



Antalya Bölgesinde İnflamatuvar Bağırsak Hastalığının Epidemiyolojik ve Klinik Özellikleri

Epidemiological and Clinical Characteristics of Inflammatory Bowel Disease in the Antalya Region

Utku ILTAR¹, Haydar ADANIR², Mete AKIN², Dinç DİNÇER²

¹Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Antalya, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Utku ILTAR

Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi,
Hematoloji Bölümü,
Antalya, Türkiye

E-posta: utq_07@hotmail.com

Geliş tarihi \ Received : 17.09.2018
Kabul tarihi \ Accepted : 02.10.2018
Elektronik yayın tarihi : 21.01.2019
Online published

Bu makaleye yapılacak atıf:

Cite this article as:

İltar U, Adanir H, Akın M,
Dinçer D. Antalya bölgesinde
inflamatuvar bağırsak hastalığının
epidemiyolojik ve klinik özellikleri.
Akd Tıp D 2020; 6(1):32-41.

Utku ILTAR

ORCID ID: 0000-0001-7129-418X

Haydar ADANIR

ORCID ID: 0000-0003-1899-5846

Mete AKIN

ORCID ID: 0000-0003-2393-7990

Dinç DİNÇER

ORCID ID: 0000-0001-6769-9344

ÖZ

Amaç: Ülkemizde inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) ile ilgili epidemiyolojik ve klinik veriler yetersizdir. Özellikle bölgemizle ilgili (Batı Akdeniz) yayınlanmış veriye rastlanmamıştır. Çalışmanın amacı Antalya bölgesinde İBH tanılı hastaların klinik, epidemiyolojik ve demografik özelliklerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntemler: İBH tanılı toplam 136 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Her hasta için hasta dosyaları, hastane verileri kullanılarak tamamlanan anketler oluşturuldu.

Bulgular: Çalışma sürecinde 100 ülseratif kolit (ÜK) (%73,5) ve 36 Crohn hastalığı (CH) (%26,5) tespit edildi. Hastaların tanı yaşları CH için 20-30 yaşlar arasında ve 50-60 yaşları arasında olmak üzere 2 pikli karakteristik dağılım gösterdi. Kadın/erkek oranı CH için 1 ve ÜK için 1,4 idi. İBH nedeniyle ameliyat olan hasta sayısı CH için 14 (%38,8) olup daha sıklı. Şikâyet başlangıcı ile tanı arasında geçen ortalama medyan süre CH için 12 ay ve ÜK için 2 ay olarak saptandı. Komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde, en sık gözlenen bağırsak dışı komplikasyon hem CH hem de ÜK için akut artropatidir.

Sonuç: Çalışma sonuçlarının büyük bölümü daha önceki çalışma sonuçları ve literatür verileri ile uyumluydu. ÜK ve CH için hasta oranları bölgesel farklılıklar gösterdi. ÜK özellikle Doğu Anadolu kökenli hastalarda anlamlı yüksekti. Kadın/erkek oranı ÜK'de daha yüksekti. Yanlış tanı oranı CH için daha yüksekti. Semptom başlangıcı ile tanı arası geçen süre CH için belirgin yüksekti.

Anahtar Sözcükler: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, Ülseratif kolit, Crohn hastalığı

ABSTRACT

Objective: Epidemiological and clinical data on inflammatory bowel disease (IBD) are insufficient in our country. There are no published data, especially from the Western Mediterranean Region. The purpose of this study was the evaluation of the clinical, epidemiological and demographical characteristics of patients with IBD in the Antalya region.

Material and Methods: A total of 136 patients with a diagnosis of IBD were evaluated retrospectively. Questionnaires were completed for each patient using data from the patient files and hospital records.

Results: During the study period, 100 ulcerative colitis (UC) (75.5%) and 36 Crohn's disease (CD) (26.5%) patients were identified. The age of the patients with CD showed the characteristic biphasic distribution with 2 peaks between 20 and 30 and then 50 and 60 years. The female/male ratio was 1/1 in CD and 1.4/1 in UC. Surgical interventions due to disease were more common in CD (38.8%). The mean lag time between the onset of complaints and confirmation of diagnosis was 12 and 2 months for CD and UC, respectively. As for complications, the most common extra intestinal complication was found to be acute arthropathy.

Conclusion: The majority of our results were consistent with previous study results and literature data. The rates of patients with UC and CD showed regional differences. UC was significantly higher in patients with an Eastern Anatolia origin. The female/male ratio was higher in UC. There was a higher prevalence of misdiagnosis for CD. The mean time between the onset of symptoms and the time of diagnosis was significantly higher for CD.

Key Words: Inflammatory bowel disease, Ulcerative colitis, Crohn's disease

GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), genetik olarak duyarlı kişilerde, çeşitli antijenlere ya da çevresel faktörlere karşı abartılı bir immün yanıt ile meydana gelen, nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, iyilik ve aktivasyon dönemleri olan bir grup hastalıktır. Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) iki temel İBH formudur (1).

Crohn hastalığı (CH) ağızdan anüse kadar tüm sindirim kanalını tutabilir. Tutulum aralıklı ve tam kattır. Tutulum yerine göre en sık görülen semptomlar karın ağrısı, ishal ve kilo kaybıdır. Cerrahi müdahale gerektirebilecek darlık, fistül ve apse gibi komplikasyonlar görülebilir. Bağırsak dışı tutulumlar sıklıkla görülür. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılmamıştır ve medikal tedavi hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmasında etkilidir ancak küratif değildir.

Ülseratif kolit (ÜK) ise rektumdan itibaren proksimale doğru değişik uzunluklarda ama arada sağlam kısım bırakmaksızın kolon mukozasını tutar. Klinik belirtiler sıklıkla rektal kanama, ishal ve karın ağrısıdır. Komplikasyonlar arasında toksik mega kolon ve kanser sayılabilir. Medikal tedavi hastalık aktivitesini kontrol altına almada etkilidir. Cerrahi tedavi küratif olabilmektedir (2).

ÜK ve CH insidans ve prevalansı coğrafi bölgelere göre büyük farklılıklar gösterdiği gibi, etnik grup ve ırka göre de değişiklikler gösterir. Ülkemizde İBH ile ilgili epidemiyolojik ve klinik veriler yetersizdir. Özellikle bölgemiz (Batı Akdeniz) ile ilgili yayınlanmış veriye rastlanmamıştır. Türkiye'nin farklı etnik grupların yer aldığı geniş bir coğrafyaya sahip olması nedeniyle epidemiyolojik değerlendirme için daha geniş alanlardan veriler gerekmektedir. Bu kısıtlamalara rağmen daha önceki çalışmalar İBH insidans ve prevalansının saptanması konusunda faydalı olmuştur (3,4). Bu çalışmada bölgemizde İBH tanısı ile takip edilen hastalarımızın klinik, epidemiyolojik ve demografik özellikleri değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde İBH tanısı ile takip ve tedavi edilen toplam 136 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalığın tipi, şiddeti, demografik ve klinik özellikleri, lokalizasyonu, bağırsak dışı bulguları, lokal komplikasyonları, cerrahi girişim, sigara, alkol, ilaç kullanımı, kolelityazis, kızamık ve amip öyküsü, ailede İBH öyküsü, aldığı tedaviler, semptomların başlangıcı ile tanı arasında geçen süreyi içeren anketler hasta dosyaları, elektronik hasta veri sistemi (Medihasta) ve hastalardan alınan bilgiler ışığında retrospektif olarak tamamlandı.

İstatistik

Veriler Windows SPSS 18.0 (Chicago, ABD) kullanılarak analiz edildi. Örnekleme tanımlamak için frekans dağılımı,

ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. İki grubun sürekli dağılımların analizinde test varsayımlarına göre Student-t testi ya da Mann-Whitney U testi yapıldı. Gruplara göre kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da $\alpha=0.05$ hata payı) kullanıldı.

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (13.06.2011 tarih ve 224 sayılı karar) onay alındı.

BULGULAR

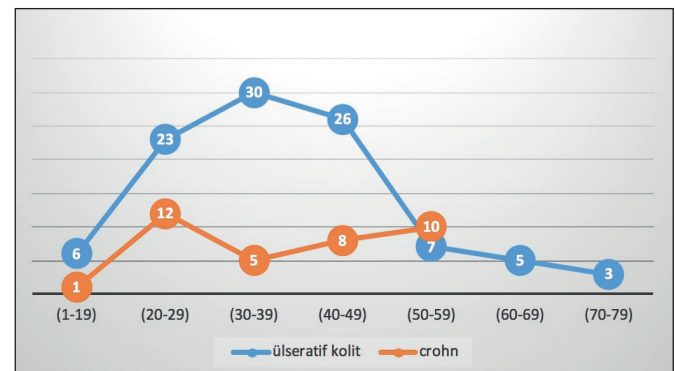
Hastaların cinsiyeti, tanı yaşı, doğum yeri, eğitim durumu, yaşadığı yer, mesleği ve sosyoekonomik düzeylerine göre dağılımları Tablo I'de verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 136 hastanın 100'ü ÜK (%73,5) ve 36'sı CH (%26,5) idi. ÜK hastalarının tanı anındaki yaş ortalaması $37,9 \pm 13,3$, yaş aralığı 18-75 bulundu. Crohn hastalarının tanı anındaki yaş ortalaması $38 \pm 13,2$, yaş aralığı 19-59 bulundu. Hastaların tanı yaşları CH için 20-30 yaşlar arasında ve 50-60 yaşları arasında olmak üzere 2 pik içeren karakteristik dağılım göstermiştir. ÜK için bu karakteristik dağılım gözlenmemiştir (Şekil 1).

Kadın erkek oranı açısından CH için fark gözlenmezken, ÜK için kadın hasta sayısı baskın gözlandı ve bu oran 1,4 olarak bulundu. [CH: kadın/erkek:18/18, ÜK: kadın/erkek:59/41].

Hastaların yarısından fazlasının doğum yeri Akdeniz Bölgesi'ndeydi. Doğu Anadolu Bölgesi doğumlu olan hastalarda 11 ÜK'e karşılık 1 CH gibi belirgin bir fark gözlandı.

Hastaların sigara, alkol, ilaç (demir, NSAİİ) kullanımı, ameliyat (apendektomi, tonsillektomi, kolesistektomi, diğer) öyküsü, amip öyküsü, ailede İBH öyküsü, kızamık öyküsü ve kızamık aşı öyküsüne göre dağılımları Tablo II'de özetlenmiştir.

Operasyon öyküsü mevcut olan hasta sayısı Crohn hastalarında 28 (%77,8) ve ÜK hastalarında 57 (%57)



Şekil 1: Tam yaşına göre hasta dağılımı.

kişiydi ($p=0.02$). Ancak inflamatuvar bağırsak hastalığına bağlı aktivasyon veya komplikasyon nedeniyle opere olan hasta sayısı CH için 14 (%38,8) ve ÜK için 4 (%4) olarak saptandı. En sık operasyon nedeni olarak fistül ve obstrüksiyon gelişimi gözlemlendi. Hastalarda yapılmış olan diğer operasyonlar arasında en sık sezaryen olmakla birlikte bel fitiği, kolesistektomi, tiroidektomi, septum deviasyonu, prostat, hemoroid, herni, fraktür, reflü ve ülser operasyonları ve daha nadir olan diğer birçok cerrahi girişim gözlemlendi.

ÜK hastalarının 62 (%62)'sinde, Crohn hastalarının 18 (%50)'sinde olmak üzere hastaların büyük bölümünde eşlik eden kronik bir hastalık yoktu. CH'na eşlik eden hastalıklar olarak 5 hastada hipertansiyon, 3 hastada hipotiroidi, 2 hastada migren, 2 hastada kronik obstrüktif

akciğer hastalığı (KOA), 2 hastada hiperlipidemi, 2 hastada osteoporoz, 1 hastada diyabet ve 1 hastada gastro-özefageal reflü gözlemlendi. ÜK'e eşlik eden hastalıklar olarak 8 hastada diabetes mellitus, 7 hastada hipotiroidi, 6 hastada hipertansiyon, 6 hastada migren, 4 hastada KOA, 2 hastada hiperlipidemi ve 1 hastada koroner arter hastalığı gözlemlendi. Kullanılan ilaçlar açısından değerlendirildiğinde CH için azatiyoprin ve ÜK için sulfasalazin en sık kullanılan ilaçlardı. Çalışmada hastalarının kullanmakta olduğu ilaçlar Tablo III'de verilmiştir.

Başlangıçtaki tanısı ÜK olup sonradan tanısı CH olarak değişen hasta sayısı 5 (%13,8) iken, başta CH tanısı alarak sonradan tanısı ÜK olarak değişen hasta sayısı 2 (%2) idi ($p=0.01$).

Tablo I: Crohn ve ülseratif kolit hastalarının sosyo-demografik özellikleri.

		CH (n, %)	ÜK (n, %)
Cinsiyet	Erkek	18 (50)	41 (41)
	Kadın	18 (50)	59 (59)
Tanı Yaşı	(Ortalama \pm SS)	38 \pm 13,2	37,9 \pm 13,3
Doğum Yeri	Akdeniz	23 (63,9)	57 (57)
	Ege	0	3 (3)
	Marmara	1 (2,8)	3 (3)
	Karadeniz	2 (5,6)	9 (9)
	İç Anadolu	7 (19,4)	14 (14)
	Doğu Anadolu	1 (2,8)	11 (11)
	Güneydoğu Anadolu	1 (2,8)	1 (1)
	Diğer	1 (2,8)	2 (2)
	Yaşadığı Yer	Şehir	24 (66,7)
	Kasaba/Köy	12 (33,3)	29 (29)
Eğitim Durumu	Okuryazar değil	2 (5,6)	3 (3)
	İlköğretim	11 (30,6)	50 (50)
	Lise	12 (33,3)	22 (22)
	Üniversite	10 (27,8)	22 (22)
	Yüksek Lisans	1 (2,8)	3 (3)
	Mesleği	Çalışmıyor	15 (41,7)
	Memur	6 (16,7)	12 (12)
	İşçi	6 (16,7)	11 (11)
	Serbest Meslek	2 (5,6)	18 (18)
	Emekli	7 (19,4)	12 (12)
	Diğer	0	2 (2)
Sosyoekonomik Düzey	Düşük	15 (41,7)	28 (28)
	Orta	20 (55,6)	70 (70)
	Yüksek	1 (2,8)	2 (2)

SS: Standart Sapma, n: Hasta sayısı

Tablo II: Crohn ve ülseratif kolit hastalarının sigara, alkol, ilaç, apendektomi, tonsillektomi, kızamık, kolelitiazis, operasyon ve ailede İBH öyküsü sayı ve oranları.

	CH	ÜK	P
Sigara			0,006
Kullanıyor	13 (36,1)	14 (14)	
Hiç kullanmamış	23 (63,9)	78 (78)	
Kullanmış bırakmış	0	8 (8)	
Alkol			0,32
Kullanıyor	0	5 (5)	
Kullanmıyor	36 (100)	95 (95)	
Operasyon Öyküsü			0,02
Var	28 (77,8)	57 (57)	
Yok	8 (22,2)	43 (43)	
Apendektomi			0,052
Olmuş	7 (19,4)	7 (7)	
Olmamış	29 (80,6)	93 (93)	
Tonsillektomi			0,28
Olmuş	2 (5,6)	2 (2)	
Olmamış	34 (94,4)	98 (98)	
Diğer bir operasyon			0,02
Var	27 (75)	53 (53)	
Yok	9 (25)	47 (47)	
Oral Kontraseptif			0,99
Kullanmış	4 (11,1)	11 (11)	
Kullanmamış	32 (88,9)	89 (89)	
Demir			0,016
Kullanmış	15 (41,7)	21 (21)	
Kullanmamış	21 (58,3)	79 (79)	
NSAİİ			0,004
Kullanmış	17 (47,2)	22 (22)	
Kullanmamış	19 (52,8)	78 (78)	
Kızamık Öyküsü			0,99
Var	11 (30,6)	46 (46)	
Yok	25 (69,4)	54 (54)	
Kızamık Aşısı			0,99
Var	2 (5,6)	7 (7)	
Yok	34 (94,4)	93 (93)	
Ailede İBH			>1
Var	3 (8,3)	11 (11)	
Yok	33 (91,7)	89 (89)	
Kolelitiazis			>1
Var	4 (11,1)	7 (7)	
Yok	32 (88,9)	93 (93)	
Amip öyküsü			p=0,057
Var	10 (27,8)	46 (46)	
Yok	26 (72,2)	54 (54)	

Tablo III: Crohn ve ÜK hastalarının kullanmakta olduğu ilaçlar.

İlaç	CH	ÜK
Sulfasalazin oral	11 (%30,5)	84 (%84)
Sulfasalazin rektal	0	37 (%37)
5-ASA oral	3 (%8,3)	11 (%11)
5-ASA rektal	0	1 (%1)
Sistemik steroid	4 (%11,1)	19 (%19)
Budesonid	2 (%5,5)	0
Azatiyoprin	13 (%36,1)	9 (%9)
Metotrexate	1 (%2,7)	2 (%2)
Salazoprin	2 (%5,5)	4 (%4)
İnfliximab	1 (%2,7)	0
İlaç kullanmayan	1 (%2,7)	3 (%3)

Şikâyet başlangıcı ile tanı arasında geçen ortalama medyan süre CH için 12 ay ve ÜK için 2 ay olarak saptandı. Şikâyet başlangıcı ile tanı arasında geçen süreye göre CH ve ÜK için hasta dağılımı Tablo IV'de gösterilmiştir.

IBH alt tipine göre tanıda hastaların klinik prezentasyonu, hastalığının şiddeti ve yaygınlığı Tablo V'de verilmiştir. Crohn hastalığı alt tipi 8 hastada fistülizan, 23 hastada inflamatuvar ve 5 hastada obstrüktif-sklerozan tip olarak saptandı. Hastaların IBH ilişkili lokal komplikasyonları ve bağırsak dışı komplikasyonları Tablo VI'da özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda ÜK hasta sayısı Crohn hasta sayısından belirgin fazla bulunmuştur ve daha önce yapılan çalışmalar ile uyumludur (4-11). Akdeniz bölgesi, İç Anadolu ve Marmara bölgelerinde benzer ÜK/CH oranları saptanmıştır. Ancak Karadeniz ve özellikle Doğu Anadolu bölgesinde bu oran daha belirgin saptanmıştır. Dağılımdaki bu farklılığın nedeni bölgesel ve etnik farklılıkların yol

Tablo IV: Crohn ve ülseratif kolit hastalarının tanı sürelerine göre sayısal dağılımı.

Şikâyet başlangıcı ile tanı arası süre	Crohn hasta sayısı	Ülseratif kolit hasta sayısı
0-6 ay	15 (%41,6)	77 (%77)
7-12 ay	6 (%16,6)	11 (%11)
13-24 ay	2 (%5,5)	6 (%6)
24 aydan fazla	13 (%36,1)	6 (%6)

Tablo V: Klinik prezentasyon, hastalığın şiddeti ve yaygınlığı.

		CH	ÜK
Klinik Prezentasyon	Karın ağrısı	22 (61,1)	45 (45)
	Kilo kaybı	4 (11,1)	14 (14)
	İshal	10 (27,7)	10 (10)
	Kanlı ishal	12 (33,3)	46 (46)
	Hemotokezya	9 (25)	56 (56)
	Ateş	3 (8,3)	5 (5)
	Diğer	6 (16,6)	4 (4)
Hastalık Şiddeti	Hafif	22 (61,1)	61 (61)
	Orta	11 (30,6)	37 (37)
	Şiddetli	3 (8,3)	2 (2)
Tutulum Yeri	Proktit		13 (13)
	Proktosigmoidit		10 (10)
	Sol taraflı kolit		43 (43)
	Pankolit		34 (34)
	İleit	12 (33,3)	
	İleokolit	19 (52,7)	
	Kolit	5 (13,8)	
Oral/gastroduodenal	2 (5,6)		

Tablo VI: Crohn ve ülseratif kolit hastalarında komplikasyonlar.

	CH	ÜK
Lokal		
Fistül	8	2
Apse	6	1
İntestinal obstruksiyon	6	0
Toksik megakolon	0	0
Perforasyon	4	0
Bağırsak Dışı		
Akut artropati	5	13
Sakroileit	2	3
Ankilozan spondilit	3	1
Göz tutulumu	1	1
Eritema nodosum	0	1
Pyoderma gangrenosum	1	0
Primer sklerozan kolanjit	0	0

açtığı genetik faktörlere ya da CH için spesifik olan çevresel faktörlere daha az maruziyet ya da tanı yöntemlerine bağlı olabilir.

Çalışmamızda ÜK hastaları için kadın sayısı baskın iken, Crohn hastalarında kadın erkek sayıları eşit saptanmıştır. ÜK hastalarındaki kadın sayısının baskın saptanmış olması ülkemizde yapılmış olan diğer çalışmalar ile çelişmektedir (4,5,12,13). Bu farklılık ülkeler arasındaki epidemiyolojik farklılıkların aynı ülke içinde farklı bölgeler arasında da olabileceğini göstermektedir. Yurtdışında yapılmış bizim çalışmamıza benzer şekilde ÜK için kadınların daha fazla etkilendiğini gösteren yayınlar da mevcuttur (11,14-16).

Çalışmamızdaki tanı yaş ortalaması ÜK hastalarında $37,9 \pm 13,3$, Crohn hastalarında $38 \pm 13,2$ bulunmuştur. Ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarda yaş ortalaması ÜK için 35-46, CH için 34-40 arasında bildirilmiştir (4,5,7,12). Ayrıca bazı çalışmalarda her iki hastalık için de iki farklı pik yaşı tanımlanmıştır (4,5). CH için ilk pik 20-40 yaş arasında ve ikinci pik 50-60 yaş arasında, ÜK için ilk pik 20-40 yaş arasında ve ikinci pik 60-70 yaş arasında belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ÜK ve CH için tanı yaş ortalaması genel olarak literatür verileriyle ve Türkiye'nin diğer bölgelerinde yapılmış çalışma sonuçlarıyla uyumluydu. Ayrıca diğer birçok çalışma ile uyumlu olarak Crohn hastalarının yaş dağılımında ikinci bir yaş piki gözlemlendi. İlki 20-30 yaş arasında ve ikincisi 50-60 yaş arasında görüldü. Ancak ÜK hastalarında 20-50 yaş arasında daha geniş bir dağılıma sahip tek bir yaş piki gözlemlendi. Bizim çalışmamızda Crohn hastalarında prodromal dönem uzun bulunmuş olup, bu nedenle ikinci bir yaş piki gözleniyor olabilir, yani tanısı geciken Crohn hastaları ikinci bir pik oluşturmaktadır denilebilir. Yine CH için gözlenen ikinci yaş piki, CH tetikleyen çevresel faktörlere daha geç maruziyet nedeniyle olabilir.

İBH ile ilişkili çevresel faktörler içerisinde en önemli olan faktör sigara kullanımınıdır. Sigara kullanımının ÜK ve CH üzerine etkileri farklıdır; ÜK nüüsü ile ters orantılıyken CH nüüsü ile doğru orantılıdır. Sigaranın etki alanı oldukça geniştir; mukus değişikliği, sitokin düzeyi, makrofaj fonksiyonları, immün sistem, vasküler kan akımı, bağırsak motilitesi ve permabilitesi üzerinde etkileri vardır. CH'da mukus tabaka kalın iken ÜK'te incedir ve nikotin ÜK hastalarında müsin sentezini artırarak mukus tabaka kalınlığına katkı sağlayabilir. Yine sigara içenlerde özellikle İL-8 olmak üzere mukozal proinflamatuvar sitokin seviyelerinde anlamlı azalma gözlenir. Sigara kullanımı makrofaj fonksiyonlarını da etkiler. Özellikle hücre içi bakterileri öldürme yeteneğinde azalmaya neden olur ve düşük doz karbon-monoksit inflamatuvar sitokin sentezini baskılar ve İL-10 sentezini artırır. Diğer yandan CH'na meyil yaratan doğal bağışıklıkta ve otofajide görev alan bazı genlerin ileal CH riskini artırdıkları gözlenmiştir. Bu ileal CH'nın çevresel faktörlerin (sigara) ve genetik faktörlerin etkisiyle hücre içi bakterilere karşı doğal bağışıklık sisteminde yetmezlikten kaynaklanabileceği bildirilmiştir (17).

Çalışmamızda Crohn hastalarında sigara kullananların oranı ÜK hastalarına göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu bulgular daha önceki çalışmalarda raporlanan sigara ile İBH arasındaki ilişkileri destekler niteliktedir (4,5,12,18).

Ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarda aile öyküsü ÜK için %1,6-5,9 ve CH için %5,4-8,3 arasında bildirilmiştir (4,5,12,13). Bizim çalışmamızda ÜK hastalarının %11'inde ve Crohn hastalarının %8,3'ünde aile öyküsü mevcuttu. Bu sonuçlar Türkiye ortalamasının üzerinde olup, ÜK için bulunan oran batı bölgelerindekinden daha yüksek ve doğu bölgelerindekinden ise daha düşüktü. ÜK ve CH için bölgesel farklılık gösteren bu farklı aile öyküsü oranları,

etnik farklılığa bağlı ailesel yatkınlık ve bölgelere göre değişen çevresel faktörler ile ilişkili olabilir.

Oral kontraseptif kullanımı ile İBH arasındaki ilişki net değildir. 2003 yılı Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması verilerine göre Türkiye’de 15-49 yaş arası kadınlarda oral kontraseptif kullanım oranı %5,9’dur. Bizim çalışmamızda oral kontraseptif kullanan ÜK hastası %11 ve Crohn hastası %11,1 bulunmuş olup, bu oranlar ülkemizde yapılan daha önceki çalışma sonuçları ile benzerdir ve genel popülasyonun OKS kullanma oranından yaklaşık iki kat daha yüksektir. Bu yükseklik İBH nedeniyle teratojen ilaç kullanımını olan hastaların doğum kontrol yöntemlerine daha fazla özen göstermesine bağlı olabilir veya OKS’nin İBH patojenezine olası bir etkisi ile ilişkili olabilir.

İBH’nda kronik kan kaybı veya emilim bozukluğu nedeniyle demir eksikliği anemisi gelişmesini önlemek veya varlığında tedavi etmek için demir tedavisi gerekebilir. Bizim çalışmamızda ÜK hastalarının %21’inin, Crohn hastalarının %41,7’sinin demir tedavisi alma öyküsü mevcuttu. İnflamatuvar bağırsak hastalığı’nda demir eksikliği anemisi sıklığı literatüre bakıldığında %17 ile %70 arasındadır (19). Bizde saptanan bu oranlar literatürle uyumlu bulunmuştur.

NSAİ ilaç kullanımı ile İBH arasındaki ilişki tartışmalıdır. NSAİ ilaç kullanımının İBH gelişme riskini artırdığı ve altta yatan İBH’ı alevlendirdiğini öne süren çalışmalar mevcuttur. Vahedi ve Merat’ın (11) İran’da yapmış oldukları çalışmada NSAİ ilaç kullanım öyküsü ÜK için %30 ve CH için %24,2 gözlenmiş. Özın ve ark.nın (5) yaptıkları çalışmada NSAİ ilaç kullanım öyküsü CH için %51 ve ÜK için %45,8 olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda ÜK hastalarının %22’sinde, Crohn hastalarının %47,2’sinde NSAİ ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. CH için bulunan NSAİ ilaç kullanım oranı ülkemizdeki diğer çalışma sonuçları ile benzerdir, ancak bizim çalışmamızdaki ÜK hastalarının NSAİ ilaç kullanım oranına kıyasla daha yüksek gözlenmiştir. Bu durum NSAİ ilaç kullanımı ile CH prevalansı arasındaki bir korelasyonla ilişkili olabilir veya bizim çalışmamızda ekstra intestinal komplikasyonların CH’nda ÜK’e göre daha yüksek gözlenmesi ve buna bağlı ağrı kliniğinin daha fazla olması ile ilişkili olabilir.

Daha önceki çalışmalarda kızamık enfeksiyonu ile İBH gelişimi arasında ilişki olabileceği öne sürülmüş, ancak kanıtlanamamıştır (20-22). Kızamık aşısının kullanımı ile paralel olarak CH insidansında görülen artışa dayanılarak kızamık virüsünün CH gelişiminde rolü olduğu söylenilmiştir (23). Ancak daha sonra yapılan çalışmalar bunu desteklememiştir (24). Bizim çalışmamızda kızamık öyküsü oranları ÜK için %46, CH için %30,6 bulundu. Kızamık aşısı olan ÜK hastalarının oranı %7 ve Crohn hastalarının oranı %11,1 idi.

Bazı çalışmalar apendektominin ÜK gelişimine karşı koruyucu olabileceğini öne sürmüşlerdir (25-27). CH

üzerine etkisi gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda tanı öncesi apendektomi öyküsü mevcut hasta oranı ÜK için %7 iken, CH için %19,4 gözlendi. Bu sonuçlar diğer çalışmalar ile uyumlu bulundu (4,5,18,26,28). ÜK hastalarında daha az oranda apendektomi öyküsünün gözlenmesi, apendektominin ÜK açısından koruyucu olabileceğini desteklemektedir. Crohn hastalarında yüksek oranda apendektomi öyküsünün saptanması, Crohn hastalarında semptom başlangıcı ile tanı arasında geçen ortalama sürenin uzun olması ve bu süreçte CH’na bağlı ağrı kliniğinin yanlışlıkla akut apandisit olarak değerlendirilerek apendektomi yapılması ile ilişkili olabilir. Özellikle terminal ileum tutulumunda sağ alt kadrana lokalize ağrı kliniği olması akut apandisit kliniğini taklit edebilmektedir.

Daha önce yapılmış olan birçok çalışmada tonsillektomi ile İBH’ları arasında ilişki saptanmamıştır (29,30). Erzin ve Telaku’nun (31) İstanbul’da yapmış oldukları olgu kontrollü çalışmada sırasıyla ÜK, CH ve sağlıklılar için gözlenen tonsillektomi oranları %4,5, %2,1 ve %6 bulunmuş. Bizim çalışmamızda tonsillektomi öyküsü olan hasta oranı CH için %5,6, ÜK için %2 idi.

Cerrahi tedavi ÜK için %23-45 oranında gerekli olabilirken küratif sonuç alınabilir ancak CH için cerrahi tedavi küratif olmayıp komplikasyonların düzeltilmesine yöneliktir. Vind ve Riis’in (32) Danimarka’da yapmış oldukları çalışmada 326 ÜK ve 209 Crohn hastası değerlendirilmiş ve tanı sonrası 1 yıl içerisinde cerrahi oranları CH için %12 ve ÜK için %6 bulunmuş. Benzer şekilde çalışmamızda da İBH’na bağlı olarak operasyon gereksinimi Crohn hastalarında ÜK hastalarına göre belirgin yüksek saptandı ve opere olan hasta oranları CH için %38,8 iken, ÜK için %4 idi. En sık operasyon nedeni olarak fistül ve obstrüksiyon gelişimi gözlendi. CH’nda gözlenen cerrahi oranlarının ÜK’e göre daha yüksek olması, CH’nda apse, fistül ve obstrüksiyon gibi medikal tedavi ile düzeltilemeyen komplikasyonların daha sık gözlenmesi nedeniyledir. Hastalarda yapılmış olan İBH dışı diğer operasyonlar arasında ise en sık sezaryen gözlendi.

Kolelitiazis CH’da ÜK’e göre daha sıktır. Özellikle ileiti olan ya da ileum rezeksiyonu yapılmış olan hastalarda safra asit malabsorbsiyonuna bağlı olarak hastaların %10-35’inde gözlenir. İsveç’te yapılan bir çalışmada genel popülasyonda kolelitiazis prevalansı %15 iken, Crohn hastalarında bu oran %26,4 bulunmuştur (33). Yine İtalya’da yapılmış olan bir çalışmada safra taşı insidansı Crohn hastaları için yıllık 1000 kişide 14,3 iken, ÜK hastalarında 7,5 ve kontrol grubunda 7,7 bulunmuş (34). Bizim çalışmamızda Crohn hastalarının %11,1’inde ve ÜK hastalarının %7’sinde bilinen kolelitiazis öyküsü mevcuttu. Tozun ve ark.nın (4) yapmış olduğu çalışmaya göre oranlar belirgin yüksek bulundu (sırasıyla CH ve ÜK için %2,7 ve %1,5). Bizim çalışmamızdaki sonuçlar yurtdışındaki yapılmış

olan çalışmalar ile benzer bulundu. Diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da Crohn hastalarında ÜK hastalarına göre daha fazla safra taşı gözlenmiş olması Crohn hasta grubundaki ileum tutulumuyla ilişkilendirildi.

Diğer çalışmalar ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da şehirde yaşayan hasta sayısı kasaba ve köyde yaşayan hasta sayısından belirgin yüksekti ve Crohn hastalarının %66,7'si, ÜK hastalarının %71'i şehirde yaşamaktaydı. Bu şehirdeki yaşamın daha stresli oluşuna, enfeksiyöz ajanlara maruziyetin daha fazla olmasına bağlı olabilir. Ayrıca kırsal kesimde yaşayan hastaların büyük merkezlere ulaşmalarında sıkıntılar ve yeterli kayıt altına alınmamasına da bağlı olabilir.

İBH'nın prevalansı yüksek sosyoekonomik sınıflarda düşük sosyoekonomik sınıflara göre daha yüksektir. Bizim çalışmamızda ÜK ve CH'nın her ikisinin de orta sosyoekonomik düzeyli hastalarda daha sık olduğu gözlemlendi, Crohn hastalarının %55,6'sı, ÜK hastalarının %70'i orta sosyoekonomik düzeyliydi. Yüksek sosyoekonomik düzeyli hasta sayısı CH için sadece 1, ÜK için sadece 2 kişiydi. Tozun ve ark.nın (4) yapmış olduğu çalışmada da Türkiye'deki Crohn ve ÜK hasta popülasyonunun daha çok orta sosyoekonomik düzeyli olduğu belirtilmiştir (CH için %49, ÜK için %62). Yurtdışında yapılmış olan eğitim düzeyi ile İBH arasında ilişkiyi araştıran çalışmalarda eğitim düzeyinde artış ile hastalık prevalansının arttığı veya herhangi bir farkın gözlenmediği sonuçlar mevcuttur (35,36). Eğitim düzeyi ile paralel gözlenebilen hastalık prevalansındaki artış stres faktörüne bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda CH için okuryazar olmayan hasta sayısı sadece iki iken, ilköğretim mezunu olan 11 hasta, lise mezunu olan 12 hasta ve üniversite mezunu olan 11 hasta mevcuttu. ÜK için okuryazar olmayan hasta sayısı 3 iken, ilköğretim mezunu olan 50 hasta, lise mezunu olan 22 ve üniversite mezunu olan 25 hasta mevcuttu. Bu sonuçlar ülkemizde yapılmış olan diğer çalışma sonuçları ile uyumludur. Okuryazar olmayan hasta sayısının düşük olması dikkat çekici olmakla birlikte eğitim düzeyinde artış ile paralel bir hastalık artışı gözlenmedi.

Schivananda ve ark.nın (8) Avrupa genelinde yaptıkları çalışmada saptanan 2201 İBH'nın 116 (%5)'sına başlangıçta indeterminate kolit tanısı konulmuş, takibinde bu 116 hastanın 37'si ÜK ve 20'si CH tanısı almış. 2201 hastanın 16'sında başlangıçtaki tanı ÜK olup, bu hastaların takibinde tanı CH olarak değişmiş, 9'unda ise başlangıçta CH tanısı konulurken takibinde ÜK tanısı almış. Bizim çalışmamızda Crohn hastalarının %13,8'ine başlangıçta ÜK tanısı konularak sonraki takip sürecinde asıl CH tanısı konulabilmiş. ÜK hastalarının ise %2'sinin başlangıçtaki tanısı CH olup daha sonra ÜK tanısı konulabilmiş (p=0.01). İki hastalık arasında yapılan yanlış tanı oranlarındaki bu fark, yapılan kolonoskopide terminal ileum görülmeden karar verilmesine veya indeterminate kolit tanımı yerine

ÜK tanısının kullanılmış olmasına bağlı olabilir. ÜK'de gözlenebilen 'backwash ileit' tablosu yanlışlıkla CH tanısı konulmasına neden olabilir. Yine başka bir nokta, ÜK tanısıyla daha önce tedavi almakta olan, özellikle rektal steroid veya mesalamin kullanan bir hastanın farklı bir klinikte yeniden kolonoskopik olarak değerlendirilmesi ve daha önce kullandığı tedavinin göz ardı edilmesi ile rektal bölgenin korunmuş olduğu kolon tutulumu nedeniyle yanlışlıkla CH tanısı konulabilir.

Çalışmamızda şikâyet başlangıcı ile tanı arasında geçen ortalama medyan süre CH için 12 ay ve ÜK için 2 ay olarak saptandı. Özin ve ark.nın (5) yapmış oldukları çalışmada bu süreler CH için 19,2 ay ve ÜK için 12,3 ay olarak bulunmuş. Park ve ark.nın (15) Kore'de yaptıkları çalışmada değerlendirilen 304 ÜK hastasının semptom başlangıcı ile tanı arasında geçen ortalama medyan süre 6 ay olarak bulunmuş.

Pimental ve ark.nın (37) ABD'de Kaliforniya'da yapmış oldukları çalışmada 21 ÜK hastası ve 45 Crohn hastası olmak üzere toplam 66 hasta çalışmaya alınmış. Prodromal periyot olarak tanımlanan, hastalık semptomlarının başlamasından tanı konulana kadar geçen süre CH için ortalama 6,9 yıl ($\pm 9,8$ yıl) iken, ÜK için 0,8 yıl ($\pm 1,3$ yıl) bulunmuş (p<0.05). Prodromal dönemde ÜK hastalarının %21,1'inde ve Crohn hastalarının %25,6'sında Roma kriterlerine göre irritabl bağırsak sendromu bildirilmiştir.

CH tanısı koymak ÜK'e göre daha zordur, çünkü ÜK tutulum bölgesi kolon olup, daha kolay ulaşılabilir bir bölgedir, CH tutulum bölgesi ise sıklıkla ince bağırsaklar olup daha zor ulaşılabilir ve tanısı atlanabilir. Yine CH başlangıç semptomlarının silik olması nedeniyle hasta ve doktorun yeterince önemsememesi, daha çok karın ağrısı tablosu ile prezente olması nedeniyle bunun irritabl bağırsak sendromu olarak uzun dönem takip edilmesi tanıda gecikmelere neden olabilir. CH'da gözlenen az miktar kanama ve ishal tablosu için hemoroid, enfeksiyöz hastalık gibi yanlış tanıların konulması ve hastaların endoskopik yöntemlere karşı olumsuz tutumları nedeniyle tanıda gecikmeler olabilir. ÜK'te ise fazla miktarda olan rektal kanamaların hasta ve doktor için daha alarm verici olması tanı süresinin kısalmasını sağlayabilir.

Amebiyazis İBH'da özellikle ÜK'de normal popülasyona göre daha sık gözlenir. Amip varlığı İBH'nın tetiklenmesinde ve alevlenmesinde önemli bir faktör olarak bilinir. Bizim çalışmamızda Crohn hastalarının %27,8'inde, ÜK hastalarının %46'sında amip öyküsü mevcuttu.

Hastalık yayılımı açısından değerlendirildiğinde önceki çalışmalarda ÜK için en sık sol taraflı kolit, CH için en sık ileokolit bildirilmiştir (4,5,11,38-40). Bizim çalışmamızda da ÜK için en sık sol taraflı kolit (%43), CH için en sık ileokolit (%52,7) izlenmiş olup, daha önce yapılmış olan çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda bağırsak dışı komplikasyonlar ÜK'ye göre CH'de daha sıkı. Crohn hastalarının %25'inde ve ÜK hastalarının %15'inde bağırsak dışı komplikasyon mevcuttu. Her iki grup için de en sık gözlenen bağırsak dışı komplikasyon artritti ve oranları benzerdi (CH'nda %13,8, ÜK'de %13). Literatürde İBH'na bağlı periferik artropati hastaların %5'i ile 20'si arasında gözlenmektedir (4,5,40,41). Bizim sonuçlarımız da literatür verileriyle uyumlu bulundu. Crohn hastaları arasında 5 hastada akut artropati, 3 hastada ankilozan spondilit, 2 hastada sakroileit, 1 hastada göz tutulumu ve 1 hastada pyoderma gangrenosum saptandı. ÜK hastaları arasında 13 hastada akut artropati, 3 hastada sakroileit, 1 hastada göz tutulumu, 1 hastada ankilozan spondilit ve 1 hastada eritema nodosum gözlemlendi. Ankilozan spondilit Crohn hastalarında ÜK hastalarına göre daha sık gözlemlendi (sırasıyla %8,3 ve %1). Literatürde AS prevalansı İBH tanılı hastalar arasında %4-10 olarak bildirilmiştir (42-44). Bizim çalışmamızda AS

oranları literatür ile uyumlu bulunmuştur. Primer sklerozan kolanjit her iki grupta da gözlenmedi. Tozun ve ark.'nın (4) yapmış oldukları çalışmada da ÜK hastalarında gözlenen PSK yüzdesi oldukça düşüktü (%0.15). Özın ve ark.'nın (5) yapmış oldukları çalışmada ise primer sklerozan kolanjit ÜK için en sık gözlenen bağırsak dışı komplikasyondur (%3,4).

SONUÇ

Çalışmamızda Crohn hastalarının %13,8'i başlangıçta ÜK tanısı almış ve sonraki takip sürecinde asıl tanısı olan CH tanısını almıştır. ÜK hastalarının ise %2'sinin başlangıçtaki tanısı CH olup daha sonra ÜK tanısı almıştır. Çalışmamızın sonuçları büyük oranda önceki çalışma sonuçları ve literatür verileri ile uyumludur.

Not: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemektedir. Çalışmamız herhangi bir kurum ya da kuruluş tarafından desteklenmemiştir.

KAYNAKLAR

- Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: Epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12(1):3-9.
- Bennis M, Turet E. Surgical management of ulcerative colitis. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397(1):11-7. Epub 2011 Sep 16.
- Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.
- Tozun N, Atug O, Imeryuz N. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: A multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol* 2009;43(1): 51-7.
- Özin Y, Kilic MZ, Nadir I. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkey. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009;18(2):157-62.
- Basar Ö, Ertugrul İ, İbis M. İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında ortalama trombosit hacmi ölçümünün hastalık aktivitesi ile ilişkisi. *Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Ankara. Yeni Tıp Dergisi* 2000;2:46-9.
- Balakan O, Kıdır V. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 1999-2005 yılları arasındaki inflamatuvar bağırsak hastalıklı olgularının değerlendirilmesi. *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007;3:26-30.
- Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: Is there a difference between North and South? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690-7.
- Tragnone A, Corrao G. Incidence of inflammatory bowel disease in Italy: A nationwide population-based study. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Int J Epidemiol* 1996;25(5):1044-52.
- Zhu Q, Cao Q. Quality of care for patients with inflammatory bowel disease in East China. *World J Gastroenterol* 2008;14(4):612-6.
- Vahedi H, Merat S. Epidemiologic characteristics of 500 patients with inflammatory bowel disease in Iran studied from 2004 through 2007. *Arch Iran Med* 2009;12(5):454-60.
- Ulker A, Parlak E, Dağlı U. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol* 1999;10: 55-9.
- Tezel A, Dökmeci G, Eskiocak M, Umit H, Soyulu AR. Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey. *J Int Med Res* 2003; 31(2): 141-8.
- Hilmi I, Singh R, Ganesanathan S, Yatim I, Radzi M, Chua AB, et al. Demography and clinical course of ulcerative colitis in a multiracial Asian population: A nationwide study from Malaysia. *J Dig Dis* 2009;10(1):15-20.
- Park SH, Kim YM, Yang SK, Kim SH, Byeon JS, Myung SJ, et al. Clinical features and natural history of ulcerative colitis in Korea. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(3):278-83.
- Edwards CN, Griffith SG, Hennis AJ, Hambleton IR. Inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and disease characteristics in Barbados, West Indies. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(10):1419-24.
- Carbonnel F, Jantchou P. Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: An update. *Gastroenterol Clin Biol* 2009; 33 Suppl 3:145-57.

18. Firouzi F, Bahari A. Appendectomy, tonsillectomy, and risk of inflammatory bowel disease: A case control study in Iran. *Int J Colorectal Dis* 2006;21(2):155-9. Epub 2005 Jun 4
19. Schröder O, Mickisch O. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2005;100(11):2503-9.
20. Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet* 1995;345:1071-4.
21. Wakefield AJ, Ekblom A, Dhillon AP. Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection. *Gastroenterology* 1995;108:911-6.
22. Montgomery SM, Morris DL, Pounder RE, Wakefield AJ. Paramyxovirus infections in childhood and subsequent inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1999;116:796-803.
23. Wakefield AJ, Pittilo RM, Sim R, Cosby SL, Stephenson JR, Dhillon AP, Pounder RE. Evidence of persistent measles virus infection in Crohn's disease. *J Med Virol* 1993;39(4):345-53.
24. Haga YI, Funakoshi O, Kuroe K, Kanazawa K, Nakajima H, Saito H, Murata Y, Munakata A, Yoshida Y. Absence of measles viral genomic sequence in intestinal tissues from Crohn's disease by nested polymerase chain reaction. *Gut* 1996;38(2):211-5.
25. Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;106(5):1251-3.
26. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;344:808-14.
27. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, Fernández-Font JM, Boixeda de Miguel D, Fernández-Rodríguez CM. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: A Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1464-71.
28. Frisch M, Johansen C. Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases. *Surgery* 2001;130(1):36-43.
29. Minocha A, Raczowski CA. Role of appendectomy and tonsillectomy in pathogenesis of ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 42(7): 1567-9.
30. Smithson JE, Radford-Smith G, Jewell GP. Appendectomy and tonsillectomy in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1995;21:283-6.
31. Erzin Y, Telaku S. Prevalence of appendectomy and tonsillectomy in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19(3): 199-200.
32. Vind I, Riis L. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: A population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1274-82.
33. Lapidus A, Bångstad M. The prevalence of gallstone disease in a defined cohort of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1261-6.
34. Parente F, Pastore L. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: A large case-control study. *Hepatology* 2007;45:1267-74.
35. Tragnone A, Hanau C, Bazzocchi G, Lanfranchi GA. Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in Bologna, Italy -incidence and risk factors. *Digestion* 1993;54:183-8.
36. Bernstein CN, Kraut A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N, Walld R. The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2117-25.
37. Pimentel M, Chang M, Chow EJ. Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3458-62.
38. Garrido A, Martínez MJ. Epidemiology of chronic inflammatory bowel disease in the Northern area of Huelva. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* 2004;96(10):687-94.
39. Lakatos L, Kiss LS. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(12):2558-65. Epub 2011 Jan 6.
40. Orchard TR, Wordsworth BP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: Their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387-91.
41. Turcpar N, Toruner M. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int* 2006;26: 663-8.
42. Purmann J, Zeidler H. HLA antigens in ankylosing spondylitis associated with Crohn's disease. Increased frequency of the HLA phenotype B27, B44. *J Rheumatol* 1988;15:1658-61.
43. de Vlam K, Mielants H, Cuvelier C. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000;27:2860-5.
44. Palm O, Moum B, Ongre A, Gran JT. Prevalence of ankylosing spondylitis and other spondyloarthropathies among patients with inflammatory bowel disease: A population study (the IBSEN study). *J Rheumatol* 2002;29(3):511-5.