





Araştırma Makalesi | Research Article

ÜLSERATİF KOLİT HASTALARINDA DEĞİŞEN NE? YENİ TANI ALMIŞ 99 VAKANIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

WHAT'S CHANGING IN ULCERATIVE COLITIS PATIENTS? RETROSPECTIVE EVALUATION OF 99 NEWLY DIAGNOSED CASES

 Serkan Yalaki^{1*},  Mehmet Suat Yalçın²,  Hüseyin Pulat³,  Aysu İlhan⁴

¹Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Mersin, Türkiye. ²Aksaray Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Aksaray, Türkiye. ³Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, Mersin, Türkiye. ⁴Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Bölümü, Mersin, Türkiye.



ÖZ

Amaç: Ülseratif kolit (ÜK) insidansı, potansiyel çevresel risk etkenlerine maruziyetteki artış ile yükselme eğilimindedir. Bu çalışmada, insidanstaki bu artışın klinik başvuruda farklılıklar oluşturup oluşturmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışma retrospektif, hastane ortamında gerçekleştirilmiş çalışmadır. Ağustos 2017 ile Eylül 2019 tarihleri arasında başvuran ve yeni tanı almış, yetişkin ÜK'li hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 99 ÜK'li olgu alındı; erkek kadın oranı 1,54 olarak bulundu. Cinsiyete göre yaş ortalamalarına bakıldığında; erkeklerde ortalama yaş 45,67±17,02 iken kadınlarda 37,67±12,47 bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,01; p<0,05). 30-39 yaş grubu hastalığın en sık görüldüğü yaş aralığı olarak saptandı (%30,3). Cinsiyete göre tutulum sıklığı erkeklerde 3 bölge için hemen hemen aynıken (%33,9 pankolit, %33,9 sol kolit, %32,2 distal kolit) kadınlarda sol taraf tutulumunun belirgin düşük olduğu görüldü (%42,4 pankolit, %18,2 sol kolit, %39,4 distal kolit). Cinsiyetler arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Erkeklerde başvurudaki endoskopik aktivite indeksi kadınlara göre, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (sırasıyla medyan 3 (0-3) ve 2 (0-3); p=0,01, p<0,05).

Sonuç: Çalışmamız bu hastalığın hem daha ileri yaşta hem de daha şiddetli bir şekilde erkeklerde daha sık görüldüğünü ortaya koydu. Buna rağmen kesin yargıya varılabilmesi için geniş çaplı, toplum kökenli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif kolit, epidemiyoloji, endoskopik aktivite indeksi, kolon tutulumunun dağılımı

ABSTRACT

Objective: The incidence of ulcerative colitis (UC) tends to increase with increment exposure to potential environmental risk factors. In this study, it was aimed to investigate whether this increase in incidence causes differences in clinical presentation.

Methods: This is a retrospective, hospital-based study. Between August 2017 and September 2019, newly diagnosed adult UC patients were included in the study.

Results: Ninety nine patients with UC were included in the study; male to female ratio was found to be 1.54. When the average age is examined by gender; The mean age was 45.67±17.02 in males and 37.67±12.47 in females. The difference was statistically significant (p=0.01; p<0.05). Thirty-three age group was found to be the most common age range (30.3%). While the frequency of involvement by gender was almost the same for 3 regions in men (33.9% pancolitis, 33.9% left colitis, 32.2% distal colitis), it was found that left side involvement was significantly lower in women (42.4% pancolitis, 18.2% left colitis, 39.4% distal colitis). This difference between the sexes was statistically insignificant. At the time of admission, the endoscopic activity index was notably higher in men than in women. This difference was statistically significant (median 3 (0-3) and 2 (0-3), respectively; p=0.01, p<0.05).

Conclusion: Our study revealed that this disease is more common in men, both at an older age and more severely. Nevertheless, large-scale, community-based studies are needed to reach a final judgement.

Keywords: Ulcerative colitis, epidemiology, distribution of colon involvement, endoscopic activity index

Giriş

Ülseratif kolit (ÜK), kalın bağırsağın, rektumdan proksimal kolona kadar herhangi bir yerinde görülebilen; etkilenen bölgelerin mukozasında yaygın, kesintisiz olarak tutulumun görüldüğü, sıklıkla erozyonlar ve/veya ülserasyonlar oluşturan; spesifik olmayan inflamatuvar bir hastalıdır. Ülseratif kolitin nedeni henüz tanımlanamamıştır, ancak genetik olarak duyarlı bireylerde diyet ve enfeksiyon gibi çevresel faktörlerin neden olduğu anormal bağırsak bağırsıklığının ve değişmiş bağırsak mikrobiyotasının sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir.^{1,2}

Ülseratif kolitli hastalar, genç yaşta gelişen, karın ağrısı, diyare ve kanlı dışkı gibi semptomlar ile başvururlar. Hastalığın seyri sırasında sıklıkla nüks ve remisyon döngüleri görülür ve ekstraintestinal komplikasyonlar eşlik edebilir. Kalın bağırsağı uzun bir süre boyunca yoğun bir şekilde etkilediğinde, kanser gelişme riski artar.^{1,2}

Hastalık insidansı batıda platolaşma eğilimindeyken doğuda hızla artmaktadır. Ülseratif kolit prevalansı, hastalığın kronik doğası, erken yaşlarda ortaya çıkması ve nispeten düşük mortalite göz önüne alındığında, yaşlanan bir popülasyona ve hastalık insidansındaki küresel artışa bağlı olarak zaman içinde önemli ölçüde artar.³ Mikrobiyal maruziyet, sanitasyon, mesleki tercihler, yeme alışkanlıkları, hayat tarzı, ilaçlar, endüstrileşme ve buna bağlı hava kirliliğine maruziyet inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) için potansiyel çevresel risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir.⁴ Çevresel faktörlere maruziyetin artması insidandaki artışın bir nedeni olarak görülmektedir. Ülkemizde İBH epidemiyolojisi ile ilgili veriler ise oldukça kısıtlıdır. İnsidans ve prevalans ile ilgili yapılmış çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir ve genellikle bölgesel ve hastane temelli sonuçlar olup, Türkiye genelini yansıtmaktan uzaktır. İnflamatuvar barsak hastalıkları çalışma grubunun yaptığı çok merkezli çalışmasında ÜK için insidans 100.000'de 4,4 iken⁵, Çakır'ın⁶ yaptığı çalışmada 100.000'de 3,67, ve Tezel ve ark.⁷ yapmış oldukları çalışmada ise 100.000'de 0,59-0,89 olarak saptanmıştır.

Bu çalışmada, yeni tanı almış ÜK hastalarının klinik ve demografik özelliklerinin incelenmesi ve hastalığın fenotipik özelliklerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışma Dizayını

Çalışmamız, retrospektif, hastane ortamında epidemiyolojik bir çalışma olarak planlandı. İki bölge hastanesi gastroenteroloji kliniklerinde, Ağustos 2017 ile Eylül 2019 tarihleri arasında başvuran ve yeni tanı almış, yetişkin ülseratif kolitli hastalar çalışmaya dahil edildi. Endoskopik incelemeden önce her hastadan yazılı onam alındı. Çalışma mevcut etik düşüncelere uymuş ve Hastanemiz Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2019-17). Ülseratif kolit tanısı klinik, laboratuvar, kolonoskopik ve patolojik inceleme sonucu gastroentoloji uzmanlarınca konuldu.

Hastaların dosyalarından sosyodemografik özellikleri (yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, eğitim seviyesi); alışkanlıkları (sigara, alkol, ilaç kullanımı); İBH aile öyküsü belirlendi. Klinik olarak hastalığın ilk belirti ve bulgusu; ilk semptom ile tanı arasında geçen süre; lokal komplikasyonlar ve ekstraintestinal bulguları kaydedildi. Hastaların endoskopi ünitelerimizde yapılmış ilk kolonoskopik değerlendirme sonuçlarına göre, çalışmaya alınan ÜK hastalarının anatomik yaygınlığının belirtilmesinde Montreal sınıflaması kullanıldı.⁸ Bu sınıflamada hastalık yaygınlığı E1: proktit, E2: sol kolon tutulumu, E3: yaygın kolit şeklinde kategorize edildi. Çalışma grubunun endoskopik aktivite indeksleri (EAI) ise Baron endoskopik aktivite indeksine göre belirlendi.⁹ Hastalar cinsiyete göre gruplandırılmış, gruplar üzerinde istatistiksel çalışmalar yapılarak bulgular irdelenmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler için sıklık (yüzde), nümerik değişkenler için ortalama±standart sapma ve medyan (min-max) olmak üzere tanımlayıcı istatistikler verildi.

Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için student t testi ve tek yönlü varyans analizi ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis H testleri ile belirlendi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare ve Fisher Exact testi kullanıldı. İki yönlü hipotezlerin testinde p<0,05 istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

Bulgular

Hastaların sosyo-demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Çalışmaya 99 ÜK'li olgu alındı; 60 (%60,6)'ı erkek, 39 (%39,4)'u kadın hastalardan oluşmaktaydı. Erkek kadın oranı 1,54 olarak bulundu (p=0,01; p<0,05). Grubun yaş ortalaması 42,52±15,82 idi. Cinsiyete göre yaş ortalamalarına bakıldığında; erkeklerde ortalama yaş 45,67±17,02 iken kadınlarda 37,67±12,47 bulundu. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,01; p<0,05).

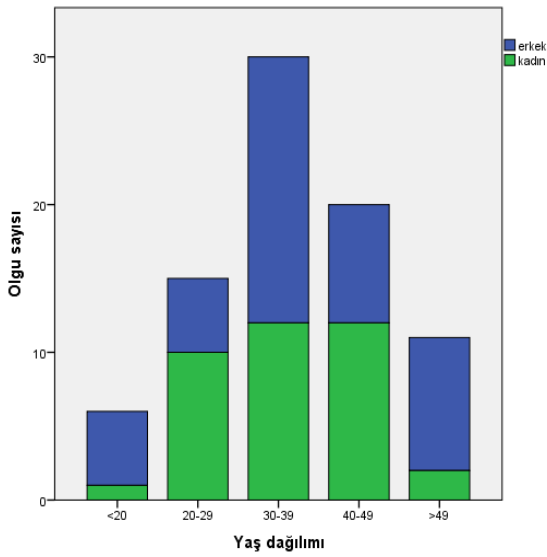
Ülseratif kolit tanılı hastaların 6 (%6,1)'si 20 yaşın altında, 15 (%15,2)'i 20-29 yaş aralığında, 30 (%30,3)'u 30-39 yaş aralığında, 20 (%20,2)'si 40-49 yaş aralığında, 11 (%11,1)'i 50 yaşın üzerinde saptandı. 30-39 yaş grubu hastalığın en sık görüldüğü yaş aralığı olarak saptandı (Şekil 1).

Ülseratif kolit olgularında eğitim durumu şöyle saptandı: 18 (%17,82)'i ilkökul, 44 (%43,56)'ü ortaokul-lise, 37 (%36,63)'ü yüksekökul mezunu.

Ülseratif kolit hastalarının 18 (%17,82)'inin köyde, 81 (%82,18)'inin kentte yaşadığı tespit edildi.

Tablo 1. Olguların sosyodemografik özellikleri

	n	%
Hasta sayısı	99	100
Erkek cinsiyet	60	60,6
Yaş, medyan (aralık)	39 (19-80)	
NSAİ kullanımı	8	7,92
Alkol kullanımı	0	0
Sigara içiciliği		
Hiç içmeyen	68	67,32
İçen	25	24,75
Bırakmış	6	5,94
Eğitim durumu		
İlkokul mezunu-eğitimsiz	18	17,82
Orta öğrenim	44	43,56
Yüksekokul	37	36,63
Yaşadığı yer		
Köy	18	17,82
Kent	81	82,18

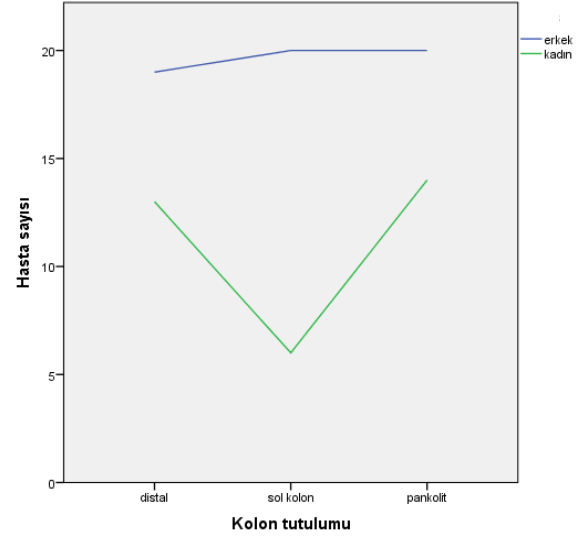
**Şekil 1.** Hastalığın en sık görüldüğü yaş aralığı

Olguların sigara içme oranlarına bakıldığında; sigara içen 25 (%24,75), bırakan 6 (%5,94), hiç içmeyen 60 (%59,40) olgu saptandı.

Vakaların 3'ünde birinci dereceden, 2'sinde ise ikinci dereceden yakınlarında olmak üzere toplam 5 'inde (%4,95) İBH öyküsü vardı. Ekstraintestinal bulgular tanı esnasında hastaların hiçbirinde görülmedi.

Ülseratifkolitli olgularda başvuru anındaki semptomların dağılımı şöyleydi: 58 (%57,42)'inde kanlı dışkılama, 20 (%19,80)'sinde mukuslu dışkılama, 12 (%11,88)'sinde diyare, 25 (%24,75)'inde karın ağrısı. İlk semptom ile tanı arasında geçen süre medyan 3 ay (0-18) olarak bulundu.

Kolonoskopik bulgulara göre ÜK hastalarında lokalizasyon 32 (32,3) vakada distal kolon (proktit+proktosigmoidit) tutulumu şeklindeydi. Sol kolon tutulumu 26 (%26,3), yaygın kolit 34 (%34,3) vakada saptandı. 7 vakada (%3,5) ise sağlıklı lokalizasyon yapılamadı. Erkeklerde kolon tutulumu 19 vaka distal, 20 vaka sol kolon, 20 vaka ise pankolit şeklindeydi. Kadınlarda sırasıyla 13, 6ve 14 vaka vardı. Cinsiyete göre istatistiksel anlamlı farklılık olmamasına rağmen (p=0,28, p>0,05) kadınlarda sol kolon tutulumu düşüktü (Şekil 2).

**Şekil 2.** Cinsiyete göre ÜK hastalarında kolon tutulumu

Ülseratif kolit hastalarının EAI medyan 2 (0-3) olarak saptandı. Cinsiyete göre EAI'lerine bakıldığında erkeklerde medyan 3 (0-3), kadınlarda medyan 2 (0-3) olarak bulundu. Erkek hastalarda EAI anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,01, p<0,05).

Tartışma

Ülseratif kolit etyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik inflamatuvar bir barsak hastalığıdır. İnsidansı Batı ülkelerinde en yüksektir ancak son on yılda seviyesi plato yapmış buna mukabil Doğu ülkelerinde seviyesinde keskin bir artış gözlenmiştir.^{3,10} Ülkemizde de ÜK insidansı artış eğilimindedir. Bu yükselme eğilimi, doğu toplumlarındaki ile benzerlik göstermektedir. Özellikle Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde sanayileşme ile birlikte çevresel risk faktörlerine maruziyet artmaktadır. Bu nedenle sanayileşmenin arttığı bölgelerde İBH insidansında da artış görülmektedir.⁴⁻¹¹ İnsidanstaki bu artış ÜK'in klinik görünümüne de etki ediyor olabilir.

Çalışmamızda yeni tanı konulmuş ÜK vakalarında ortalama yaş 42,52±15,82 olarak saptandı. Ülkemizde yapılmış diğer çalışmalarda yaş ortalamaları 36,9 ile 47,3 arasında değişmektedir.^{5-7,11,12} Literatürde genel olarak hem ÜK'in hem de Crohn hastalığının (CH) nispeten genç yaşlarda geliştiği; hastaların, hastalıkları 10'lu yaşların sonları ile 30'lu yaşların başlarında geliştirmelerinin daha olası olduğu belirtilmektedir.^{2,3,13,14} Hem CH hem de ÜK'te görülme sıklığının 20-30 yaş arasında doruğa ulaştığı; ancak, ÜK'te 60-79 yaşları arasında ikinci bir tepe olduğu bildirilmiştir. Crohn ve ÜK hastalarında medyan tanı yaşının sırasıyla 34 ve 42 yıl olduğu Asya'da da benzer bir yaş dağılımı bildirilmiştir. Batıdaki bulguların aksine, sadece CH'da iki modlu bir dağılım görülmüştür.^{3,15,16} Bu çalışmada ÜK hastalarının en sık görüldüğü yaş aralığı 30-39 yaş arasıydı. İleri yaşlarda ikinci bir dağılıma rastlanmadı, bu yönüyle çalışmamız daha çok Asya verileriyle uyumluydu. Ülkemizde ise İBH ile ilgili

çalışmalarda yaş aralığı nispeten daha ileri, 40-49 ile 35-55 olarak, bulunmuştur.^{6,17}

Batı kaynaklı çalışmalarda İBH'ları için cinsiyetler arasında görülme sıklığı açısından bir fark yok iken; Asya kaynaklı çalışmalar ise tersine hem ÜK hem de CH riskinin erkek cinsiyette daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur.^{2,3,13-}

¹⁵ Çalışmamız hem ülke verileriyle hem de Asya verileriyle uyumlu olarak erkek/kadın oranı 1,54 olarak bulundu.^{2,5-7}

Çalışmamızın ortaya koyduğu ilginç sonuçlardan biri, cinsiyete göre yaş ortalamalarını erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olmasıydı (45,67±17,02; 37,67±12,47) sırasıyla). Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,01; p<0,05). Can ve ark. yaptıkları çalışmada erkeklerde kadınlara göre yaşın istatistiksel olarak anlamsız yüksek olduğunu söylemişlerdir.¹¹ Literatürde böyle bir farklılığa işaret eden başka bir yayına rastlamadık. Bu konuda daha ileri araştırmalar gerekebileceği kanaatindeyiz.

Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da, ÜK hastalarının %23-34'ü proktit ile, %34-51'i sol taraf kolit ile başvururken yaygın kolit oranları %30-38 arasındaydı.^{13,14}

Asya'da da benzer bulgular vardır: %35-37 proktit, %32-45'i sol taraflı kolit ile ve %20-31 yaygın kolit ile başvurmuştur.^{3,15} Sistematik bir derlemede, Doğu ve Batı'daki popülasyonlar arasında hastalık dağılımında anlamlı bir fark bulunamamıştır.¹⁸ Çalışmamızda tutulum sıklığı yüksekten düşüğe göre; yaygın kolit ardından distal kolit ve sol taraflı kolit şeklindeydi (%34,3, %32,4, %26,3).

Cinsiyete göre tutulum sıklığı erkeklerde 3 bölge için hemen hemen aynıken (%33,9 pankolit, %33,9 sol kolit, %32,2 distal kolit) kadınlarda sol taraf tutulumunun belirgin düşük olduğunu görüldü (%42,4 pankolit, %18,2 sol kolit, %39,4 distal kolit). Cinsiyetler arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamsızdı.

Hastaların tanı anındaki EAI'leri cinsiyete göre istatistiksel olarak belirgin farklı saptandı. Erkeklerde başvurudaki EAI'yi kadınlara göre belirgin yüksekti (sırasıyla medyan 3 (0-3) ve 2 (0-3)). Erkeklerin çevresel ajanlara maruziyetinin fazlalığı bu farkı açıklamaya yardımcı olabilir.

Ülseratif kolitin kardinal semptomu, bazen karın ağrısı veya sık bağırsak hareketleriyle birlikte kanlı ishaldir.^{1,2} Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak en başat semptomun kanlı ishal olduğunu gösterdi.

1980'lerden bu yana, sigara içenlerin içmeyenlere göre ÜK geliştirme olasılığının düşük olduğu iyi bilinmektedir.¹⁹ Tütün içimi ile ÜK gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sistematik gözden geçirilmesi ve yapılan meta-analizler, sigara içmeyenlerin hastalığı geliştirme olasılığının yaklaşık üç kat arttığını ortaya koymuştur.^{2,3,20,21} Çalışmamızda, bu bulguları destekler şekilde, hastaların yaklaşık 3/4'ü sigara içmiyordu.

Sanayileşmiş toplumlarda, şehirlerde yaşayanlar, kırsal bölgelerde yaşayanlara göre çevresel risk faktörlerine maruziyetleri daha fazla olmaktadır.^{4,22} Bu nedenle kentsel bölgelerde İBH ile daha sık karşılaşmaktadır. Bizim çalışmamızda, ÜK'te kentsel prevalansın, daha yüksek olduğunu görmekteyiz. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalar kentsel, bazılarında ise kırsal alanda ÜK ile daha sık karşılaşıldığını belirtmişlerdir.^{7,11}

Pozitif aile öyküsü, ÜK'te (%4,95) görünmektedir; bu oran Tözün ve ark. yaptığı çalışma ile benzer⁵ ancak Batı ülkelerinden açıkça daha düşüktür.²³

Çalışmamızın ana limitasyonu retrospektif karakterde ve hastane ortamında gerçekleştirilmiş çalışma olmasıdır.

Sonuç olarak ÜK kalın bağırsağın kronik, idyopatik inflamatuvar hastalığıdır. Çalışmamız bu hastalığın hem daha ileri yaşta hem de daha şiddetli bir şekilde erkeklerde daha sık görüldüğünü ortaya koydu. Buna rağmen kesin yargıya varılabilmesi için geniş çaplı, toplum kökenli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Standartlara Uygunluk

Endoskopik incelemelerden önce her hastadan yazılı onam alındı. Çalışma mevcut etik düşüncelere uymuş ve Hastanemiz Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2019-17).

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar Katkısı

SY, MSY, HP, Aİ: Fikir; SY, MSY, HP, Aİ: Tasarım; SY, MSY, HP, Aİ: Denetleme; SY, MSY, HP, Aİ: Son karar.

Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):501-523. doi:10.1038/ajg.2009.727
2. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2018;53(3):305-353. doi:10.1007/s00535-018-1439-1
3. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets West. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Oct 9. doi:10.1111/jgh.14872
4. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2010;6:339-346.
5. Tozun N, Atug O, Imeryuz N, et al. Members of the Turkish IBD Study Group. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multi center epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43:51-57. doi:10.1097/MCG.0b013e3181574636
6. Özer Çakır Ö. Bölgemizdeki inflamatuvar barsak hastalıkları tanılı olguların insidansı, demografik ve klinik özellikleri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi.* 2019;18(2):49-58. doi:10.17941/agd.521248
7. Tezel A, Dökmeci G, Eskioçak M, et al. Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey. *J Int Med Res.* 2003;31:141-148. doi:10.1177/147323000303100211
8. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55:749-753. doi:10.1136/gut.2005.082909

9. Tezel A, Ümit H. İnflamatuvar barsak hastalıklarında endoskopik izlem: Kime? Ne zaman? Nasıl? *Endoskopi Dergisi*. 2010;18(2):52-55.
10. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46-54. doi:10.1053/j.gastro.2011.10.001
11. Can G, Poşul E, Yılmaz B ve ark. Bolu/Düzce Bölgesi inflamatuvar barsak hastalıklarının insidans ve prevalans özellikleri: 2004-2013 Retrospektif kohort çalışması. *Abant Med J*. 2015;4(3):210-220. doi:10.5505/abantmedj.2015.89410
12. Balakan O, Kıdır V, Süner A, Yalçın K. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 1999-2005 yılları arasındaki inflamatuvar barsak hastalıklı olgularının değerlendirilmesi. *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2007;3:26-30.
13. Vegh Z, Burisch J, Pedersen N, et al. Incidence and initial disease course of inflammatory bowel diseases in 2011 in Europe and Australia: Results of the 2011 ECCO-EpiCom inception cohort. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(11):1506-1515. doi:10.1016/j.crohns.2014.06.004
14. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EVJ. Incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota from 1970 through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(6):857-863. doi:10.1016/j.cgh.2016.10.039
15. Ng SC, Tang W, Ching JY, et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology*. 2013;145(1):158-165. doi:10.1053/j.gastro.2013.04.007
16. Ng SC, Kaplan GG, Tang W, et al. Population density and risk of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(1):107-115. doi:10.1038/s41395-018-0233-2
17. Mercimek K. *Trakya Bölgesinde İnflamatuvar Hastalıkların Epidemiyolojik Özellikleri* [Tez]. Edirne, Türkiye: Trakya Üniversitesi, 2010.
18. Shi HY, Levy AN, Trivedi HD, Chan FKL, Ng SC, Ananthakrishnan AN. Ethnicity influences phenotype and outcomes in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(2):190-197. doi:10.1016/j.cgh.2017.05.047
19. Harries AD, Baird A, Rhodes J. Nonsmoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J (ClinResEd)*. 1982;284:706. doi:10.1136/bmj.285.6339.440-a
20. Lunney PC, Leong RW. Review article: Ulcerative colitis, smoking and nicotine therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36:997-1008. doi:10.1111/apt.12086
21. Lakatos PL, Vegh Z, Lovasz BD, et al. Is current smoking still an important environmental factor in inflammatory bowel diseases? Results from a population-based incident cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(5):1010-1017. doi:10.1097/MIB.0b013e3182802b3e
22. Bernstein CN. Assessing environmental risk factors affecting the inflammatory bowel diseases: A joint workshop of the Crohn's&Colitis Foundations of Canada and the USA. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1139-1146. doi:10.1002/ibd.20494
23. Monsen U, Brostrom O, Nordenvall B, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1987;22:214-218. doi:10.3109/00365528708991882