

A gyulladásoos bélbetegség eredete

The history of inflammatory bowel disease

Nagypál Petra MD

Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika

nagypal.petra98@gmail.com

Initially submitted October 10, 2024; accepted for publication Oct,30,2024

Abstract

Diarrheal diseases have almost always been present throughout human history, however, inflammatory bowel disease was only identified as a distinct clinical entity in the 20th century. Historical records suggest that it has affected significant populations as early as the 1600s. Although its long-standing presence has allowed for the answering of many questions, many aspects of it remain unknown to this day.

Kulcsszavak: gyulladásoos bélbetegség, Crohn betegség, colitis ulcerosa, történelem, eredet

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, history, origin

Rövidítésjegyzék

CD – Crohn's disease, Crohn betegség

IBD – inflammatory bowel disease, gyulladásoos bélbetegség

IBD-U – Inflammatory bowel disease unclassified, nem meghatározott gyulladásoos bélbetegség

JAMA - Journal of the American Medical Association

UC – ulcerative colitis, colitis ulcerosa

Gyulladásoos bélbetegség

A gyulladásoos bélbetegség (IBD, inflammatory bowel disease) egy autoimmun eredetű betegség, amit a 20. századtól tartunk elkülönülő entitásnak a fertőzőes eredetű enteritisektől. Incidenciájának csúcsa 20-40 éves kor közé tehető. Patogenezise a mai napig nem tisztázott, azonban tudjuk, hogy szerepet játszanak környezeti, genetikai és immunológia tényezők, valamint a bél dysbiosisa. Az IBD-t három alkategóriába sorolhatjuk tünetei, a bélszakasz adott érintettsége, valamint a bélfal gyulladásának szöveti mélysége alapján. Ezek a kategóriák a Crohn betegség (CD), colitis ulcerosa (UC), valamint a nem meghatározott IBD (IBD-U), amikor klinikai és szövettani alapon sem besorolható egyértelműen a betegség az előbbi két csoportba.^{1 2 3}

¹ Sairenji, T., K.L. Collins, and D.V. Evans, An Update on Inflammatory Bowel Disease. Prim Care, 2017. 44(4): p. 673-692

² Conrad, M.A. and J.R. Rosh, Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Pediatr Clin North Am, 2017. 64(3): p. 577-591

³ Oliveira, S.B. and I.M. Monteiro, Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. Bmj, 2017. 357: p. j2083

Tünettan

IBD típusai alapján eltérő prezentációs tünetekkel kezdődhet, valamint állhat fenn a betegség. UC leggyakrabban hasi fájdalommal és véres széklettel jelentkezik. Ezek a tünetek CD-ben is megjelenhetnek vastagbél érintettség esetén, azonban emellett súlyvesztés, hasmenés, növekedési- és testsúlybeli elmaradottság, anaemia, láz is jelentkezhet.^{3,4}

Endoszkópos megjelenés

Endoszkópos képük jelentős mértékben eltér az IBD altípusainak. Colitis ulcerosában az összképet oedema, hypovascularitás és erythema uralja. A gyulladás diffúz és folyamatos, mely a rectumtól kezdődik és orális irányba terjed. A gyulladás csak a vastagbelet érinti, azonban egyes esetekben a vékonybél legutolsó szakaszát, a terminális ileumot is gyulladt lehet. Ezt a jelenséget backwash ileitisnek nevezzük. A mucosa kinézete dörzspapírra emlékeztető. Emellett apró superficialis fekélyek, eróziók, valamint pseudopolipok lehetnek jelen.^{1,3,5,6}

CD-ben három fő jellegzetes karakterisztika jelenik meg. Aphtosus, fekélyes léziók, macskakőrajzolat, valamint 'skip' léziók. Vagyis CD esetén a gyulladás a gasztrointesztinális rendszer bármely szakaszát érintheti, megszakítva egészséges bélterületekkel. Emellett aktív ileitis, fistulák, fissurák és stricturák tarkíthatják a képet.^{5,6}

Szövettani kép

Szövettanilag is eltéréseket láthatunk a két altípus között. CD-ben (Crohn disease) a bélfal érintettsége transzmurális, UC (ulcerative colitis) esetén pedig csak mucosális érintettség van jelen.^{1,3}

UC-re a kryptitisek, krypta abscessusok, basalis lymphocytosis és distális Paneth sejt metaplázia jellemző, míg CD-nél granulomák, irreguláris boholy mintázatok, aphtosus fekélyek a jellegzetesek.^{3,4}

Egy betegség, két eredet

Közös kezdet

A gyulladásos bélbetegség sokáig egy meg nem értett halálos betegségként volt számontartva. A 20. század elejéig nem tudták teljes mértékben elkülöníteni egyéb hasmenéses betegségektől. A 20. század első felében felfedezésre került az UC, és nem sokkal később külön entitásként megjelent az IBD másik csoportja is, a CD. Habár külön kategorizálva nem volt az IBD, a múlt történetében több feljegyzést is találtak, melyeknél sejthető, hogy IBD állt a beteg halálának hátterében.⁷

A kezdetek

⁴ Villanacci, V., et al., Histopathology of IBD Colitis. A practical approach from the pathologists of the Italian Group for the study of the gastrointestinal tract (GIPAD). Pathologica, 2021. 113(1): p. 39-53.

⁵ Spiceland, C.M. and N. Lodhia, Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. World J Gastroenterol, 2018. 24(35): p. 4014-4020.

⁶ Yu, Y.R. and J.R. Rodriguez, Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. Semin Pediatr Surg, 2017. 26(6): p. 349-355.

⁷ Kirsner, J.B., Origins and Directions of Inflammatory Bowel Disease - Early Studies of the "Nonspecific" Inflammatory Bowel Diseases. 2001: Kluwer Academic Publishers.

Az első említés a kínai Sárga Császár (Huangdi) idejéből származik, ahol i.e. 721-722-ben talált feljegyzésben szerepelt egy hasi fájdalommal, hasmenéssel és véres széklettel küzdő beteg. Ezt utólag a tudósok UC-nek valószínűsítették. Ezután több nagy kutató is, mint Hippocrates (i.e. 460-377), Aretaeus Cappadociából (i.u. 80-138) és Soranus Rómából (i.u. 170) is külön említett vérszékeléssel járó eseteket, azonban teljes mértékben a hasmenéses betegségektől elkülöníteni nem tudták. Természetesen utólag nehéz megmondani, hogy anno ezek mindenképpen IBD-s betegek voltak-e, mindenesetre az írásba foglalt esetek tünetei nagy mértékben hasonlítottak a mai medicina szerint IBD-nek tartott betegséghez.⁷

A 15. században Leonardo da Vinci (1452 - 1519) mellett Antonio Benevience (1443 - 1502) is végzett boncolásokat a firenzei S. Maria Nuova Kórházban. 15 feljegyzett boncolási esete között több olyan beteget is talált, aki élete során IBD-hez hasonló tünetekkel küzdött, és betegségük senyvesztő, halálos kimenetelű volt. A boncolás során krónikusan fennálló, fekélyes vastagbelet találtak.⁸

További felfedezések

Az első gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegségben szenvedő, és a betegség lefolyása alatt feljegyzett beteg 1756-ból származik, Edward L. Krawitt (1934 - 2019) által. Egy 40 éves, ír férfi esetéről írt, akinek vérhasa volt. A vérrel járó hasmenés, vagyis a vérhas már az 1600-as évek óta ismert volt, először Thomas Sydenham (1624 - 1689) írt róla. 1761-ben a férfinak a véres székeléshez társultan lázas állapotai jelentkeztek, mely hasi fájdalommal járt és beszárgult. A tünetei intermittálóan jelentkeztek 13 éven át egészen haláláig, mely 1774-ben következett be. Mivel az intermittáló megjelenés és hosszú időtartam nem illett bele az infekció okozta enteritistről kialakított eddigi tudományos képbe, így Krawitt javaslatára a kezdeti nem specifikus bakteriális infekció után nem specifikus gyulladáshoz kapcsolódó bélbetegségnek titulálták az esetet, mely sclerotizáló cholangitissel szövődött, ami ma már ismert, hogy gyakori szövődménye lehet UC-nek.^{7,9}

A 19. században Samuel Wilks (1824 - 1911) több ezer boncolást végzett a londoni Guy's Kórházban, melyből több könyvben is írt a bél betegségeiről. 1859-ben a könyvének első kiadásában még csak a bélgyulladást, tuberculosist, vakbélgyulladást, thypust és a dysenteriót különítette el. Ebben az évben egy nő boncolása során az ileum körüli rész és a teljes vastagbél gyulladását vélte felfedezni, mely fekélyekkel volt tarkítva. A közel 3000 boncolás során, amit végzett ez volt a harmadik ilyen típusú bélgyulladáshoz kapcsolódó eset. Így következő kiadásában már kibővítette a vastagbél gyulladásról szóló részt, és külön írt az ileum teljes hosszát érintő gyulladáshoz kapcsolódó folyamatokról. Ennek mikroszkópos eredményét is leírta, melyen kiterjedt granulomatosus gyulladás volt megfigyelhető. Ahogy a mikroszkóp használata egyre elterjedtebbé vált rájöttek, hogy a terminális ileum szűkületét se a tumoros megbetegedések, sem pedig a tuberculosishoz nem tulajdoníthatják, csakis a krónikus bélgyulladás állhat ennek hátterében.⁸

A Crohn betegség története

A Crohn betegség sokkal régebb óta az emberiség életének részét képezte, mint mióta a 20. században ezt a nevet megkapta. Eleinte a fertőzőes betegségekhöz sorolták, azon belül is

⁸ Baron, J.H., Inflammatory bowel disease up to 1932. Mt Sinai J Med., 2000. 67: p. 16.

⁹ Kirsner, J.B., Historical origins of current IBD concepts. World J Gastroenterol, 2001. 7(2): p. 175-84.

nagyon sokáig a tuberkulózis gasztrointesztinális manifesztációjának véleményezték. Azonban visszanézve történelmünket, több feljegyzés is született, amit a mai tudásunkkal már Crohn betegségnek diagnosztizálnánk.

Az első feltételezhető Crohn beteg, akiről vannak feljegyzések, Anglia első uralkodója, Alfred Király (Kr. u 849-899).⁷

Wilhelm Fabry (1560 - 1634) egy boncolása során 1612-ben volt az első olyan feljegyzett eset, akinél nagy valószínűséggel Crohn betegsége állt fenn. A fiú subhepatikus fájdalmat és hasmenéses epizódokat panaszolt, aminek hátterében a coecum ileumba való invaginációja állt, mely fibrotikus és fekélyes volt.^{7,9}

Ezután XIII. Lajos (1610-1643), francia uralkodónál jegyezték fel évtizedeken át fluktuálóan jelentkező hasmenéses epizódokat. 1642-ben véres székélése már lázzal, hasi fájdalommal és perianális tályogokkal jelentkezett, majd 1 évvel e feljegyzések után, 42 évesen elhunyt. A boncolása során, bélbiopsziájában fekélyeket láttak, tályogokkal és fistulákkal.^{7,8}

Az első átfogó CD leírás 1769-ben volt, Giovanni Battista Morgagni (1682 - 1771) által. Egy 20 éves férfi esetét mutatta be, aki egy hosszadalmas betegség után halt meg, mely lázzal, hasi fájdalommal és véres széklettel járt. A boncolása során perforációkat találtak, transmurális gyulladással és az ileumnál elhelyezkedő fekélyel. Ehhez mesenterialis lymphadenopathia társult.¹⁰

1813-ban további két eset került napvilágra Londonban Charles Combe (1743–1817) és Richard Huck-Saunders (1720–1785) által. Ezeknek a betegeknek elvékonyodott falú ileuma, fekélyes coecuma és colon ascendense volt.¹¹

1830-ban Abraham Colles (1773 - 1843) gyermekeknél írt le Crohn betegséget, perianális, rectovaginális és rectovesicális fistulákkal komplikálva.⁹

Az első alkalom CD esetében, melynél nem csak egy-két eset bemutatása történt 1913-ra tehető, amit a British Medical Journalbe publikált T.Kennedy Dalzie (1861 - 1924). Ekkor 13 esetről írtak az elmúlt 20 évből összegyűjtve, melynél a patológus granulomákat, eosinophil sejteket és óriássejteket írt le, infekciós eredet nélkül. A bemutatott esetekből ketten meghaltak, valamint az egyik egy 10 éves gyermek volt.¹⁰

1920-ig több amerikai kutató is írt le ehhez hasonló eseteket, ahol hyperplasticus, granulomatosus léziókat találtak az intestinális rendszer területén. Ezeket azonban Burrill Bernard Crohn (1884-1983) cikkéig hyperplasticus intestinális tuberkulózisnak véleményezték. A klinikai megjelenése az összes esetnek hasonló volt. Többnyire fiatal páciensek voltak, gyakran vakbélgyulladás miatt operáción estek át, a tüneteik láz, görcsös hasi fájdalom, hasmenés és fogyás voltak. Boncolás során a betegek szinte mindegyikénél a terminális ileum érintettségét figyelték meg. Emellett pár országban (Amerikai Egyesült

¹⁰ Mulder, D.J., et al., A tale of two diseases: the history of inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis, 2014. 8(5): p. 341-8.

¹¹ Ricardo Oliveros-Wilches, R.P.-O., Juan Carlos Reyes-Meneses, David Paramo, Adriana Rengifo-Pardo, Ricardo Cepeda-Vásquez, Raúl Cañadas History and Gastroenterology. Crohn's disease. Asociación Colombiana de Gastroenterología, 2022. 37(1):114-116.

Államok, Anglia, Svédország) azt is észrevették, hogy a betegség sokkal gyakrabban érintette az ashkenázi zsidó populációt.⁹ Ennek okai között genetikai, környezeti és immunológiai faktorok is szerepelnek.

Az 1920-as években először Albert Berg (1864 - 1945) folytatott sikeres szubtotális gastrectomiát egy UC-s betegen. A további hasonló műtéteinek biopsziáin Leon Ginzburg (1898 - 1988) és Gordon D. Oppenheimer (1900 – 1974), két fiatal sebész kollégája dolgozott. A betegek nagy részének intesztinális szűkülete volt, leggyakrabban az ileocecalis régióban. A kimetszett darabokat vizsgálva elvékonyodott bélfalakat és tuberkulózishoz hasonló granulomatosus gyulladást találtak. Ez a kutatás jutott Burill B. Crohn tudtára, aki csatlakozni szeretett volna Berghez.¹¹

A Mount Sinai Kórház figyelmét már az 1914-es években is felkeltette az ileocecalis gyulladás. Weiner 10 fekélyes enteroperitoneális és hyperthrophias ileocecalis tumorról írt cikket, amit a tuberkulózisnak tulajdonítottak, bár nem minden esetben tudták azonosítani a baktériumot.⁸

Nem sokkal később, 1923-ban Eli Moschowitz (1879-1964) és Harris Wilensky (1860-1932) ugyanebből a kórházból publikált egy cikket, melyben arról írt, hogy 1908 előtt ez a betegség nem volt fellelhető, és hogy az eddigiekben bél tuberkulózishoz vélt granulomatosus gyulladás egy külön entitású betegség lehet. Azonban ez a cikk még nem keltette fel az emberek érdeklődését.⁸

A világ számára Crohn és társai által, az 1932-ben írt cikk alapján vált ismertté, melyet a Journal of the American Medical Associationbe (JAMA) publikáltak. Ebben 14 beteget mutattak be, 17-52 év között. 12 beteget hasonló tünetekkel, azonban ismeretlen okkal 1923-ban Berg (1864 - 1945), Oppenheimer (1900 – 1974) és Ginzberg (1873 - 1953) találtak, majd 1930-ban Crohn még további két beteggel bővítette az azonos esetű betegek körét. Paul Klemperer (1887-1964) tanácsára összesítették eseteiket és 1932-ben publikálták.¹² Crohn ekkor ezt a megbetegedést terminál ileitisnek nevezte, azonban nem sokkal később J. Arnold Bergen (1894–1976), a Mayo Klinika egy elismert dolgozójának javaslatára regionális ileitisnek nevezték át, hiszen már nem minden beteg halt meg ebben a betegségben. Később Crohn betegségnek nevezték át. Ennek oka az volt, hogy mivel a JAMA újság alfabetikus sorrendbe tette az írókat, ő volt a legelső a cikknél.^{10,11}

Oppenheimer és Ginzberg már több publikációt is megjelentetett az intesztinális granulomatosus gyulladásról 1927-28-ban, valamint a Berg által operált 12 beteg szöveteit ők elemezték, mindemellett Crohn a sajátjának tudta be a felfedezést és mind a 14 beteget, sőt kezdetben Oppenheimer és Ginzberg meg sem voltak említve a publikált cikkben.^{11,13}

A cikk megjelenése után több kutató is publikált hasonló eseteket. 1935-ben Binney 267 esetet gyűjtött össze előzetes esettanulmányokból, ahol hasonló tünetek voltak a pácienseknek és az okot ennek hátterében nem találták. 1939-ben Ravdin és Johnston 393 esetet mutatott be.¹²

¹² Rogler, G., The history and philosophy of inflammatory bowel disease. Dig Dis, 2013. 31(3-4): p. 270-7.

¹³ Ginzburg, L., Regional enteritis: historical perspective (B. Crohn and L. Ginzburg). Gastroenterology, 1986. 90(5 Pt 1): p. 1310-1.

Colitis Ulcerosa eredete

Az első UC-nak gondolt esetet 1793-ban Matthew Bailli (27 October 1761 - 1823) a *Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of Human Body* könyvében közölte le. Emellett bizonyítékokat mutatott be, hogy UC már a 18. század második felében is megannyi embernek panaszt okozhatott.¹⁴

A 19. században egyre több tudós találkozott fekélyes vastagbélgyulladással, aminek az eredete nem bakteriális volt. William Henry Allchin (1846-1912) 1885-ben egyik boncolási tanulmánya során arra tért ki, hogy nem szabadna a dysenteriát melléknévi formában használni bármilyen hasmenéses megbetegedésnél, ahogy ők eddig tették, hiszen az esetek jelentős részében ennek okát nem tudják.⁸

Sokan Sir Samuel Wilkset (1824-1911) tartják az első tudósnek, aki colitis ulcerosának nevezte a betegséget 1859-ben. Egy 42 éves nőbeteg esetéről számolt be, akinek hónapok óta tartó hasmenése és láza volt. A boncolás során transmurális fekélyes gyulladás volt látható, a colon és a terminális ileum érintettségével. Később végül Crohn betegségnek vélelmezték ezt az esetet.⁹

Valójában a colitis ulcerosa fogalmát William Hale-White (1857-1949) alkotta meg 1888-ban, aki később sigmoidoscop nélkül 60 eltérő membranous colitist különített el.⁸

1907-ben került bemutatásra John Percy Lockhart-Mummery (1875-1957) által a sigmoidescopia is, mely alkalmasnak bizonyult a colon elváltozásainak feltárására. Ő írta le az első esetleges kapcsolatot a colorectális carcinoma és a colitis ulcerosa között, amikor 36 UC-s betegből 7-nél daganatot talált sigmoidescopos vizsgálata során.⁹

A nagy áttörésre 1909-ben került sor, amikor a Royal of Medicine in London szimpóziumon, London kórházainak eseteiből 317 UC-s beteg anyagát ismertették. Ezekben szó volt általánosságban a betegség tünettánáról, a rizikófaktorairól és a terápiás lehetőségeiről is. A legtöbb beteg perforációban, peritonitisben, vérzésben vagy szepszisben halt meg.^{9,10}

Az ezt követő évtizedekben felfedezték a kapcsolatot az UC és a polipok között, azt, hogy az UC a colorectális carcinoma korai kialakulásának indikátora, hogy a betegség előfordul 8-15 év közötti gyermekeknél is, valamint a pszichiátriai kondíció és UC kialakulása közötti összefüggések alapjait. Az UC egyik meghatározó pillanata volt az 1950-ben Sloan által publikált cikk, melyben több mint 2000 UC-s beteg adatait ismertette.¹⁵

Legújabb eredmények

A gyulladásos bélbetegséget teljesen különálló intesztinális autoimmun betegségként az 1950-es évek óta tartják számon, mióta kiderült, hogy mind a CD, mind pedig az UC tünetei szteroid hatásásra javulnak.¹⁶ UC esetében ez elsőként Ove Broberger (1960-2022) és Peter Perlmann (1919-2005) közleményében jelent meg.

¹⁴ Actis, G.C., et al., History of Inflammatory Bowel Diseases. J Clin Med, 2019. 8(11).

¹⁵ Suraj, D.S., et al., History and Prevalence of Ulcerative Colitis: A Review. International Journal of Innovative Research in Medical Science, 2024. 9(04): p. 187 - 191

¹⁶ Malik, T.A., Inflammatory Bowel Disease: Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. Surg Clin North Am, 2015. 95(6): p. 1105-22, v.

Az IBD felfedezése óta a betegség incidenciája folyamatosan nő. Azóta kiderült, hogy egy multifaktoriális betegségről van szó, melynél a genetika egy rizikófaktor, azonban önmagában betegséget nem okoz. Ezzel ellentétben az életvitelnek és a környezeti tényezőknek hatalmas szerepe van a betegség patogenezisében. A terápiás lehetőségek fejlődése különösen figyelemre méltó, ma már számos különböző biológiai kezelést alkalmazhatunk. Emellett számos új felfedezés történt az extraintestinális manifesztációkkal és a szövettannal kapcsolatban is. Mindezek ellenére a betegség számos aspektusa továbbra is ismeretlen, így remélhetőleg az IBD a következő években is kiemelt figyelmet fog kapni.

Irodalom jegyzék

1. ACTIS, G.C., et al., History of Inflammatory Bowel Diseases. J Clin Med, 2019. 8(11). DOI: [10.3390/jcm8111970](https://doi.org/10.3390/jcm8111970)
2. BARON J.H., Inflammatory bowel disease up to 1932. Mt Sinai J Med., 2000. 67: p. 16.
3. CONRAD M.A. and J.R. Rosh, Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Pediatr Clin North Am, 2017. 64(3): p. 577-591 DOI: [10.1016/j.pcl.2017.01.005](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.01.005)
4. GINZBURG L., Regional enteritis: historical perspective (B. Crohn and L. Ginzburg). Gastroenterology, 1986. 90(5 Pt 1): p. 1310-1 DOI: [10.1016/0016-5085\(86\)90419-1](https://doi.org/10.1016/0016-5085(86)90419-1)
5. KIRSNER J.B., Historical origins of current IBD concepts. World J Gastroenterol, 2001. 7(2): p. 175-84 doi: [10.3748/wjg.v7.i2.175](https://doi.org/10.3748/wjg.v7.i2.175)
6. KIRSNER, J.B., Origins and Directions of Inflammatory Bowel Disease - Early Studies of the "Nonspecific" Inflammatory Bowel Diseases. 2001: Kluwer Academic Publishers. <https://doi.org/10.1007/978-94-010-0326-1>
7. MALIK T.A., Inflammatory Bowel Disease: Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. Surg Clin North Am, 2015. 95(6): p. 1105-22, DOI: [10.1016/j.suc.2015.07.006](https://doi.org/10.1016/j.suc.2015.07.006)
8. MULDER D.J., et al., A tale of two diseases: the history of inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis, 2014. 8(5): p. 341-8 DOI: [10.1016/j.crohns.2013.09.009](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.09.009)
9. OLIVEIRA S.B. and I.M. Monteiro, Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. Bmj, 2017. 357: p. j2083 doi: [10.1136/bmj.j2083](https://doi.org/10.1136/bmj.j2083)
10. RICARDO Oliveros-Wilches, R.P.-O., Juan Carlos Reyes-Meneses, David Paramo, Adriana Rengifo-Padro, Ricardo Cepeda-Vásquez, Raúl Canadas History and Gastroenterology. Crohn's disease. Asociación Colombiana de Gastroenterología, 2022. 37(1):114-116. <https://doi.org/10.22516/25007440.890>
11. ROGLER, G., The history and philosophy of inflammatory bowel disease. Dig Dis, 2013. 31(3-4): p. 270-7 DOI: [10.1159/000354676](https://doi.org/10.1159/000354676)
12. SAIRENJI, T., K.L. COLLINS and D.V. EVANS, An Update on Inflammatory Bowel Disease. Prim Care, 2017. 44(4): p. 673-692 DOI: [10.1016/j.pop.2017.07.010](https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.07.010)
13. SPICELAND C.M. and N. LODHIA, Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. World J Gastroenterol, 2018. 24(35): p. 4014-4020. DOI: [10.3748/wjg.v24.i35.4014](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i35.4014)
14. SURAJ, D.S. et al., History and Prevalence of Ulcerative Colitis: A Review. International Journal of Innovative Research in Medical Science, 2024. 9(04): p. 187 – 191 DOI: [10.23958/ijirms/vol09-i04/1844](https://doi.org/10.23958/ijirms/vol09-i04/1844)

15. VILLANACCI, V., et al., Histopathology of IBD Colitis. A practical approach from the pathologists of the Italian Group for the study of the gastrointestinal tract (GIPAD). *Pathologica*, 2021. 113(1): p. 39-53 DOI: [10.32074/1591-951X-235](https://doi.org/10.32074/1591-951X-235)
16. YU, Y.R. and J.R. RODRIGUEZ, Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. *Semin Pediatr Surg*, 2017. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.10.003>