

İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Kolorektal Kansere ve Displazi

Biröl ÖZER

Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) ülseratif kolit (ÜK) ya da Crohn hastalığına (CH) sahip hastalar uzun vadede artmış kolorektal kanser (KRK) riskine sahiptirler. Eaden yayınladığı meta-analizde ÜK hastaları için kolorektal kanser riskini 10 yılda %2, 20 yılda %8, 30 yılda %18 olarak bildirmiştir (1). Eskiden bilinenin aksine günümüzde ÜK ve CH her ikisi de kolorektal kanser riski taşımaktadır. Risk artışında en önemli faktör hastalık süresidir. Bunun yanı sıra hastalığın yaygınlığı, erken yaşta ortaya çıkması, primer sklerozan kolanjit (PSK) varlığı, inflamasyonun şiddeti de riski artıran faktörlerdir. Günümüzde yüksek riskli hastalarda bu komplikasyondan korunma ya da azaltmaya yönelik stratejiler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Önerilen yaklaşım bu hastalara takip kolonoskopileri yaparak prekanseröz lezyonları saptamak ve kanser gelişimini önlemektir.

EPİDEMİYOLOJİ

ÜK hastasında kolorektal kanser ilk olarak 1925 yılında Crohn ve Rosenberg tarafından tanımlanmıştır (2). İBH bağlı KRK genel popülasyondaki KRK vakalarının %1-2'sini oluştururken İBH olan hastaların yaklaşık %10-15'i kansere bağlı nedenlerle ölmektedir (3). ÜK hastalarında KRK insidans ve prevalansı ile ilgili literatürde çok farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı otörler riski 40 yıldan sonra %60'a kadar yüksek bildirirken bazıları da genel popülasyona benzer bulmuşlardır (4). Oranlar arasındaki farklılıklar çalışma dizaynları, coğrafi bölge, çevresel faktörler ve genetik yapıdaki değişkenlere

bağlanmıştır. Eaden ve ark.nın (1) 2001'de yayınlandıkları meta-analizde, 116 çalışma incelenmiş ancak bunlardan 41 tanesi değerlendirilebilir bulunmuştur. Bu analizde 54,478 ÜK hastasının 1698'inde KRK saptanmış, toplamda prevalans %3.7, yıllık insidans %0.3 bulunmuştur. Kümülatif risk 10 yılda %2, 20 yılda %8, 30 yılda %18 olarak bildirilmiştir. Berstein ve ark.nın (5) Kanada'da yaptıkları geniş popülasyon tabanlı çalışmada; 1984-1997 yılları arasında ÜK tanısı alan 2,672 hasta uzun yıllar takip edilmiş ve genel popülasyona göre KRK insidansı 2.75 kat fazla, yıllık insidans da %0.2 bulunmuştur. Rutter ve ark (6) İngiltere'de yaptıkları 30 yıllık takip çalışmasında ÜK hastalarında KRK kümülatif insidansını 20 yılda %2.5, 30 yılda %7,6 ve 40 yıldan sonra da %10.8 olarak bildirmişlerdir. 378 hastayı içeren Amerika çalışmasında ise 1940-2001 yılları arasında ÜK tanısı alan ve 5,567 hasta yılı takip edilen hastalardan sadece 6'sında KRK kanser gelişmiş ve kümülatif insidans %2 bulunarak normal popülasyona benzer olduğu rapor edilmiştir (7). Bu çalışma 1160 ÜK hastasını içeren Danimarka çalışması ile desteklenmiştir. Bu araştırmada hastalar 1962 – 1987 yılları arasında izleme alınarak (36 yıla varan) ortanca 19 yıl ve 22,290 hasta yılı takip edilmiş, 124 hastada malignite rapor edilmiştir. Kümülatif risk 30 yıldan sonra sadece %2.1 olarak bildirilmiştir (4).

İnsidansda yıllar içinde meydana gelen değişimler hastalığın daha agresif olarak tedavi edilmesine, takip kolonoskopilerinin daha sık yapılmasına, daha agresif cerrahi tedavilere ve çevresel ve ya diyet faktörlere bağlanmaktadır (8).

Kolorektal kanser gelişimi için risk faktörleri

İBH'da kolorektal kanser gelişimi için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Hastalığın yaygınlığı önemli bir risk faktörüdür. Ülseratif proktitte relativ risk 1.7, sol taraf kolitinde %2.8, yaygın kolitte 14.8 kadar çıkmaktadır. Hastalığın erken yaşta ortaya çıkması hastalık süresinden bağımsız olarak KRK riskini artırmaktadır. 15 yaşından önce tanı alanlarda 15-29 yaş arasında tanı alanlara göre risk 4 kat artmaktadır (9). Hastalık süresi de önemli bir risk faktörüdür. Risk 8-10 yıldan sonra artmaktadır. KRK gelişen ÜK hastalarında ortalama süre 17 yıl, tanı yaşı da erkeklerde 51, kadınlarda 54 olarak bulunmuştur (10). Bazı çalışmalar ailevi KRK öyküsü varlığını İBH'lı hastalarda KRK gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak tanımlamakta ve riski de 2 kat artmış olarak bildirmektedirler (11,12). Ek olarak İBH'lı bireylerde eş zamanlı PSK varlığı KRK kanser riskini 4 kat artırmakta, sağ kolonda daha sık KRK gelişimi olmakta (%67 vs %36) ve hastalık daha agresif seyretilmektedir. KRK bağlı mortalite açısından farklılık olamamakla birlikte İBH + PSK olan bireylerin 5 yıllık sağ kalımları PSK olmayanlara göre daha azdır (%40 vs %75). Sağ kolonda daha fazla KRK olması PSK olan hastalardaki tümör patogenezinin farklı olabileceğini akla getirmektedir (13). Bununla birlikte ursodeoksikolik asit (UDCA) ile tedavinin KRK riskini azaltabileceği ve bunun da safra asidi kompozisyonunu değiştirerek patogeneizde rol alabileceği düşünülmektedir (14). Ayrıca İBH'lı hastalardaki inflamasyonun derecesi de KRK gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (15).

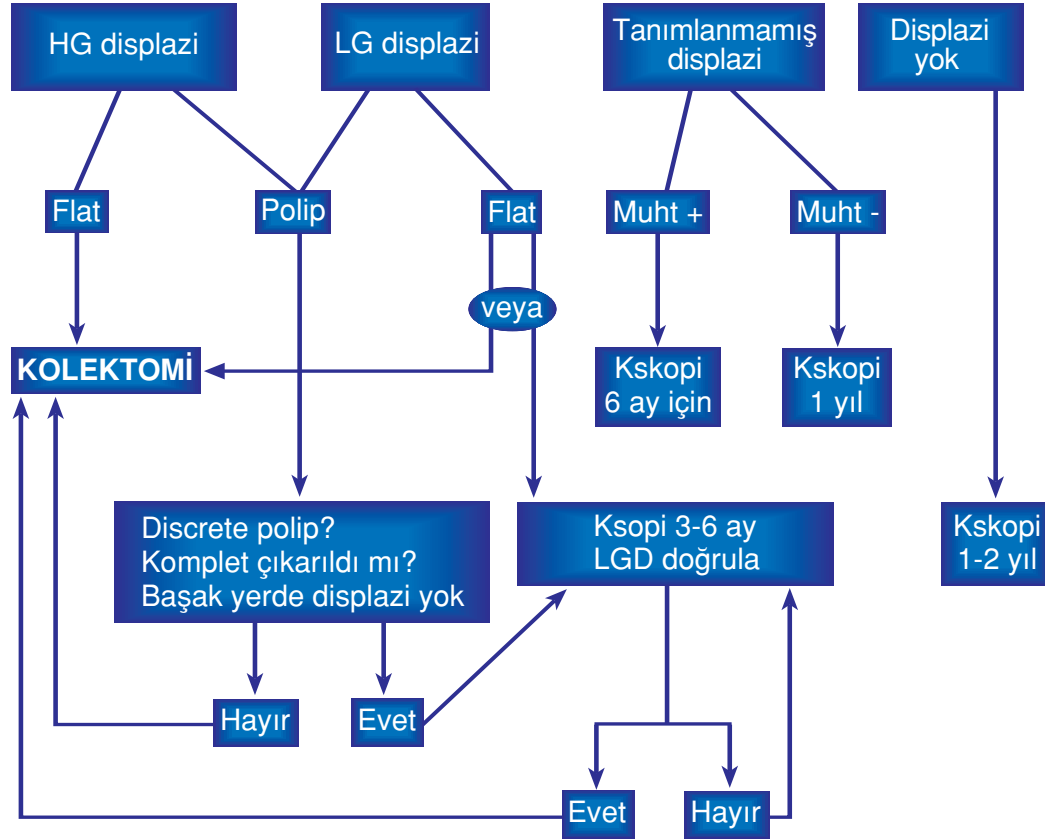
İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALARINDA KLOREKTAL KANSER PROGNOZU

İBH'lı hastalarda KRK prognozu net değildir. Bazı çalışmalar-daki veriler sporadik KRK vakalarının aksine İBH'lı hastalardaki KRK'lerin daha ileri evrede ve sıklıkla multipl odaklı olmaları nedeniyle prognozların daha kötü olduğu desteklenmektedir. Bununla birlikte büyük bir Kohort çalışmada 290 İBH'ya sekonder KRK ve 290 sporadik KRK karşılaştırılmış. 5 yıllık yaşam süresi benzer (%56 vs %57) bulunmuştur. Fakat sağ kolon yerleşimli müsimöz tümörlerin daha agresif seyrettiği görülmüştür (16). Bir başka çalışmada ise CH'na bağlı KRK hastaların ÜK'li hastalara göre daha fazla nüks ve daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (3).

İnflamatuvar barsak hastalıklarında displazi

Günümüzdeki KRK gelişimindeki takip çalışmalarının temel

amacı inflamasyon-displazi-karsinom silsilesinde premalign lezyon olan displazi safhasında hastalara müdahale etmektir. Displazi lamina propriyaya invazyon göstermeyen, epiteldeki neoplastik değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. Makroskopik olarak displastik lezyonlar; kolitik mukozada flat lezyon (endoskopik olarak görülemeyen), plak benzeri, lokalize kabarıklık ya da multifokal lezyonlar şeklinde görülebilir. Endoskopik olarak görülebilen fakat endoskopik olarak çıkarılamayan kabarık lezyonlar DALM (dysplasia associated lesion or mass) olarak adlandırılırlar ve yüksek olasılıkla malignensi ile birliktelik gösterir (17). Daha yeni bir tanımlama olan ALM (adenoma-like lesion or mass) sporadik adenomlara benzeyen polipoid lezyonlar için kullanılır (18). Patologlar endoskopik görünimleri flat ya da kabarık olup olmasına bakmaksızın tüm lezyonları aynı kriterlere göre sınıflandırılırlar. Displazide standart klasifikasyon Riddel ve ark (19) tarafından 1983'te yapılmış ve tanımlanamayan displazi, low grade displazi (LGD), high grade displazi (HGD) ve kanser olarak sınıflandırılmıştır. Bu sistem yaygın olarak kullanılmakla birlikte en önemli dezavantajı uzman gastrointestinal patoloğlarda bile inter-observer ve intra-observer farklılıklar göstermesidir. Bu nedenle rutin pratikte eğer displazi tanısı konuldu ise tedavi kararı vermeden önce bunun ikinci bir uzman patoloğ tarafından doğrulanması gerekir. Displazi saptandığında bunun LGD ya da HGD olduğunun ayırımı yapılmalıdır. Çünkü LGD hastalara kolektomi yapıldığında eş zamanlı adenokarsinom saptanma oranı %20, eğer LGD takip edilirse HGD ve ya KRK ilerleme olasılığı %39'dur. Eğer bir hastada düz mukozada LGD saptandı ve iki patoloğ tarafından doğrulandı ise kolektomi önerilmelidir. Eğer hasta kolektomiyi kabul etmez ise 3-6 ay aralarla takip kolonoskopileri yapılmalıdır. Bu dönemde eğer biyopsi negatif gelirse hastaya riskin kaybolmadığı, ilerleyen dönemde KRK gelişimi ve kolektomi olabileceği mutlaka vurgulanmalıdır. Eğer multifokal LGD saptandı ise hastaya profilaktik kolektomi kuvvetle önerilmelidir. HGD'de ise %43 eş zamanlı malignite riski vardır. Bu nedenle hastalara kolektomi önerilmektedir (Şekil 1) (6,20). DALM lezyonu olanlar da benzer şekilde yüksek oranda KRK riski taşıdıkları için total kolektomi indikasyonu vardır (17). DALM lezyonlarının aksine ALM polipektomi ile güvenli bir şekilde çıkarılabilirler. Eğer çıkarılan lezyonun etrafındaki düz mukozada displazi yok ise hastalara daha sık aralıklarla takip kolonoskopileri önerilebilir. Ancak polipektomi sonrası etraf düz mukozada displazi saptanırsa kolektomi önerilmelidir. Çünkü birçok uzman bu hastalarda eş zamanlı kanser ya da takiplerde kansere progresyon olacağını bildirmektedir (21,22).



Şekil 1. Neoplastik lezyonlarda önerilen takip stratejisi

TAKİP

Konsensus (uzlaş) kılavuzlarına göre İBH tanısından 8-10 yıl sonra tarama kolonoskopilerine başlanması gerekir (Tablo 1). Bu kuralın dışında olan durum eş zamanlı PSK varlığıdır. Eğer hastada PSK varsa tanı anından başlamak üzere yıllık kolonoskopi takipleri önerilmektedir. Takip kolonoskopilerinin sıklığı displazi varlığına bağlıdır. Eğer başlangıç kolonoskopisinde displazi yok ise 1-2 yıl aralarla kolonoskopi yapılmalıdır. İki takip kolonoskopide displazi yok ise aralık 3 yıla çıkarılabilir. 20 yıllık hastalık süresinden sonra yeniden kolonoskopi sıklığı 1-2 yıllık aralığa indirilmelidir. Kolonoskopik biyopsiler 4 kadrandan 10 cm aralıklarla jumbo forsepsle alınmalıdır (22). Bu yöntemle yapılan biyopsilerde kolonun %0.05'ten azı örneklenmekte ve düz displazilerde örneklem hatalarını da beraberinde getirmektedir (23). 33 biyopsi örneğinin displaziye saptama sensitivitesi %90 iken 64 örneğin %95'tir (24). Konsensus kılavuzları 30-40 biyopsi alınmasını önermekle birlikte birçok gastroenterolog bu kurala uymamaktadır. Bu da günümüzde yeni endoskopik tekniklerle lezyona yönelik biyopsi yapmayı gündeme getirmiştir.

Yeni Endoskopik Teknikler

Modern endoskoplarda optik çözünürlükler geliştirilmiş ol-

makla birlikte flat displazileri saptamadaki sensitivite hali suboptimaldir. Klasik yöntemler hem zaman alıcı hem de kullanışsız olup klinisyen için sıkıcıdır. Endoskopik tekniklerdeki ilerlemeler ile hem lezyonlar daha kolay görünür hale getirilmeye hem de biyopsilerdeki tanı doğruluğu artırılmaya çalışılmaktadır. Kromoendoskopi, magnifikasyon endoskopi, narrow band imaging endoskopi ve confocal endomikroskopi yeni geliştirilen endoskopik tekniklerdir.

Kromoendoskopi

Kromoendoskopi ile konvansiyonel yöntemi karşılaştıran bir çalışmada 350 ÜK hastası konvansiyonel yöntemle (4 kadrandan 10 cm aralarla yapılan biyopsi), 350 hasta da indigo carmin uygulanan magnification kolonoskopiyle değerlendirilmiş. Konvansiyonel yöntemde 24, kromoendoskopi ile 69 neoplastik lezyon saptanmış. Bu 69 lezyonun %79'u boyama sonrası saptanabilmiştir. Hedeflenmeden alınan 12,850 biyopside 20, hedeflenerek yapılan 644 biyopside 49 lezyon yakalanmıştır (25). Bu sonuçlar kromoendoskopinin neoplazi saptamada daha yüksek oranlara sahip olduğunu göstermektedir. Peki kromoendoskopi kimlere nasıl yapılmalıdır? En az 8 yıllık öykü ve hastalık remisyonda olmalıdır. İşlem öncesi mükemmel barsak temizliği yapılmalı, peristaltik aktivite az

Tablo 1. Kolorektal kanser tarama ve takip önerileri

	Başlangıç kolonoskopi	Takip kolonoskopi ve sıklığı
British Society Gastroenterology Guidelines (update from 2002)	Semptomların başlamasından sonraki 10. yılda	Yıllık; Orta şiddetli inflamasyonla birlikte pankolit, displazi, striktür, PSC, ailede I. derece akrabada <50 yaş KKK 3 yılda bir; Hafif inflamasyonlu pankolit, postinflamtuvar polip, ailede I. derece akrabada >50 yaş KKK 5 yılda bir; Aktif inflamasyonsuz pankolit, sol taraf kolit
American Society of Gastrointestinal Endoscopy (2006) and American College of Gastroenterology Practice Guidelines Adults (2010)	Semptomların başlamasından sonraki 10. yılda PSK/UK birlikteliği varsa hemen	Tüm hastalar 1-2 yılda bir
Crohn's and Colitis Foundation (2006)	Semptomların başlamasından sonraki 10. yılda PSK/UK birlikteliği varsa hemen	1-2 yılda bir iki kolonoskopiden sonra 1-3 yıl / 20 yıla kadar, sonra 1-2 intervaller PSK varsa yıllık

olmalı, gerekirse spazmolitik ajan kullanılmalıdır. Tüm kolon boyanmalıdır. Boya olarak kontrast için %0.4 indigo carmine veya absorpsiyon yöntemi için %0.1 metilen mavisi kullanılmalıdır. Boyama proksimalden başlayarak 20-30 cm'lik segmentler halinde yapılmalıdır. İşlem için genelde 60-100 ml boya yeterlidir, metilen mavisinin absorpsiyonu için 60 sn

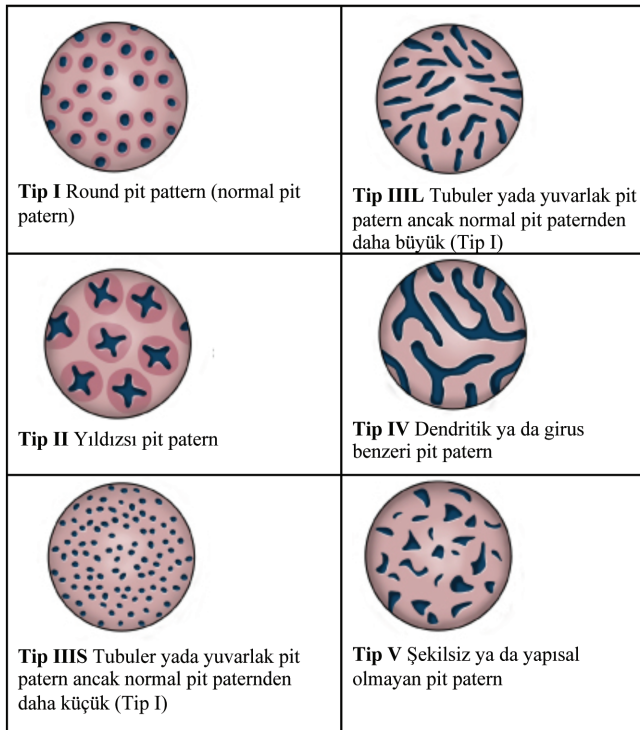
beklenmelidir. Bu yöntem gastroenteroloğun mukozal yapıyı daha rahat değerlendirmesini sağlar. Boyanma paternine göre lezyonlar 'pit-pattern classification' gruplandırılırlar. Tip 1, 2 non-neoplastik iken tip 3-5 neoplastik lezyonu predikte eder (26). Pit-pattern klasifikasyonu Şekil 2'de gösterilmiştir (27). Kromoendoskopinin intraepitelyal neoplazileri tanımadaki yeterliliği konvansiyonel yöntemlere göre 3-4.5 kat daha iyidir (28). Bazı uluslararası klavuzlar ÜK hastalarında takip kolonoskopileri olarak kromoendoskopiye önermektedir.

Narrow Band Imaging (NBI)

NBI optik teknolojiye yeni bir buluş olup mukozal tabakadaki mikrovasküler yapıyı daha net görmemizi sağlar. Neoplastik lezyonları non-neoplastiklerden ayırmada sensitivitesi %100, spesifitesi %75 olup kromoendoskopiye benzerdir. Konvansiyonel yöntemlerde ise bu oranlar %83 ve %44'tür. NBI mikrovasküler yapıyı iyi gösterirken kromoendoskopi de pit patterni daha kesin karakterize eder (29). Bununla birlikte NBI'nin İBH'da takip kolonoskopilerde kullanılabilmesi için bu verileri destekleyecek daha güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Confocal Laser Endomicroscopy

Kromoendoskopi-endomikroskopi kombinasyonudur. Neoplastik lezyonu tanımadaki sensitivitesi %94.7, spesifitesi %98.3, doğruluğu %97.8 bulunmuştur. İşlem süresi de konvansiyonel yöntemde 31 dakika iken bu yöntemde 42 dakikadır (30).

**Şekil 2.** Pitt-pattern sınıflandırması

Kemoproflaksi

Kemoproflaksinın amacı KRK riskini azaltmak, daha az takip kolonoskopisi yapılmasını sağlamak ve invaziv kanser sayısını düşürmektir. Aspirin ve diğer NSAİİ'ler sporadik KRK bağlı mortalite ve insidansı belirgin olarak azaltmışlardır. ÜK hastaları da 5-ASA preparatlarını yaygın olarak kullandıkları için bu bileşiklerin aynı zamanda koruyucu etkileri de olabilir mi sorusunu akla getirmiştir. Ne yazık ki 5-ASA ile yapılmış prospektif bir çalışma yoktur. Bu konuda vaka-kontrol ve kohort 9 çalışmayı içeren bir meta-analizde 5-ASA kullanımının KRK gelişim riskini azaltabileceği belirtilmiştir (mesalazine; OR:0.51, %95 CI:0.38-0.69). Bu çalışmalardaki sonuçların gözlemsel olduğu, etkinin belki de hastalık remisyonuna bağlı olabileceği bildirilmiştir (31). Düzenli 5-ASA kullananlar, düzensiz kullananlara göre KRK riskini anlamlı oranda azaltmaktadır. Bu nedenle uzun süreli medikal tedaviye bağlılık KRK ve displazi riskini azaltmak açısından kritik role sahiptir.

PSK-ÜK birlikteliğinde KRK riski artmaktadır. Ancak PSK'lı hastalar yoğun olarak UDCA kullandıkları için bu hasta grubunda da displazi ve KRK insidansının azaldığı iki ayrı çalışma ile gösterilmiştir (14,32). Kemoproflaksiste folat, azotiopürin, 6 merkaptopürin ile ilgili yeterli veri yoktur.

Sonuç olarak İBH'lı hastalarda uzun dönemde KRK riski artmıştır. Riski artıran temel faktörler hastalığın yaygınlığı, süresi, genç yaşta ortaya çıkması, PSK varlığı ve inflamasyonun şiddetidir. KRK riskini önlemede temel bileşenler iyi bir medikal tedavi ile hastalığı remisyonda tutmak, düzenli kontroller ve takip kolonoskopileri yapmaktan geçmektedir. Kemoproflaksiste PSK'lı hastalarda UDCA kullanımı umut vericidir. 5-ASA ile ilgili veriler çalışmaların retrospektif olması nedeniyle yetersizdir. Kolonoskopik takiplerdeki güçlükler yeni endoskopik görüntüleme teknolojileri ile iyileştirilecektir.

KAYNAKLAR

1. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.
2. Crohn B, Rosenberg H. The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis (non-specific). *Am J Med Sci* 1925;170:220-7.
3. Ouaisi M, Maggiori L, Alves A, et al. Colorectal cancer complication IBD: a comparative study in CD vs UC in 34 patients. *Colorectal Dis* 2011;13:684-8. Epub 2010 Feb 20.
4. Winter KV, Jess T, Langholz E, et al. Long term risk of cancer ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen Country. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1088-95.
5. Bernstein CN, Blanchard JF, Klieve E, et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population based study. *Cancer* 2001;91:854-62.
6. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030-8.
7. Jess T, Loftus EV, Velayos FS, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2006;130:1039-46.
8. Ahmadi A, Polyak S, Dragow PV. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: the search continues. *World J Gastroenterol* 2009;15:61-6.
9. 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.
10. 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.
11. Askling J, Dickman PW, Karlen P, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001;120:1356-62.
12. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW et al. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1998;115:1079-83.
13. Claessen MM, Lutgens MW, van Buuren HR, et al. More right-sided IBD-associated colorectal cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1331-6.
14. 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.
15. 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.
16. Delaunoy T, Limburg PJ, Goldberg RM, et al. Colorectal cancer prognosis among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:335-42.
17. Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BH, et al. DALM (dysplasia associated lesion or mass) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981;80:366-74.
18. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999;117:1295-1300.
19. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications *Hum Pathol* 1983;14:931-68.

20. Berstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994;343:71-4.
21. Odze RD, Farraye FA, Hecht JL, Hornick JL. Long-term follow-up after polypectomy treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:534-41.
22. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2008;2:1-23.
23. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004;126:1634-48.
24. Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC, et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103:1611-20.
25. Hurlostone DP, Sanders DS, Lobo AJ, et al. Indigo carmine assisted high magnification chromoscopic colonoscopy for detection and colon cancer in ulcerative colitis: a prospective evaluation. *Endoscopy* 2005;37:1186-92.
26. Kiesslich R, Fritsch J, Hottmann M, et al. Methylene blue aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:880-8.
27. Kudo S, Tamura S, Nakajima et al. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996;44:8-14.
28. Kiesslich R, Neurath MF. Chromoendoscopy: an evolving standard in surveillance for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:695-6.
29. Kiesslich R, Neurath MF. Chromoendoscopy and other novel imaging techniques. *Gastroenterol Clin North Am* 2006;35:605-19.
30. Kiesslich R, Burg J, Vieth M, et al. Confocal laser endomicroscopy for diagnosing intraepithelial neoplasia and colorectal cancer invivo. *Gastroenterology* 2004;127:706-13.
31. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1345-53.
32. Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889-93.



ESKİ ÇİN

Fildişinden diagnostik kadın heykelciği. Üst sınıftan kadınlar rahatsızlıklarının olduğu yeri doktora göstermek için kullanıyorlardı.
Courtesy of the Wellcome Trustees, Londra