



İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında hastalığa özgü aktivite indeksinin depresyon ve inflamatuvar belirteçler ile ilişkisi

Relationship of disease-specific activity with depression and inflammatory markers in inflammatory bowel diseases

İD Büşra YÜKSEL¹, İD Sinem BAYRAM¹, İD Mehmet CİNDORUK², İD Harun KÜÇÜK²

Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, ¹Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

ÖZET • Giriş ve Amaç: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları; genetik yatkınlığı olan bireylerde, çevresel faktörler ve konakçının bağışıklık sisteminin uygunsuz etkileşimi ile ortaya çıktığı düşünülen kronik, tekrarlayıcı özellikte bir hastalık grubudur. Süreğen hastalık varlığı sıklıkla yüksek depresyon ve anksiyete ile ilişkilidir. Bu durum da daha fazla hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı olguların hastalık aktivitesini belirlemek ve hastalık aktivitesi ile depresyon varlığı ve inflamatuvar belirteçler ile ilişkisini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı ile takip edilen 18 yaş üzeri hastalar çalışmaya dahil edildi. Crohn hastaları için Crohn Hastalık Aktivite İndeksi ve ülseratif kolit hastaları için Truelove-Witts Klinik Aktivite İndeksi ile hastalık aktivitesi belirlendi. Depresyon varlığının değerlendirilmesi için Beck Depresyon Ölçeği kullanıldı. Her iki grup da belirlenen hastalık aktivite gruplarına göre depresyon varlığı ve inflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştırıldı. **Bulgular:** Çalışmaya 31 (%33.3) Crohn hastalığı ve 63 (%66.7) ülseratif kolit tanılı olmak üzere 94 yetişkin inflamatuvar bağırsak hastası dahil edildi. Depresyon varlığı olan Crohn hastalığı olgularının tamamının orta şiddette hastalığı ve ülseratif kolit olgularının çoğunluğunun orta ve ağır şiddette hastalığı olduğu saptandı ($p = 0.000$). Ülseratif kolit hastalarının hastalık aktivite gruplarına göre C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında anlamlı ilişki bulundu ($p < 0.05$). Ancak Crohn hastalarının hastalık aktivite gruplarına göre sadece hemoglobin değerinde anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$). **Sonuç:** İnflamatuvar bağırsak hastalarında hastalık aktivitesinin artması ile depresyon varlığının bulunduğu ve inflamatuvar belirteçler ile ilişkisinin olduğu belirlenmiştir. Bu yüzden inflamatuvar bağırsak hastaları özellikle ilk tanı anında, aktif hastalık dönemlerinde ve rutin kontrollerde, anksiyete ve depresif bozukluklar açısından rutin olarak taranmalıdır. Ayrıca inflamatuvar bağırsak hastalığı aktivitesi ile depresyon arasındaki ilişkinin açıklığa kavuşması açısından yeterli bilgiye sahip olmak için daha geniş popülasyonu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, depresyon, inflamatuvar belirteçler

ABSTRACT • Background and Aims: Inflammatory bowel diseases are a group of chronic, relapsing diseases that occur in genetically predisposed individuals with the inappropriate interaction of environmental factors and the host's immune system. The presence of chronic illness is often associated with high depression and anxiety. Here, it is associated with higher disease activity. This study determines the disease activity of cases and investigates the relationship between disease activity and presence of depression and inflammatory markers. **Materials and Methods:** Patients over 18 years who were diagnosed with an inflammatory bowel diseases were included in the study. The disease activity was determined by the Crohn's Disease Activity Index for patients with Crohn's disease and by the Truelove-Witts Clinical Activity Index for patients with ulcerative colitis. The Beck Depression Inventory was used to evaluate the presence of depression. Depression and inflammatory markers were compared according to the disease activity determined in both groups. **Results:** A total of 94 adult patients with inflammatory bowel diseases, 31 (33.3%) with Crohn's Disease, and 63 (66.7%) with ulcerative colitis, were included in the study. All Crohn's disease cases with depression had moderate disease, and most ulcerative colitis cases had moderate-to-severe disease ($p = 0.000$). According to the disease activity groups, a significant correlation existed between C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, hemoglobin, and hematocrit values in patients with ulcerative colitis ($p < 0.05$). However, a significant correlation existed only in hemoglobin values according to the Crohn's disease activity groups ($p < 0.05$). **Conclusions:** Depression is present with increased disease activity in patients with inflammatory bowel diseases and is associated with inflammatory markers. Therefore, patients with inflammatory bowel diseases should be routinely screened for anxiety and depressive disorders, especially at the first diagnosis, during active disease periods, and at routine controls. In addition, prospective studies involving larger populations must produce additional data to clarify the relationship between inflammatory bowel diseases disease activity and depression.

Key Words: Inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, depression, inflammatory markers

GİRİŞ

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH); Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) olarak bilinen, gastrointestinal (Gİ) kanalın, nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik ve nükseden inflamatuvar bir hastalıdır (1,2). İBH nedeni büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, son araştırmalar; bireyin genetik duyarlılığının, çevresel faktörlerin, bağırsak mikrobiyal florasının ve immün yanıtlarının hepsinin İBH patogeneğinde yer aldığını göstermiştir (3,4). Sigara, diyet, çeşitli ilaçlar, coğrafi konum, stres ve psikolojik unsurlar dahil olmak üzere çok sayıda çevresel faktör İBH için risk faktörleri olarak kabul edilir (5).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımlamasına göre depresyon; en az iki hafta boyunca günlük aktiviteleri gerçekleştirilmede yetersizlik, sürekli bir üzüntü hali ve ilgi kaybı ile karakterize bir durumdur (6). İBH hastalarında depresyon görülme sıklığının %60 gibi yüksek bir prevalansa sahip olduğu bildirilmiştir (7). Çift yönlü bağırsak-beyin aksı hipotezinde, bağırsaktan beyne aktif sinyalleme ile beyin işlevlerini değiştirebileceğini ve bazen duygudurum bozukluklarına yol açabileceğini göstermektedir. İlginç bir şekilde, ters etki (beyinden bağırsağa aktif sinyalleme), özellikle depresyon gibi psikiyatrik bozukluklarda, bağırsaktaki inflamatuvar uyarımı şiddetlendirebilir ve hastanın İBH duyarlılığını artırabilir (8). Yapılan bir çalışmada, anksiyete veya depresyon skoru daha yüksek olan İBH hastalarının klinik olarak yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (9).

C-reaktif protein (CRP), inflamatuvar bir belirteç olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve tam kan sayımı, infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkların tanısında, hastalık şiddetinin tayininde ve hastalıkların tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan rutin laboratuvar tetkiklerin başında gelmektedir (10). Yapılan prospektif bir çalışmada, aktif hastalığı olan İBH hastaları, inflamasyo-

nu olmayan veya sadece düşük dereceli inflamasyonu olan hastalarla karşılaştırılmış ve ESH, CRP ve hematokrit laboratuvar belirteçlerinin endoskopik aktivite ile ilişkilendirildiği belirtilmiştir (11).

Bu çalışmanın birincil amacı İBH hastalarının hastalık aktivitesini belirlemek ve hastalık aktivitesi ile depresyon varlığı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. İkincil amacı ise İBH hastalarının belirlenen hastalık aktivitesi ile serum inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya, Gazi Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniğine Haziran-Ekim 2021 tarihleri arasında başvuran ve araştırmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden 18 yaş üstü toplam 94 yetişkin birey dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, hastalığa özgü hastalık aktivite indeksleri, depresyon varlığını belirlemeye yönelik bir ölçek araştırmacı tarafından yüz yüze yapılan bir anket ile belirlendi. Hastalık aktivitesini belirlemek için; CH hastalarında Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi ve ÜK hastalarında Truelove-Witts Klinik Aktivite İndeksi kullanıldı. Depresyon varlığı ise Beck Depresyon Ölçeği kullanılarak belirlendi. Hisli (1988, 1989) tarafından (12) Türkçeye çevrilmiş ve bu ölçeğin Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarını yapmıştır. Bu çalışmalar sonucunda ise ölçeğin kesme puanı 17 olarak belirlenmiştir. Ayrıca hastaların inflamatuvar belirteç verileri hastane bilgi sistemlerinden elde edildi. İnflamatuvar belirteçler olarak CRP, ESH, hemoglobin (HBG) ve hematokrit (HCT) değerleri incelenmiştir.

İstatistiksel Analiz

Parametreler 'SPSS 22 for Windows' istatistik programı kullanılarak yapıldı. Kategorik (nominal) değerler yüzde (%) olarak ifade edildi ve ki-kare testi (χ^2) ile karşılaştırıldı. Sürekli sayısal

(kantitatif) değerler ortalama \pm standart sapma (SD) ile ifade edildi. Kantitatif değişkenler 'Student t-testi' ve 'Anova' ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlılık olarak belirlendi.

Etik Kurul

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'nun KA21/190 nolu ve 28.04.2021 tarihli 'Etik Kurul Onayı' alınarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 31 (%33.3) CH ve 63 (%66.7) ÜK tanımlı olmak üzere 94 yetişkin İBH hastası dahil edildi. Olgulardan CH hastalarının %61.3'ü erkek ve ÜK hastalarının %50.8'i kadın cinsiyete sahipti. Çalışma popülasyonunda CH hastalarının yaş ortalaması 42.0 ± 11.1 yıl ve ÜK hastalarının yaş ortalaması 42.5 ± 15.3 yıl olarak bulundu. CH hastalarının hastalık aktivite gruplarına bakıldığında; %64.5'i hafif şiddet grubunda yer alırken, ÜK hastalarının %74.6'sının hafif şiddet grubunda ve %11.1'inin ağır şiddet grubunda olduğu saptandı. Olguların depresyon varlığı durumu incelendiğinde; CH hastalarının %80.6'sında depresyon yokken ÜK hastaları için bu oranı %80.9 olarak belirlendi.

Tablo 1'de inflamatuvar bağırsak hastalarının demografik ve klinik verileri özetlenmiştir.

Depresyon varlığı bulunan CH hastalarının tamamının (%100.0) orta şiddette hastalık aktivitesine sahip olduğu ve depresyon varlığı bulunmayan CH hastalarının çoğunluğunun ise (%80.0) hafif şiddette hastalık aktivitesine sahip olduğu saptandı ($p = 0.000$). ÜK hastaları incelendiğinde; depresyonda olan ÜK hastalarının %50.0'sinin ağır şiddette hastalık aktivitesine ve %16.7'sinin orta şiddette hastalık aktivitesine sahip ve depresyonda olmayan ÜK hastalarının %84.3'ünün hafif şiddette hastalık aktivitesine, %13.7'sinin de orta şiddette hastalık aktivitesine sahip olduğu belirlendi ($p = 0.000$) (Tablo 2).

CH hastalık aktivite grubuna göre inflamatuvar belirteçler incelendiğinde, sadece HGB değeri, orta şiddette hastalığa sahip olan olgularda hafif şiddet grubundaki olgular ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p = 0.032$). ÜK hastalarının CRP ve ESH değerlerinin hastalık aktivitesi arttıkça anlamlı olarak daha yüksek olduğu (sırasıyla $p = 0.004$ ve $p = 0.000$) ve HGB ve HCT değerlerinin ise hastalık aktivitesi arttıkça anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlendi (sırasıyla $p = 0.012$ v $p = 0.000$) (Tablo 3).

Tablo 1 İnflamatuvar bağırsak hastalarına ait demografik ve klinik veriler

	Crohn Hastalığı (n: 31)		Ülseratif Kolit (n: 63)	
	n	%	n	%
Cinsiyet				
Kadın	12	38.7	32	50.8
Erkek	19	61.3	31	49.2
Yaş ortalaması (yıl)	42.0 \pm 11.1		42.5 \pm 15.3	
Hastalık aktivitesi				
Hafif şiddet	20	64.5	47	74.6
Orta şiddet	11	35.5	9	14.3
Ağır şiddet	0	0.0	7	11.1
Depresyon varlığı				
Depresyon var	6	19.4	12	19.1
Depresyon yok	25	80.6	51	80.9

Tablo 2 Crohn hastaları ve ülseratif kolit hastalarının hastalık aktivitesine göre depresyon varlığının değerlendirilmesi

	Crohn Hastalığı			p Değeri	Ülseratif Kolit			p Değeri
	Hafif Şiddet n (%)	Orta Şiddet n (%)			Hafif Şiddet n (%)	Orta Şiddet n (%)	Ağır Şiddet n (%)	
Depresyon Varlığı	Var	0 (0.0)	6 (100.0)	0.000	4 (33.3)	2 (16.7)	6 (50.0)	0.000
	Yok	20 (80.0)	5 (20.0)		43 (84.3)	7 (13.7)	1 (2.0)	
	Toplam	20 (64.5)	11 (35.5)		47 (74.6)	9 (14.3)	7 (11.1)	

n: Sayı, %: Yüzde

Tablo 3 Crohn hastaları ve ülseratif kolit hastalarının hastalık aktivitesine göre inflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesi

	Crohn Hastalığı			p Değeri	Ülseratif Kolit			p Değeri
	Hafif Şiddet \bar{X} (SS)	Orta Şiddet \bar{X} (SS)			Hafif Şiddet \bar{X} (SS)	Orta Şiddet \bar{X} (SS)	Ağır Şiddet \bar{X} (SS)	
İnflamatuvar Belirteçler	CRP	9.67 (9.64)	17.6 (25.4)	0.336	6.7 (10.8)	13.0 (25.0)	28.2 (26.7)	0.004
	ESH	24.5 (17.3)	42.1 (30.1)	0.095	15.4 (9.7)	25.1 (16.0)	47.8 (21.9)	0.000
Belirteçler	HGB	14.5 (1.8)	12.7 (2.5)	0.032	14.5 (3.8)	13.0 (1.9)	10.3 (1.6)	0.012
	HCT	42.9 (5.2)	38.8 (6.1)	0.058	42.8 (4.9)	40.1 (4.5)	32.3 (4.4)	0.000

CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, X: Ortalama, SS: Standart sapma

(CRP: 0-5 mg/L, ESH: 0-15 mm/St, HGB: 12-14.6 g/dL, HCT: 36.6-44%)

TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları olarak sınıflanan ÜK ve CH, bağışıklık tepkilerini etkileyen genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanan gastrointestinal sistemin (GİS) kronik ve nükseden inflamatuvar bir hastalıdır (13,14). Dünyada İBH insidans ve prevalansı bölgesel, etnik yapılar, sosyoekonomik durumlar, yaş ve cinsiyet ile farklılıklar göstermektedir (15). Yakın zamana kadar İBH genellikle Batı dünyasının bir hastalığı olarak kabul edilirken gelişmekte olan ülkelerde (Afrika, Asya ve Güney Amerika'daki ülkeler gibi), son otuz yılda yıllık insidansı %4'ten %15'e artışla daha yaygın hale gelmektedir (16). Ülkemizde ise İBH insidansı ÜK için 2.6/100000 ve CH için 1.4/100 olarak bildirilmiştir (15). Çalışmamızda CH hastalığı prevalansı %33.3 ve ÜK hastalık prevalansı ise %66.6'dır.

Depresyon, endokrin, kardiyovasküler ve bağışıklık sistemlerindeki değişikliklerle ilişkili bir multisistem bozukluğu olarak kabul edilmektedir. Ancak depresyon ve anksiyetenin altta yatan immüno-inflamatuvar mekanizmaları tam olarak anlayamamıştır. Psikolojik komorbidite ile ilişkili potansiyel immün düzensizlik nedeniyle, İBH'da oluşan immün düzensizliğinin depresyon ve/veya anksiyete gelişimine yol açabileceği gösterilmektedir (17). Ayrıca anksiyete ve depresyon ile İBH nüksü oluşumu arasında bir ilişki gözlenmiştir. Anksiyete ve depresyon, proinflamatuvar sitokinlerin üretimine ve bağırsak geçirgenliğinin değişmesine yol açan enterik, nöronal ve hormonal yollar üzerindeki etkileri yoluyla bağırsak iltihabını şiddetlendirdiği düşünülmektedir (18). İBH hastalarında anksiyete ve depresyon prevalansını belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada aktif İBH hastalarında %52.4 oranında daha fazla depresyon

ve anksiyete riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğu saptanmıştır (19). Avustralya'da İBH hastalarının da mental sağlık bozukluklarını inceledikleri kohort çalışmasında 48 hastanın %9.9'unda majör depresif bozukluk olduğu ve aktif dönemdeki İBH hastalarının hafif şiddette hastalık dönemindeki İBH hastalarından anlamlı olarak daha fazla depresyon ölçek puanına sahip oldukları bildirilmiştir (20). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hem CH hastaları hem de ÜK hastaları için depresyon varlığı olan olguların daha yüksek hastalık aktivitesine sahip oldukları belirlendi ($p = 0.000$).

İBH, tek bir spesifik bulguya dayanmadığı ve patognomonik özellikler olmadığı için hastalığın aktivitesinin, şiddetinin ve tedavi sonucunun değerlendirilmesi zor olabilir. Bu yüzden klinik öykü, fizik muayene, serolojik ve fekal biyobelirteçler için testler, kesitsel ve endoskopik görüntüleme ve biyopsi örneklerinin histolojik değerlendirmesi gibi tamamlayıcı tanı testlerine dayalı bir kombinasyonu gerektirir (21). Kolay ulaşılabilen hemogram tetkik parametreleri İBH klinik öyküyle birlikte değerlendirilerek hem hastalığın aktivasyonunun saptaması hem de kısa sürede hastaların ileri tetkik ve tedavisinin yapılacağı ikinci basamağa yönlendirilmesini sağlayabilir (22). Remisyondaki hastalar ile hafif ve hafif-orta şiddette CH hastalarının inflamatuvar belirteçlerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, artan hastalık aktivitesi ile CRP ve ESH değerlerinin anlamlı ölçüde yükseldiği belirtilmişken; HGB ve HCT değerlerinin ise anlamlı derecede azaldığı belirtilmiştir (23). Ancak bizim çalışmamızın sonuçları literatür sonuçları ile çelişmektedir. Hastalık aktivitesinin artması ile sadece HGB değerinde anlamlı bir düşüş görülmüşken ($p =$

0.032); CRP, ESH ve HCT değerlerinde ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0.05$). Bunun sebebi ise, çalışmaya katılan aktif CH hasta sayısının yetersiz olması ve CH lokalizasyon yerlerinin farklı olabileceğinden kaynaklanıyor olabilir. Başka bir çalışmada ise ÜK hastalarının aktif dönemleri ile remisyon dönemlerindeki CRP ve ESH değerleri karşılaştırıldığında bu parametrelerin hastalığın aktif döneminde remisyon dönemine göre anlamlı derecede yüksek olduğu; hemoglobin ve hematokrit değerleri karşılaştırıldığında ise aktif dönemde anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (24). Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu olarak, ÜK hastaları için hastalık aktivitesi arttıkça CRP ve ESH parametreleri anlamlı derece artarken; HGB ve HCT değerleri ise hastalık aktivitesi arttıkça anlamlı derecede azalmaktadır.

Sonuç olarak, İBH hastalarında hastalık aktivitesinin artması ile depresyon varlığının bulunduğu ve inflamatuvar belirteçler ile ilişkisinin olduğu belirlenmiştir. Bu yüzden İBH hastalarının özellikle ilk tanı anında, aktif hastalık dönemlerinde ve rutin kontrollerde, anksiyete ve depresif bozukluklar açısından rutin olarak taranmalıdır. Böylelikle hastalığın neden olduğu küresel hastalık yükü de azaltılabilir. Ayrıca İBH hastalık aktivitesi ile depresyon arasındaki ilişkinin açıklığa kavuşması açısından yeterli bilgiye sahip olmak için daha geniş popülasyonu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul: Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'nun KA21/190 nolu ve 28.04.2021 tarihli 'Etik Kurul Onayı' alınarak gerçekleştirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını kabul ederler.

KAYNAKLAR

1. Opstelten JL, Vries JHM, Wools A, et al. Dietary intake of patients with inflammatory bowel disease: A comparison with individuals from a general population and associations with relapse. *Clin Nutr* 2019;38:1892-8.
2. Yoon JY. Nutritional approach as therapeutic manipulation in inflammatory bowel disease. *Intes Res* 2019;17:463-75.
3. Danase S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2016;12:4807-12.
4. Podolsky D. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;6:417-29.
5. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.
6. Tunç AY, Yapıcı G. Bir tıp fakültesindeki öğrencilerin depresyon, anksiyete ve stres düzeylerinin değerlendirilmesi. *Turk J Public Health* 2019;17:153-68.
7. Kim MC, Jung YS, Song YS, et al. Factors associated with anxiety and depression in Korean patients with inactive inflammatory bowel disease. *Gut Liver* 2016;10:399-405.
8. Zhao E, Yu Q, Ali AI, et al. Effects of standard treatments on depressive/anxiety symptoms in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* Available online 11 June 2020.
9. Cao Q, Huang Y, Jiang M, Dai C. The prevalence and risk factors of psychological disorders, malnutrition and quality of life in IBD patients. *Scand J Gastroenterol* 2019;54:1458-66.
10. Sandhaus LM, Meyer P. How useful are CBC and reticulocyte reports to clinicians? *Am J Clin Pathol* 2002;118:787-93.
11. Tromm A, Tromm CD, Hüppe D, et al. Evaluation of different laboratory tests and activity indices reflecting the inflammatory activity of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:774-8.
12. Hisli N. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989;7:3-13.
13. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life* 2019;12:113-22.
14. Yoon JY. Nutritional approach as therapeutic manipulation in inflammatory bowel disease. *Intes Res* 2019;17(4):463-75.
15. Buran T. İnflamatuar bağırsak hastalığında epidemiyoloji, prevalans ve insidans. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji* 2017;10:15-7.
16. Adamina M, Gerasimidis K, Boneh R, et al. Perioperative dietary therapy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2020;14:431-44.
17. Bernstein CN. Psychological stress and depression: Risk factors for IBD? *Dig Dis* 2016;34:58-63.
18. Vanuytsel T, Wanrooy S, Vanheel H, et al. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut* 2014;63:1293-9.
19. Byrne G, Rosenfeld G, Leung Y, et al. Prevalence of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017;2017:6496727.
20. Tribbick D, Salzberg M, Ftanou M, et al. Prevalence of mental health disorders in inflammatory bowel disease: an Australian outpatient cohort. *Clin Exp Gastroenterol* 2015;8:197-204.
21. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:22.
22. Uzun ES, Şimşek EE, Tüzün S, et al. Relationship of inflammation and hemogram parameters in the activation of inflammatory bowel diseases. *Kafkas J Med Sci* 2018;8:83-7.
23. Song CS, Park DI, Yoon MY, et al. Association between red cell distribution width and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2012;57:1033-8.
24. Gürlür M, Can G, Can H, et al. The relationship between hematological parameters and disease activity in inflammatory bowel disease. *Anatolian Curr Med J* 2020;2:68-74.