

İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Kolorektal Kansere Gözetimi ve Kemoprevensiyon

Ferdane SAPMAZ¹, Sebahat BAŞYIĞIT¹, İsmail Hakkı KALKAN²

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kırıkkale

GİRİŞ

Kolorektal kanser gelişim riski inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda artmıştır (1). Kolorektal kanser gelişim riski hastalığın süresi ve anatomik yerleşim ile doğrudan ilişkilidir. İnflamatuvar barsak hastalığı bulunan hastalarda gelişen kolorektal kanserlerin mortalite oranlarının da daha yüksek olduğu bildirilmiştir (2). Çok geniş kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen inflamatuvar barsak hastalıklarında izlem American College of Gastroenterology (ACG) (3), American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) (4), American Gastroenterological Association (AGA) (5), British Society of Gastroenterology (6) toplulukları tarafından önerilmektedir.

Her ne kadar hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığında kolorektal kanser riski artmış olarak saptansa da, risk ülseratif kolit için çok daha yüksek olarak gözlenmektedir.

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI VE KOLOREKTAL KANSER RİSKİ

Ülseratif Kolit ve Kolorektal Kansere Gelişimi

Ülseratif kolitte kolorektal kanser gelişimini etkileyen birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerinden en önemlileri hastalığın süresi ve kolon içerisindeki yaygınlığı olarak bildirilmiştir (7-9). İsveç'te yapılan 3000 ülseratif kolit hasta-

sını inceleyen bir çalışmada, kolorektal kanser riskinin izole proktitli hastalarda 1.7 kat, sol kolon tutulumu olan hastalarda 2.8 kat, pankoliti olan hastalarda ise 14.8 kat arttığı bildirilmiştir (10).

Pankolit: Hastalık tutulumu hepatic fleksura ve daha proksimal kolon segmentlerinde olan hastalar, kolorektal kanser gelişimi açısından en yüksek riske sahip hasta grubu olarak gözlenmektedir (11). Hastalık süresi açısından değerlendirildiğinde risk artışının hastalık semptomları başladıktan 8-10 yıl sonra başladığı bildirilmiştir (12). Ülseratif kolit süresince kolorektal kanser insidansı ilk 20 yıl için %5-10, 30 yıl için %12-20 olarak bildirilmiştir (13-15). İnflamasyon derecesi de kolorektal kanser gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Rutter ve ark.'nın yaptığı çalışmada histolojik inflamasyon derecesinin ağırlığının kolorektal kanser gelişiminde önemli bir faktör olduğu bildirilmiştir (16).

Sol Kolon Tutulumu: Splenik fleksuranın distalini tutan ülseratif kolitte kolorektal kanser riskinin 15-20 yıl arası sürede arttığı bildirilmiştir (17).

Proktit: Proktosigmoidit ile seyreden ülseratif kolit hastalarında kolorektal kanser riskinin normal popülasyonla aynı olduğu bildirilmiştir (18).

Primer Sklerozan Kolanjit: Primer sklerozan kolanjit ile komplike olan ülseratif kolit vakalarında özellikle sağ kolon kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir (19).

Crohn Hastalığı ve Kolorektal Kanser Gelişimi

Özellikle kolon tutulumu olan uzun süreli Crohn hastalarında kolorektal kanser riski en az ülseratif kolitteki kadar artmış düzeydedir (20,21). Ekblom ve ark.'nın yaptığı çalışmada Crohn hastalarında göreceli olarak kolorektal kanser riskinin 2.5 kat, kolon tutulumu olan Crohn hastalarında ise 5.6 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (22). Bir başka çalışmada Crohn hastalığında izlem başlangıcının hastalığın 7. yılında yani ülseratif kolit ile aynı zamanda başlaması gerekliliği bildirilmiştir (23). Öte yandan başka bir çalışmada Crohn hastalarında kolorektal kanser riskinin değil de ince barsakta kanser gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (9).

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞINDA KOLOREKTAL KANSER İZLEMİ

İnflamatuvar barsak hastalıklarında izlemin en önemli amacı kolorektal kanserle önemli derecede ilişkili olan displazinin saptanmasıdır (24,25). Tarama özellikle genç yaşta inflamatuvar barsak hastalığı tanısı alan hastalar için önemlidir.

Optimum izlem stratejisi ile ilgili bir fikir birliği bulunmamaktadır. Zira izlemin hasta sağ kalımına katkısı ile ilgili tartışmalar da mevcuttur. Lutgens ve ark.'nın yaptığı çalışmada 149 inflamatuvar barsak hastasının 23'üne izlem uygulanmış, 126 hastaya uygulanmamıştır. İzlem uygulanan grupta, uygulanmayan gruba oranla 5 yıllık sağ kalım anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (26). Öte yandan yapılan bir meta-analizde izlem yapılan hastalarda kolorektal kanserden ölüm oranlarının, izlem yapılmayan gruptan daha az olmadığı saptanmıştır (27).

Çelişkili sonuçlara rağmen izlemin amacı özellikle erken kolorektal kanser gelişiminde önemli olan displazi gelişimini saptayabilmek ve profilaktik kolektomi ile sağ kalımı uzatabilmektir (24,25).

İzlem birkaç şekilde gerçekleştirilebilmektedir. En yaygın kullanılan yöntem kolonoskopi sırasında biyopsi almaktır. Kromoendoskopi yine izlem amaçlı kullanılabilinecek yöntemlerden biridir. Ayrıca mukozal antijenleri ve genetik anomalileri belirlemek de son zamanlarda izlem amaçlı kullanılabilen çok yeni yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadırlar (28,29).

Kılavuzlara Göre İzlem Önerileri

American College of Gastroenterology (3): İzlem kolonoskopisi, hastalık tanısının 8-10. yılları arasında mutlaka gerçekleştirilmelidir. Çoklu biyopsiler alınmalı ve biyopsiler deneyimli bir patolog tarafından değerlendirilmelidir. Mutlak displazisi olan hastalar, displazi dereceleri ne olursa olsun total kolektomi açısından cerrahiye yönlendirilmelidirler. Uzun süreli Crohn hastalığı olan hastalarda kolorektal kanser gelişim riski mevcut olsa da izlem için yeterince kanıt bulunmamaktadır.

British Society of Gastroenterology (6): İzlem kolonoskopisi hastalık semptomlarının başlangıcının 10. yılında yapılmaya başlanmalıdır. İzlem aralıkları hastalığın yaygınlığına ve ek risk faktörlerine göre değişkenlik gösterir özelliktedir. İzole sol kolon tutulumu olan ülseratif kolit hastaları, kolonun %50'sinden az tutulumu olan Crohn hastaları ve aktif histolojik ve klinik bulgusu olmayan pankoliti olan hastalar düşük risk grubunda değerlendirilirler ve bu grupta izlem kolonoskopisinin aralıkları 5 yıl olarak uygulanmalıdır. Pankoliti ve hafif derecede endoskopik ve patolojik inflamasyon bulguları saptanan hastalar, post-inflamatuvar polipleri olanlar, 50 yaş sonrası tanı alınmış kolorektal kanser aile öyküsü olan hastalar orta risk grubunda değerlendirilirler ve bu grupta izlem kolonoskopisinin aralıkları 3 yıl olarak uygulanmalıdır. Pankoliti ve orta-ağır derecede endoskopik ve patolojik inflamasyon bulguları saptanan hastalar, son 5 yılda saptanmış striktürü olanlar, son beş yılda displazisi olup cerrahi tedavi edilmemiş hastalar, primer sklerozan kolanjiti olanlar ve 50 yaş öncesi tanı almış kolorektal kanser aile öyküsü olan hastalar ileri risk grubunda kabul edilirler ve bu grupta izlem kolonoskopisinin aralıkları 1 yıl olmalıdır. Kolonoskopik biyopsiler 10 cm aralıklarla alınmalıdır.

American Society for Gastrointestinal Endoscopy (4): İzlem kolonoskopisi, pankoliti olan ülseratif kolit hastaları için hastalık tanısının 8. yılında yapılmaya başlanmalıdır. İzlem kolonoskopileri 1-3 yılda bir tekrarlanmalıdır. Biyopsiler 10 cm aralıklarla 4 kadran halinde alınmalıdır. Biyopsi sonuçlarında karsinom ya da yüksek dereceli displazi, kolektomi endikasyonlarıdır. Uzun süreli Crohn koliti olan hastalarda da kolorektal kanser insidansı artmış olarak saptandığından bu hastalara da izlem kolonoskopisi önerilmektedir.

American Gastroenterological Association (7): Kolonoskopik izlem pankolitli hastalarda tanının 8. yılında, sol

Tablo 1. Ülseratif kolitte izlem stratejileri

AGA	*Kolonoskopik izleme pankolit durumunda hastalığın 8. yılında, izole sol kolon tutulumu durumunda ise hastalığın 15. yılında başlanmalıdır.
	*Kolonoskopik izlem 1-2 yılda bir kez tekrarlanmalıdır.
	*Primer sklerozan kolanjitin eşlik ettiği hastalarda tanı konulması ile birlikte izlem programı başlatılmalı ve her yıl tekrarlanmalıdır.
ACG	*Takip programına hastalığın 8-10. yılında başlanmalıdır.
	*Deneyimli bir patolog tarafından değerlendirilerek herhangi bir aşamada displazi saptanan olgulara kolektomi önerilmelidir.
	*Deneyimli bir patolog tarafından değerlendirilerek belirsiz displazi olan hastalar sık kolonoskopik takibe alınmalıdır.
	*İzole sol kolon tutulumu olan hastalarda takibe daha geç başlanması önerilmez.
ASGE	*Pankoliti olan hastalara 8. yıldan itibaren takip kolonoskopileri başlanmalıdır.
	*Çekum-rektum arasındaki mukozadan her 10 cm'lik aralarla 4'er biyopsi alınacak şekilde işlem gerçekleştirilmelidir.
	*Kolonoskopi her 1-3 yılda tekrar edilmelidir.
	*Kolon kansinomu veya yüksek dereceli displazi saptanması, düşük dereceli displazi bir lezyon ya da kitle ile ilişkili ise kolektomi endikasyonudur.
	*İzole sol kolon tutulumu olan hastalarda takibe 15. yılda başlanmalıdır. İzole proktitte takip önerilmez.
BSG	*Takip kolonoskopilerine hastalığın 10. yılı itibarı ile başlanmalıdır.
	*Takip kolonoskopilerinin tekrar edilme aralıkları hastaların risk durumlarına göre belirlenmektedir. Buna göre: Düşük risk grubu: Aktif endoskopik ve histolojik bulgusu olmayan ekstensif kolit ya da sol kolon koliti olan hastalara 5 yılda bir, Orta risk grubu: Düşük aktif endoskopik ve histolojik inflamasyon bulgusu olan ekstensif kolit, postinflamatuar polip ve I. derece akrabalarından birinde kolon ca öyküsü olan hastalara 3 yılda bir, Yüksek risk grubu: Orta-ağır aktif endoskopik ve histolojik inflamasyon bulgusu olan ekstensif kolit, cerrahi tedavi edilmemiş displazi varlığı, primer sklerozan kolanjit varlığı, birinci derece akrabalarından herhangi biri 50 yaşından önce kolon kanseri tanısı almış olan hastalara her yıl izlem kolonoskopisi yapılmalıdır.

AGA: American Gastroenterologic Association. ACG: American College of Gastroenterology. ASGE: American Society for Gastrointestinal Endoscopy. BSG: British Society of Gastroenterology.

kolon tutulumu olan hastalarda 15. yılında yapılmaya başlanmalıdır. Kolonoskopi 1-2 yılda bir tekrarlanmalıdır. Crohn hastalarında da aynı izlem profili uygulanmalıdır.

Ülseratif kolitte kılavuzlara göre izlem önerileri Tablo 1'de sıralanmıştır.

İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDA KOLOREKTAL KANSER KEMOPREVENŞİYONU

İnflamatuvar barsak hastalıklarında kolorektal kanser prevensiyonu risk azalmasını sağlayan temel uygulamalardan biri gibi görünmektedir. Prevensiyon stratejileri içerisinde izlem kolonoskopisi oldukça önemli bir yer kapsamaktadır, ancak invaziv ve pahalı bir yöntemdir. Bu nedenle kemoprevensiyon çok kritik bir noktada bulunmaktadır.

Birçok ilaç denenmesine rağmen inflamatuvar barsak hastalığında kemoprevensiyon amacı ile kullanılan temel ajanlar 5-

aminosalisilatlar, kortikosteroidler, immünmodülatör ajanlar, folik asit, ursodeoksikolik asit olarak sıralanabilir.

5- Aminosalisilatlar (5-ASA): Ülseratif kolitte kronik inflamasyonun neoplastik formasyonu tetikleyen temel faktör olduğu düşünülmektedir (30). 5-ASA preparatları bilinen ve bilinmeyen mekanizmalar aracılığı ile inflamasyonu azaltmaktadırlar. Temelde bu ajanların epitelyal hücre döngüsünü azalttıkları ve COX-2 aracılıklı inflamatuvar ve noninflamatuvar yollarla apoptozisi düzenledikleri belirlenmiştir (31). Bu preparatlar peroksizom proliferatör aktive edici faktör gama (PPAR- γ) reseptörünü aktive etmek suretiyle tümör oluşumunu bloke etmektedirler (32). Ayrıca antioksidan özelliktedirler ve DNA üzerindeki oksidatif stresi ortadan kaldırırlar (33).

Moleküler mekanizmalarla ilgili çok sayıda çalışma, kemoprevensiyon açısından oldukça önemli bilgiler vermiştir. Bu çalışmaların klinik yansımaları ile ilgili çok sayıda vaka-kontrol çalışmaları yapılmıştır. Çalışmaların çoğunluğu displazi olan ya da kanser olan çok az sayıda vaka içerdiğinden

istatistiksel anlamlılıkları oldukça düşüktür. 2005 yılında Velayos ve ark.'nın yaptığı meta-analizde, 9 çalışma incelenmiş ve ilginç olarak çalışmaların neredeyse tamamında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu meta-analize göre 5-ASA kullanımı, kolorektal kanser ve kolorektal kanser + displazi gelişim riskinde azalma sağlamıştır. Ancak tek başına displazi için 5-ASA kullanımı koruyucu özellik göstermemektedir (34).

Toplum tabanlı çalışmalar incelendiğinde 5-ASA kullanımının kolorektal kanser gelişimi açısından anlamlı düzeyde koruyuculuk sağlamadığı gösterilmiştir (35,36). İlginç olarak Bernstein ve ark.'nın yaptığı toplum tabanlı çalışmada 5 yıldan daha uzun süredir 5-ASA kullanan erkek hastalarda kolorektal kanser riskinin arttığı saptanmıştır (37). Özetle 5-ASA'nın kemopreventif etkisini araştıran güçlü çalışmalar 5-ASA'nın sınırlı kemopreventif etki gösterdiğini söylemektedir. Maliyet etkinliği ve doz açısından çok sağlıklı veriler elde edilememiştir.

Kortikosteroidler ve İmmünmodülatörler: Kortikosteroid ve immünmodülatör ajanların inflamasyonu baskılamak yoluyla neoplastik gelişimi önledikleri düşünülmektedir. Steroidlerin kemopreventif etkileri üzerine yorum yapılabilecek birkaç adet çalışma bulunmaktadır. Bunlar direkt olarak steroidlerin kemopreventif etkilerini tartışan çalışmalar olmadıklarından ilaçların dozları, kullanılma süreleri üzerine çok sağlıklı veriler elde edilememiştir.

Steroidler ile ilgili 2 adet önemli vaka-kontrol çalışması univariate analizlerde steroidlerin kemopreventif etki gösterdikleri yönünde bilgiler vermişlerdir (38). Bu çalışmalar dışında farklı çalışmalarda da steroidlerin kemopreventif etkileri değerlendirilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar saptanamamıştır (39).

İmmünmodülatör ilaçların (azotiopürin, 6-merkaptopürin ve metotreksat) uzun süreli kullanımları anti-inflamatuvar etkileri nedeni ile halen inflamatuvar barsak hastalıklarında köşe taşı konumunda bulunmaktadır. İmmünmodülatör ilaçların kemopreventif etkileri ile ilgili 2 büyük çalışma gerçekleştirilmiştir. Birinci çalışma Matula ve ark.'nın yaptığı retrospektif kohort çalışmasıdır. Bu çalışma ile araştırmacılar 6-merkaptopürin kullanan ülseratif kolit hastalarında, ilacın kemopreventif etkisini ortaya koymayı amaçlamışlardır (40). Bu çalışmaya en az 3 aydır 25 mg/gün dozda 6-merkaptopürin alan hastalar dahil edilmiştir. Sonuç olarak displazi ve kanser

gelişiminde 6-merkaptopürinin kemopreventif etkisi olmadığı raporlanmıştır.

İkinci çalışma İngiltere'de gerçekleştirilmiş bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Bu çalışmaya göre tiopürin kullanımının kemopreventif etki gösterdiği belirtilmiştir (41). Ancak aynı veri tabanını kullanan farklı bir çalışmada immünmodülatör ajanlardan herhangi bir ajanın kemopreventif etkisi belirlenmemiştir (42).

İmmünmodülatör ajanlar kemopreventif etkileri olmamasına rağmen inflamatuvar barsak hastalığı olan birçok kişide hastalık kontrolü amacı ile kullanılmaya devam edilecek ajanlardır.

Ursodeoksikolik Asid (UDKA): Ursodeoksikolik asid ile ilgili kemopreventif etkinlik tartışmaları UDKA'nın hayvan modellerinde karsinogenezi inhibe ettiğinin belirlenmesi ile başlamıştır. Primer sklerozan kolanjit ve inflamatuvar barsak hastalığı birlikteliği olan hastalarda tek başına primer sklerozan kolanjiti olan hastalara oranla kolorektal kanser riskinde 4 kat artış olduğu bildirilmiştir (43).

Primer sklerozan kolanjit ve inflamatuvar barsak hastalığında kolonik deoksikolik asit konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir. Deoksikolik asit düzeyindeki artışlar, kolonik epitel hücrelerde sitotoksik etki göstererek ve proliferasyonu uyarak kolorektal kanser riskini arttırmaktadır. Ursodeoksikolik asid ise kolonik deoksikolik asit konsantrasyonunu azaltmak suretiyle, hücre proliferasyon inhibisyonu, protein kinaz C ve fosfolipaz A2 modülasyonu ve antioksidan etki ile mitokondriyal membranda stabilizasyon sağlanmasına aracılık etmektedir (44).

Primer sklerozan kolanjit ve inflamatuvar barsak hastalığı birlikteliği olan hastalarda UDKA'nın kolorektal kanser kemoprevensiyonunda kullanımı ile ilgili literatürde birkaç çalışma bulunmaktadır. Mevcut konuyu araştıran bir çalışmada, 120 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre UDKA'nın primer sklerozan kolanjit ve inflamatuvar barsak hastalığı birlikteliği olan hastalarda kolorektal kanser kemoprevensiyonu açısından kontrol grubundan farklı olmadığı ancak tüm nedenlere bağlı ölümlerde anlamlı oranda azalma yaşandığı belirlenmiştir. Yine yapılan bir randomize kontrollü çalışmada primer sklerozan kolanjit ve inflamatuvar barsak hastalığı birlikteliği olan hastalara yüksek doz UDKA (28-30 mg/kg) uygulanması ile plasebo ile karşılaştırıldığında displazi ve kanser oranının anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır (45).

Bu limitli çalışmalar ışığında primer sklerozan kolanjit ve inflamatuvar barsak hastalığı birlikteliği olan hastalarda UDKA kullanımının kolorektal kanser kemoprevensiyonu için yeterli olmadığı ve özellikle yüksek doz UDKA (25-30 mg/kg) kullanılmasından kaçınılması gerektiği söylenebilir (46).

Folik asit: Düşük folat alınımının sporadik kolorektal kanser ve adenomlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Folik asit eksikliğinin anormal DNA sentez ve tamiri ile, DNA hipometilasyonu ve azalmış apoptozis ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Folik asit eksikliğinin ülseratif kolitli hastalarda p53 gen mutasyonu durumundan sorumlu olabileceği bildirilmiştir. İlave folik asit verilmesinin sporadik kolorektal kanser gelişimindeki etkisi tartışmalıdır. Yapılan bir metaanalizde ilave folik asit verilmesinin adenom görülme ve kolorektal kanser gelişme olasılığında azalma sağlamadığı bildirilmiştir (47). Bunun dışında yapılan iki retrospektif çalışmada ilave folik asit takviyesinin, ülseratif kolitte displazi ve kanser gelişimini azalttığı, ancak bunun istatistiksel olarak anlamı olmadığı gösterilmiştir (48,49).

KAYNAKLAR

1. Goldacre MJ, Wotton CJ, Yeates D, et al. Cancer in patients with ulcerative colitis, Crohn's disease and coeliac disease: record linkage study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:297-304.
2. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.
3. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92:204.
4. Leighton JA, Shen B, Baron TH, et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:558-65.
5. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010;138:746-74.
6. Eaden JA, Mayberry JF, British Society for Gastroenterology, Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2002; 51 Suppl 5:V10-2.
7. Jess T, Loftus Jr EV, Velayos FS, et al. Incidence and prognosis of colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:669-76.
8. Lashner BA, Silverstein MD, Hanauer SB. Hazard rates for dysplasia and cancer in ulcerative colitis. Results from a surveillance program. *Dig Dis Sci* 1989;34:1536-41.
9. Venkataraman S, Mohan V, Ramakrishna BS, et al. Risk of colorectal cancer in ulcerative colitis in India. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:705-9.
10. Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJ Jr, et al. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993;105:418-24.
11. Winther KV, Jess T, Langholz E, et al. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1088-95.
12. Velayos FS, Loftus EV Jr, Jess T, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 2006; 130:1941-9.
13. Arber N, Levin B. Chemoprevention of colorectal neoplasia: the potential for personalized medicine. *Gastroenterology* 2008;134:1224-37.
14. Gyde SN, Prior P, Allan RN, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut* 1988; 29:206-17.
15. Collins Jr RH, Feldman M, Fordtran JS. Colon cancer, dysplasia, and surveillance in patients with ulcerative colitis. A critical review. *N Engl J Med* 1987;316:1654-8.
16. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 126:451-9.
17. Karvellas CJ, Fedorak RN, Hanson J, Wong CK. Increased risk of colorectal cancer in ulcerative colitis patients diagnosed after 40 years of age. *Can J Gastroenterol* 2007;21:443-6.
18. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, et al. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:205-11.

Sonuç olarak; ilave folik asit kullanılması, inflamatuvar barsak hastalıklı kişilerde kemoprevensiyon sağlayamamaktadır.

Non-Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar (NSAİİ): NSAİİ'ların arasıdonik asid yolağında prostaglandin sentezini önlemek yoluyla kolon kanseri riskini azalttığı düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada NSAİİ kullanımının kolorektal kanser riskini azalttığı yönünde sonuçlar bildirilmiş olsa da, bu çalışma dışındaki çalışmalar, NSAİİ ya da aspirin kullanımının, kolorektal kanser ya da buna bağlı ölümlerden koruyucu etkisi olduğu gösterilememiştir (50).

Statinler: Statinler, 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleridir. Statinlerin, kolesterol düzeylerini azaltarak, mevalonat yolağı ürünlerini inhibe ettiği gösterilmiştir. Mevalonat yolağı ürünleri, membran stabilizasyonundan sorumludurlar. İnhibisyonla birlikte miktarlarındaki azalmanın hücre çoğalmasını inhibe ettikleri düşünülmektedir (51).

19. Kornfeld D, Ekblom A, Ihre T. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut* 1997;41:522-5.
20. Delaunoy T, Limburg PJ, Goldberg RM, Lymp JF, Loftus Jr EV. Colorectal cancer prognosis among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:335-42.
21. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001; 120:820-6.
22. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323:1228-33.
23. Binder V, Hendriksen C, Kreiner S. Prognosis in Crohn's disease—based on results from a regional patient group from the county of Copenhagen. *Gut* 1985;26:146-50.
24. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*; 2006. CD000279.
25. Pinczowski D, Ekblom A, Baron J, et al. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1994;107:117-20.
26. Lutgens MW, Oldenburg B, Siersema PD, et al. Colonoscopic surveillance improves survival after colorectal cancer diagnosis in inflammatory bowel disease. *Br J Cancer* 2009;101:1671-5.
27. Wanders LK, Dekker E, Pullens B, et al. Cancer risk after resection of polypoid dysplasia in patients with long standing ulcerative colitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:756-64.
28. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:880-8.
29. Pellisé M, López-Cerón M, Rodríguez de Miguel C, et al. Narrow-band imaging as an alternative to chromoendoscopy for the detection of dysplasia in long-standing inflammatory bowel disease: a prospective, randomized, crossover study. *Gastrointest Endosc* 2011;74:840-8.
30. Pinczowski D, Ekblom A, Baron J, et al. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1994;107:117-20.
31. Stolfi C, Pellegrini R, Franze E, et al. Molecular basis of the potential of mesalazine to prevent colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2008;14:4434-9.
32. Allgayer H. Review article: mechanisms of action of mesalazine in preventing colorectal carcinoma in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(Suppl. 2):10-4.
33. Gasche C, Goel A, Natarajan L, Boland CR. Mesalazine improves replication fidelity in cultured colorectal cells. *Cancer Res* 2005;65:3993-7.
34. Bernstein CN, Nugent Z, Blanchard JF. 5-aminosalicylate is not chemoprophylactic for colorectal cancer in IBD: a population based study. *Am J Gastroenterol* 2011;106:731-6.
35. Ullman T, Croog V, Harpaz N, et al. Progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: effect of mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1225-30.
36. Tang J, Sharif O, Pai C, Silverman AL. Mesalamine protects against colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2010;55:1696-703.
37. Terdiman JP, Steinbuch M, Blumentals WA, et al. 5-Aminosalicylic acid therapy and the risk of colorectal cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:367-71.
38. Stolfi C, Pellegrini R, Franze E, Pallone F, Monteleone G. Molecular basis of the potential of mesalazine to prevent colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2008;14:4434-9.
39. Kulaylat MN, Dayton MT. Ulcerative colitis and cancer. *J Surg Oncol* 2010;101:706-12.
40. Matula S, Croog V, Itzkowitz S, et al. Chemoprevention of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: the effect of 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1015-21.
41. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121-5.
42. Long MD, Herfarth HH, Pipkin CA, et al. Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:268-74.
43. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:48-54.
44. Hill MJ, Melville DM, Lennard-Jones JE, et al. Faecal bile acids, dysplasia, and carcinoma in ulcerative colitis. *Lancet* 1987;2:185-6.
45. Martinez JD, Stratagoules ED, LaRue JM, et al. Different bile acids exhibit distinct biological effects: the tumor promoter deoxycholic acid induces apoptosis and the chemopreventive agent ursodeoxycholic acid inhibits cell proliferation. *Nutr Cancer* 1998;31:111-8.
46. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001;134:89-95.
47. Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, et al. Folate intake and carcinogenesis of the colon and rectum. *Int J Epidemiol* 1991;20:368-74.
48. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:875-84.
49. Carroll C, Cooper K, Papaioannou D, et al. Meta-analysis: folic acid in the chemoprevention of colorectal adenomas and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:708-18.
50. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003;348:891-9.
51. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2184-92.