimerik fare-insan İmmünglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikorudur. Adalimumab, orta ve şiddetli CH ve ÜK hastalarında kullanılan bir rekombinant monoklonal IgG1 antikorudur. Sertolizumab pegol, anti-TNF antikorunun fab kısmının pegile bir formu olup konvansiyonel tedaviye yanıt

vermeyen CH tedavisinde kullanılmaktadır. Golimumab ise refakter ÜK için indüksiyon ve idame tedavide kullanılmaktadır.

Natalizumab, selektif olarak barsak ve beyine lökosit geçişine katılan alfa-4 integrinlere karşı monoklonal IgG4 antikoru olup konvansiyonel orta-şiddetli CH'nın tedavisinde kullanılan bir adhezyon molekülü inhibitörüdür. JC virüsünün neden olduğu progresif multifokal lökoensefalopati riskini arttırması nedeni ile Amerika'da kısıtlı olarak kullanılmaktadır (179). Vedolizumab, alfa-4 beta-7 integrini seçici hedefleyip barsağa lenfositlerin geçişini durdurarak etki gösteren bir monoklonal antikordur (180). Konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen orta-şiddetli ÜK ve CH'larında onaylanmıştır.

Ustekinumamub IL-12 ve IL-23 sitokinlerinde bulunan p40 alt birimine yüksek spesifite ve benzerlikle bağlanarak etki göstermektedir. İlk olarak psöriazis tedavisi için onay alsa da CH'da da etkili olduğu kanıtlanmış ve onay almıştır (181).

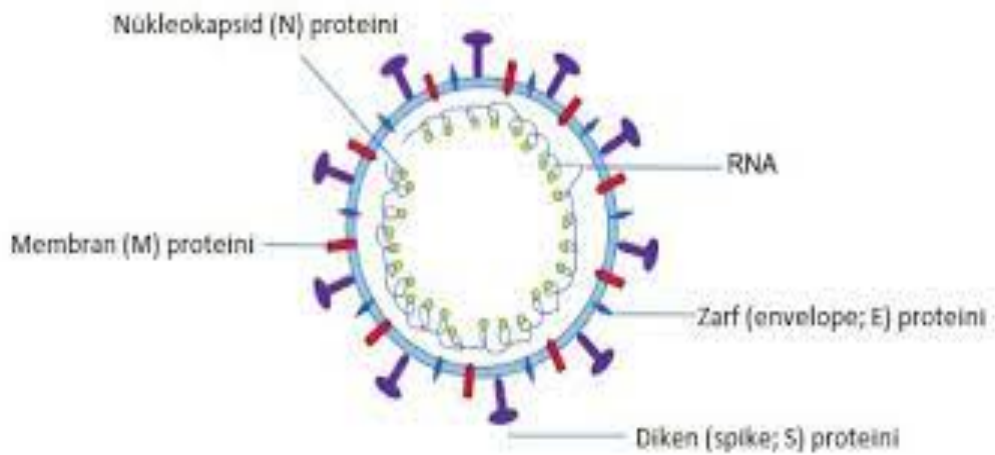
2.7. Cerrahi Tedavi

Yapılan çalışmalarda CH için 10 yıllık cerrahi rezeksiyon riskinin yaklaşık %50 olduğu gösterilmiş. Cerrahi tedavi obrüktif semptomları olan striktüran CH, drenajı ile ilgili sorun olan fiztülizan veya perianal CH, medikal tedavi başarısızlığı, displazi veya kanser varlığında endikedir (182, 183). CH'da hastaların yaklaşık %50'sinde operasyondan 5 yıl sonra klinik nüks görülmekte, %40'ında ise 10 yıl içinde 2. operasyon gerekmektedir (113, 184).

ÜK hastalarında uygun tedaviye rağmen hastaların yaklaşık %15'inde cerrahi tedavi gerekmektedir (185, 186). Medikal tedaviye yanıt alınamaması veya steroid bağımlılığı, toksik megakolon, perforasyon, kontrol edilemeyen kanama, displazi ve kanser ÜK'de cerrahi tedavi endikasyonlarını oluşturmaktadır. Genç hastalarda daha çok total proktokolektomi ile birlikte uç ileostomi veya ileal poş-anal anastomozu tercih edilmektedir. Cerrahi sonrası hastaların yaklaşık %50'sinde poş inflamasyonuna bağlı poşit görülür, bu hastaların bir kısmında kronikleşme görülür (187, 188). Hastaların çoğundan cerrahi tedavi sonrası yaşam kalitesinde dramatik iyileşme olduğu gösterilmiş.

2.8. COVID-19

Koronavirüsler (CoV), kuşlarda ve memelilerde hastalıklara neden olan Coronaviridae ailesine ait virüslerdir. Coronavirinae alt familyasında alfa, beta, delta ve gama olarak dört cins yer almaktadır. Alfa ve beta cinsleri insanlarda enfeksiyondan sorumlu türlerdir. Middle East Respiratory Syndrome (MERS, Orta Doğu Solunum Sendromu) Koronavirüs (MERS-CoV) ve Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) beta cinsine aittir (189, 190). Betakoronavirüs cinsinin Sarbecovirus alt cinsine ait olan SARS-CoV-2 zarflı, pozitif polariteli tek sarmallı bir genomik RNA virüsüdür (191). Bu virüsün RNA bağımlı RNA polimeraz enzimi içermediği ancak genomlarında bu enzimi kodladığı gösterilmiş. Virüsün dış yüzeyinde glikoprotein yapıda çıkıntılar bulunmaktadır. Diken (spike; S) proteini, membran (M) proteini, zarf (Envelope; E) proteini ve nükleokapsid (N) proteinleri vireminin oluşmasında önemli rol oynayan yapısal proteinleri oluşturur (Şekil 2.1) (192). S proteini, reseptöre bağlanma ve virüsün konakçı hücreye girişinde görev alan bir transmembran glikoproteindir. S proteinin S1 subuniti konak hücrelerde anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörlerine bağlanarak hücre içine girer. E proteini, virüsün hücre içi taşınması ve hücreye füzyonunda görev alır. M proteini, viral füzyon ve morfogenezde gereklidir. N proteini de RNA sentezinde işlev görür (193).



Şekil 2.1. Koronavirüs şematik yapısı

2019 yılı aralık ayında Çin'in Hubeyi eyaleti Wuhan kentinde açıklanamayan çok sayıda pnömoni vakası ortaya çıktı ve hızla Çin'in diğer bölgelerine ve ardından Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya'ya yayıldı (194). Yapılan çalışmalar sonucu bu salgının yeni bir koronavirüsten kaynaklandığı gösterildi ve genomik analizler sonucu SARS-CoV-2'nin sorumlu olduğu gösterildi (195).

Vakaların hız kesmeden devam etmesi ve ilk salgının başladığı Çin dışında 113 ülkede daha vakaların görülmesi, virüsün şiddeti ve yayılımı nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020'de pandemi olarak kabul edildi (196). Ülkemizde ilk vaka 11 Mart 2020'de İstanbul'da tespit edilmiştir, 27 Kasım 2022 itibari ile 17 milyondan fazla vaka sayısı ve 100 binden fazla ölüm olduğu bildirilmiştir (197).

COVID-19 esas olarak damlacık yoluyla bulaşır. İnsandan insana göz, ağız, burun gibi mukozal yüzeylerle direk temas edilmesi dışında virüsle kontamine olan yüzeylere temas ile de bulaşabilmektedir (198). Aerosoller havada 6 saate kadar asılı kalabilmektedir, ancak ortamın sıcaklığı, nem oranı gibi dış faktörler bulaştırıcılığı etkilemektedir (199). COVID-19 hastalığının inkübasyon süresi 14 gündür, virüs ile maruziyet sonrası ortalama 2-5 günde semptomlar ortaya çıkmaktadır (200, 201).

SARS-CoV-2'nin konak hücre içine girişinde rol oynayan en önemli reseptör ACE-2'dir. ACE-2'nin yalnızca solunum yollarında değil, gastrointestinal sistem, böbrekler, kalp, kaslar, adrenal bezler, beyin, testisler, tiroid bezi gibi endokrin glandlarda da ekspresyonu olduğu bilinmektedir. SARS-CoV-2'nin hücre içine girişine aracılık edebilen hücre yüzeyi reseptörleri ise transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2), sialik asit reseptörleri ve hücre dışı matriks indükleyicisi (CD147) gibi reseptörlerdir (202-204).

Yapılan bir meta-analiz çalışmasında hipertansiyon, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, malignite, böbrek hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar ve serebrovasküler hastalığı olan kişilerde COVID-19'un daha ağır seyrettiği gösterilmiş (205). Başka bir çalışmada tip 2 diyabetes mellitus tanılı, vücut kitle indeksinin ≥ 28 kg/m² olan hastalarda hastalığın daha ağır seyrettiği gösterilmiş (206). 60 yaşının altındaki hastalarda ölüm oranının ortalama %0,2'den

az, 80 yaşın üstündeki hastalarda ise ortalama %9,3 olduğu gösterilmiş, çocuklarda COVID-19 hastalığının ağır seyretme riskinin düşük olduğu tespit edilmiş (207).

COVID-19’da en sık görülen semptomlar ateş, öksürük, yorgunluk olduğu saptanmıştır. Sonrasında sırasıyla balgam, miyalji, dispne, boğaz ağrısı, baş ağrısı, diyare, rinore, bulantı-kusma görölmektedir (208).

COVID-19 enfeksiyonu hafif olgularda genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile hafif ateş, kuru öksürük, boğaz ağrısı, nazal konjesyon, halsizlik, baş ağrısı, miyalji gibi semptomlar görölmektedir. Hafif pnömoni tablosu eşlik ediyorsa öksürük ve nefes darlığı görölebilir. Ciddi vakalarda ise ateş, dispne, solunum sıkıntısı, takipne, hipoksi görölür. Ateş değişkenlik göstermekle birlikte bazı ciddi vakalarda hafif seyredebilir veya görölmeyebilir. Kritik hastalar ise akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), sepsis, septik çok tablosunda olan, vazopressör ve mekanik ventilasyon gibi yaşamsal tedavilere ihtiyaç duyarlar.

COVID-19 hastalığında miyokardiyal hasar, kalp yetmezliği gibi kardiyak komplikasyonlar, derin ven trombozu, pulmoner tromboemboli gibi tromboembolik komplikasyonlar, ensefalopati, inme, ataksi, nöbet gibi nörolojik komplikasyonlar ve makrofaj aktivasyon sendromu gibi enflamatuvar komplikasyonlar görölebilmektedir (209-212).

Lenfopeni, trombositopeni, yüksek karaciğer enzimleri, yüksek LDH, yüksek ferritin, CRP, IL-6, TNF-alfa artışı, d-dimer yüksekliği COVID-19 hastalığında sık görülen laboratuvar bulgularıdır (213-215). Lenfopeni, karaciğer enzim yüksekliği, LDH yüksekliği, inflamatuvar markerlarda yükseklik, d-dimer artışı, uzamış protrombin zamanı, troponin yüksekliği, kreatin fosfokinaz yüksekliği, akut böbrek hasarı ve respiratuvar örneklerde yüksek viral RNA saptanması kötü prognoz göstergeleridir (216).

2.9. IBH ve COVID-19

ÜK ve CH’larında SARS-CoV-2’nin konakçı hücreye bağlanmasını sağlayan Anjiotensin Dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörünün konsantrasyonun daha yüksek olduğu gösterilmiş. Benzer şekilde diken proteini aktive etmek için gerekli olan serin proteaz seviyesinin de IBH’lı hastalarda sağlıklı deneklere göre yaklaşık 10 kat daha fazla olduğu gösterilmiş (217). Bu da IBH’lı hastalarda enfeksiyon

riskinin arttığını düşündürmektedir. Bu veriler IBH hastaları için endişeleri haklı çıkarmakta ve biyolojik/immünsüpresif tedavilerle koronavirüs enfeksiyonu arasında bir ilişki olup olmadığının açıklığa kavuşturulması gerektiğini vurgulamaktadır (218).

Yapılan bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonu geçiren IBH'lı hastalarda %46 oranında pnömoni geliştiği ve %9 hastada mekanik olmayan ventilasyona ihtiyaç duyulduğu, %3 hastada endotrakeal entübasyon gerektiği ve %6 hastada ölüm gerçekleştiği tespit edilmiş. %6 hastada şiddetli IBH alevlenmesi nedeniyle hastaneye kaldırılırken COVID-19 teşhisi konulmuş. 65 yaş üstü, ÜK tanısı, IBH aktivitesi, Charlson Komorbidite İndeksi (CCI) yüksek olması ile COVID-19 pnömonisi ve COVID-19'a bağlı ölüm oranı anlamlı şekilde ilişkili bulunmuş (219).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Klinik Araştırmalar Kurulu onayı ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07.12.2022 tarihli KAEK-721 karar numarası ile alınan onay sonrasında başlanmıştır (Ek-1).

Çalışmamıza Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı tanısı olan Mart 2020-Haziran 2023 tarihleri arasında COVID PCR testi pozitif saptanmış, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi gastroenteroloji polikliniğine başvuran hastalar dahil edildi. Çalışmamıza 18 yaşından büyük ve her iki cinsiyetten hastalar dahil edildi. COVID PCR testi pozitifliği dış merkez ya da hastanemizde saptandı. IBH tanısı COVID PCR testi pozitifliğinden önce olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu kriterlere uygun 91 IBH tanılı hastanın dosyaları elektronik ortamda hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak tarandı.

Hastane bilgi otomasyon sisteminden her hasta için yaş, cinsiyet, sigara, alkol, kilo-BMI, kronik hastalıklar, histolojik tanı, endoskopik tutulum yerleri, medikal tedaviler, ekstraintestinal tutulum yerleri, COVID-19 PCR testi pozitiflik tarihi, COVID-19 enfeksiyonu sırasında hastalık aktiflik durumu, COVID-19 enfeksiyonuna bağlı semptomlar, komplikasyonlar, tedavi değişikliği ihtiyacı, cerrahi tedavi gerekliliği tarandı.

Hastalığın yaygınlığı için Montreal sınıflandırması kullanıldı. ÜK için proktit, distal kolit, pankolit, CH için kolonik tutulum, ileokolonik, ileal ve izole üst GIS tutulumu olarak tanımlandı.

Ülseratif kolit klinik aktivasyon değerlendirmesi için PCR testi pozitifliğinden önceki son 6 ay içinde kolonoskopisi olan hastalar için Mayo Klinik Aktivite İndeksi, son 6 ayda kolonoskopi sonucu olmayan hastalar için Montreal Klinik Aktivite İndeksi kullanıldı. Crohn tanılı hastalarda Harvey-Bradshaw İndeksi kullanıldı.

IBH tedavisinde COVID PCR pozitifliğinden itibaren 6 ay içinde değişiklik yapılan hastalar çalışmamıza dahil edildi.

Çalışmamızda eksik bilgiler hastalarla birebir görüşme yöntemi (poliklinik kontrolü sırasında veya telefon) ile öğrenildi. Hastaların hiçbir kimlik bilgisi çalışmamızda kullanılmadı. Her hastanın bilgisi SPSS'e aktarıldı.

3.1. Veri Analizi

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Bağımsız iki grup analizlerinde normal dağılım gösteren verilerde Independent Samples t test ve göstermeyen verilerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson ki kare test, Fisher exact test, Yates düzeltmesi ve Post Hoc Bonferroni düzeltmesi kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Tablo 4.1’de görülen sosyodemografik özellikler dağılımı, çalışmaya katılanların %51,6’sının kadın olduğunu göstermektedir. Katılımcıların en genci 19, en yaşlısı 73 yaşındadır. Yaş değişkeninin ortalama değeri $43,15 \pm 12,82$ yıl, ortanca değeri ise 43(33-53) yıldır. Kilo ortalamaları $71,35 \pm 14,06$ kg. olan katılımcıların vücut kitle indeks değerlerinin ortalaması ise $24,94 \pm 4,41$ kg/m² olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.1. Sosyodemografik özellikler

Değişkenler (n=91)	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
Yaş (yıl)	43,15±12,82	43(33-53)	19-73
Kilo (kg)	71,35±14,06	72(62-80)	42-108
VKI (kg/m ²)	24,94±4,41	24,5(22-28,1)	17,2-38
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet			
Kadın	47	51,6	
Erkek	44	48,4	

Sigara kullanan hastaların oranı %41,8 iken, alkol kullanımında oran %17,6’ya gerilemektedir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hasta özellikleri

Değişkenler (n=91)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sigara kullanımı		
Yok	53	58,2
Var	38	41,8
Alkol kullanımı		
Yok	75	82,4
Var	16	17,6

Çalışmaya katılanlarda en sık görülen hastalık %51,6 ile Crohn olmuştur. Crohn’u %48,4 ile Ülseratif Kolit izlemektedir. Hipertansiyon hastaları toplam katılımcıların %15,4’ünü oluştururken, Kardiyovasküler hastalığın görülme sıklığı %7,7 ve Diabetes Mellitus hastalığının görülme sıklığı %5,5 olarak ölçülmüştür. Pulmoner hastalıklarda en sık görülen %4,4 ile Astım, Romatolojik hastalıklarda en

sık görülen ise %3,3 ile Ankilozan spondilit olmuştur. Renal hastalık görülme oranı %2,2'dir. Katılımcıların büyük bir çoğunluğunda (%98,9) organ transplantı yokken, sadece %1,1'lik bir kesimde Renal transplant yapılmıştır. Gebelik öyküsü olan hasta oranı da %1,1'de kalmıştır. Yine katılımcıların %98,9'unda malignite öyküsüne rastlanmazken, Kaposi sarkomu görülen katılımcı oranı %1,1'dir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Kronik hastalıklar

Değişkenler (n=91)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Komorbiditesi olmayan	66	72,5
Diabetes Mellitus		
Yok	86	94,5
Var	5	5,5
Hipertansiyon		
Yok	77	84,6
Var	14	15,4
Kardiyovasküler hastalık		
Yok	84	92,3
Var	7	7,7
Organ transplantı		
Yok	90	98,9
Renal transplant	1	1,1
Pulmoner hastalık		
Yok	85	93,4
Astım	4	4,4
Koah	1	1,1
Pulmoner tromboemboli	1	1,1
Malignite öyküsü		
Yok	90	98,9
Kaposi sarkomu	1	1,1
Renal hastalık		
Yok	89	97,8
Var	2	2,2
Romatolojik hastalık		
Yok	85	93,4
Fmf	1	1,1
Ankilozan spondilit	3	3,3
Takayasu	1	1,1
Sle	1	1,1

Tablo 4.3 (Devam). Kronik hastalıklar

Değişkenler (n=91)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Gebelik		
Yok	90	98,9
Var	1	1,1
Crohn hastalığı		
Yok	44	48,4
Var	47	51,6
Ülseratif kolit		
Yok	47	51,6
Var	44	48,4

Tablo 4.4'te hastalık aktiflik durumu ve hastalık tutulumuna ilişkin dağılımlar yer almaktadır. Aktif hastalık kategorisinde yer alan katılımcı oranı %22 iken, remisyonda olanların oranı %78'dir. En sık görülen hastalık tutulum yeri %24,1 ile Distal Kolit olmuş, bu bölgeyi %20,9 ile Pankolit ve %19,8 ile İleokolon izlemiştir. Katılımcıların %14,3'ünde Ankilozan spondilit bölgesinde eklem tutulumu, %5,5'inde göz tutulumu ve %2,2'sinde Hepatobilier tutulum gözlenmiştir.

Tablo 4.4. IBH hastalık aktiflik durumu ve hastalık tutulumu

Değişkenler (n=91)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hastalık aktiflik durumu		
Aktif hastalık	20	22,0
Remisyonda	71	78,0
Hastalık tutulum yeri		
İleum	13	14,3
İleokolon	18	19,8
Proktit	3	3,3
Distal kolit	22	24,1
Pankolit	19	20,9
Kolon	16	17,5
Göz tutulumu		
Yok	86	94,5
Var	5	5,5
Eklem tutulumu		
Yok	78	85,7
Ankilozan spondilit	13	14,3
Hepatobilier tutulum		
Yok	89	97,8
Var	2	2,2

Tedavi ve ilaç kullanımı hakkında dağılımların yer aldığı Tablo 4.5'e göre, 5-ASA preparatının kullanım sıklığı %47,3'tür. En sık kullanılan 5-ASA preparatı %26,4 ile oral kullanım olmuştur. Katılımcıların %31,9'unda Azatioprin ve %18,7'sinde Kortikosteroid kullanılmıştır. TNF-alfa antagonistlerinin kullanmayanların oranı %58,2 iken, İnfliksımab %25,3 ile en sık kullanılan Tnf alfa antagonisti olarak öne çıkmıştır. Katılımcıların büyük çoğunluğunda (%94,5) anti-integrin kullanımı izlenmezken, %5,5'inde Vedolizumab kullanılmıştır.

Tablo 4.5. COVID-19 enfeksiyonu sırasında IBH için aldıkları tedavi ve ilaçlar

Değişkenler (n=91)	Sayı (n)	Yüzde (%)
5-ASA preparatları		
Yok	48	52,7
Oral	24	26,4
Rektal	4	4,4
Oral+rektal	15	16,5
Kortikosteroid		
Yok	74	81,3
Var	17	18,7
Azatioprin		
Yok	62	68,1
Var	29	31,9
TNF-alfa antagonistleri		
Yok	53	58,2
İnfliksımab	23	25,3
Adalimumab	13	14,3
Certolizumab	1	1,1
Golimumab	1	1,1
Anti-integrin		
Yok	86	94,5
Vedolizumab	5	5,5

Covid-19 aşısı yaptırmamış katılımcı oranı %29,7'dir. Biontech'in tek başına uygulanması %25,3, Sinovac'ın tek başına uygulanması %24,2 ve her iki aşının birlikte uygulanması %20,9 oranlarına ulaşmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. COVID-19 aşısı durumu

Değişkenler (n=91)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yok	27	29,7
Sinovac	22	24,2
Biontech	23	25,3
Sinovac+Biontech	19	20,9

Covid-19 nedeniyle başvuranların %76,9'unda ishal izlenmemişken, %9,9'unda kanlı ishal, %7,7'sinde sulu ishal ve %4,4'ünde sulu ve mukuslu ishal görülmüştür. Görülme sıklığı %48,4 olan pulmoner semptomlardan en sık rastlanana öksürük (%27,5) olmuştur. Başvuru yapanların %81,3'ünde halsizlik, %62,6'sında kas-eklem ağrısı, %51,6'sında tat-koku kaybı, %46,2'sinde ateş, %20,9'unda kilo kaybı, %19,8'inde karın ağrısı, %9,9'unda bulantı ve %8,8'inde kusma şikayetleri olmuştur (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. COVID-19 nedeniyle başvuru anında semptomlar

Değişkenler (n=91)	Sayı (n)	Yüzde (%)
İshal		
Yok	70	76,9
Sulu ishal	7	7,7
Mukuslu ishal	1	1,1
Kanlı ishal	9	9,9
Sulu + mukuslu	4	4,4
Pulmoner semptom		
Yok	47	51,6
Öksürük	25	27,5
Nefes darlığı	5	5,5
Öksürük + nefes darlığı	14	15,4
Ateş		
Yok	49	53,8
Var	42	46,2
Kas-eklem ağrısı		
Yok	34	37,4
Var	57	62,6
Bulantı ve kusma		
Yok	74	81,3
Bulantı	9	9,9
Kusma	8	8,8

Tablo 4.7 (Devam). COVID-19 nedeniyle başvuru anında semptomlar

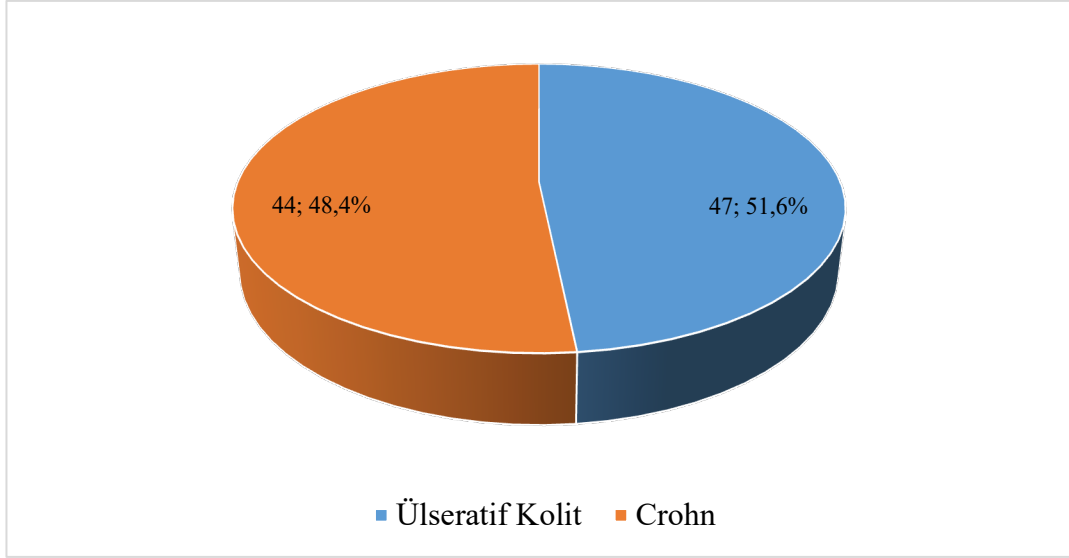
Değişkenler (n=91)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Karın ağrısı		
Yok	73	80,2
Var	18	19,8
Halsizlik		
Yok	17	18,7
Var	74	81,3
Kilo kaybı		
Yok	72	79,1
Var	19	20,9
Tat-koku kaybı		
Yok	44	48,4
Var	47	51,6

Covid-19 tanısı sonrası servis yatışı yapılan hastaların oranı %6,6'dır. Tedavi değişikliğine gidilen ve kolonoskopi uygulanan hastaların oranı %7,7 iken, hastalarda ölüm izlenmemiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. COVID-19 tanısı ve sonrasındaki durumlar

Değişkenler (n=91)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Servis yatışı		
Yok	85	93,4
Var	6	6,6
Ölüm		
Yok	91	100
Var	0	0
Tedavi değişikliği		
Yok	84	92,3
Var	7	7,7
Endoskopik girişim		
Yok	84	92,3
Kolonoskopi	7	7,7

Çalışmanın bu bölümünden itibaren katılımcılar Ülseratif Kolit veya Crohn hastası olmalarına göre iki gruba ayrılacak ve bu iki gruba ilişkin analizler yapılacaktır. Grafik 4.1'e bakıldığında, katılımcıların %51,6'sının Crohn, %48,4'ünün ise Ülseratif Kolit hastası olduğu anlaşılmaktadır.



Grafik 4.1. Ülseratif kolit ve Crohn hastaları dağılımı

Tablo 4.9’da İBH tipine göre sosyodemografik özelliklerin dağılımı görülmektedir. Buna göre yaş, kilo ve vücut kitle indeksi değişkenleri Ülseratif Kolit ve Crohn hastaları için benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Örneğin, tüm katılımcılar için ortalaması $43,15\pm12,82$ yıl olan yaş değişkeninin Ülseratif Kolit hastaları için aldığı ortalama değer $44,16\pm14,34$ yıl iken, Crohn hastaları için bu değer $42,21\pm11,29$ yıl olarak hesaplanmıştır. Crohn hastaları, Ülseratif Kolit hastalarına göre daha genç olsa da bu fark istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,476$). Kilo ve vücut kitle indeksinde iki grup arasında görülen farklar da anlamlı değildir.

Tablo 4.9. İBH tipine göre sosyodemografik özellikler

Değişkenler (n=91)	İBH		Toplam	p [†]
	Ülseratif Kolit (n=44)	Crohn (n=47)		
Yaş (yıl)	44,16±14,34	42,21±11,29	43,15±12,82	0,476
Kilo (kg)	70,11±12,74	72,51±15,25	71,35±14,06	0,420
VKİ (kg/m ²)	24,98±4,07	24,89±4,75	24,94±4,41	0,919

[†]Independent Samples T test, *Ort±SD*

Tüm katılımcıların %51,6’sı kadındır. Ülseratif Kolit hastalarında kadınların oranı %59,1 iken kadınların Crohn hastaları içerisindeki ağırlığı %44,7 olarak

hesaplanmıştır. Ancak bu fark istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.10) ($p=0,244$).

Tablo 4.10. İBH tipine göre cinsiyet

Değişkenler (n=91)	İBH		Toplam	p*
	Ülseratif Kolit (n=44)	Crohn (n=47)		
Cinsiyet				0,244
Kadın	26(59,1)	21(44,7)	47(51,6)	
Erkek	18(40,9)	26(55,3)	44(48,4)	

*Pearson ki-kare test, Yates düzeltmesi, $n(\%)$

İBH tipine göre hasta özellikleri çerçevesinde sigara ve alkol kullanımı değişkenleri ele alınmıştır (Tablo 4.11). Sigara kullanımı Ülseratif Kolit hastaları ve Crohn hastaları arasında anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,003$). Tüm katılımcıların %41,8'i sigara kullandıklarını ifade etmişlerdir. İBH tipine göre dağılımlara bakıldığında ise, Crohn hastalarında (%57,4) sigara kullanım oranı, Ülseratif Kolit hastalarına (%25) göre anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Alkol kullanımı ise, iki grup için benzer bulunmuştur ($p=0,674$). Tüm katılımcılarda %17,6 olan alkol kullanım oranı Ülseratif Kolit hastalarında %20,5 ve Crohn hastalarında %14,9 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.11. İBH tipine göre hasta özellikleri

Değişkenler (n=91)	İBH		Toplam	p*
	Ülseratif Kolit (n=44)	Crohn (n=47)		
Sigara kullanımı				0,003
Yok	33(75)	20(42,6)	53(58,2)	
Var	11(25)	27(57,4)	38(41,8)	
Alkol kullanımı				0,674
Yok	35(79,5)	40(85,1)	75(82,4)	
Var	9(20,5)	7(14,9)	16(17,6)	

*Pearson ki-kare test, Yates düzeltmesi, $n(\%)$

Tablo 4.12'de görülen İBH tipine göre hastalıkların dağılımına bakıldığında, tüm hastalıklar için Ülseratif Kolit ve Crohn hastalarının benzer dağılımlar

sergilediği görülmektedir ($p>0,05$). Örneğin, Hipertansiyonu olan Ülseratif Kolit hastalarının oranı %20,5 iken, Crohn hastalarında Hipertansiyon görülmek sıklığı %10,6'dır. Bu fark istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,314$).

Tablo 4.12. İBH tipine göre hastalıklar

Değişkenler (n=91)	İBH		Toplam	p*
	Ülseratif Kolit (n=44)	Crohn (n=47)		
Diabetes Mellitus				0,670
Yok	41(93,2)	45(95,7)	86(94,5)	
Var	3(6,8)	2(4,3)	5(5,5)	
Hipertansiyon				0,314
Yok	35(79,5)	42(89,4)	77(84,6)	
Var	9(20,5)	5(10,6)	14(15,4)	
Kardiyovasküler hastalık				0,257
Yok	39(88,6)	45(95,7)	84(92,3)	
Var	5(11,4)	2(4,3)	7(7,7)	
Organ transplantı				>0,999
Yok	44(100)	46(97,9)	90(98,9)	
Renal transplant	0(0)	1(2,1)	1(1,1)	
Pulmoner hastalık				0,286
Yok	40(90,9)	45(95,7)	85(93,4)	
Astım	3(6,8)	1(2,1)	4(4,4)	
Koah	1(2,3)	0(0)	1(1,1)	
Pulmoner tromboemboli	0(0)	1(2,1)	1(1,1)	
Malignite öyküsü				>0,999
Yok	44(100)	46(97,9)	90(98,9)	
Kaposi sarkomu	0(0)	1(2,1)	1(1,1)	
Renal hastalık				0,495
Yok	44(100)	45(95,7)	89(97,8)	
Var	0(0)	2(4,3)	2(2,2)	

Tablo 4.12 (Devam). İBH tipine göre hastalıklar

Değişkenler (n=91)	İBH		Toplam	p*
	Ülseratif Kolit (n=44)	Crohn (n=47)		
Romatolojik hastalık				>0,999
Yok	42(95,5)	43(91,5)	85(93,4)	
Fmf	0(0)	1(2,1)	1(1,1)	
Ankilozan spondilit	1(2,3)	2(4,3)	3(3,3)	
Takayasu	1(2,3)	0(0)	1(1,1)	
Sle	0(0)	1(2,1)	1(1,1)	
Gebelik				0,484
Yok	43(97,7)	47(100)	90(98,9)	
Var	1(2,3)	0(0)	1(1,1)	

*Pearson ki-kare test, Fisher exact test, Yates düzeltmesi, n(%)

Hastalık aktiflik durumu ve hastalık tutulum yeri değişkenleri Ülseratif Kolit hastaları ve Crohn hastaları için anlamlı farklılıkların görüldüğü değişkenler olmuştur ($p<0,001$). Tüm katılımcılarda aktif hastalık kategorisinin aldığı değer %22'dir. Bu değer, Ülseratif Kolit hastalarında (%36,4), Crohn hastalarına (%8,5) anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Başka bir ifadeyle, Crohn hastalarında remisyonda olma durumu Ülseratif Kolit hastalarına göre daha yüksektir. Anlamlı farklılığın görüldüğü diğer değişken olan hastalık tutulum yerine detaylı bakıldığında İleum, İleokolon, Distal Kolit, Pankolit ve Kolon alt değişkenlerinde iki grup arasında anlamlı farklılıklar saptanmışken, Proktit'te iki grup benzer dağılımlar sergilemiştir. İleum, İleokolon ve Kolon alt değişkenlerinde tutulum Crohn hastalarında anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Distal Kolit ve Pankolit alt değişkenlerinde tutulum ise anlamlı bir şekilde Ülseratif Kolit değişkeninde yüksek çıkmıştır. Göz tutulumu, eklem tutulumu ve hepatobilier tutulum ise iki grup için benzer dağılımlar sergilemiştir (Tablo 4.13) ($p>0,05$).

Tablo 4.13. İBH tipine göre hastalık aktiflik durumu ve hastalık tutulumu

Değişkenler (n=91)	İBH		Toplam	p*
	Ülseratif Kolit (n=44)	Crohn (n=47)		
Hastalık aktiflik durumu				0,001
Aktif hastalık	16(36,4) ^a	4(8,5) ^b	20(22)	
Remisyonda	28(63,6) ^a	43(91,5) ^b	71(78)	
Hastalık tutulum yeri				<0,001
İleum	0(0) ^a	13(27,7) ^b	13(14,3)	
İleokolon	0(0) ^a	18(38,3) ^b	18(19,8)	
Proktit	3(6,8) ^a	0(0) ^a	3(3,3)	
Distal kolit	22(50) ^a	0(0) ^b	22(24,1)	
Pankolit	19(43,2) ^a	0(0) ^b	19(20,9)	
Kolon	0(0) ^a	16(34,0) ^b	16(17,5)	
Göz tutulumu				0,670
Yok	41(93,2)	45(95,7)	86(94,5)	
Var	3(6,8)	2(4,3)	5(5,5)	
Eklem tutulumu				0,638
Yok	39(88,6)	39(83)	78(85,7)	
Ankilozan spondilit	5(11,4)	8(17)	13(14,3)	
Hepatobilier tutulum				0,231
Yok	42(95,5)	47(100)	89(97,8)	
Var	2(4,5)	0(0)	2(2,2)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, Yates düzeltmesi, Post Hoc Bonferroni düzeltmesi. n(%). Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Tablo 4.14’de katılımcılara sunulan tedavi ve ilaçların Ülseratif Kolit ve Crohn hastaları için farklılaşıp farklılaşmadığına ilişkin yapılan analizlerin sonuçları yer almaktadır. Buna göre, iki grup 5-ASA preparatları ve Azatioprin değişkenlerinde istatistiki açıdan anlamlı bir şekilde farklılaşmaktadır. 5-ASA preparatlarının tüm alt değişkenlerinde bu farklılık görülebilmektedir. Buna göre, Ülseratif Kolit hastalarında oral, rektal veya oral ve rektal birlikte olacak şekilde 5-ASA preparatı kullanımı, Crohn hastalarına göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Diğer bir ifadeyle, Crohn hastalarında 5-ASA preparatı kullanmama oranı (%78,7), Ülseratif Kolit hastalarına göre yüksektir ve bu fark istatistiki açıdan anlamlı bir farktır (p<0,001). Tüm katılımcılarda kullanım oranı %31,9 olan Azatioprin’in

Crohn hastalarında kullanımı (%42,6), Ülseratif Kolit hastalarındaki kullanımına (%20,5) göre anlamlı bir şekilde yüksek çıkmıştır ($p=0,042$). Tedavi ve ilaçlar çerçevesinde ele alınan diğer değişkenlerde ise iki grup benzer bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 4.14. İBH tipine göre tedavi ve ilaçlar

Değişkenler (n=91)	İBH		Toplam	p*
	Ülseratif Kolit (n=44)	Crohn (n=47)		
5-ASA preparatları				<0,001
Yok	11(25) ^a	37(78,7) ^b	48(52,7)	
Oral	16(36,4) ^a	8(17) ^b	24(26,4)	
Rektal	4(9,1) ^a	0(0) ^b	4(4,4)	
Oral+rektal	13(29,5) ^a	2(4,3) ^b	15(16,5)	
Kortikosteroid				0,491
Yok	34(77,3)	40(85,1)	74(81,3)	
Var	10(22,7)	7(14,9)	17(18,7)	
Azatioprin				0,042
Yok	35(79,5) ^a	27(57,4) ^b	62(68,1)	
Var	9(20,5) ^a	20(42,6) ^b	29(31,9)	
Tnf alfa antagonistleri				0,065
Yok	31(70,5)	22(46,8)	53(58,2)	
İnfliksımab	10(22,7)	13(27,7)	23(25,3)	
Adalimumab	3(6,8)	10(21,3)	13(14,3)	
Certolizumab	0(0)	1(2,1)	1(1,1)	
Golimumab	0(0)	1(2,1)	1(1,1)	
Anti-integrin				0,056
Yok	44(100)	42(89,4)	86(94,5)	
Vedolizumab	0(0)	5(10,6)	5(5,5)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, Yates düzeltmesi, Post Hoc Bonferroni düzeltmesi. n(%). Gruplar arasındaki farklar küçük harflerle gösterilmiştir, farklı harfler farkı temsil etmektedir.

Covid-19 aşısına ilişkin dağılımların İBH tipine göre nasıl gerçekleştiği Tablo 4.15’de görülmektedir. Tabloya göre, Covid-19 aşısına ilişkin dağılımlar iki grup için benzerdir ($p=0,433$). Aşı yaptırmama ile Sinovac ve Biontech aşılarının birlikte yapılması oranlarına bakıldığında, her iki grubun birbirine çok yakın değerlere

sahip olduğu anlaşılmaktadır. Her ne kadar, Ülseratif Kolit hastalarında Biontech aşısını yaptıırma oranı (%31,8), Crohn hastalarına (%19,1) göre daha yüksek; Crohn hastalarında ise Sinovac aşısını yaptıırma oranı (%29,8), Ülseratif Kolit hastalarına (%18,2) göre daha yüksek görülse de bu farklılıklar istatistiki açıdan anlamlı değildir.

Tablo 4.15. İBH tipine göre Covid-19 aşısı

Değişkenler (n=91)	İBH		Toplam	p*
	Ülseratif Kolit (n=44)	Crohn (n=47)		
Covid-19 aşısı				0,433
Yok	13(29,5)	14(29,8)	27(29,7)	
Sinovac	8(18,2)	14(29,8)	22(24,2)	
Biontech	14(31,8)	9(19,1)	23(25,3)	
Sinovac+Biontech	9(20,5)	10(21,3)	19(20,9)	

*Pearson ki kare test, Yates düzeltmesi. n(%)

Covid-19 nedeniyle başvuru anında görülen semptomlara göre Ülseratif Kolit hastaları ve Crohn hastaları farklılık sergilememiştir ($p>0,05$). Tüm semptomlarda iki grup istatistiki açıdan benzer dağılımlara sahiptir. Örneğin, tüm katılımcılarda görülme sıklığı %46,2 olan ateşin Ülseratif Kolit hastalarının %43,2'sinde, Crohn hastalarının ise %48,9'unda başvuru anında var olduğu görülmektedir. Bunun gibi, diğer tüm semptomlarda da benzer değerler göze çarpmaktadır (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. İBH tipine göre COVID-19 nedeniyle başvuru anında semptomlar

Değişkenler (n=91)	İBH		Toplam	p*
	Ülseratif Kolit (n=44)	Crohn (n=47)		
İshal				0,533
Yok	34(77,3)	36(76,6)	70(76,9)	
Sulu ishal	2(4,5)	5(10,6)	7(7,7)	
Mukuslu ishal	0(0)	1(2,1)	1(1,1)	
Kanlı ishal	6(13,6)	3(6,4)	9(9,9)	
Sulu+ mukuslu	2(4,5)	2(4,3)	4(4,4)	

Tablo 4.16 (Devam). İBH tipine göre COVID-19 nedeniyle başvuru anında semptomlar

Değişkenler (n=91)	İBH		Toplam	p*
	Ülseratif Kolit (n=44)	Crohn (n=47)		
Pulmoner semptom				0,470
Yok	23(52,3)	24(51,1)	47(51,6)	
Öksürük	10(22,7)	15(31,9)	25(27,5)	
Nefes darlığı	4(9,1)	1(2,1)	5(5,5)	
Öksürük+ nefes darlığı	7(15,9)	7(14,9)	14(15,4)	
Ateş				0,734
Yok	25(56,8)	24(51,1)	49(53,8)	
Var	19(43,2)	23(48,9)	42(46,2)	
Kas-eklem ağrısı				0,646
Yok	18(40,9)	16(34)	34(37,4)	
Var	26(59,1)	31(66)	57(62,6)	
Bulantı ve kusma				0,853
Yok	37(84,1)	37(78,7)	74(81,3)	
Bulantı	4(9,1)	5(10,6)	9(9,9)	
Kusma	3(6,8)	5(10,6)	8(8,8)	
Karın ağrısı				0,246
Yok	38(86,4)	35(74,5)	73(80,2)	
Var	6(13,6)	12(25,5)	18(19,8)	
Halsizlik				0,491
Yok	10(22,7)	7(14,9)	17(18,7)	
Var	34(77,3)	40(85,1)	74(81,3)	
Kilo kaybı				>0,999
Yok	35(79,5)	37(78,7)	72(79,1)	
Var	9(20,5)	10(21,3)	19(20,9)	
Tat-koku kaybı				0,908
Yok	21(47,7)	23(48,9)	44(48,4)	
Var	23(52,3)	24(51,1)	47(51,6)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, Yates düzeltmesi. n(%)

Tablo 4.17’de İBH tipine göre Covid-19 tanısına ve tanı sonrası durumlara ilişkin dağılımlar yer almaktadır. Tüm hastalarda %6,6 olan servis yatışı, Crohn hastalarında %8,5 ve Ülseratif Kolit hastalarında %4,5 olarak gerçekleşmiştir. Bu fark istatistiki açıdan benzerlik anlamına gelmektedir (p=0,678). Ölüm, tedavi

değişikliği ve endoskopik girişim değişkenleri de Ülseratif Kolit ve Crohn hastaları için benzer dağılımlar sergilemektedir ($p>0,05$).

Tablo 4.17. İBH tipine göre COVID-19 tanısı ve sonrasındaki durumlar

Değişkenler (n=91)	İBH		Toplam	p*
	Ülseratif Kolit (n=44)	Crohn (n=47)		
Servis yatışı				0,678
Yok	42(95,5)	43(91,5)	85(93,4)	
Var	2(4,5)	4(8,5)	6(6,6)	
Ölüm				>0,999
Yok	44(100)	47(100)	91(100)	
Var	0(0)	0(0)	0(0)	
Tedavi değişikliği				0,112
Yok	43(97,7)	41(87,2)	84(92,3)	
Var	1(2,3)	6(12,8)	7(7,7)	
Endoskopik girişim				0,053
Yok	38(86,4)	46(97,9)	84(92,3)	
Kolonoskopi	6(13,6)	1(2,1)	7(7,7)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test. n(%)

4. TARTIŞMA

COVID-19 salgını tüm dünyayı etkileyen morbidite ve mortalitesi halen devam eden bir halk sağlığı sorunudur. IBH gibi kronik hastalığı olan hastalarda aldıkları immünsüpresif ve biyolojik ajan tedavileri nedeniyle enfeksiyon riski arttığı yönünde endişeler bulunmaktadır. IBH hastalarında sık görülen karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal gibi GIS semptomları COVID-19 semptomları ile örtüştüğü için ayırt etmek zordur. Aynı zamanda COVID-19 enfeksiyonunun remisyonundaki IBH hastalarında hastalık alevlenmesini tetikleme ya da atak durumundaki IBH hastalarında semptomları ağırlaştırma endişesi de yaratmaktadır. Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu geçiren IBH hastalarının sosyodemografik özellikleri, semptomların sıklığı, tedavi değişiklikleri, komplikasyonları incelendi.

Çalışmamızda COVID PCR testi pozitifliği sonrasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran 91 IBH hastası dahil edildi. Bu hastaların 44'ü ÜK, 47'si CH tanısı mevcuttu. IBH'nın ilk pikini 2-3.dekatta, ikinci pikini 5-6.dekatta gerçekleştirdiği bilinmektedir (12). Rodriguez-Lago ve arkadaşlarının İspanya'da COVID-PCR testi pozitif 40 IBH hastasında yaptığı çalışmada medyan yaş 59, %32 Crohn hastası saptamış (220). İspanya'nın Madrid bölgesinde Taxonera ve arkadaşlarının 1912 IBH hastasında yaptığı çalışmada 12 COVID-19 vakası gözlemlenmiş ve hastaların ortalama yaşı 52, %58.3 oranında CH tespit edilmiş (221). Salgının hızına ve güncel verilere olan ihtiyaca ayak uydurmak ve IBH hastalarında meydana gelen COVID-19'un sonuçlarını izlemek ve raporlamak için uluslararası bir veri tabanı olan Araştırma Kapsamında Dışlanan Coronavirus'un Gözetim Epidemiyolojisi (SECURE-IBD) oluşturulmuştur. Brenner ve arkadaşlarının çalışması sırasında SECURE-IBD raporlarına göre 33 ülkeden 525 vakadan elde edilen verilere göre medyan yaş 43, erkek hasta oranı %53, hastalık tipi ise %59.4 oranında Crohn hastalığı tespit edilmiş (222). Bizim çalışmamızda 91 COVID PCR testi pozitif IBH hastasında yaş ortalaması $43,15 \pm 12,82$, ÜK ve CH için sırasıyla $44,16 \pm 14,34$ ve $42,21 \pm 11,29$ olarak saptandı ve SECURE-IBD veri tabanı ile benzer sonuçlar elde edildi. Yine ÜK oranı da %48.4 olup, CH'dan daha az görüldü. Ancak bizim çalışmamızda SECURE-IBD sonuçlarından farklı olarak %51.6 oranı ile kadın baskınlığı görüldü.

Yapılan çalışmalarda ÜK ve CH hastalarında kadın erkek oranı genellikle eşit edilmekle birlikte CH'da hafif bir kadın baskınlığı, ÜK'de ise hafif erkek baskınlığı olduğu gösterilmiş (15, 16). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise hem ÜK hem CH için erkek cinsiyet predominansı tespit edilmiş (10). Rodriguez-lago ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada COVID-PCR testi pozitif 40 IBH hastasında %60 oranında erkek baskınlığı izlenmiş (220). Taxonera ve arkadaşlarının İspanya'da yaptığı çalışmada ise COVID-19'lu 12 IBH hastasında %75 oranında kadın baskınlığı izlenmiş (221). Yapılan çalışmalar kadın erkek cinsiyet oranlarının farklılığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda Taxonera ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki gibi Covid-19 geçiren 91 IBH hastası ele alındığında %51.6 oranı ile kadın baskınlığı olduğu görüldü ancak oranı diğer çalışmadaki kadar yüksek değildi ve kadın erkek oranı birbirine yakındı. ÜK ve CH için ayrı ayrı incelendiğinde ise ÜK'de %59.1 kadın, CH'da %55.3 erkek baskınlığı tespit edildi.

Sigaranın ÜK ve CH üzerinde farklı etkileri bulunmaktadır. Bu farklılık hastalığın tutulum paterni, genetik ve konakçının immün yanıtından dolayı oluşmaktadır. Yapılan çalışmalar sigaranın CH'da ileal cerrahiye kadar geçen süre için risk oluşturduğu ancak kolonik CH için risk yaratmadığını göstermiştir, ÜK hastalarında ise sigara kullanımını daha iyi prognozla ilişkili olduğu gösterilmiş (37, 39, 223). Yine çalışmalar CH'nın sigara içenlerde daha fazla görüldüğünü, ÜK'in ise sigara içenlerde daha az sıklıkta görüldüğünü göstermiş (40, 41). Ülkemizde yapılan çalışmalarda Crohn hastalarında sigara içme oranının Ülseratif Kolit hastalarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiş (10, 224). COVID-19 enfeksiyonu olan 91 IBH hastası ile yaptığımız çalışmamızda diğer çalışmaların aksine Ülseratif Kolit hastalarında sigara içme oranının Crohn hastalarına göre daha fazla olduğu saptandı. Yapılan bir çalışmada 525 COVID-19'lu IBH hastasında sigara içme oranının %4.4 olduğu gösterilmiş (222). Bizim çalışmamızda sigara kullanan IBH hasta sayısı 38 (%41.8) olup diğer çalışmaya göre anlamlı olarak yüksek olduğu izlendi. COVID-19 nedeniyle hastaneye yatışı yapılan 6 hastadan ise sadece 2 hasta sigara kullanmaktaydı.

Alkol barsak mikrobiyotasında disbiyotik değişikliklere yol açarak IBH'da hastalık seyrini olumsuz etkileyebilmektedir (225). Ancak yapılan bir meta-analiz

çalışmasında ÜK ile alkol tüketimi arasında bir ilişki bulunamamış (226). Bizim çalışmamızda IBH hastalarında alkol kullanım oranı %17,6 olarak saptandı.

Daha önceleri yetersiz beslenme ve düşük BMI ile karakterize bir durum olduğuna inanılan IBH'da yapılan çalışmalarla birlikte artan kanıtlar IBH hastalarının kilolu veya obez olma riskinin arttığını göstermektedir. Yapılan bir çalışmada medyan BMI, ÜK ve CH için sırasıyla 24.8 ve 25 olarak saptanmış (227). Bizim çalışmamızda Covid-19 geçiren ÜK ve CH için medyan BMI sırasıyla 24.9 ve 24.8 olup IBH hastalarının genel verileri ile paralel sonuç elde edilmiştir. COVID-19 enfeksiyonu ve obezite ile ilgili çalışmalar sınırı ve net veriler olmadığı için COVID-19 hastalık seyri üzerine etkisi ile ilgili veri elde edilemedi.

COVID-19 için inaktif aşılar IBH tedavisinden bağımsız olarak IBH hastalarında güvenli kabul edilir. Ancak yüksek doz kortikosteroid (≥ 20 mg prednizolon veya eş değeri), immünmodülatör, antisitokin tedavi alan IBH hastalarında COVID-19 aşısı olup olmayacağına karar vermek en kritik husustur. IBH hastalarında immünsüpresif tedavinin aşılar karşı immün yanıtı bozabileceği ve immün sürecin etkinliğini azaltabileceğini düşündüren çalışmalar da mevcut (228). Ancak Uluslararası İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Çalışma Örgütü'nden (IOIBD) bir grup uzman, aşının iyi önleyici etkilerine ilişkin geri bildirimle immünmodülatör tedaviye bakılmaksızın IBH'lı tüm hastaların en kısa sürede aşı olmasını önerdi (229). Son zamanlarda COVID-19 aşılarna ilişkin hızla gelişen veriler, iki doz aşı uygulamanın güvenli olduğunu ve COVID-19 enfeksiyonuna karşı güçlü bağışıklık tepkisi oluşturduğunu ortaya koymuş (230). Birden fazla çalışma, immünsüpresif tedavi alan IBH hastalarında iki doz SARS-CoV-2 aşısı sonrası %81-%100 arasında değişen yüksek serokonversiyon oranları bildirmiş (231). 9447 hasta, 31 çalışmadan oluşan bir meta-analiz çalışmasında aşılanmış IBH hastalarının enfeksiyon riski aşılanmamış kontrol grubuna göre benzer olduğu gösterilmiş. Çoğu çalışmada antikor titrelerinin aşıdan 4 hafta sonra düşmeye başladığını ve anti-TNF veya immünmodülatör kullananlarda düşmenin daha yüksek olduğu gösterilmiş (232). 594 COVID-19 ile enfekte IBH hastası ile yapılan bir kohort çalışmasında 3.doz mRNA aşısı sonrası GI semptom sıklığının ve şiddetinin 2.doz sonrasına göre daha az olduğu izlenmiş (233). Bizim çalışmamızda IBH hastalarının COVID-19 enfeksiyonu geçirmeden önce aşı olma oranı %70,3

olarak gözlendi. Aşı olanların ise %24.2 sadece inaktif aşı (sinovac), %25.3'ü sadece mRNA aşısı (biontech), %20.9'u ise hem sinovac hem biontech aşılı olduğu gözlendi. COVID-19 nedeniyle hastane yatışı olan 6 hastadan 1'i hiç aşı olmamıştı, 2 hasta sadece biontech, 1 hasta sadece sinovac, 2 hasta ise sinovac+biontech aşısı olmuştu. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için hastaların aldıkları tedaviye ve aşı dozuna göre oluşturdıkları antikor yanıtları ile ilgili veri elde edilemedi.

İtalyan İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Çalışma Grubu (IG-IBD), İtalya'daki 24 IBH sevk merkezinden elde ettiği verilere göre Crohn hastalığı için Harvey-Bradshaw indeksi, ÜK için Mayo skorlaması kullanılarak 79 COVID-19 ile enfekte IBH hastalarının CH için %12 ve ÜK için %35 aktif hastalığa sahip olduğunu bildirdi (219). Bizim çalışmamızda CH'da Harvey-Bradshaw indeksi kullanılarak %8.5 aktif hastalık oranı saptandı ve diğer çalışmaya göre daha düşük oran elde edildi. Ancak ÜK hastalarında son 6 ay içinde kolonoskopi görüntüsü olmayan hastalardan Mayo skorlaması hesaplanamadı, bu hastalarda Montreal Klinik Skorlaması kullanıldı. Bu skorlamalara göre ÜK için toplam aktif hastalık oranı %36.4 olarak hesaplandı ve diğer çalışmayla benzer sonuç elde edildi. Brenner ve arkadaşlarının SECURE-IBD verilerine göre 33 ülkeden 525 hasta ile yapılan çalışmasında COVID-19 enfeksiyonu sırasında remisyonda hasta oranı %58.9 izlenmiş (222). Bu çalışma da bizim çalışmamızdaki gibi remisyonda hastaların COVID-19 enfeksiyonu geçirme oranının daha fazla olduğunu gösteriyor. Bu da aktif hastalık dönemindeki hastaların COVID-19 enfeksiyonu geçirme endişesinden dolayı daha fazla izolasyon ve hijyen kurallarına dikkat etmelerinden dolayı olduğunu düşündürmektedir.

SARS-CoV-2 anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) ile etkileşime girerek insan hücrelerini istila eder. ACE-2 reseptörü enterositler dahil olmak üzere vücutta farklı dokularda bulunur (234). Çalışmalar solunum şikayetleri düzeldikten sonra bile dışkıda viral dökülmenin devam etmesi nedeniyle dışkıda SARS-CoV-2'nin varlığını göstermiştir (235). Özellikle son temel bilimsel kanıtlar IBH hastalarının iltihaplı barsak mukozasında ACE-2'nin arttığı, bu da COVID-19 için yüksek risk oluşturdıklarını düşündürmektedir (236). Genel popülasyonda GI semptomlar ile giderek daha fazla çalışma yapılırsa da artan ishal ve diğer GI

semptom prevalansı ile COVID-19 ile enfekte olan IBH popülasyonunda sınırlı veri mevcuttur (237). IBH hastalarında sık görülen karın ağrısı, bulantı, kusma gibi GIS semptomları IBH alevlenmesine bağlı olarak veya COVID-19 enfeksiyonu semptomları ile örtüştüğü için ayırt etmek zordur. 61742 doğrulanmış COVID-19 ile enfekte hasta ile yapılan bir meta-analiz çalışmasında ateş %87 ile en sık görülen semptom olduğu gösterilmiş, öksürük %68, halsizlik %39, kas eklem ağrısı %24, nefes darlığı %24, ishal %8, bulantı/kusma %6.5 olarak tespit edilmiş (208). Cheung ve arkadaşlarının yaptığı 4243 COVID-19 hastasını içeren 69 çalışmanın meta-analizinde tüm gastrointestinal semptomların prevalansı %16.1 gösterilmiş. En yaygın şikayet %26.8 ile anoreksi, bulantı/kusma %10.2, ishal %12.5 ve karın ağrısı %9.2 olarak saptanmış. Ancak bu hastaların kaç tanesinin önceden bir IBH tanısı ya da GI rahatsızlığı olduğu bilinmemektedir (238). Singh ve arkadaşlarının yaptığı 11 çalışmadan ve 1325 hastadan oluşan meta-analiz çalışmasında COVID-19 enfeksiyonu geçiren IBH hastalarının semptomlarına ilişkin veri sağlandı (239). Dahil edilen 11 çalışmadan 9'unda COVID-19 ile enfekte IBH hastalarında en yaygın GI semptom ishal olduğunu ve havuzlanmış ishal prevalans oranının %27,26 olduğunu gösterdi. Karın ağrısı %13.08, bulantı %10.08, kusma %8.8 saptanmış. Aynı çalışmada semptomatik hastalar arasında en sık ekstraintestinal semptom olarak %67.53 havuzlanmış prevalansı ile ateş olduğu saptanmış. Diğer yaygın belirtiler %59.58 ile öksürük, nefes darlığı %25.29, halsizlik %27.9, kas eklem ağrısı %22.52, koku kaybı %22.58, tat kaybı %19.86 olarak saptanmış.

Bizim çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonlu 91 IBH hastası incelendiğinde Sign ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışmasına benzer şekilde en sık semptom olarak 21 hastada (%23.1) ishal olduğu saptandı. COVID-19 ile enfekte genel popülasyonda yapılan çalışmalara göre ise ishal sıklığının IBH hastalarında arttığını gösterildi. Hastalık tipine göre ayırdığımızda ise Crohn hastalarında %23.4 ishal, ÜK hastalarında %22.7 ishal görüldü. İshali türüne göre ayırdığımızda ise sulu ishal %7.7, mukuslu ishal %1.1, sulu+mukuslu ishal %4.4, kanlı ishal %9.9 olduğu görüldü. Ancak 21 hastanın 20'si COVID-19 enfeksiyonu geçirdikleri dönemde hastalığının klinik olarak aktif olduğunu tariflemekteydi. Bu da ishalin COVID-19 enfeksiyonuna ya da IBH'a bağlı olup olmadığını ayırt etmekte güçlük oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda COVID-19 ile enfekte hastaların

%53.4'ünün dışkısında SARS-Cov-2 virüsü tespit edilmiş (240). Ayrıca COVID-19 enfeksiyonunda ishali olan hastalarda, ishali olmayanlara göre dışkıda yüksek fekal kalprotektin seviyesinin olduğu gösterilmiş (241). Ancak bu testlerin hastanemizde yapılamaması da ishalin sebebinin netleştirilememesinin sebeplerindendir.

Diğer çalışmalarda en sık GI semptom olarak görülen anoreksi bizim çalışmamızda ÜK hastalarında %20.5, Crohn hastalarında %21.3, toplamda ise %20.9 olmak üzere 2. sıklıkta izlenmiştir. Diğer çalışmalarda gösterildiği gibi COVID-19 ile enfekte genel popülasyonda nadir görülen karın ağrısı, bizim çalışmamızda 3. sıklıkta izlenmiş olup havuzlanmış GI semptom prevalansı ÜK'de %13,6, CH'da %25,5, toplamda ise %19,8 olarak saptandı. Bulantı ve kusma GI semptom prevalansı sırasıyla %9,9 ve %8,8 olarak izlenmiş olup COVID-19 geçiren genel popülasyon ve COVID-19 ile enfekte IBH hastaları ile benzer sonuç elde edilmiştir. Ekstraintestinal semptomlardan ise bizim çalışmamızda Sign ve arkadaşlarının yaptığı meta-analiz çalışmasının ve genel popülasyonda yapılan COVID-19 ile enfekte hastalar ile yapılan çalışmanın aksine en sık semptom %81,3 hastada halsizlik olarak saptandı. Kas eklem ağrısı hastaların %62,6'sında görülerek 2. sık semptomdu. Ardından hastaların %51,6'sında tat koku kaybı 3. sıklıkta görüldü. Hastaların %48,4'ünde pulmoner semptom (%27,5'inde öksürük, %5,5'inde nefes darlığı, %15,4'ünde öksürük+nefes darlığı) görüldü, öksürük ve nefes darlığı COVID-19 ile enfekte IBH hastalarında yapılan meta-analiz çalışmasının aksine daha az oranda görüldü. Genel popülasyonda ve IBH hastalarında yapılan diğer çalışmalarda en sık ekstraintestinal semptom olarak saptanan ateş ise bizim çalışmamızda daha düşük oranda (%46,2) görüldü.

ÜK esas olarak rektum ve sigmoid kolonu tutar, CH ise daha çok terminal ileum ve bitişik kolonu tutar. ACE2'nin anti-inflamatuvar etkinliği olduğu gösterilmiş. COVID-19 virüsü bu reseptörlere bağlanarak proinflamatuvar etkiyi arttırmakta. ACE2 reseptörleri ileumun sonundaki barsak epitel hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir, ancak kolonda ekspresyon seviyesi düşüktür. ACE2 içeriği yüksek dokular ileum (%30), kalp (>%7.5), alt solunum yolu (%2), akciğer (>%1), özofagus (>%1) olarak tanımlandı (236). Başka bir çalışmada GI dokularda ACE2 ekspresyonunun fazla olduğu dokular sırasıyla ileum, duodenum, kolon olarak

gösterilmiş (242). Başka bir çalışmada IBH hastalarının plazmadaki ACE2 ekspresyonu IBH olmayan gruba göre daha fazla olduğu gösterilmiş. Bu ÜK hastalarının sıklıkla mukozal inflamasyona sahip olmasının ve daha yüksek COVID-19 riski ile ilişkili olmasının nedenlerinden biri olabilir (236, 243). Bizim çalışmamızda COVID-19 ile enfekte Crohn hastası %51,6 ile ÜK'den daha fazla görüldü. Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalarda hastalık tutulum yerleri sırasıyla kolon, ileokolon, ileum, rektum olarak izlendi. Bu da COVID-19'un ACE2 reseptörlerinin daha fazla olduğu ileum tutulumuna göre bizim çalışmamız ile çelişmekteydi. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda üst GIS tutulumuna rastlanmadı.

COVID-19 ile nedeniyle hastaneye yatışla ilişkili risk faktörleri arasında yaş, aktif IBH, kardiyovasküler hastalık gibi ≥ 1 IBH olmayan komorbiditenin varlığı yer alır. Bu risk faktörlerinin etkisi SECURE-IBD'de gösterilmiş olup IBH'lı hastalar için hastaneye yatış oranları çocuk ve ergenlerde (10-19 yaş) %5 ile yaşlılarda (>80 yaş) %47 arasında değişmekte olduğunu göstermiş. Pandeminin erken döneminde bir retrospektif kohort çalışmasında IBH'lı hastalarda hastaneye yatış riskinde artış olmadığı bildirilmiş (244). Aksine Hollanda ve ABD'de yapılan 2 büyük ölçekli çalışmada IBH'lı hastalarda %17-%68 oranında daha yüksek oranda yatış olduğunu bildirmiş (245, 246). Daha sonra elde edilen verilere göre Avrupa'da %21, Latin Amerika bölgelerinde %66 arasında olduğu tahmin ediliyor (221, 246). Dünya çapında IBH hastalarında yapılan 11 çalışmanın meta-analizinde COVID-19 nedeniyle birleştirilmiş hastaneye yatış oranı %28 idi (244). Bizim çalışmamızda ise 91 COVID-19'lu IBH hastasından 2 ÜK, 4 Crohn hastasının servis yatış ihtiyacı oldu, servis yatış oranı toplamda %6.6 olarak saptanarak diğer çalışmaların aksine daha düşük olduğu izlendi.

Şiddetli COVID-19 enfeksiyonu için en sık tanımlanan risk faktörleri yaş, kardiyovasküler hastalık, kronik akciğer hastalığı, obezite ve diyabettir (247, 248). Amerika'da yayınlanan bir raporda yoğun bakım ünitesine yatış gerektiren hastaların %78'inde altta yatan en az 1 komorbidite vardı (248). Bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda 91 COVID-19'lu IBH hastasında en az 1 komorbiditesi olan hasta sayısı 25 (%27.4) olup komorbiditesi olmayan hastalara göre daha düşük oranda izlemiştir. Bunun sebebi olarak çalışmamızdaki hastaların medyan yaş

ortalamasının 43 olması ve komorbiditesi daha fazla olan yaşlı grubun çalışmamızda az sayıda olmasına bağlı düşünülmüştür. Yine IBH ve ilgili romatolojik dermatolojik, nörolojik otoinflamatuvar durumları olan hastalar da sıklıkla enfeksiyon riskini arttıran immünsüpresif tedaviler almaları nedeniyle riskli gruptadırlar (78, 82, 249, 250). Çin’de 1099 hasta ile yapılan ilk COVID-19 verilerinde immün yetmezliği olan sadece 2 hasta izlenmiş (251). Sonraki bir raporda ise kanser hastalarının şiddetli COVID-19 riskinin daha fazla olduğunu buldu ancak bu sonuç sadece 16 hastaya dayanıyordu (252). Brenner ve arkadaşlarının yaptığı 525 hastadan oluşan meta-analiz çalışmasında diyabet oranı %5.5, pulmoner hastalık oranı %8.4, hipertansiyon %12, kanser oranı %1.9, renal hastalık oranı %1.9, hepatobiliyer hastalık oranı %5 olarak hesaplanmış (222). Bu nedenle komorbiditeleri ayrı ayrı incelediğimizde en fazla görülen komorbidite 14 hastada (%15.4) izlenerek hipertansiyon oldu. Sonrasında sırasıyla kardiyovasküler hastalık öyküsü 7 hastada (%7.7), pulmoner hastalık öyküsü 6 hastada (%6.6), romatolojik hastalık öyküsü 6 hastada (%6.6), diyabet öyküsü 5 hastada (%5.5), renal hastalık öyküsü 2 hastada (%2.2), malignite öyküsü 1 hastada (%1.1), renal trasnsplantasyon 1 hastada (%1.1) olduğu izlendi ve diğer çalışmayla benzer sonuçlar elde edildi. Ek olarak IBH ile ilgili hepatobiliyer hastalığı olan 2 hasta (%2.2), eklem tutulumu (ankilozan spondilit, ...) 13 hasta (%14.3) vardı ve diğer çalışmaya göre hepatobiliyer hastalık oranı daha düşük olarak saptandı. Hastane yatışı olan 6 hastadan 4’ünde hiç komorbidite yoktu, 1 hastada renal transplantasyon ve kaposi sarkomu, 1 hastada ise hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık mevcuttu. Bu veriye göre bizim çalışmamızda hastaneye yatışı yapılan hastalarda hiç komorbiditesi olmayanların oranı diğer çalışmalardan farklı olarak daha fazla olduğu görüldü.

ÜK tanılı 1 hastamız ise COVID-19 ile enfekte olduğu dönemde gebe olduğunu bildirdi, o dönemde sadece 5-ASA kullandığını ve bulantı dışında GI semptom olmadığını belirtti. Bulantının ön planda gebeliğe bağlı olduğu düşünüldü. Hastanın COVID-19 nedeniyle hastane yatışı, mekanik ventilasyon öyküsü olmadığı bildirildi. Ancak gebe IBH hastalarında COVID-19 enfeksiyonunun etkileri üzerine çok kısıtlı veriler olması nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.

COVID-19 ile enfekte IBH'lı hastalarla ilgili ilk veriler pandemi süresince artan mekanik ventilasyon ihtiyacıyla birlikte yoğun bakım yatışlarının artmış olabileceğini düşündürse de, oranlar genel popülasyon ile benzer bulunmuş. IBH'lı hastalar için yoğun bakıma yatış oranları SECURE-IBD'de %3, uluslararası bir meta-analizde %5.3 olduğu gösterilmiş (244). Taxonera ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 1912 IBH hastasından 12 COVID-19 ile enfekte hastadan 8 hastada hastane yatışı gerektiği, 1'inin entübe edildiği ve ÜK tanılı olan 2'sinin ise öldüğü bildirilmiş (221). Bir meta-analiz çalışmasında COVID-19'lu IBH hastalarında havuzlanmış ölüm oranı %4.3 olup genel popülasyonla benzer bulunmuş. SECURE-IBD'de genel ölüm oranı %2 olduğu görülmüş. Bizim çalışmamızda COVID-19 nedeniyle entübasyon ve ölüm izlenmedi. Sadece 1 ÜK hastasına yoğun bakım endikasyonu konulduğunu ancak hastanın kabul etmediği, takiplerinde mekanik ventilasyon ihtiyacı ve ölüm olmadığı izlendi.

Kortikosteroidler, immünomodülatörler ilaçlar, biyolojik ajanlar, hedefe yönelik ajanlar immün sistemi bozabileceğinden dolayı COVID-19 enfeksiyonunun kontrolsüz çoğalmasına sebep olabilmesi IBH'da endişe duyulan bir durumdur. SECURE-IBD verilerine göre kortikosteroid kullanımı bağımsız olarak COVID-19 enfeksiyonunun 6.9 kat daha şiddetli olması ve COVID-19 nedeniyle 11.6 kat daha fazla ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiş (222, 253). Bu bulgu Kuzey Kaliforniya'da içinde IBH hastası da olan 4,4 milyon sağlık planı üyesini kapsayan geniş bir retrospektif kohort çalışması ile doğrulandı ve COVID-19 enfeksiyonu öncesi oral prednizon kullanımı, COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış, yoğun bakım ünitesine yatış ve ölüm için risk faktörüydü (254). Fransa ve Amerika'da yapılan iki popülasyona dayalı çalışmada tiopürin ve metotreksat gibi geleneksel immünmodülatör ilaç kullanımı ile COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatış riskinde artış saptanmamış (255, 256). 5-ASA'nın ise IBH hastalarında COVID-19'un hastalık seyri üzerine etkilerine ilişkin çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Pandeminin erken dönemlerinde yapılan 2 meta-analiz çalışmasında 5-ASA tedavisi alan grupta, 5-ASA tedavisi almayan gruba göre yoğun bakım yatış ve mekanik ventilasyon ve ölüm riskinin daha fazla olduğu gösterilmiş (222, 244, 257). Bununla birlikte SECURE-IBD'den yeni veriler ortaya çıktıkça ilk raporların aksine 5-ASA tedavisinin herhangi bir olumsuz klinik sonuç,

hastaneye yatış ve ölümle ilişkili olmadığı, bu ilk sonuçların 5-ASA ile tedavi edilen hafif COVID-19 vakalarının rapor edilmemesinden kaynaklı raporlama hastası olduğu düşünülmüş (222, 258). IBH hastalarında yaygın kullanılan TNF antagonistlerinin de, anti-TNF tedavisi almayan gruba göre hastane yatışı, yoğun bakım ve ölüm oranı karşılaştırıldığında benzer olduğu saptanmış (222, 255). Hatta bazı çalışmalar bu ilaçların COVID-19 ile ilişkili inflamatuvar komplikasyonların nedeni olan sitokin yolaklarını baskılamasından kaynaklı ciddi COVID-19 gelişme riskinin daha düşük olabileceğini düşündürmüştü (256, 259, 260). Ancak yapılan çalışmalarda anti-TNF tedavinin bir immünomodülatör ile kombinasyonunda COVID-19 enfeksiyonun olumsuz sonuçlarında riskin arttığı gösterilmiş (261). Bir anti-integrin molekülü olan vedolizumab ile ilgili olarak SECURE-IBD'nin verilerine göre vedolizumab tedavisi alan hastaların, almayanlara kıyasla daha düşük hastaneye yatış ve ölüm riski olduğunun, şiddetli COVID-19 ile ilişkili olmadığı gösterilmiş (258). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında IBH'da COVID-19 enfeksiyonuna yakalanma riskinin 5-ASA dışındaki diğer ilaçlardan etkilenmediğini, 5-ASA ve steroidlerin COVID-19'un olumsuz sonuçları (yatış, yoğun bakım ve ölüm) ile ilişkilendirilirken biyolojik ajanların koruyucu etkisinin olduğunu göstermiş (244). Sayısal veri olarak yapılan çalışmalar şu şekilde: Axelrad ve arkadaşlarının Amerika'da yaptığı çalışmada 83 COVID-19'lu IBH hastasında 5-ASA kullanan 13 hasta, steroid kullanan 10 hasta, immünomodülatör kullanan 6 hasta, biyolojik ajan kullanan 58, anti-TNF kullanan 44 hasta olduğu bildirilmiş (262). Brenner ve arkadaşları çok merkezli 525 COVID-19'lu IBH hastası ile yaptığı çalışmada 5-ASA 117, steroid 55, immünomodülatör 58, biyolojik ajan 333 hastanın kullandığı bildirilmiş (222). Guerra ve arkadaşlarının İspanya'da 82 COVID-19'lu IBH hastası ile yaptığı çalışmada 5-ASA kullanan 41, steroid 0, immünomodülatör 29, biyolojik ajan 20, anti-TNF 17 hastanın kullandığı bildirilmiş (263). Bizim çalışmamızda 91 COVID-19'lu IBH hastasında 5-ASA kullanan 43 hasta, steroid kullanan 17 hasta, immünomodülatör 29 hasta (hepsi azatioprin kullanıyordu), anti-TNF kullanan 38 hasta, vedolizumab kullanan ise 5 hasta vardı. Diğer çalışmalarda sonuçlar farklılık göstermekle beraber çoğunluğunda steroid kullanım oranı diğer tedavilere kıyasla daha azdı. Bizim çalışmamızda da steroid kullanımının en az oranda olduğu görüldü. COVID-19

nedeniyle hastane yatışı yapılan 6 hastadan 1'i sadece steroid, 1'i sadece vedolizumab, 1'i sadece 5-ASA, 1 hasta ise 5-ASA+ steroid+ azatioprin tedavileri alıyorlardı ve hiçbirinde mekanik ventilasyon ihtiyacı ya da ölüm olmadı. Hastaneye yatışı yapılan hastalardan hiçbirinin anti-TNF tedavi almıyor olması ise anti-TNF tedavilerin sitokin yolağını baskılayarak COVID-19'un olumsuz sonuçlarına karşı koruduğu ile ilgili çalışmayı destekler nitelikteydi.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle IBH'a bağlı herhangi bir komplikasyon (abse, fistül, ...) izlenmedi. Yedi hastamızda COVID-19 enfeksiyonu sonrasında kolonoskopi yapıldı ancak kolonoskopi yapılma nedeni COVID-19 nedeniyle hastalık aktivasyonu değil hastaların COVID-19 enfeksiyonu öncesinde planlanan rutin kontrolüydü. COVID-19'lu IBH hastalarında IBH komplikasyon gelişme riski ve kolonoskopi ihtiyacı ile ilgili çalışmalar bulunmadığından dolayı karşılaştırma yapılamadı.

5. SONUÇ

İBH'nın patogeneğinde hem immün sistemin etkin olması hem de tedavide immünsüpresif ajanların kullanılması nedeni ile COVID-19 enfeksiyonu geçiren İBH'lı hastalarının kliniklerinde değişiklik olması beklenebilir. Çalışmamız İBH hastalarında COVID-19 un İBH'nın aktivasyonuna, tedavi değişikliği gerekliliğine ve İBH'nın klinik gidişine bir etkisi olmadığını göstermektedir.



6. ÖZET

Aralık 2019 da Çin'in Wuhan kentinde bir dizi pnömöni vakasının nedeni olarak akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) hızla yayılıp küresel salgın haline geldi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu bu hastalık "koronavirüs hastalığı-19" (COVID-19) olarak tanımlanmıştır. SARS-CoV-2 enfeksiyonu asemptomatik olabildiği gibi esas olarak solunum ve gastrointestinal semptomları gösterebildiği ve ciddi vakalarda ölümcül olabildiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) olan hastalarda, SARS-CoV-2 spike proteinin konak hücreye bağlanmasına ve hücreyi enfekte etmesine neden olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 nin dokudaki konsantrasyonun daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İBH tanılı hastalarda aktif hastalık durumunun ve immünmodülatör/ immünsüpresif ilaçların kullanımının da enfeksiyon riskini arttırdığı bilinmektedir. Çalışmamızda kurumumuza başvuran İBH hastalarında COVID-19 un klinik aktivite durumu, tedavisi ve hastalık prognozuna etkisi olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmamızda kurumumuza başvuran 44 ÜK, 47 CH olmak üzere toplam 91 COVID PCR pozitif İBH hastası dahil edilmiştir. Hastaların 47'si (%51,6) kadın, 44'ü (%48,4) erkek, ortalama yaş $43,15 \pm 12,82$ yıldır. 64 (%70,3) hastanın en az 1 aşısı mevcut. 20 hasta (%22) COVID-19 enfeksiyonu sırasında aktif hastalık döneminde olduğunu belirtti. Hastaların %47,3'ü 5-ASA preparatı, %18,7'si steroid, %31,9'u azatioprin, %41,8'i TNF-alfa antagonisti, %5,5'i anti-integrin tedavi almaktaydı. En sık semptom olarak 21 hastada (%23.1) ishal, anoreksi %20.9 hastada olmak üzere 2. sıklıkta, karın ağrısı %18 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sadece 6 hastada tedavi değişikliği yapıldı, 91 hastadan 2 ÜK, 4 Crohn hastasının servis yatış ihtiyacı oldu, servis yatış oranı toplamda %6.6 olup, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve ölüm izlenmemiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak; çalışmamızda İBH hastalarında COVID-19 un İBH'nın aktiviteye, tedavi değişikliği gerekliliğine ve İBH'nın klinik gidişine bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar Barsak Hastalığı, Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı, Covid-19

7. ABSTRACT

In December 2019, acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spread rapidly and became a global epidemic as the cause of a series of pneumonia cases in Wuhan, China. This disease, caused by the SARS-CoV-2 virus, has been defined by the World Health Organization (WHO) as "coronavirus disease-19" (COVID-19). It has been reported in studies that SARS-CoV-2 infection can be asymptomatic as well as show mainly respiratory and gastrointestinal symptoms and can be fatal in severe cases. Studies have shown that angiotensin converting enzyme 2, which causes the SARS-CoV-2 spike protein to bind to and infect the host cell, has higher tissue concentration in patients with inflammatory bowel diseases (IBD). It is known that active disease status and use of immunomodulatory/immunosuppressive drugs increase the risk of infection in patients with IBD. In our study, we investigated whether COVID-19 has an effect on clinical activity status, treatment and disease prognosis in IBD patients who applied to our institution.

In our study, a total of 91 COVID PCR-positive IBD patients, 44 of whom were UC and 47 with CD, who applied to our institution were included. 47 (51.6%) of the patients were female, 44 (48.4%) were male, mean age was 43.15 ± 12.82 years. 64 (70.3%) patients have at least 1 vaccine. 20 patients (22%) stated that they were in the active disease period during the COVID-19 infection. 47.3% of the patients were receiving 5-ASA preparation, 18.7% steroid, 31.9% azathiopurine, 41.8% TNF-alpha antagonist, 5.5% anti-integrin treatment. The most common symptom was diarrhea in 21 patients (23.1%), and anorexia was the second most common symptom in 20.9%, and abdominal pain was found to be 18% and it was found to be statistically significant. Treatment changes were made in only 6 patients, 2 UC out of 91 patients and 4 Crohn's patients required ward hospitalization, the ward hospitalization rate was 6.6% in total, the need for mechanical ventilation and death were not observed, and it was not found to be statistically significant.

In conclusion; In our study, we show that COVID-19 has no effect on the activation of IBD, the need for treatment change, and the clinical course of IBD in IBD patients.

Key Words: Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, Covid-19



8. KAYNAKLAR

1. Nambu, R., et al., A Systematic Review of Monogenic Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022. 20(4): p. e653-e663.
2. Sartor, R.B., Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2006. 3(7): p. 390-407.
3. Cosnes, J., et al., Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2011. 140(6): p. 1785-94.
4. Gionchetti, P., C. Calabrese, and F. Rizzello, Inflammatory Bowel Diseases and Spondyloarthropathies. *J Rheumatol Suppl*, 2015. 93: p. 21-3.
5. Kaplan, G.G., The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015. 12(12): p. 720-7.
6. Kaplan, G.G. and S.C. Ng, Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 2017. 152(2): p. 313-321 e2.
7. Molodecky, N.A., et al., Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*, 2012. 142(1): p. 46-54.
8. Selvaratnam, S., et al., Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology*, 2019. 25(47): p. 6866-6875.
9. Frolkis, A., et al., Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol*, 2013. 27(3): p. e18-24.
10. Tozun, N., et al., Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol*, 2009. 43(1): p. 51-7.
11. Loftus, E.V., Jr., et al., Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut*, 2000. 46(3): p. 336-43.
12. Loftus, E.V., Jr., Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 2004. 126(6): p. 1504-17.
13. Sands, B.E., Inflammatory bowel disease: past, present, and future. *J Gastroenterol*, 2007. 42(1): p. 16-25.

14. 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. *Can J Gastroenterol*, 2005. 19 Suppl A: p. 5A-36A.
15. Zhang, Y.Z. and Y.Y. Li, Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol*, 2014. 20(1): p. 91-9.
16. Loftus, E.V., Jr. and W.J. Sandborn, Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 2002. 31(1): p. 1-20.
17. Fakhoury, M., et al., Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res*, 2014. 7: p. 113-20.
18. Satsangi, J., et al., Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut*, 1996. 38(5): p. 738-41.
19. Thompson, N.P., et al., Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ*, 1996. 312(7023): p. 95-6.
20. Khor, B., A. Gardet, and R.J. Xavier, Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 2011. 474(7351): p. 307-17.
21. Halme, L., et al., Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 2006. 12(23): p. 3668-72.
22. Hugot, J.P., et al., Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature*, 1996. 379(6568): p. 821-3.
23. Hisamatsu, T., et al., CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*, 2003. 124(4): p. 993-1000.
24. Anderson, C.A., et al., Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nat Genet*, 2011. 43(3): p. 246-52.
25. McGovern, D.P., et al., Genome-wide association identifies multiple ulcerative colitis susceptibility loci. *Nat Genet*, 2010. 42(4): p. 332-7.
26. Weersma, R.K., et al., ATG16L1 and IL23R are associated with inflammatory bowel diseases but not with celiac disease in the Netherlands. *Am J Gastroenterol*, 2008. 103(3): p. 621-7.

27. Okada, Y., et al., HLA-Cw*1202-B*5201-DRB1*1502 haplotype increases risk for ulcerative colitis but reduces risk for Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2011. 141(3): p. 864-871 e1-5.
28. Demirtas, C.O., et al., Treatment of Hermansky-Pudlak syndrome Associated granulomatous colitis with anti-TNF agents: case series and review of literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019. 31(12): p. 1597-1600.
29. Price, W.H., A high incidence of chronic inflammatory bowel disease in patients with Turner's syndrome. *J Med Genet*, 1979. 16(4): p. 263-6.
30. Medzhitov, R. and C.J. Janeway, Advances in immunology: Innate immunity. *New England Journal of Medicine*, 2000. 343(5): p. 338-344.
31. Lakatos, L. and P.L. Lakatos, (Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases). *Orv Hetil*, 2003. 144(38): p. 1853-60.
32. Basso, P.J., et al., Association among genetic predisposition, gut microbiota, and host immune response in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2014. 47(9): p. 727-737.
33. Eckburg, P.B., et al., Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 2005. 308(5728): p. 1635-8.
34. Gevers, D., et al., The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*, 2014. 15(3): p. 382-392.
35. Sokol, H., et al., Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008. 105(43): p. 16731-16736.
36. Kernbauer, E., Y. Ding, and K. Cadwell, An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature*, 2014. 516(7529): p. 94-U223.
37. Karban, A. and R. Eliakim, Effect of smoking on inflammatory bowel disease: Is it disease or organ specific? *World Journal of Gastroenterology*, 2007. 13(15): p. 2150-2152.
38. Brant, S.R., et al., Defining complex contributions of NOD2/CARD15 gene mutations, age at onset, and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2003. 9(5): p. 281-289.

39. Lindberg, E., G. Jarnerot, and B. Huitfeldt, Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course. *Gut*, 1992. 33(6): p. 779-82.
40. Bustamante, M., et al., Relationship between smoking and colonic involvement in inflammatory bowel disease. *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas*, 1998. 90(12): p. 837-840.
41. Mahid, S.S., et al., Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, 2006. 81(11): p. 1462-71.
42. Smithson, J.E., G. Radford-Smith, and G.P. Jewell, Appendectomy and tonsillectomy in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*, 1995. 21(4): p. 283-6.
43. Andersson, R.E., et al., Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 2001. 344(11): p. 808-14.
44. Koutroubakis, I.E., et al., Appendectomy, tonsillectomy, and risk of inflammatory bowel disease: case-controlled study in Crete. *Dis Colon Rectum*, 1999. 42(2): p. 225-30.
45. Cutolo, M., et al., Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*, 2006. 1089: p. 538-47.
46. Felder, J.B., et al., Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol*, 2000. 95(8): p. 1949-54.
47. Cornish, J.A., et al., The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2008. 103(9): p. 2394-400.
48. Tomasello, G., et al., Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2016. 160(4): p. 461-466.
49. Singh, S., L.A. Graff, and C.N. Bernstein, Do NSAIDs, Antibiotics, Infections, or Stress Trigger Flares in IBD? *American Journal of Gastroenterology*, 2009. 104(5): p. 1298-1313.
50. Zhu, X., et al., 1,25-Dihydroxyvitamin D regulates macrophage polarization and ameliorates experimental inflammatory bowel disease by suppressing miR-125b. *Int Immunopharmacol*, 2019. 67: p. 106-118.

- 51.** Matsuoka, K., et al., Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*, 2018. 53(3): p. 305-353.
- 52.** Podolsky, D.K., Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*, 2002. 347(6): p. 417-29.
- 53.** Rao, S.S., et al., Anorectal sensitivity and responses to rectal distention in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1987. 93(6): p. 1270-5.
- 54.** Farmer, R.G., K.A. Easley, and G.B. Rankin, Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci*, 1993. 38(6): p. 1137-46.
- 55.** Farmer, M., et al., The importance of diagnostic accuracy in colonic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 2000. 95(11): p. 3184-8.
- 56.** Gan, S.I. and P.L. Beck, A new look at toxic megacolon: An update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *American Journal of Gastroenterology*, 2003. 98(11): p. 2363-2371.
- 57.** Seo, M., et al., Evaluation of disease activity in patients with moderately active ulcerative colitis: comparisons between a new activity index and Truelove and Witts' classification. *Am J Gastroenterol*, 1995. 90(10): p. 1759-63.
- 58.** Seo, M., et al., An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 1992. 87(8): p. 971-6.
- 59.** Satsangi, J., et al., The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*, 2006. 55(6): p. 749-53.
- 60.** Rahier, J.F., et al., European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 2009. 3(2): p. 47-91.
- 61.** Sands, B.E., Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 2015. 149(5): p. 1275-1285 e2.
- 62.** Roseth, A.G., P.N. Schmidt, and M.K. Fagerhol, Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1999. 34(1): p. 50-54.

63. Austin, G.L., H.H. Herfarth, and R.S. Sandler, A critical evaluation of serologic markers for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2007. 5(5): p. 545-7.
64. Kuna, A.T., Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochem Med (Zagreb)*, 2013. 23(1): p. 28-42.
65. Conrad, K., M. Bachmann, and W. Stcker, Anti-Intestinal Goblet Cell Antibodies. *Autoantibodies*, 2nd Edition, 2007: p. 417-422.
66. Ambrosini, R., et al., Inflammatory chronic disease of the colon: How to image. *European Journal of Radiology*, 2007. 61(3): p. 442-448.
67. Carucci, L.R. and M.S. Levine, Radiographic imaging of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 2002. 31(1): p. 93-117, ix.
68. Valette, P.J., et al., Ultrasonography of chronic inflammatory bowel diseases. *European Radiology*, 2001. 11(10): p. 1859-1866.
69. Wittenberg, J., et al., Algorithmic approach to CT diagnosis of the abnormal bowel wall. *Radiographics*, 2002. 22(5): p. 1093-107; discussion 1107-9.
70. Romano, S., et al., Ischemia and infarction of the small bowel and colon: spectrum of imaging findings. *Abdom Imaging*, 2006. 31(3): p. 277-92.
71. Cheung, O. and M.D. Regueiro, Inflammatory bowel disease emergencies. *Gastroenterol Clin North Am*, 2003. 32(4): p. 1269-88.
72. Sailer, J., et al., Diagnostic value of CT enteroclysis compared with conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol*, 2005. 185(6): p. 1575-81.
73. Loddenkemper, C., Diagnostic standards in the pathology of inflammatory bowel disease. *Dig Dis*, 2009. 27(4): p. 576-83.
74. Hommes, D.W. and S.J. van Deventer, Endoscopy in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 2004. 126(6): p. 1561-73.
75. 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.
76. Danese, S. and C. Fiocchi, Ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 2011. 365(18): p. 1713-25.

77. Goldstein, N. and M. Dulai, Contemporary morphologic definition of backwash ileitis in ulcerative colitis and features that distinguish it from Crohn disease. *American Journal of Clinical Pathology*, 2006. 126(3): p. 365-376.
78. Lichtenstein, G.R., et al., ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*, 2018. 113(4): p. 481-517.
79. Harbord, M., et al., The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohns & Colitis*, 2016. 10(3): p. 239-254.
80. D'Haens, G., et al., A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2007. 132(2): p. 763-786.
81. Kawakatsu, S., et al., A longitudinal model for the Mayo Clinical Score and its sub-components in patients with ulcerative colitis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2022. 49(2): p. 179-190.
82. Torres, J., et al., Crohn's disease. *Lancet*, 2017. 389(10080): p. 1741-1755.
83. 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. 1818-25.
84. Lichtenstein, G.R., et al., Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*, 2009. 104(2): p. 465-83; quiz 464, 484.
85. Munkholm, P., et al., Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. *Scand J Gastroenterol*, 1995. 30(7): p. 699-706.
86. Sands, B.E. and S. Grabert, Epidemiology of inflammatory bowel disease and overview of pathogenesis. *Med Health R I*, 2009. 92(3): p. 73-7.
87. Sands, B.E., From symptom to diagnosis: Clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*, 2004. 126(6): p. 1518-1532.
88. Schwartz, D.A., et al., The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*, 2002. 122(4): p. 875-80.
89. Auvin, S., et al., Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: A prospective population-based study in northern France (1988-1999). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2005. 41(1): p. 49-55.

90. Wagtmans, M.J., et al., Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*, 1997. 92(9): p. 1467-71.
91. D'Haens, G., et al., The natural history of esophageal Crohn's disease: three patterns of evolution. *Gastrointest Endosc*, 1994. 40(3): p. 296-300.
92. Poggioli, G., et al., Duodenal involvement of Crohn's disease: three different clinicopathologic patterns. *Dis Colon Rectum*, 1997. 40(2): p. 179-83.
93. Moum, B., et al., Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol*, 1999. 94(6): p. 1564-9.
94. Guindi, M. and R.H. Riddell, Indeterminate colitis. *J Clin Pathol*, 2004. 57(12): p. 1233-44.
95. Orchard, T.R., B.P. Wordsworth, and D.P. Jewell, Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*, 1998. 42(3): p. 387-391.
96. Gasche, C., et al., A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*, 2000. 6(1): p. 8-15.
97. Chamouard, P., et al., Diagnostic value of C-reactive protein for predicting activity level of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006. 4(7): p. 882-7.
98. Fagan, E.A., et al., Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest*, 1982. 12(4): p. 351-9.
99. Schreiber, S., et al., Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*, 1996. 334(10): p. 619-23.
100. Mosli, M.H., et al., C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*, 2015. 110(6): p. 802-19; quiz 820.
101. Wright, E.K., et al., Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology*, 2015. 148(5): p. 938-947 e1.

- 102.** Geboes, K., et al., Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol*, 1998. 93(2): p. 201-6.
- 103.** Modigliani, R., et al., Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology*, 1990. 98(4): p. 811-8.
- 104.** Eliakim, R. and S.N. Adler, Capsule video endoscopy in Crohn's disease-the European experience. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2004. 14(1): p. 129-37.
- 105.** Tontini, G.E., et al., Advanced endoscopic imaging techniques in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*, 2014. 8(4): p. 261-9.
- 106.** Tarjan, Z., et al., Spiral CT colonography in inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol*, 2000. 35(3): p. 193-8.
- 107.** Madureira, A.J., The comb sign. *Radiology*, 2004. 230(3): p. 783-4.
- 108.** Furukawa, A., et al., Cross-sectional imaging in Crohn disease. *Radiographics*, 2004. 24(3): p. 689-702.
- 109.** Schreyer, A.G., et al., Modern imaging using computer tomography and magnetic resonance imaging for inflammatory bowel disease (IBD) AU1. *Inflamm Bowel Dis*, 2004. 10(1): p. 45-54.
- 110.** Kelvin, F.M., et al., Double contrast barium enema in Crohn's disease and ulcerative colitis. *AJR Am J Roentgenol*, 1978. 131(2): p. 207-13.
- 111.** Fidler, J.L., L. Guimaraes, and D.M. Einstein, MR imaging of the small bowel. *Radiographics*, 2009. 29(6): p. 1811-25.
- 112.** Masselli, G., et al., Comparison of MR enteroclysis with MR enterography and conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease. *Eur Radiol*, 2008. 18(3): p. 438-47.
- 113.** Cheifetz, A.S., Management of active Crohn disease. *JAMA*, 2013. 309(20): p. 2150-8.
- 114.** Kleer, C.G. and H.D. Appelman, Surgical pathology of Crohn's disease. *Surg Clin North Am*, 2001. 81(1): p. 13-30, vii.
- 115.** Yantiss, R.K. and R.D. Odze, Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology*, 2006. 48(2): p. 116-32.

- 116.** Tanaka, M., et al., Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*, 1999. 34(1): p. 55-67.
- 117.** Caprilli, R., et al., European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut*, 2006. 55 Suppl 1(Suppl 1): p. i36-58.
- 118.** Etienney, I., et al., Crohn's disease over 20 years after diagnosis in a referral population. *Gastroenterol Clin Biol*, 2004. 28(12): p. 1233-9.
- 119.** De Dombal, F.T., et al., Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudopolyposis, and carcinoma of colon and rectum. *Br Med J*, 1966. 1(5501): p. 1442-7.
- 120.** Chang, C.W., et al., Intestinal stricture in Crohn's disease. *Intest Res*, 2015. 13(1): p. 19-26.
- 121.** Marshak, R.H. and L.J. Lester, Megacolon a complication of ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1950. 16(4): p. 768-72.
- 122.** Autenrieth, D.M. and D.C. Baumgart, Toxic megacolon. *Inflamm Bowel Dis*, 2012. 18(3): p. 584-91.
- 123.** Roys, G., M.S. Kaplan, and G.L. Juler, Surgical management of toxic megacolon. *Am J Gastroenterol*, 1977. 68(2): p. 161-6.
- 124.** Kornfeld, K., A. Ekbom, and T. Ihre, Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut*, 1997. 41(4): p. 522-525.
- 125.** Eaden, J.A., K.R. Abrams, and J.F. Mayberry, The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*, 2001. 48(4): p. 526-35.
- 126.** Jess, T., et al., Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology*, 2006. 130(4): p. 1039-46.
- 127.** Ullman, T.A. and S.H. Itzkowitz, Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology*, 2011. 140(6): p. 1807-16.

- 128.** Agrawal, D., S. Rukkannagari, and S. Kethu, Pathogenesis and clinical approach to extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 2007. 53(3): p. 233-48.
- 129.** Andrisani, G., et al., Anti-TNF alpha therapy in the management of extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012. 16(7): p. 890-901.
- 130.** Karlinger, K., et al., The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol*, 2000. 35(3): p. 154-67.
- 131.** Veloso, F.T., Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol*, 2011. 17(22): p. 2702-7.
- 132.** Siemanowski, B. and M. Regueiro, Efficacy of infliximab for extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2007. 10(3): p. 178-84.
- 133.** Mendoza, J.L., et al., Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Medicina Clinica*, 2005. 125(8): p. 297-300.
- 134.** Kethu, S.R., Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol*, 2006. 40(6): p. 467-75.
- 135.** Jiang, L., et al., Retrospective survey of 452 patients with inflammatory bowel disease in Wuhan city, central China. *Inflamm Bowel Dis*, 2006. 12(3): p. 212-7.
- 136.** Das, K.M., Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease - New insights into autoimmune pathogenesis. *Digestive Diseases and Sciences*, 1999. 44(1): p. 1-13.
- 137.** Ardizzone, S., et al., Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*, 2008. 40 Suppl 2: p. S253-9.
- 138.** Rogler, G. and J. Scholmerich, (Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease). *Med Klin (Munich)*, 2004. 99(3): p. 123-30.
- 139.** Ozdil, S., et al., Ulcerative colitis: analyses of 116 cases (do extraintestinal manifestations effect the time to catch remission?). *Hepatogastroenterology*, 2004. 51(57): p. 768-70.

- 140.** Barrie, A. and M. Regueiro, Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2007. 13(11): p. 1424-9.
- 141.** Kuek, A., B.L. Hazleman, and A.J. Ostor, Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J*, 2007. 83(978): p. 251-60.
- 142.** Chang, J.T., Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *N Engl J Med*, 2020. 383(27): p. 2652-2664.
- 143.** Fonseca, R., et al., Developmental plasticity allows outside-in immune responses by resident memory T cells. *Nat Immunol*, 2020. 21(4): p. 412-421.
- 144.** Harbord, M., et al., The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*, 2016. 10(3): p. 239-54.
- 145.** Braun, J., et al., Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum*, 2005. 52(8): p. 2447-51.
- 146.** Hale, S. and S. Lightman, Anti-TNF therapies in the management of acute and chronic uveitis. *Cytokine*, 2006. 33(4): p. 231-7.
- 147.** Greenstein, A.J., H.D. Janowitz, and D.B. Sachar, The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)*, 1976. 55(5): p. 401-12.
- 148.** Vavricka, S.R., et al., Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*, 2011. 106(1): p. 110-9.
- 149.** Larsen, S., K. Bendtzen, and O.H. Nielsen, Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med*, 2010. 42(2): p. 97-114.
- 150.** Bennett, M.L., et al., Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore)*, 2000. 79(1): p. 37-46.
- 151.** Freeman, H.J., Erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in 50 patients with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*, 2005. 19(10): p. 603-6.

- 152.** Farhi, D., et al., Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)*, 2008. 87(5): p. 281-293.
- 153.** Orchard, T.R., et al., Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology*, 2002. 123(3): p. 714-8.
- 154.** McPoland, P.R. and R.L. Moss, Cutaneous Crohn's disease and progressive vitiligo. *J Am Acad Dermatol*, 1988. 19(2 Pt 2): p. 421-5.
- 155.** Nair, R.P., et al., Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. *Hum Mol Genet*, 1997. 6(8): p. 1349-56.
- 156.** Danese, S., et al., Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 2005. 11(46): p. 7227-36.
- 157.** Lunder, A.K., et al., Prevalence of Sclerosing Cholangitis Detected by Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 2016. 151(4): p. 660-669 e4.
- 158.** Michaels, A. and C. Levy, The medical management of primary sclerosing cholangitis. *Medscape J Med*, 2008. 10(3): p. 61.
- 159.** Stein, R.B. and S.B. Hanauer, Medical therapy for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 1999. 28(2): p. 297-321.
- 160.** Pineton de Chambrun, G., et al., Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010. 7(1): p. 15-29.
- 161.** Kaiser, G.C., F. Yan, and D.B. Polk, Mesalamine blocks tumor necrosis factor growth inhibition and nuclear factor kappaB activation in mouse colonocytes. *Gastroenterology*, 1999. 116(3): p. 602-9.
- 162.** Feagan, B.G. and J.K. Macdonald, Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 10: p. CD000544.
- 163.** Wang, Y., et al., Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 4(4): p. CD000543.
- 164.** Marshall, J.K., et al., Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(1): p. CD004115.

- 165.** Marshall, J.K., et al., Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. 11: p. CD004118.
- 166.** Gomollon, F., et al., 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*, 2017. 11(1): p. 3-25.
- 167.** Ford, A.C., et al., Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2011. 106(4): p. 590-9; quiz 600.
- 168.** Munkholm, P., et al., Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*, 1994. 35(3): p. 360-2.
- 169.** Castiglione, F., et al., Antibiotic treatment of small bowel bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003. 18(11-12): p. 1107-12.
- 170.** Chande, N., et al., Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 10(10): p. CD000545.
- 171.** Present, D.H., et al., Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med*, 1980. 302(18): p. 981-7.
- 172.** Khan, K.J., et al., Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 2011. 106(4): p. 630-42.
- 173.** Khan, N., et al., Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology*, 2013. 145(5): p. 1007-1015 e3.
- 174.** McDonald, J.W., et al., Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 2014(8): p. CD003459.
- 175.** Brynskov, J., et al., A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. *N Engl J Med*, 1989. 321(13): p. 845-50.

176. Cohen, R.D., R. Stein, and S.B. Hanauer, Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol*, 1999. 94(6): p. 1587-92.
177. Travis, S.P., et al., European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*, 2008. 2(1): p. 24-62.
178. Kozuch, P.L. and S.B. Hanauer, General principles and pharmacology of biologics in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*, 2006. 35(4): p. 757-73.
179. Van Assche, G., et al., Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2005. 353(4): p. 362-8.
180. Amiot, A., et al., Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016. 14(11): p. 1593-1601 e2.
181. Restellini, S., R. Khanna, and W. Afif, Therapeutic Drug Monitoring With Ustekinumab and Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2018. 24(10): p. 2165-2172.
182. Frolkis, A.D., et al., Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*, 2013. 145(5): p. 996-1006.
183. Yamamoto, T. and T. Watanabe, Surgery for luminal Crohn's disease. *World J Gastroenterol*, 2014. 20(1): p. 78-90.
184. Baumgart, D.C. and W.J. Sandborn, Crohn's disease. *Lancet*, 2012. 380(9853): p. 1590-605.
185. Truelove, S.C. and L.J. Witts, Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*, 1955. 2(4947): p. 1041-8.
186. Dignass, A., et al., Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*, 2012. 6(10): p. 991-1030.
187. Bohl, J.L. and K. Sobba, Indications and Options for Surgery in Ulcerative Colitis. *Surg Clin North Am*, 2015. 95(6): p. 1211-32, vi.
188. Shen, B., Pouchitis: What Every Gastroenterologist Needs to Know. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2013. 11(12): p. 1538-1549.

- 189.** Xia, S., et al., Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. *Cell Res*, 2020. 30(4): p. 343-355.
- 190.** Kilic, A.U., et al., New threat: 2019 novel Coronavirus infection and infection control perspective in Turkey. *North Clin Istanbul*, 2020. 7(2): p. 95-98.
- 191.** Yuce, M., E. Filiztekin, and K.G. Ozkaya, COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron*, 2021. 172: p. 112752.
- 192.** Zhou, Y., et al., Advances in MERS-CoV Vaccines and Therapeutics Based on the Receptor-Binding Domain. *Viruses*, 2019. 11(1).
- 193.** Ganesh, B., et al., Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives. *Clin Epidemiol Glob Health*, 2021. 10: p. 100694.
- 194.** Zhu, N., et al., A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, 2020. 382(8): p. 727-733.
- 195.** Wang, C., et al., A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*, 2020. 395(10223): p. 470-473.
- 196.** www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019 (Internet). 2020 (cited 2023 Jan 27). Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- 197.** Coronavirus disease (COVID-19) (Internet). (cited 2022 Dec 22). Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- 198.** Fennelly, K.P., Particle sizes of infectious aerosols: implications for infection control. *Lancet Respir Med*, 2020. 8(9): p. 914-924.
- 199.** Gabriel, M.M.A., et al., Multicentre Spanish study found no incidences of viral transmission in infants born to mothers with COVID-19. *Acta Paediatrica*, 2020. 109(11): p. 2302-2308.
- 200.** Li, Q., et al., Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*, 2020. 382(13): p. 1199-1207.
- 201.** Chan, J.F., et al., A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*, 2020. 395(10223): p. 514-523.

- 202.** Orru, G., et al., Neurological Complications of COVID-19 and Possible Neuroinvasion Pathways: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*, 2020. 17(18).
- 203.** Dong, M., et al., ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomed Pharmacother*, 2020. 131: p. 110678.
- 204.** Hoffmann, M., et al., SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 2020. 181(2): p. 271-280 e8.
- 205.** Wang, B.L., et al., Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging-U.S*, 2020. 12(7): p. 6049-6057.
- 206.** Huang, R., et al., Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu province, China: A retrospective, multi-center study. *PLoS Negl Trop Dis*, 2020. 14(5): p. e0008280.
- 207.** Eubank, S., et al., Commentary on Ferguson, et al., "Impact of Non-pharmaceutical Interventions (NPIs) to Reduce COVID-19 Mortality and Healthcare Demand". *Bull Math Biol*, 2020. 82(4): p. 52.
- 208.** Pormohammad, A., et al., Clinical characteristics, laboratory findings, radiographic signs and outcomes of 61,742 patients with confirmed COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*, 2020. 147: p. 104390.
- 209.** Mehta, P., et al., COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020. 395(10229): p. 1033-1034.
- 210.** Liotta, E.M., et al., Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020. 7(11): p. 2221-2230.
- 211.** Mao, L., et al., Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*, 2020. 77(6): p. 683-690.
- 212.** Klok, F.A., et al., Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*, 2020. 191: p. 145-147.
- 213.** Del Valle, D.M., et al., An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*, 2020. 26(10): p. 1636-1643.

- 214.** Liao, D., et al., Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*, 2020. 7(9): p. e671-e678.
- 215.** Zhou, F., et al., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020. 395(10229): p. 1054-1062.
- 216.** Liu, Y., et al., Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*, 2020. 20(6): p. 656-657.
- 217.** Jablaoui, A., et al., Fecal Serine Protease Profiling in Inflammatory Bowel Diseases. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020. 10: p. 21.
- 218.** D'Amico, F., L. Peyrin-Biroulet, and S. Danese, Inflammatory Bowel Diseases and COVID-19: The Invisible Enemy. *Gastroenterology*, 2020. 158(8): p. 2302-2304.
- 219.** 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.
- 220.** Rodriguez-Lago, I., et al., Characteristics and Prognosis of Patients With Inflammatory Bowel Disease During the SARS-CoV-2 Pandemic in the Basque Country (Spain). *Gastroenterology*, 2020. 159(2): p. 781-783.
- 221.** 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.
- 222.** 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.
- 223.** Seksik, P., et al., Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2009. 15(5): p. 734-41.
- 224.** Kennedy, N.A., et al., Organisational changes and challenges for inflammatory bowel disease services in the UK during the COVID-19 pandemic. *Frontline Gastroenterol*, 2020. 11(5): p. 343-350.
- 225.** Engen, P.A., et al., The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota. *Alcohol Res*, 2015. 37(2): p. 223-36.

- 226.** Nie, J.Y. and Q. Zhao, Beverage consumption and risk of ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Medicine (Baltimore)*, 2017. 96(49): p. e9070.
- 227.** Chicco, F., et al., Multidimensional Impact of Mediterranean Diet on IBD Patients. *Inflamm Bowel Dis*, 2021. 27(1): p. 1-9.
- 228.** Alexander, J.L., et al., SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel disease: a British Society of Gastroenterology Inflammatory Bowel Disease section and IBD Clinical Research Group position statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021. 6(3): p. 218-224.
- 229.** Siegel, C.A., et al., SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel diseases: recommendations from an international consensus meeting. *Gut*, 2021. 70(4): p. 635-640.
- 230.** Nguyen, G.C., et al., The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: IBD in Seniors. *J Can Assoc Gastroenterol*, 2019. 2(Suppl 1): p. S68-S72.
- 231.** Wong, S.Y., et al., Serologic Response to Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccines in Inflammatory Bowel Disease Patients Receiving Biologic Therapies. *Gastroenterology*, 2021. 161(2): p. 715-718 e4.
- 232.** Jena, A., et al., Effectiveness and Durability of COVID-19 Vaccination in 9447 Patients With IBD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022. 20(7): p. 1456-1479 e18.
- 233.** Li, D., et al., Postvaccination Symptoms After a Third Dose of mRNA SARS-CoV-2 Vaccination in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results From CORALE-IBD. *Inflamm Bowel Dis*, 2023. 29(6): p. 883-887.
- 234.** Wan, Y., et al., Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*, 2020. 94(7).
- 235.** Gu, J., B. Han, and J. Wang, COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*, 2020. 158(6): p. 1518-1519.
- 236.** Garg, M., et al., Imbalance of the renin-angiotensin system may contribute to inflammation and fibrosis in IBD: a novel therapeutic target? *Gut*, 2020. 69(5): p. 841-851.

237. D'Amico, F., S. Danese, and L. Peyrin-Biroulet, Systematic Review on Inflammatory Bowel Disease Patients With Coronavirus Disease 2019: It Is Time to Take Stock. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020. 18(12): p. 2689-2700.
238. Cheung, K.S., et al., Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, 2020. 159(1): p. 81-95.
239. Singh, A.K., et al., Clinical presentation of COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Intest Res*, 2022. 20(1): p. 134-143.
240. Wu, Y., et al., Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020. 5(5): p. 434-435.
241. Effenberger, M., et al., Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*, 2020. 69(8): p. 1543-1544.
242. Harmer, D., et al., Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett*, 2002. 532(1-2): p. 107-10.
243. Burgueno, J.F., et al., Expression of SARS-CoV-2 Entry Molecules ACE2 and TMPRSS2 in the Gut of Patients With IBD. *Inflamm Bowel Dis*, 2020. 26(6): p. 797-808.
244. Singh, A.K., et al., Risk and outcomes of coronavirus disease in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*, 2021. 9(2): p. 159-176.
245. Hadi, Y., et al., Incidence, outcomes, and impact of COVID-19 on inflammatory bowel disease: propensity matched research network analysis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022. 55(2): p. 191-200.
246. Creemers, R.H., et al., Severe COVID-19 in inflammatory bowel disease patients in a population-based setting. *PLoS One*, 2021. 16(10): p. e0258271.
247. 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.
248. Team, C.C.-R., Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 -

United States, February 12-March 28, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2020. 69(13): p. 382-386.

249. Rahier, J.F., et al., Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*, 2014. 8(6): p. 443-68.

250. Ungaro, R., et al., Ulcerative colitis. *Lancet*, 2017. 389(10080): p. 1756-1770.

251. Guan, W.J., et al., Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020. 382(18): p. 1708-1720.

252. Liang, W., et al., Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*, 2020. 21(3): p. 335-337.

253. COVID-19 and IBD reporting database (Internet). SECURE-IBD Database, 2020. Available: <http://covidibd.org> (Accessed 10 Feb 2022).

254. Velayos, F.S., J.R. Dusendang, and J.A. Schmittiel, Prior Immunosuppressive Therapy and Severe Illness Among Patients Diagnosed with SARS-CoV-2: a Community-Based Study. *J Gen Intern Med*, 2021. 36(12): p. 3794-3801.

255. Burke, K.E., et al., Immunosuppressive Therapy and Risk of COVID-19 Infection in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*, 2021. 27(2): p. 155-161.

256. Ardizzone, S., et al., Lower incidence of COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease treated with non-gut selective biologic therapy. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021. 36(11): p. 3050-3055.

257. 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.

258. Ungaro, R.C., et al., Impact of Medications on COVID-19 Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: Analysis of More Than 6000 Patients From an International Registry. *Gastroenterology*, 2022. 162(1): p. 316-319 e5.

259. Singh, S., et al., Risk of Severe Coronavirus Disease 2019 in Patients With Inflammatory Bowel Disease in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology*, 2020. 159(4): p. 1575-1578 e4.

- 260.** Tripathi, K., et al., COVID-19 and Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*, 2022. 28(8): p. 1265-1279.
- 261.** Meyer, A., et al., Risk of severe COVID-19 in patients treated with IBD medications: a French nationwide study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021. 54(2): p. 160-166.
- 262.** Axelrad, J.E., et al., From the American Epicenter: Coronavirus Disease 2019 in Patients with Inflammatory Bowel Disease in the New York City Metropolitan Area. *Inflamm Bowel Dis*, 2021. 27(5): p. 662-666.
- 263.** Guerra, I., et al., Incidence, Clinical Characteristics, and Evolution of SARS-CoV-2 Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Single-Center Study in Madrid, Spain. *Inflamm Bowel Dis*, 2021. 27(1): p. 25-33.