

## بررسی یافته های اپیدمیولوژیک بیماری التهابی روده در خوزستان

عبدالرحیم مسجیدی زاده<sup>۱\*</sup>، اسکندر حاجیانی<sup>۲\*</sup>، سید جلال هاشمی<sup>۳\*</sup>، مهرداد عزمی<sup>۴\*</sup>

علی اکبر شایسته<sup>۵\*</sup>

### چکیده

**هدف:** این مطالعه با هدف بررسی خصوصیات اپیدمیولوژیک بیماریهای التهابی روده در استان خوزستان انجام گرفت. **روش بررسی:** در این بررسی ۱۷۶ بیمار مبتلا به بیماری التهابی روده شامل ۱۶۶ مورد کولیت اولسروز، ۸ مورد بیماری کرون و ۲ مورد کولیت بینابینی از سال ۷۸ تا سال ۸۲ و در بیمارستان امام خمینی اهواز و کلینیک های تخصصی وارد مطالعه شدند. **یافته ها:** نسبت زن به مرد ۱/۰۷ در کولیت اولسروز و ۱/۶ در بیماری کرون بود. متوسط سن  $38/6 \pm 17/44$  سال ( $43/37 \pm 17/55$  UC: و  $33/98 \pm 11/12$  CD) بود. شرح حال مثبت خانوادگی در ۹ درصد بیماران و مصرف سیگار در ۱۳ درصد دیده شد. توزیع آناتومیکی بیماری در کولیت اولسروز بصورت گرفتاری رکتوم (۳۴)  $20/4$  درصد، رکتوم و سیگموئید (۳۹)  $23/4$  درصد، کولون چپ (۶۴)  $36/5$  درصد و پان کولیت (۲۹)  $17/4$  درصد بود. در بیماری کرون، ترمینال ایلئوم در ۲۵ درصد و گرفتاری کولون در ۷۵ درصد بیماران دیده شد. کلازیت اسکروزان در ۸ بیمار ( $4/8$  درصد) و عمدتاً در فرم پان کولیت ( $87/5$  درصد) دیده شد. **نتیجه گیری:** همچون مناطق دیگر، شیوع کولیت اولسروز بیشتر از بیماری کرون در خوزستان می باشد. انسیدانسی کولیت اولسروز در خانم ها بیشتر از مردان است. عوارض بیماری و نادر بودن علائم خارج روده ای و سرطان کولون در بیماران التهابی روده خوزستان کمتر است. شواهد فامیلی بیماری و ارتباط آن با مصرف سیگار در خوزستان مشابه سایر گزارشات در مناطق دیگر است.

**کلید واژه گان:** اپیدمیولوژی، بیماری التهابی روده

### مقدمه

اولسروز و کرون جزء بیماریهای شایع گوارشی محسوب نمی شوند و با افزایش مرگ و میر همراه نیستند ولی به علت کاهش کیفیت زندگی، افزایش موربیدیتی و میزان عود و افزایش اخیر شیوع آنها در برخی از کشورها مورد توجه می باشند.

بیماری کولیت اولسروز و کرون از بیماریهای التهابی مزمن دستگاه گوارش هستند که اساساً کولون و روده کوچک را گرفتار و مبتلا می سازند. اگر چه تئوریهای مختلفی شامل مجموعه ای از فاکتورهای ژنتیکی، محیطی و عوامل تنظیم کننده سیستم ایمنی در ایجاد این دو بیماری مطرح شده ولی پاتوژنز آن هنوز بخوبی تعیین نشده است. بیماری کولیت

- 1- Ulcerative Colitis
- 2- Crhons Disease

\*استادیار، گروه داخلی فوق تخصص بیماریهای مجرای گوارش، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

۱- نویسنده مسئول

اعلام قبولی: ۱۳۸۵/۱۱/۳

دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۵/۸/۱۰

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۱/۱۶

Archive of SID

از اول دی ماه سال ۷۸ تا ۳۰ شهریور ۸۲ سوابق بیماران التهابی روده بوسیله یک پرسشنامه در چهار کلینیک ثبت شد. منابع ثبت اطلاعات اصلی، شامل پرونده های بیمارستانی، گزارشات بیماران مراجعه کننده به مطب های خصوصی و گزارشات آندوسکوپی و رادیولوژیک و نتایج پاتولوژیکی بیماران جمع آوری و ثبت گردید. بیمارانی وارد مطالعه می شدند که پی گیری منظمی داشتند. پرونده های پزشکی آنها مطالعه و اطلاعات پی گیری آنها بصورت گذشته نگر جمع آوری شد. تعداد موارد جدید بیماری، سن، نشانه ها، میزان گسترش التهاب در کولونوسکوپی، علائم خارج روده ای، اعمال جراحی انجام شده، عوارض، مصرف سیگار، شرح حال خانوادگی و مدت زمان بیماری و یافته های آندوسکوپی و اطلاعات مربوطه به مراجعات و پی گیری آنان ثبت می شد.

تشخیص بر اساس پرونده های بیمارستانی، ویزیت سرپایی بیماران در مطب و شواهد رادیولوژیک و هیستولوژیک تعیین شده در بیمارستان یا مطب مجدداً مورد بررسی دو گاستروانترولوژیست قرار می گرفت و مواردی که علل دیگری جهت کولیت آنها وجود داشت مثل کولیت عفونی (شامل پسودوممبران) یا کولیت های همراه با مصرف داروهای ضد التهابی و غیر استروئیدی و کولیت ایسکمیک از مطالعه حذف می شدند.

اصطلاح کولیت بینابینی<sup>۱</sup> برای مواردی از بیماران که مبتلا به کولیت بوده ولی بر اساس سوابق تمایز بین کولیت اولسروز و کرون مشکل بود، استفاده می شد. (۷) تشخیص بر اساس کولونوسکوپی، هیستولوژی، مطالعات رادیوگرافیک مثل باریوم انما با کتراست دوگانه و انتروگرافی اختصاصی و در برخی از بیماران جهت تعیین تشخیص دقیق از CT اسکن شکمی استفاده می شد. (مثلاً ارزیابی محل، شدت و عوارض) بر اساس یافته های هیستولوژیک

فاکتورهای محیطی، تغییر روش زندگی شامل (عادات غذایی، سیگار و مصرف قرص های جلوگیری بارداری) و استعداد ارثی به عنوان فاکتورهای احتمالی در ایجاد بیماری یا سیر و نتیجه بیماری تأثیر پذیر می باشند (۹ و ۱۰ و ۱۱ و ۱۲).

بیماری التهابی روده با توجه به تأثیر آن روی افراد جوان، سیر کلینیکی عود کننده و پیشرونده، تأثیر پذیری آن روی کیفیت زندگی و اجتماعی افراد و توانایی کار و آموزش به عنوان یک مسئله سلامتی عمومی مهم مورد توجه قرار گرفته است.

چندین مطالعه بر روی اپیدمیولوژی بیماریهای التهابی روده انجام پذیرفته است. (۲۱) انسیدنس جغرافیایی بیماریهای التهابی روده متنوع است. بیشترین انسیدنس آن در اروپای غربی و شمالی و همچنین در آمریکای شمالی گزارش شده، در حالیکه در آفریقا، جنوب آمریکا و آسیا شامل چین کمتر است. (۳)

ریسک سرطان کولون و رکتوم در بیماران با سابقه طولانی بیماری التهابی روده پذیرفته شده است. همچنین مطالعات اخیر نشان داده که شیوع سرطان کولون و رکتوم در بیماری کرون در حال افزایش است. (۴)

شدت ریسک عوارض بیماری التهابی روده در مناطق جغرافیایی مختلف متفاوت است. (۵) اخیراً شیوع علائم خارج روده ای در یک مطالعه کوهورت که روی بیماران با بیماری التهابی روده در یک بررسی پی گیرانه طولانی مدت گزارش شده است. (۶)

اطلاعات محدودی در مورد علائم اپیدمیولوژیک بیماری التهابی روده در جنوب غربی ایران (خوزستان) وجود دارد. هدف مطالعه حاضر بررسی علائم اپیدمیولوژیک بیماریهای التهابی روده در این منطقه می باشد.

روش بررسی

آنالیز آماری: نتایج بصورت mean (SD) یا (Range) median بیان می شد. مقایسه بین means بر اساس student unpaired and paired T test انجام می شد. تست  $X^2$  و mann whitney U test در شرایطی که نیاز بود استفاده می شد. ارتباط با استفاده از spearman rank وقتی ارتباط کافی بود صورت می پذیرفت. نتایج از نظر آماری زمانی که P کمتر از ۰/۰۵ بود ارزشمند محسوب می شد.

#### یافته ها

در طی پیروید مطالعه ۱۷۶ مورد بیمار مبتلا به بیماری التهابی روده ثبت شدند. ۱۶۶ بیمار مورد کولیت اولسروز، ۸ مورد مبتلا به کرون و ۲ مورد کولیت بینابینی داشتند. خصوصیات سنی گروه مورد مطالعه در نمودار شماره ۱ بیان شده است.



و ۹۹ زن (۵۷ درصد). در زمان تشخیص ۷۰ درصد بیماران سن زیر ۴۰ سال داشتند. متوسط سن در زمان

استاندارد، شواهد کلینیکی و نتایج اندوسکوپییک تشخیص اثبات و بیماران به دسته های تشخیصی متنوعی تقسیم بندی می شدند. تعیین محل گرفتاری روده در کولیت اولسروز بر اساس کولونوسکوپی و یا کولونوگرافی کنتراست دوگانه بر اساس شکل ماکروسکوپییک مشخص می شد. بیماران بر اساس میزان گسترش بیماری طبقه بندی می شدند. در بیماران با فرم خفیف تا نسبتاً متوسط بیماری کولیت اولسروز، محل گرفتاری در طی فاز حاد و در موارد شدید بیماری، مدت کوتاهی بعد از گذشت فاز حاد شدت بیماری تعیین می شد. برنامه غربالگری (دیسپلاژی، سرطان) با بررسی های کولونوسکوپییک منظم و گرفتن بیوپسی در بیماران با کولیت اولسروز پیشرفته (گرفتاری کولون بعد از خم طحالی) بعد از ۸ سال از بیماری و کولیت اولسروز محدود به کولون چپ بعد از ۱۲ سال انجام می شد.

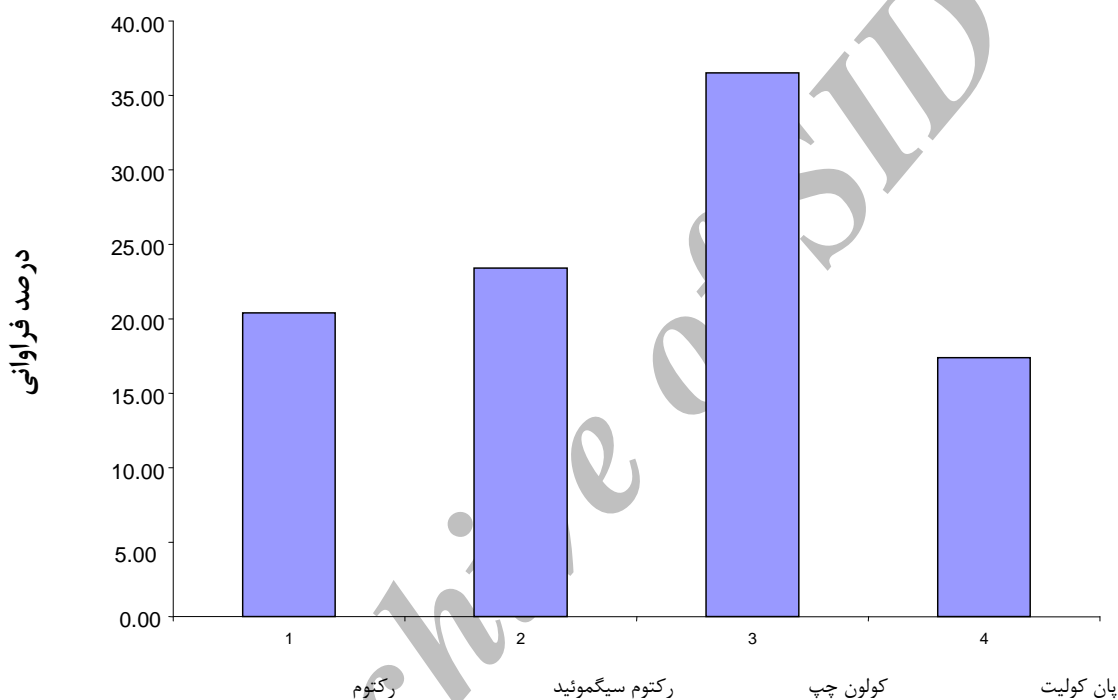
از نظر توزیع جنسی، هیچگونه اختلاف آشکاری بین مردان و زنان وجود نداشت. ۷۶ مورد مرد (۴۳ درصد)

۱۷/۴ درصد/سن در تشخیص روی محل بیماری تأثیرپذیر نبود.

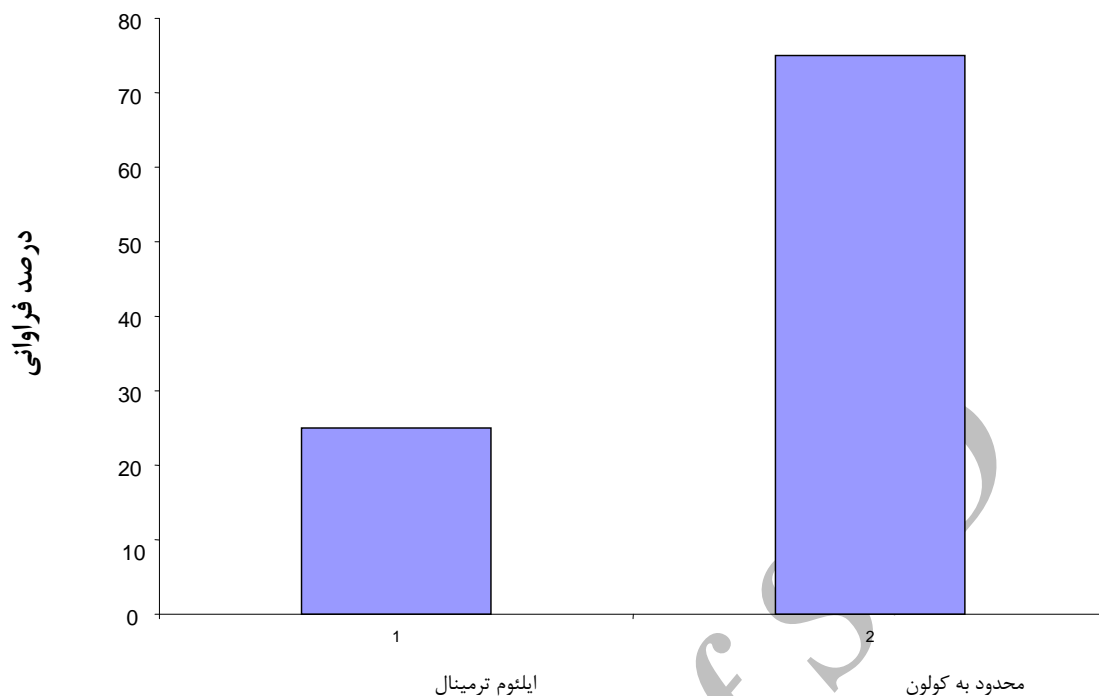
طبقه‌بندی وین، بیماران کرون را بر اساس سن ظهور بیماری، محل و رفتار بیماری تقسیم بندی نموده است. گرفتاری ایلئوم در کرون (۱۱) در ۲۵ درصد، فرم کولونیک (۱۲) در ۷۵ درصد و ایلئوکولیک (۱۳) در ۵ درصد بیماران دیده شد.

بروز بیماری ۱۷/۴±۳۸/۶ سال برای کولیت اولسروز و بیشترین انسیدنس بیماری در گروه سنی ۳۰-۳۹ سال، بدون پیک سنی دوم بعد از ۶۰ سال بود.

محل و رفتار بیماری: براساس اطلاعات ثبت شده کولونوسکوپی، گرفتاری آناتومیکال شامل رکتوم (۳۴) ۲۰/۴ درصد، رکتوم و سیگموئید (۳۹) ۲۳/۴ درصد، کولیت چپ (۶۴) ۳۶/۵ درصد، پان کولیت (۲۹)



نمودار ۲: نحوه توزیع آناتومیک گرفتاری کولون در بیماری کولیت اولسروز

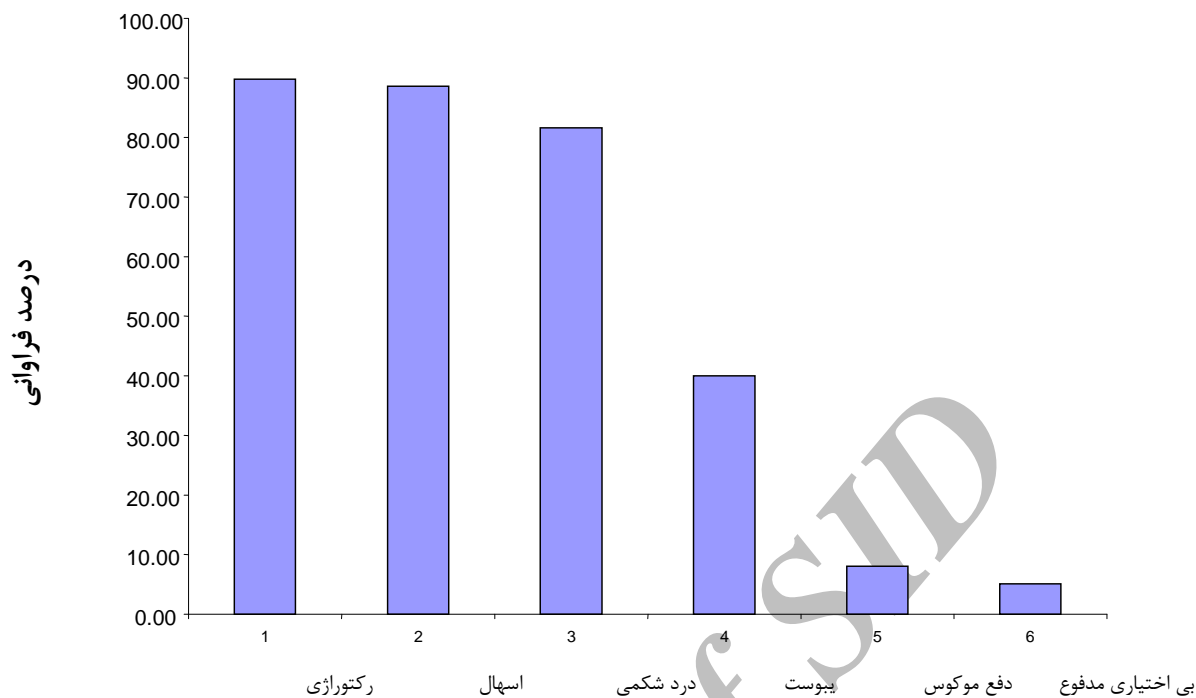


نمودار ۳: توزیع آناتومیک گرفتاری روده در بیماری کرون

اولسروز ۱۳ درصد در زمان تشخیص سیگاری بودند، در حالیکه میزان غیر سیگاری ها ۶۷ درصد متغیر بود. سوابق درباره مدت زمان مصرف سیگار یا زمان دست کشیدن از سیگار موجود نیست. هیچگونه اختلاف آشکاری بین بیماران کولیت اولسروزی و کرون دیده نشد.

نشانه‌ها: اسهال (۸۸/۶ درصد)، رکتورژی (۸۹/۸ درصد) و درد شکمی (۸۱/۳ درصد) شایعترین علائم و بعد از آن یبوست، دفع موکوس، بی اختیاری مدفوع از علائم دیگر بیماران بود. مدت زمان نشانه ها بین صفر تا شش ماه متغیر و متوسط در حدود ۱۲ ماه بود.

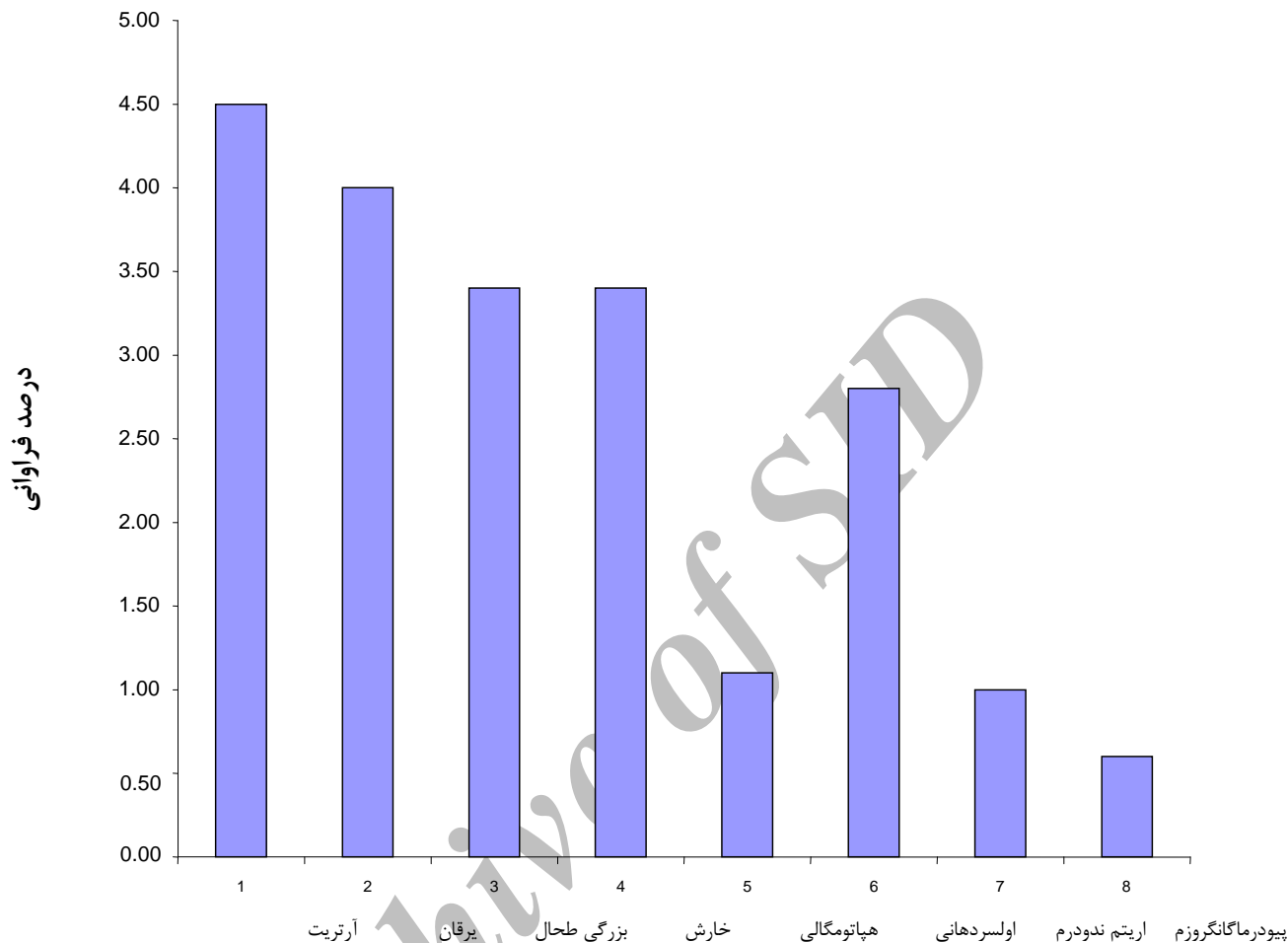
شواهد ابتلاء خانوادگی بیماری التهابی روده: از ۱۵ بیمار با کولیت اولسروز ۹ درصد دارای یک یا بیشتر از یک فرد از بستگان مبتلا به کولیت اولسروز یا کرون اثبات شده بودند. اغلب آنها بستگان درجه اول بودند. در بیماران کرون، شواهد بیماری التهابی روده در هیچکدام از افراد فامیل دیده نشد. فرکانس بیماری در نژادهای مختلف متفاوت بود. شیوع در فارس ها ۷۹/۵ درصد، عرب ها ۱۱/۹ درصد و ترک ها ۲/۸ درصد بود. سیگار: در مورد عادات مصرف سیگار بر اساس شواهد موجود در ۳۳ درصد از کل بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده دیده شد. ۲۲ بیمار مبتلا به کولیت



#### نمودار ۴: یافته های بالینی بیماران مراجعه کننده

علائم خارج روده ای: علائم خارج روده ای در ۲۱ (۱۲ درصد) بیماران بخصوص کولیت اولسروز دیده شد. گرفتاری مفصلی در ۴/۵ درصد، گرفتاری کبد و مجاری صفراوی در ۵/۹ درصد، پوستی در ۵/۱ درصد، و گرفتاری دهانی در ۲/۸ درصد بیماران دیده شد. کلانژیت اسکروزان در ۸ مورد ۴/۸ درصد بیماران عمدتاً در پان کولیت ۸۷/۵ درصد مشاهده شد.

در ۶۳/۳ درصد بیماران کولیت اولسروز شدت بیماری بصورت متوسط در ۲ درصد فرم فولمینانت بیماری دیده شد. توتال کولکتومی در ۱ بیمار (۱/۷۶ درصد) در نهایت صورت گرفت. کارسینوم روده بزرگ به عنوان یک عارضه طولانی مدت بیماری در هیچکدام از بیماران کولیت اولسروز طول کشیده دیده نشد.



نمودار ۵: علائم خارج روده ای بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده

مانده، در حالیکه در مناطق با شیوع کم در گذشته، بیماری شیوع بیشتری پیدا نموده است. بر این اساس افزایش مداومی در میزان انسیدنس هر دو بیماری کولیت اولسروز و کرون در مملکت ما صورت پذیرفته است. علت این تغییرات چه می تواند باشد؟ علت های احتمالی، تغییرات در شیوه زندگی افراد به شکل غرب گرایی (همچون عادات غذایی و مصرف سیگار). تغییراتی در محیط های زندگی و توسعه پیشرفت در وسایل تشخیصی می باشد. علی رغم این

ضایعات آنال: در ۲۲ (۱۲/۵ درصد) بیماران و به خصوص در بیماران کولیت اولسروزی دیده شد. هموروئید در ۵/۱ درصد و شقاق مقعد در ۵/۷ درصد و فیستول های آنال در ۱/۷ درصد دیده شد.

#### بحث

تغییر مهمی در انسیدنس بیماری التهابی روده در چند دهه گذشته صورت گرفته، در کشورهای با انسیدنس بالا مثلاً در اورپای غربی میزان انسیدنس نسبتاً ثابت



روش‌های حمایتی، درمانی بیشتر در خوزستان و مقاومت بیشتر در انجام جراحی برای بیماران می باشد. اعمال جراحی انجام شده در بیماران ما از نوع پروکتوکولکتومی با کیسه ایلئوم ileal pouch و آناستوموز بود.

در صد بالای از بیماران التهابی روده شواهد مثبت خانوادگی بیماری را دارند. (۲۴) فرکانس بیماری در بیماران کولیت اولسروز مورد مطالعه ۹ درصد بود و در هیچکدام از بیماران مبتلا به کرون دیده نشد. این نسبت با گزارشات منتشر شده در اروپای شمالی و آمریکا و گزارشات قبلی ایران نزدیک است، هر چند که به علت تعداد کم بیماران نمی توان به نتیجه کلی و قابل قیاسی دست یافت. عوامل مختلفی در مطالعات متعدد در بررسی و وسعت و اندازه بیماری مطرح شده است. این عوامل شامل اختلاف در روش های تشخیصی، تعیین اندازه بیماری، انجام یک کولونوسکوپی صحیح و کامل و کامل کردن یک تحقیق کامل می باشد. بهر حال مطالعات قبلی هیچگونه اختلافی را بین کشورهای غربی و آسیایی راجع به اندازه بیماری نشان نداده است.

در مطالعه ما موارد کولیت های پیشرونده بیشتر و درصد گرفتاری بصورت پروکتیت کمتر بود. شیوع پان کولیت در ۱۷/۴ درصد بیماران مورد مطالعه دیده شده که با آمار پان کولیت گزارش شده قبلی در ایران مطابقت دارد ولی فرم پروکتیت در ۲۰/۴ درصد بیماران که با آمار ۵۰ درصد مطالعه آقای دکتر آقازاده متفاوت است. در یک مطالعه روی ۷۹۶۶ بیمار چینی با کولیت اولسروز ۷۰/۲ درصد دارای پروکتیت، ۲۲/۵ درصد دارای کولیت سمت چپ و ۷/۳ درصد دارای پان کولیت بودند (۲۵) که نمایانگر این واقعیت است که گسترش بیماری در جمعیت ایرانی بیشتر از مطالعات کشورهای دیگر است.

افزایش به علت فقدان اطلاعات جمع آوری شده در یک جمعیت خاص و صحیح از بیماران مورد نظر، مطالعه ما درباره خصوصیات کلینیکی بیماری التهابی روده در ایران کم است. مطالعه ما چندین اطلاعات دموگرافیک را تعیین می کند. در مطالعه حاضر پیک انسدنس بیماری در کولیت اولسروز ۳۹-۳۰ سال و در کرون ۲۰ تا ۲۹ سال است و پیک دوم بیماری بعد از ۶۰ سال دیده نشد. (۱۴ و ۱۳) نتایج مطالعه ما شبیه دیگر کشورهای آسیایی بوده و با مطالعه انجام شده توسط دکتر ملک زاده و همکاران در ایران متناسب، اما اندکی با مطالعه دکتر آقازاده که در آن گروه کوچکی از بیماران پیک دوم را نشان داده اند متفاوت می باشد. (۱۷ و ۱۶ و ۱۵) بیماری التهابی روده هر دو جنس را بطور یکسان مبتلا می سازد به جز در بیماران کرون که مختصر غالبیت با خانم ها می باشد و نسبت مرد به زن بین ۱/۱ تا ۲ در کولیت اولسروز گزارش شده است. (۱۸) در مطالعه ما نسبت مرد به زن تقریباً مشابه با مختصر غالبیتی در خانم ها می باشد که با مطالعه دکتر آقازاده که شیوع را در خانم ها مختصری بیشتر از مردان گزارش کرده مطابقت دارد. (۱۷ و ۱۹ و ۲۰) از فاکتورهای محیطی در نظر گرفته شده در اتیولوژی بیماریهای التهابی روده مصرف سیگار است. (۲۱ و ۲۲) گزارش شده که غیر سیگاری ها در ریسک بیشتری از بیماری کولیت اولسروز هستند، بر عکس سیگار سبب بدتر شدن بیماری کرون می شود. (۲۱ و ۲۲) سوابق مطالعه ما همچون مطالعات قبلی در ایران بر ثنوری سیگار در کولیت اولسروز هم خوانی دارد. بهر حال نمی توان نتیجه گیری منطقی بین سیگار و بیماری کرون به علت تعداد کم بیماران بدست آورد. در صد اعمال جراحی در بیماران کولیت اولسروز مورد مطالعه ۱۷ درصد بوده و زیر میزان ۱۰ تا ۲۰ درصد گزارش شده می باشد. (۲۳) دلیل آن

هیچکدام از بیماران مورد مطالعه ما، سرطان کولورکتال در طی پی گیری بیماری دیده نشد. شیوع سرطان در مطالعات قبلی در ایران نیز بسیار پایین و حدود ۰/۲ درصد در بیماران کولیت اولسروز گزارش شده و این میزان پایین حکایت از انسیدنس کم کانسر کولورکتال در میان جمعیت ایرانی می باشد. (۱۷)

این مطالعات همچنین با مطالعات قبلی در آسیا مطابقت داشته اما کمتر از نتایج کشورهای غربی است. (۲۹ و ۳۰) توجیه پایین شیوع سرطان را می توان استقاده منظم از داروها، بررسی های منظم کولونوسکوپی جهت ارزیابی فعالیت بیماری و خصوصیات ژنتیکی و عوامل دیگری مثل عادات غذایی تلقی نمود.

نتیجه نهایی مطالعه ما نشان می دهد که شیوع بیماریهای التهابی روده در سالهای اخیر در خوزستان در حال افزایش است. مشاهدات ما نمایانگر عدم اختلاف جنس در میان بیماران می باشد. انسیدنس سرطان های کولورکتال بر خلاف کشورهای غربی در بیماران ما بسیار پایین است. همچنین سیر بیماریهای التهابی روده در جمعیت خوزستان نامعلوم بوده ولی عوامل محیطی مانند تغییر در عادات غذایی و شیوه زندگی از عوامل مؤثر می تواند تلقی شود.

در بیماران کرونی مورد مطالعه ما ۲۵ درصد درگیری ایلئوم و ۷۵ درصد گرفتاری کولون داشتند. یک مطالعه اخیر شیوع بیشتر بیماری ایلئوکولیک، در حالیکه درصد بیماری ایلئوم کمتر بوده است. (۱۵) در مطالعه ما گرفتاری کولون در ۲/۳ درصد بیماران مشاهده و بنظر می رسد شیفت بیماری از ایلئوم به گرفتاری کولون می باشد.

در مطالعه ما ۱۲ درصد بیماران کولیت اولسروزی دارای علائم خارج روده ای بودند. سوابق ما راجع به میزان علائم خارج روده ای بیماری کولیت اولسروز کمتر از مطالعه آقای دکتر آقازاده و همکاران در ایران و همچنین کمتر از مطالعه چینی ها در مورد کولیت اولسروز می باشد. (۲۶) (۳۱ درصد و ۲۵ درصد به ترتیب) علاوه بر این شیوع کلانژیت اسکروزان اولیه در بیماران کولیت اولسروزی در بیماران ما با شیوع ۴/۸ درصد مطابقت با میزان ۳/۹ درصد در مطالعات قبلی در ایران و مطالعه گروه سوئدی و گزارش شده از امریکای شمالی دارد. (۲۷)

شواهدی از افزایش ریسک سرطان کولون و رکتوم در بیماریهای التهابی روده وجود دارد ولی انسیدنس گزارش شده از آن بسیار متنوع می باشد. مطالعات اولیه حاکی از انسیدنس بیشتر از ۱۰ درصد در ۲۰ سال و بیشتر از ۳۰ درصد در سال می باشد. (۲۸) در

## منابع

- 1-Delco F, Sonnenberg A. Commonalities in the time trends of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2171-6.
- 2-Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, Fedorak R, Israel D, Blanchard JF. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006 Jul;101(7):1559-68.
- 3-Nguyen GC, Torres EA, Regueiro M, Bromfield G, Bitton A, Stempak J, et al. Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics, and non-Hispanic Whites: characterization of a large North American cohort. *Am J Gastroenterol* 2006 May;101(5):1012-23.
- 4-Friedman S, Rubin PH, Bodian C, Goldstein E, Harpaz N, Present DH. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 820-6.

- 5-Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterol* 2006;130(4):1030-8.
- 6-Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos PL. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2300-7.
- 7-Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, van Blankenstein M. 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.
- 8-Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49: 777-82.
- 9-Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347: 417-29.
- 10-Tibble JA, Bjarnason I. Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 460-5.
- 11-Loftus EV Jr, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gut* 2000;46: 336-43.
- 12-Pena AS. Genetics of inflammatory bowel diseases-pats present, and future. *Dig Dis* 2003; 21: 85-90.
- 13-Björnsson S, Johannsson JH. Inflammatory bowel disease in Iceland 1990-1994: a prospective, nationwide, epidemiological study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 31-8.
- 14-Sincic BM, Ucelic B, Persic M, Brncic N, Erzen DJ, Radakovic B, Micovic V, Stimac D. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2006 Apr;41(4):437-44.
- 15-Malekzadeh R. Ulcerative colitis in souther iran: a review of 64 cases. *Irn J Med Sci*. 1985;13:54-9.
- 16-Malekzadeh R, Varshosaz J, Merat S, et al. Crhon's disease: a review of 140 cases from Iran. *Irn J Med Sci*. 2000; 25:138-43.
- 17-Rahim Aghazadeh, Mohammad Reza Zali, et al. Inflammatory Bowel disease in IRAN: A review of 448 cases. *Arch Iranian Med* 2004; 7(3): 210-6.
- 18-Shi Vananda S, Lennard-Jones J, et al. 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 (FC-IBD). *Gut* 1996;39:690-7.
- 19-Duphare H, Misra SC, Patnaik PK, et al. Spectrum of ulcerative colitis in north India. *J clin Gastroenterol* 1994;18:23-6.
- 20-Trallori G, Palli D, Saieva C, et al. A population based study of inflammaroty bowel disease in florence over 15 years (1978-1992). *Scand J Gastroenterol* 1996; 31:892-9.
- 21-Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347; 417-9.
- 22-Picco MF, Bayless Tm. Tabacco consumption and disease duration are associated with fistulizing and structuring behaviors in the first 8 years of crhon's disease. *AM J Gastroenterol* 2003; 98:363-8.
- 23-Lichtenstein GR, Cohen R, Yamashita B, Diamond RH. Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2006 Sep;40(8):669-77.
- 24-Weinstein TA, Levine M, Pettei MJ, Gold DM, Kessler BH, Levine JJ. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003 Nov;37(5):609-13.
- 25-Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10,218 ulcerative colitis cases in china. *World J Gastroenterol* 2002; 8:158-161.
- 26-Repiso A, Alcantara M, Munoz-Rosas C, Rodriguez-Merlo R, Perez-Grueso MJ, Carrobles JM, Martinez-Potenciano JL. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: prevalence and related factors. *Rev Esp Enferm Dig* 2006 Jul;98(7):510-7.
- 27-Broomeu, Bergquista. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006 Feb;26(1):31-41.
- 28-Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment pharmacol ther* 2003 18(suppl2):1-5.
- 29-Itzkowitz SH, Present DH. Consensus conference: colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(3):314-21
- 30-Rubin DT, Parekh., Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: molecular and clinical considerations. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2006 Jun;9(3):211-20.

Archive of SID

Archive of SID