



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇUKUROVA BÖLGESİ ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE
İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI İLE TAKİPLİ
HASTALARDA MALİGNİTE SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali Abbas GEZGİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sedef ÖZDAL KURAN

ADANA-2023



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇUKUROVA BÖLGESİ ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE
İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI İLE TAKİPLİ
HASTALARDA MALİGNİTE SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali Abbas GEZGİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Sedef ÖZDAL KURAN

ADANA-2023

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında bilgi ve birikimlerini paylaşan, yardımını esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Sedef Özdal Kuran'a,

Tezimin veri analizi kısmında yardımını gördüğüm, her zaman sıcak davranan Doç. Dr. Burak Mete'ye,

Çukurova Üniversitesi'nde geçirdiğim uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve tecrübelerini paylaşan ve eğitimimde katkısı olan hocalarıma ve uzman doktorlara,

Çalışmanın tüm aşamalarında yardımını ve desteğini gördüğüm arkadaşım Dr. İrem Kolsuz'a,

Sevgisini, varlığını her zaman hissettiğim aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	2
2.2. Etyopatogenez	3
2.2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Ve Çevresel Etkenler.....	3
2.2.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Ve Mikrobiyata	3
2.2.3. İntersitisyel Epitel.....	4
2.2.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Ve Genetik.....	5
2.2.5. Mukozal İmmunité	6
2.3. Klinik Özellikler.....	7
2.3.1. Bağırsakla İlgili Semptom Ve Bulgular	7
2.3.1.1. Ülseratif Kolit.....	7
2.3.1.2. Crohn Hastalığı	8
2.3.2. Bağırsak Dışı Semptom Ve Bulgular	9
2.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tanı Ve Sınıflama	9
2.4.1. Laboratuvar Testleri	9
2.4.2. Endoskopik Yöntemler Ve Biyopsi.....	10
2.4.3. Görüntüleme Çalışmaları.....	11
2.4.4. Sınıflama Ve Hastalık Aktivitesi.....	12
2.4.4.1. Crohn Hastalığı	12
2.4.4.2. Ülseratif Kolit.....	14
2.5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Malignite İlişkisi	16
2.5.1. İnflamasyon İlişkili Kanserler.....	17

2.5.1.1. Kolorektal Kanser	17
2.5.1.2. İnce Bağırsak Adenokanseri.....	19
2.5.1.3. İntestinal Lenfoma.....	20
2.5.1.4. Anal kanal ve Fistül İlişkili Kanserler.....	20
2.5.1.5. Kolanjiokarsinom	21
2.5.2. Tedaviyle İlişkili Kanserler.....	21
2.5.2.1. Hematolojik Maligniteler.....	22
2.5.2.2. Deri Kanserleri.....	23
2.5.2.3. Serviks Kanseri	23
2.5.2.4. Üriner Sistem Kanserleri	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Etik Kurul ve Proje Destek Onayı Bilgileri	25
3.2. Hasta Seçimi ve Yöntem.....	25
3.3. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
4.1. Demografik Özellikler.....	27
4.2. Maligniteler ve ilişkili faktörler	31
4.3. İBH Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Malignite	32
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	42
KAYNAKÇA	44

TABLO LİSTESİ

Tablo no	Sayfa no
Tablo 1. Crohn hastalığı için Vienna ve Montreal sınıflaması	13
Tablo 2. Crohn hastalığı aktivite indeksi	13
Tablo 3. Ülseratif kolit yayılımı için Montreal sınıflaması.....	15
Tablo 4. Ülseratif Kolit şiddeti için Montreal sınıflaması	15
Tablo 5. Ülseratif kolit hastalarında Mayo Skoru	16
Tablo 6. İnflamatuvar bağırsak hastalığında malignite.....	17
Tablo 7. Hastaların tanıli diğer hastalıkları.....	28
Tablo 8. İBH'lı bireylerin klinik demografik ve klinik özellikleri	29
Tablo 9. Malignite rastlanan hastaların demografik özellikleri	30
Tablo 10. Malignite rastlanan hastaların özellikleri ve malignite türleri	32
Tablo 11. Malignite ilişkili Lojistik regresyon analizi, bütün hastalar	33
Tablo 12. Malignite ilişkili Lojistik regresyon analizi, Crohn Hastalığı	34
Tablo 13. Malignite ilişkili Lojistik regresyon analizi, ülseratif kolit	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil no

Sayfa no

Şekil 1. Kolorektal kanser patogenezi 18



KISALTMALAR

5-ASA	:	5-aminosalisilik asit
6-MP	:	6-merkaptopürin
ANCA	:	Antinötrofil sitoplazmik Antikorlar
ASCA	:	Saccharomyces Cerevisiae Antikoru
ATG16L1	:	Autophagy related 16 like 1
AZA	:	Azatioprin
BDB	:	Bağırsak dışı bulgular
BHK	:	Bazal hücreli kanser
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
BTE	:	Bilgisayarlı tomografi enterografi
CA-19.9	:	Kanser antijeni 19.9
CDAİ	:	Crohn's disease activity index
CH	:	Crohn Hastalığı
COX-2	:	Selektif siklo-oksijenaz-2
CRP	:	C reaktif protein
DMARDs	:	Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar
EBV	:	Epstein-Barr virüs
ECM1	:	Extracellular matrix protein 1
ESR	:	Eritrosit sedimentasyon hızı
FOXP3	:	Forkhead box P3
GBD	:	Global burden of disease
GİS	:	Gastrointestinal sistem
HBI	:	Harvey-Bradshaw index
HHV-8	:	Human herpesvirus 8
HLA	:	Human leucocyte antigen
HPV	:	Human papilloma virüs
Ig	:	İmmunglobulin
IL	:	İnterlokin
ILCs	:	Innate lymphoid cells
INF	:	İnterferon

IRGM	:	Immunity-related GTPase family M protein
İBA	:	İnce bağırsak adenokanseri
İBD	:	Inflammatory bowel disease
İBH	:	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
KRK	:	Kolorektal kanser
LRRK	:	Leucine-rich repeat kinase
MDDK	:	Melanom dışı deri kanserleri
MR	:	Manyetik rezonans
MRE	:	Manyetik rezonans enterografi
NK	:	Natural killers
NOD2	:	Nucleotide binding oligomerization domain 2
OİH	:	Otoimmün hepatit
OR	:	Odds ratio
OTOP2	:	Otopetrin 2
PCR	:	Polimeraz zincir reaksiyonu
PSK	:	Primer sklerozan kolanjit
RA	:	Romatoid artrit
RORγt	:	Retineicacid receptor related orphan nuclear receptor γ
SCFA	:	Short-chain fatty acid
SHK	:	Skuamoz hücreli kanser
SIR	:	Standardized incidence ratio
TGF	:	Transforming growth factor
Th	:	T helper
TNF-α	:	Tümör nekroz faktörü α
Treg	:	T regülatör
UVA	:	Ultraviyole A
ÜK	:	Ülseratif Kolit
WFDC-2	:	WAP four-disulfide core domain-2

ÖZET

Çukurova Bölgesi Üniversite Hastanesinde İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı ile Takipli Hastalarda Malignite Sıklığı ve İlişkili Faktörlerin Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: İnflamatuvar bağırsak hastalıkları sadece bağırsağa sınırlı olmayan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İBH’da bağırsakla ilişkili ve bağırsak dışı malignite riskinde artış görülmektedir. Malignite riskinde bu artış kronik inflamasyon sonucu olabileceği gibi, inflamasyonu baskılamak amacıyla kullanılan immunsupresan tedavilerle ilişkilidir. Biz bu çalışmada bölgemizde inflamatuvar bağırsak hastalıklı bireylerde hangi malignitelerin sık görüldüğünü ve bu malignitelerin hangi faktörlerle ilişkili olduğunu bulmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2011-2021 yılları arası Çukurova Üniversitesi Dahiliye Gastroenteroloji Bilim Dalı’na başvuran klinik, endoskopik ve histopatolojik olarak İBH tanısı doğrulanmış 376 hastanın verileri retrospektif olarak çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), ek hastalıkları, İBH hastalık karakterleri (tutulum bölgeleri, endoskopik ve rektal tutulum varlığı, fistülizan, stenoizan hastalık varlığı, tanı zamanları), alınan biyopsi materyallerinin sonuçları, geçirdiği operasyonlar, kullandıkları ilaçların geçmişi, klinik ve endoskopik aktivasyon sıklıkları, steroid tedavisi gereksinimleri, aktif olarak kullandıkları tedaviler ve bunların kanserlerle ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 212’si erkek 164’ü kadın, çalışmanın gerçekleştirildiği tarihte medyan yaş 38,5’tu (17-80 yaş arası). Yedisi ülseratif kolit, 8’i Crohn hastası ve 1’i indetermine kolit tanılı 16 hastada toplam 18 malignite vakası gözlemlendi. Malignite rastlanan hastaların 13’ü erkek, 3’ü kadındı. En sık görülen maligniteler kolorektal kanser ve cilt kanserleriydi. Bu ikisi dışında Kaposi sarkomu, papiller ürotelyal karsinom, mide adenokanseri, primeri belirsiz adenokanser, Hodgkin lenfoma, tiroid papiller kanser, hepatoselüler kanser, multipl miyelom, prostat kanseri vakası görüldü. Malignite hastalarında tanı anından kanser oluşumuna kadar geçen medyan süre 8 yıldır. Kolorektal kanser gelişimine kadar geçen medyan süre ülseratif kolit hastalarında 13,5 yıl, yaygın koliti olan hastalarda 8 yıldır. Daha önceki çalışmalarda tiyopurinle malignite riskinde artış gösterilen papiller ürotelyal kanser, melanom dışı cilt kanseri, Kaposi sarkomu 4 olgumuzda rastlandı. TNF- α inhibitörü kullanım öyküsü olan (medyan 3 yıl süreyle) hastalarda hiç TNF- α inhibitörü kullanmayanlara göre malignite riski daha az bulundu. Yılda bir defa veya daha fazla klinik/endoskopik aktivasyon görülen hastalarda remisyonadaki ya da nadir aktivasyon izlenen hastalara göre kanser riski 5,8 kat fazla bulundu.

Sonuç: Verilerimiz İBH’da tiyopurin kullanımının malignite riskini artırabileceğini desteklemektedir, TNF- α inhibitörü kullanımı olan hastalarda malignite riski azalmaktadır. Yılda bir defa veya daha fazla hastalık aktivasyonu yaşayan İBH’lı bireylerde malignite riski daha fazladır. Sonuçlarımızı doğrulamak için bu konuda büyük hasta gruplarıyla popülasyon temelli prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, immunsupresan ilaçlar, malignite

ABSTRACT

The Frequency of Malignancy and Risk Factors Associated With Malignancies in Inflammatory Bowel Disease Patients at Çukurova University

Background and Aims: Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic inflammatory disorder that is not limited to gut. IBD patients have increased risk of development of gastrointestinal and extraintestinal malignancies. This risk may be the result of chronic inflammation, or associated with immunosuppressive drugs that used to control inflammation. In this study, our aim was to find out which malignancies are common and possible risk factors associated with malignancies in patients with inflammatory bowel disease in our region

Methods: The medical records were collected retrospectively from 376 patients whose diagnosis of IBD was confirmed clinically, endoscopically and histopathologically between 2011 and 2021 in the department of gastroenterology at Çukurova University. Demographic characteristics (age, gender), comorbidities, clinical characteristics of IBD (extent of colonic involvement, rectal disease, presence of fistulas or strictures, diagnosis time), results of biopsy materials taken, history of surgery, history of drugs and corticosteroid therapy of patients was assessed. The association between malignancy and these factors was analyzed.

Results: Two hundred and twelve of patients were male and 164 patients female, the median age was 38,5 (range 17-80 years) at the time the study was performed. Sixteen patients (7 ulcerative colitis, 8 Crohn's disease, 1 indeterminate colitis) developed eighteen cases of malignancies. 13 of the patients with malignancy were male and 3 were female. The most common malignancies were colorectal cancer and skin cancers. Apart from these two, there have been cases of Kaposi's sarcoma, papillary urothelial carcinoma, gastric adenocarcinoma, adenocarcinoma of unknown primary, Hodgkin's lymphoma, thyroid papillary cancer, hepatocellular cancer, multiple myeloma and prostate cancer. The median elapsed time between diagnosis of disease and malignancies was 8 years. The median elapsed time until development of colorectal cancer was 13,5 years in ulcerative colitis and 8 years in patients with extensive colitis. There were 4 cases of malignancy whose thiopurine have been shown to increase the risk. In patients with TNF- α inhibitors use (median 3 years), the risk of malignancy was found to be less compared to those who had never used TNF- α inhibitors. In patients who have clinical/endoscopic active disease once a year or more the risk of cancer was found to be 5,8 times higher.

Conclusions: In patients with IBD, the use of thiopurine may increase the risk of malignancy development and the use of TNF- α inhibitors is associated with a lower cancer risk. The risk of malignancy is greater in patients who have clinical/endoscopic active disease once a year or more. In order to confirm our results, prospective population-based studies with large patient groups must be designed.

Key words: Inflammatory bowel disease, immunosuppressant drugs, malignancy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları; kronik, bağırsakta inflamasyonla giden, alevlenme ve remisyon dönemleri olan, bağırsak dışında birçok doku ve organı da tutabilen hastalıklardır^{1,2}. Ülseratif kolit ve Crohn olarak sınıflandırılır. Ülseratif kolit kolona sınırlı, mukozayı tutan, sürekli tarzda tutulum yapan bir grup hastalıkken, Crohn ağızdan anüse kadar tüm sindirim yolunu transmural tutan, genellikle atlamalı tarzda tutulum yapan diğer grubu oluşturur. Hastalığın bağırsak dışı tutulumu eklemler, cilt, safra yolları, göz gibi çeşitli doku ve organlarda görülmektedir^{3,4}.

İnflamatuvar bağırsak hastalığının sıklığı bölgeden bölgeye değişmekle birlikte, 2017 yılında yapılan GBD (global burden of disease) verilerine göre, yaklaşık 6,8 milyon bireyin bu hastalıktan etkilendiği tahmin edilmektedir. En yüksek prevalans Kuzey Amerika'da 422.0/100.000 iken, Karayipler'de prevalansı 6,7/100.00'e kadar düşmektedir. Ülkemizde ise yapılmış bir çalışma bulunmazken, GBD çalışmasında geçtiği üzere 40-60/100.000 olduğu düşünülmektedir^{5,6}.

Son dönemde yapılan meta-analiz çalışmaları inflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerin genel popülasyon ile karşılaştırıldığında, sadece bağırsakla ilişkili değil bağırsak dışı kanserler açısından artmış riski olduğunu göstermektedir. Bunun en önemli sebebinin kronik devam eden inflamasyonun doku harabiyetine ve yeniden şekillenmeye sebep olmasıdır. Aynı zamanda inflamasyonun baskılanması amacıyla tedavide kullanılan azatioprin (AZA), 6-merkaptopürin (6-MP), biyolojik vb. ilaçların kendisinin belirli kanser türlerine sebebiyet vermesidir⁷.

Bu çalışmada amaç inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı ile takipli olgularda gerek kronik inflamasyonun sebep olduğu, gerekse immunsupresan ajanların neden olabileceği kanserleri ortaya koymak, hangi faktörlerin kanser gelişimi ile ilişkili olabileceğini tespit etmek ve yakın takip edilmesi gereken hasta popülasyonunu belirlemektir. Bu amaca yönelik Ocak 2011 ve Aralık 2021 tarihleri arasındaki Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takip edilmiş ve tedavi görmüş inflamatuvar bağırsak hastalığı tanılı bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaşları, tanı konulduğu yıl, geçirdiği operasyonlar, kullandığı ilaçlar, eşlik eden hastalıkları, hastalığın tutulum şekli, aktivasyon sıklığı, aktif kullandıkları tedavi verileri olgu rapor formları aracılığı ile değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Günümüzdeki genetik, mikrobiyaya ve immünoloji alanındaki araştırmalar İnflamatuvar bağırsak hastalığına (İBH) bakışımızı değiştirmiştir. Son gelişmelerin ışığında; İnflamatuvar bağırsak hastalıkları çevresel etkenler, immun sistem ve genetiğin iç içe olduğu kronik inflamasyon ile giden, remisyon ve atak dönemleri olan hastalıklardır. Burada hastalığın oluşumundaki en önemli neden immun mukozal hücreler ve bağırsak florasının arasındaki ilişkidir. Konak ve mikrobiyaya arasındaki bu ilişkiyi basit bir neden sonuç ilişkisi yerine farklı birikimlerle giden çevresel etkenlerin belirli genetik varyantlarla olan patolojik ilişkisi olarak değerlendirmek daha doğru olacaktır^{1,8}.

İBH fenotipik olarak ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere 2'ye ayrılır. Ülseratif kolit (ÜK) bağırsağın mukozal tabakası ile sınırlı hemen hemen her zaman rektum tutulumunun görüldüğü, atlamasız tutulum yapan kolona sınırlı hastalıktır. Crohn hastalığı ise, ülseratif kolitten farklı olarak gastrointestinal traktın herhangi bir yerini atlamalı şekilde transmural olarak tutan fibrotik değişiklikler, fistül ve apseye sebep olabilen bir hastalıktır^{1,3,4}.

İBH'nın insidans oranı ve prevelansı dünya genelinde artmaktadır. Hastalığın hayat boyu devam eden, yaşam kalitesini etkileyen, hasta bireylerde anksiyete ve depresyon sıklığını arttıran bir durum olduğu unutulmamalıdır⁹. Bölgeler arası değişiklik göstermekle birlikte Asya, Afrika ve Doğu Avrupa gibi yeni yeni endüstrileşen toplumlarda hastalığın sıklığı artmakta, sadece yüksek gelirli ülkelerde sıklığının daha fazla olduğu bilgisi günümüzde değişmektedir⁵. Ülkeler arası farklılık göstermekle birlikte Avrupa'da yapılan çalışmalarda CH insidans oranı her 100,000 kişide 0,4 ile 22,8 arası değişmekteyken, ÜK için her 100,000 kişide 2,4 ile 44,0 arası değişmektedir. Her iki hastalıkta en sık görülme yaşı 20-40 yaş arası ve daha az sıklıkla 60-80 yaş arasıdır. Erkeklerde ÜK insidansı kadınlara göre fazla iken, CH insidansı genç yetişkinlerde (20-29 yaş arası) daha fazla bulunmuştur^{5,10,11}.

2.2. Etyopatogenez

Hastalığın oluşumu tamamen aydınlatılmamıştır. Her iki hastalığın oluşumundaki etkenler farklılık gösterse de İBH'nın oluşumunda bağışıklık sistemi, genetik, çevresel etkenler, enterik flora/patojenler arasındaki karmaşık ilişkinin hastalığın oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir¹.

2.2.1. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Ve Çevresel Etkenler

Son dönemde yapılan çalışmalar çevresel faktörlerin hangi yollar aracılığıyla hastalık oluşumuna katkı sağladığı gösterilemese de, hastalığın oluşumunda olası etkilerini destekler niteliktedir¹². Epidemiyoloji çalışmalarında sanayileşen bölgelerde hastalık sıklığındaki artışın gösterilmesi bunun bir kanıtıdır⁹. Beslenme ile hastalık arasındaki ilişkiye dair çelişkili veriler olsa da düşük lifli, şekerden zengin, hayvansal gıda içeren batı tipi beslenme İBH açısından risk faktörü olarak görülmektedir^{13,14}. Yine D vitamini eksikliği, İBH'li bireylerde sık görülmektedir¹⁵. Yapılan çalışmalarda sebze ve meyve içeren diyetlerin tüketilmesinin CH oluşma riskini azalttığı gösterilmiştir¹⁴. Buna karşılık yapay gıda katkı maddelerinin epitel hücrelerin bariyer fonksiyonunu bozup bağırsak inflamasyonunu artırarak kolit tablosuna yol açtığı düşünülmektedir¹⁴.

Çevresel etkenlere bir diğer örnek sigara kullanımı, ÜK için koruyucuymken CH oluşumunda risk faktörüdür^{12,16}. Yapılan geniş ölçekli kohort çalışmalarda sigara içen kadınlarda, hiç sigara içmemiş kadınlara göre CH riskinde artış, ÜK riskinde azalma gösterilmiştir. Bu risk sigara bıraktıktan sonra yıllarca devam etmektedir¹⁶. Sigara kullanımı CH'da darlıklar, fistül gibi komplikasyonların gelişim sıklığını ve ameliyat ihtiyacı arttırmaktadır^{13,17}. Bunlar dışında tanımlanmış stres, ilaçlar, uyku düzeni, apendektomi, enfeksiyonlar, hijyen ve toksinler gibi birçok faktörle İBH ilişkilendirilmiştir^{13,14}.

2.2.2. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Ve Mikrobiyota

Bedenimizdeki bütün bariyerler mikrobiyota adı verilen viral, bakteriyel, fungal, ökaryotik mikroorganizmalarla kolonize edilmiştir. Bu mikrobiyomun sağlıklı veya hastalıklı bireylerin immun sistemi üzerinde belirgin etkileri mevcuttur¹⁸. İBH'nın

oluşumunda bu etki ve etkileşimlerin, mikrobiyata çeşitliliğinin bozulduğu gösterilmiştir¹⁹. Bağırsak mikrobiyatasının %99'nu Firmicutes, Bakteriodes, Proteobakteriler ve Acinetobakter filumları oluşturmaktadır. Bunlardan özellikle Bakteriodes ve Firmicutes'ler sağlıklı insanların bağırsak mikrobiyatasını oluşturmaktadır^{20,21}. Bu bakterilerin büyük miktarı ve çeşitliliği distal ileum ve kolonda bulunur¹⁹.

Sağlıklı bireylerde bağırsak mikrobiyatası patojenlerden korunma, besinlerin sindirilmesine katkı, metabolizma ve immun sistem açısından birçok yarara sahiptir. Konakla mikrobiyata arasında simbiyotik etkileşim bulunmaktadır. Bu mikrobiyomun Vitamin K sentezi, kısa zincirli yağ asidi (SCFA) üretiminden, T hücreleri düzenlenmesi, kolonizasyon direnci, anti-mikrobiyal faktörlerin üretimine kadar çok sayıda faydası olduğu bilinmektedir^{1,19}. Bağırsak mikrobiyatasının fonksiyon, çeşitlilik ve içeriğindeki negatif değişiklikler disbiyozis olarak tanımlanır, bu durum konakla mikrobiyata arasındaki ilişkinin ve konak immun yanıtının değişmesine neden olur. Disbiyozisin İBH'ı da dahil olmak üzere birçok hastalığın oluşumunda etkili olduğuna dair kanıtlar artmaktadır^{22,23}.

Mikropsuz farelerde yapılan bir çalışmada, İBH'lı bireylerin gaita içerikleri ve sağlıklı bireylerin gaita içerikleri farelere nakledilmiştir. Çalışmada kolit sıklığının hastalardan alınan gaitanın nakledildiği farelerde, sağlıklı bireylerin gaitalarının nakledildiği farelere göre arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada İBH'lı bireylerin gaita nakli yapılan farelerde İnflamatuvar T yardımcı Tip 17 (Th 17) hücreleri artmış, anti-inflamatuvar etkinliği olan T Regülatör (Treg) hücrelerinin azaldığı görülmüştür²⁴. Başka bir çalışmada SCFA üreten 17 bakteriden oluşan bir Clostridium şusunun bütirat üretimini arttırarak Treg Hücre farklılaşmasını uyardığı ve anti-inflamatuvar bir sitokin olan interleukin-10 üretimini arttırdığı gösterilmiştir^{19,25}.

2.2.3. İntersitisyel Epitel

Bağırsak epiteli, komşu mikroflorayla simbiyotik ilişkiler içinde, farklı görevleri olan hücrelerden oluşan dinamik organize bir dokudur. Luminal içeriğe fiziksel bir bariyer olmasının yanı sıra mukus sekresyonu, gıdaların emilimi, doğal ve adaptif

bağışıklıkta fonksiyonu vardır. Yapılan fare deneylerinde intestinal epitel hücrelerindeki bozuklukların, İBH benzeri kolit tablosuna sebep olduğu gösterilmiştir^{1,26}.

Epitel hücreleri, oluşturduğu mukozal yüzeyler aracılığı ile komşu flora ve immun sistem hücrelerinden sinyal alıp, her iki popülasyon arasında dengeyi sağlamak amacıyla humoral faktörler üreterek bağırsak homeostazına katkı sağlar. Mukozal yüzey, fiziksel ve kimyasal bariyerler oluşturarak bağırsak mikrobiyotasi ve konak immun sistemi arasında mekanik engel yaratır. Böylece konağın mikrobiyotayla karşılaşarak bağırsakta inflamasyona neden olabilecek gereksiz immun yanıtların önüne geçilir²⁷.

İBH'li hastalarda goblet hücrelerindeki azalmaya bağlı mukus tabakası erozyona uğrar²⁸. Yapılan bir çalışmada aktif ülseratif kolitte, sıkı bağlantıların bütünlüğünü koruyan ve bakteriyel çoğalmayı engelleyen bir anti-proteaz olan whey acidic protein four-disulfide core domain-2 (WFDC 2) ve kolonik goblet hücreleri tarafından sentezlenen proteinlerde azalma görülmüştür. Bu azalmanın mukus tabakasındaki anormallikler, epitelyal bariyerin bozulması, bakteri kolonizasyonu ve invazyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür^{1,26}. Aynı çalışmada, İBH'ta kolonik kriptlerde absortif tip hücrelerde bulunan proton kanalı olan OTOP2 ve pH'a duyarlı tokluk peptidi uroguanilin regülasyonunun bozulduğu görülmüş ve İBH'la ilişkilendirilmiştir^{26,29}.

2.2.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Ve Genetik

Günümüzde İBH non-mendeliyan kalıtım gösterdiği düşünülmektedir. Yapılan ikiz çalışmalarında genetik faktörlerin CH'da ÜK'e göre daha etkili olduğu görülmüştür^{30,31}. İBH'li bireylerin birinci derece yakınlarında, yakını olmayanlara göre 3 ile 15 kat arası risk artışı mevcuttur³².

GWAS (Genome wide association studies, genom çapında ilişkilendirme çalışmaları) çalışmasında İBH'la ilişkili, 30'u her iki hastalıkta da görülen 240'tan fazla gen lokusu bulunmuştur²⁹. Bu genlerden bazılarının intestinal homeostazda önemli roller oynadığı, hücre içi mikrobiyal ürünleri tanınmasında (ör. NOD2), hücre otofaji yollarında (ATG16L1, IRGM, LRRK), epitel bariyer fonksiyonun düzenlenmesinde (ör. ECM1), doğal ve adaptif bağışıklık yollarında (ör. IL-10, IL-23R) görevli olduğu tanımlanmıştır^{8,29,33}. Hastalık riski ilişkili bu gen lokusları farklı popülasyonlarda görülebildiği gibi, bazı lokusların belirli popülasyonlarda görüldüğü bilinmektedir.

Örneğin NOD2 ve IL-23R varyantları Avrupa kökenli hastalarda sık rastlanırken, doğu Asyalı hastalarda görülmemektedir³⁴. Ek olarak birçok bireyde bu gen lokusları tanımlansa da düşük bir popülasyonda hastalık oluşturmaktadır, bu nedenle çevresel ve immünolojik ek faktörlerin gerekliliği akılda tutulmalıdır²⁹.

Bazı çalışmalarda HLA-DR2 ÜK'li hastalarla, HLA-A2, HLA-DR1 ve DQw5 CH'nin bağırsak dışı bulgularıyla ilişkilendirilmiştir. Yine Japon bireylerde yapılan GWAS'ta bazı HLA haplotipleri ÜK riskinde artış, CH riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir ve hastalık oluşumunda etkileri olabileceği düşünülmüştür³⁵.

2.2.5. Mukozal İmmunité

Sağlıklı bireylerde mukozal immün sistem, vücudun bağışıklık sisteminde bulunan lenfositlerin yaklaşık % 75'ni içerir ve immunglobinerin (Ig) çoğunun üretimi bu alanda oluşur. Sistemik bağışıklıktan farklı olarak, mukozal bağışıklık sisteminin patojenlere karşı koruyucu etki ile zararsız gıda antijenleri ve kommensal mikrobiyotaya karşı aşırı yanıt arasındaki dengeyi sağlaması gerekmektedir^{1,36}. İBH'lı bireylerde immün disregülasyon epitel fonksiyonlarında bozulma; bağırsak florasının tetiklediği inflamasyonun yaygınlaşması ve bağışıklıkta görevli T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar, dentritik hücreler, lökositler gibi birçok hücrenin katıldığı inflamatuvar yanıtın düzenlenmesindeki ve kontrolündeki bozukluklarla karakterizedir. Lamina propria tabakasında bulunan aktive olmuş bu doğal ve kazanılmış bağışıklık hücreleri yerel dokuda yüksek miktarda TNF, IL-1 β , INF- γ ve IL-23/Th 17 yolağı sitokinleri gibi pro-İnflamatuvar özellikte sitokinleri üretir ve doku harabiyeti oluşturur^{29,37,38}.

İBH'ta doğal ve kazanılmış bağışıklıkta görevli birçok immün hücre alt gruplarında aşırı görevlenme ve aktivasyon fark edilmiştir. Hastalarda artmış sitokin üretimi gösteren inflamatuvar özellikte myeloid hücrelerde artış gözlenir^{39,40}. Mikroorganizmaları hedef alan antikor varlığı B hücrelerinin İBH patogeneğinde etkili olduğunu düşündürmektedir^{1,41}. İnflamasyon olan bağırsak anslarında Ig G baskınlığı söz konusu iken, sağlıklı bireyde nötralizan özellikte Ig A baskınlığı olmaktadır^{42,43}. Fakat yapılan bazı çalışmalarda rituksimab'ın etkinliği İBH'lı bireylerde gösterilememiştir⁴¹.

İBH mukozalarından in vitro olarak izole edilen T hücrelerinin, yerleşik antijenlere karşı aşırı yanıt verdiği, aşırı çoğaldığı ve sitokin üretiminde artış olduğu

görülmüştür⁴⁴. Aktive olmuş T hücreleri efektör, regülatör, bellek alt gruplarına farklılaşabilmektedir. Efektör hücreler hızlı inflamatuvar sitokinler üreterek enfeksiyonlara hızlı yanıtta yer alırken, regülatör hücreler inflamasyonu baskılamakta, hafıza hücreleri uzun süre dokularda kalmakta ve kalıcı bağışıklık sağlamaktadır⁴⁵. Efektör Tip 1 immunité (örn. Th1 ve grup 1 ILCs) ve Tip 17 immunité (örn. Th17 ve grup 3 ILCs) İBH'li hastalarda ve sıçan modellerinde hastalıkla ilişkilendirilmiştir⁴⁶.

Yapılan çalışmalar CD4+ CD25+ Treg (FOXP3 exprese eden) de dahil, IL-10 ve TGF- β gibi sitokinler aracılığıyla inflamasyonu baskılayan, CD4+ T regülatör hücrelerin sayılarının hastaların inflame dokularında arttığı gösterilmiştir. Bozulmuş Treg yanıtın hastalıkla ilişkili olabileceği düşünülmüştür^{47,48}. Bir çalışmada hem inflamasyonu baskılama becerisi hem de İL-17A ve interferon- γ üretebilen ROR γ t+FOXP3+ Treg hücre miktarının CH'li bireylerin inflame dokularında arttığı gösterilmiştir. Fakat bu hücrelerin inflamatuvar tip 17 immunitéyi baskıladığı mı yoksa FOXP3 ekspresyonunda kayıpla patolojik sonuçlar mı doğurduğu net anlaşılamamıştır^{1,49}. Yine yapılan son çalışmalarda İBH'li bireylerde doğal bağışıklık hücrelerinin de regülasyonunun bozulduğu görülmüştür⁵⁰.

2.3. Klinik Özellikler

2.3.1. Bağırsakla İlgili Semptom Ve Bulgular

2.3.1.1. Ülseratif Kolit

ÜK kolonun mukozal tabakasına sınırlı kolon boyunca ülser, ödem hemorajiyle giden, tekrarlayan ataklarla karakterize bir hastalıktır. Sıklıkla rektumu tutar, atlamasız tutulumla seyrederek kolonun proksimal kesimlerine ilerleyebilir⁵¹. Sadece rektum tutulumuna proktit, sigmoid kolona uzanımına proktosigmoidit, sigmoid kolonun proksimaline uzanmasına sol tip kolit, çekuma kadar bütün kolonu tutmasına pankolit denir⁵².

Hastalığın intestinal ve ekstra-intestinal tutulum bulguları mevcuttur. Semptom ve bulgu olarak özellikle bağırsak hareketleri ile olan karın ağrısı, kan ve mukusun eşlik ettiği ishal, tenesmus ve inkontinans görülür. Klinik bulgular kansız günde 4 veya daha

az defekasyonun görüldüğü ılımlı hastalıktan, şiddetli karın ağrılarının olduğu sürekli kanamanın eşlik ettiği günde 10'dan fazla defekasyonun olduğu şiddetli hastalık, fulminan kolit, toksik megakolona kadar geniş bir spektrum gösterebilir⁴.

Şikâyetler genellikle haftalar içinde artış gösterir. Hastalar CH göre, gaitada kan görülmesi uyarıcı olduğundan daha erken tanı alır. Karın ağrısı hastalık tutulumuna göre sol kadrandan yaygın karın ağrısına kadar değişiklik gösterir. Şiddetli hastalıkta ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi sistemik bulgular görülebilir. Şişkinlik, defans ve rebound gibi bulguların eşlik etmesi, bağırsak seslerinde azalma toksik megakolonu akla getirmelidir^{4,51}.

2.3.1.2. Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı ağızdan perianal bölgeye kadar gastrointestinal sistemin her yerini tutabilir. Bağırsağın transmural inflamasyonu ile karakterizedir sıklıkla seroza tabakasına kadar ulaşır, fistül formasyonu, apseler veya sinüs traktına neden olabilir^{51,53}. İnflame bölgeleri birbirinden ayıran normal mukozal alanlar mevcuttur, tutulum atlamalıdır. Hastalığa sahip bireyler % 25' i sadece kolit, % 25'i sadece ileit ve kalan % 50'si ileokolit şeklinde dağılım gösterir. Hastaların yaklaşık üçte birinde perianal, % 5-15'inde oral veya gastroduodenal hastalık görülür⁵³.

ÜK'in aksine CH daha sessiz seyreder ve tanının gecikmesine sebep olur. Şikâyetler tutulum yeri, şiddeti, yaygınlığına göre değişir. İliokolik tutulumda karın ağrısı genellikle sağ alt kadranda ve yemeklerden sonra görülür, ağrı umbilicusa yansıyabilir. Fizik muayenede ele gelen kitle palpe edilebilir. Gastroduodenal CH erken doyumluk, bulantı, kusma, epigastrik ağrı veya disfaji olarak kendini gösterir. Yaygın ince bağırsak tutulumunda karın ağrısı, anoreksiya ve diare görülür. Karın ağrısı nedeniyle hastalarda oral alımda azalma ve malabsorpsiyon sonucu kilo kaybı hastaların % 10-20'sinde mevcuttur. Kolonik tutulumla giden CH karın ağrısı, kan ve mukusun eşlik ettiği ishal kramp şeklinde karın ağrısı gibi şikâyetlerle gelir ve ÜK kliniğini taklit eder. Perianal hastalık ise kendisini anal fistüller, fissürler, anal tagler ile gösterir. Karın ağrısının arttığı hastalarda, şişkinlik, kusma, guruldama şikâyetleri hastalığın stenoza ikincil ileus tablosunu akla getirilmelidir^{51,52}.

2.3.2. Bağırsak Dışı Semptom Ve Bulgular

ÜK ve CH'da bağırsak dışı bulgular gelişebilir. Tanı anında ÜK'li bireylerin % 10'ndan azında bağırsak dışı bulgular (BDB) görülse de, hastaların ömür boyu BDB sıklığı % 25'e ulaşabilmektedir⁵⁴. İBH sıklıkla göz ve cildi etkilese de kas-iskelet sistem, hepatobiliyer sistem, akciğeri veya pankreas gibi başka organları da tutabilir. Bazı tutulumlar hastalık aktivitesiyle ilişkili korelasyon gösterirken bazılarının ilişkisi net değildir⁵⁵. Patogenezinde kesin olmamakla birlikte CD 8 + Bellek-T hücrelerinin dokulardan periferik kana çıkabilmesi ve bağırsak dışı organlarda inflamasyon oluşturmalarının etkili olduğu düşünülmektedir^{1,56}.

Hastaların % 40'nda tanı anında ateş görülür. Kilo kaybı özellikle CH'da görülmekle birlikte her iki hastalıkta da görülür. Eklem şikâyetleri genellikle, destrüktif olmayan büyük eklemleri asimetrik tutan periferik artrit veya ankilozan spondilit şeklindedir⁵¹. Gözlerde üveit, sklerit, episklerit en sık görülen tutulumlardır. Tedavi ilişkili veya hastalık kaynaklı osteopeni, osteoporoz ve osteonekroz görülebilir. Cilt tutulumu en sık eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum şeklindedir, hastaların % 10'na kadar görülmektedir. Yine İBH Primer sklerozan kolanjit (PSK), yağlı karaciğer ve otoimmün hepatit (OIH) ile ilişkilidir. Bunlar dışında hastalığın farklı sistemleri tutan BDB mevcuttur^{55,57}.

2.4. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Tanı Ve Sınıflama

İBH tanısı için altın standart tek bir yöntem bulunmamaktadır. Klinik şüphe sonrası ayrıntılı öykü ve muayene yönlendiricidir. Radyolojik bulgular, hastalığa özgü tipik endoskopik görünüm, alınan biyopsi histopatolojisi ile tanıya gidilir. Hastalığın tanısı konulurken diğer olası tanıların dışlanması gerekmektedir⁵⁸.

2.4.1. Laboratuvar Testleri

Laboratuvar testleri tanıyı tamamlayıcı ve komplikasyonları değerlendirme açısından yararlıdır, tanıyı koyan tek bir laboratuvar parametresi yoktur. Başlangıç laboratuvar testleri anemiyi, inflamasyonu ve malnütrisyonu göstermelidir⁵⁹. İBH'da tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolitleri,

serum ferritin düzeyi, D vitamini, B12 vitamini, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) yapılması gereken başlangıç testleridir. Anemi ve trombosit yüksekliği en fazla görülen kan sayımı değişikliğidir^{15,60}. CRP karaciğerde sentezlenen akut inflamasyonu gösteren bir belirteçtir, İBH'li hastalarda tarama ve takipte değerlidir⁶¹. Benzer olarak ESR, İBH'i irritable bağırsak sendromlu hastalardan ayırmada kullanılabilir⁶². İBH'li bireylerde yapılan çalışmada CRP düzeylerinin CH'da hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterdiği görülmüştür⁶³. Hafif inflamasyonu olan CH'da %40'nda fazlasında sedim ve CRP'nin normal bulunması kullanımını kısıtlamaktadır⁶⁴.

Tanı anında enfeksiyon etkenler dışlanmalıdır. Gaita incelemesi *C.difficile* toksini için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi, rutin gaita kültürleri (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobakter*, *Yersinya*) , ova ve parazit aranması, *E.coli* 0157:H7 açısından testleri içermelidir^{59,65}. Fekal kalprotektin, laktoferrin gibi intestinal inflamasyonun göstergesi olan belirteçler İBH ile irritabl bağırsak sendromunun ayırımında faydalıdır^{59,62}. Fekal kalprotektin düzeyi hastalığın endoskopik ve histolojik aktivasyonu ile korelasyon gösterir⁶⁶. Yapılan metaanalizlerde İBH için fekal kalprotektin % 90 üzerinde sensitivite ve spesifitesi göstermiş, endoskopi yapılacak hastaların seçiminde faydalı olabileceği değerlendirilmiştir^{62,67}.

Daha önceleri yapılan serolojik araştırmalarda anti notrofilik stoplazmik antikorlar (pANCA) ve Anti-Saccharomyces cerevisiae antikor (ASCA) gibi antikorlar, sırasıyla ÜK ve CH'da pozitif bulunmuş olsa da tanı koymada rutin görülmeleri önerilmemektedir.^{59,68}

2.4.2. Endoskopik Yöntemler Ve Biyopsi

İBH'tan şüphelenilen tüm bireylerde terminal ileumu da içeren kolonoskopik inceleme ve biyopsi ilk değerlendirmede önerilmektedir ve tanı için gereklidir. Kolonoskopinin terminal ileumu içermesi tanı anında hastalığın yaygınlığını ve şiddetini anlamamız, aynı zamanda tutulumu CH'ni telkin eden terminal ileumu görerek ÜK ve CH arasında ayırım yapmamız açısından değerlidir. Biyopsi kronik inflamasyonu görmek, diğer tanıları dışlamak için alınmalıdır. Şiddetli koliti olan hastalarda perforasyon riski sebebiyle rektosigmoidoskopi ve biyopsi yeterlidir^{59,65}.

Endoskopik olarak, ÜK hastalarında inflamasyon sıklıkla distal rektumdan başlayarak sürekli şekilde çepeçevre proksimale yayılım gösterir. ÜK'in endoskopik bulguları vaskülaritede azalma, mukozada kırılabilirlik ve kabalaşma, eksuda, ödem, erozyonlar, peteşiye ile şiddetli hastalıkta derin ülserler, spontan kanama alanlarının görülmesidir. Önceki inflamasyona bağlı kanser öncüsü olmayan psödopolipler de görülebilir. Tutulan alan ile tutulmayan alan arası keskin sınırlarla ayrılır. İnflamasyon distalde olsa bile normal alanlardan biyopsi alınması histolojik tutulumu değerlendirmek açısından yararlıdır. İBH hastalarında üst gastrointestinal (GİS) sisteme ait semptomu yok ise rutin üst GİS endoskopik inceleme önerilmemektedir⁶⁵.

ÜK düşündürülecek biyopsi bulguları kript apsisi, kriptte şekil bozukluğu, dallanma, düzensizlik ve kript atrofisidir. Epitelyal hücre bozuklukları, musin azalması, Paneth hücre metaplazisi görülebilir. Ülseratif kolitte inflamasyon lamina propria hücresel artışı ve eozinofiliyi, bazal plazmositleri, bazal lenfoid agregatları içerir. Bu bulgular ÜK'e özgü olmasa da 2 veya daha fazla histolojik özellik yüksek olasılıkla ÜK düşündürür^{69,70}.

İliokolonoskopide bütün kolon duvarını kapsayan transmural ülserler, lineer ülserler, ahtapot ülserler, kaldırım taşı görüntüsü, atlamalı lezyonlar, darlıklar CH düşündürür. Vaskularite kaybı ve kırılabilir mukoza ÜK'e özgünken inflame dokuya bitişik normal vasküler alanlar, normal görünümlü rektal mukoza, kolon inflamasyonu olmadan terminal ileum inflamasyonu görülmesi yine CH lehinedir. Biyopside transmural inflamasyon, granülom yapısı, tutulumun atlamalı oluşu CH'nin özelliğidir⁷¹. Klasik granülom yapısı hastaların sadece %30'nda görülür tanıya faydalıdır, fakat gerekli değildir⁵⁹.

2.4.3. Görüntüleme Çalışmaları

CH olan bireylerin bir kısmında inflame bağırsak ansları endoskopi cihazının ulaşabileceği alanın dışındadır. İnce bağırsak tutulumu olan hastaların yarısından fazlasında hastalık terminal ileumu atlamakta veya intramural olarak görülebilmektedir⁷². Aynı zamanda CH'nin stenoizan hastalık veya enterik fistüller gibi komplikasyonları en iyi ince bağırsak görüntüleme yöntemleri ile tanımlanır. Bu nedenle ince bağırsak görüntülemesi CH şüphesi olan hastalarda, önerilen başlangıç tanısal işlemler arasında

önerilmektedir⁵⁹. CH ile ilgili komplikasyonların tanımlanmasında bilgisayarlı tomografi enterografi %90 hassas bulunmuştur⁷³. Yapılan bir çalışmada bilgisayarlı tomografi enterografi (BTE) ve manyetik rezonans enterografinin (MRE) ikisi de hastalık yerini, duvar kalınlığında artışı, büyümüş lenf nodlarını, etraf yağ dokuyu göstermekte benzer doğrulukta bulunmuştur. Radyasyondan kaçınmak amacıyla hastalarda görüntüleme yöntemi olarak BTE yerine ona yakın tanısal doğrulukta olan MRE önerilmektedir^{74,75}.

Perianal ve pelvik bölge hastalıklarının tanımlanmasında endoskopik ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme benzer doğruluğa sahiptir, şüphe olan hastalarda kliniği aydınlatmak için yapılması önerilir⁵⁹.

ÜK'de kolonoskopik işlemde terminal ileumu normal görünen hastalarda rutin olarak bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme önerilmemektedir.⁶⁵

2.4.4. Sınıflama Ve Hastalık Aktivitesi

2.4.4.1. Crohn Hastalığı

IBH'ta sınıflama hastalık fenotipine, hastalık aktivitesine, tedavisine göre yapılabilir. 1998 Viyana'da, daha sonra 2005 Montreal Dünya Gastroenteroloji Kongresinde kabul gören sınıflama halen geçerliliğini korumaktadır (Tablo 1). Sınıflamanın hasta değerlendirilmesinde, prognoz tahininde ve özellikle tutulum tipine göre en uygun tedaviyi seçiminde klinisyene faydası vardır. CH bireyler hastalığın başlangıç yaşı, hastalık lokalizasyonu, davranış biçimine göre, ÜK ise tutulum uzunluğu ve hastalığın şiddetine göre sınıflanmıştır^{3,4}.

Tablo 1. Crohn hastalığı için Vienna ve Montreal sınıflaması

	Vienna Sınıflaması	Montreal Sınıflaması
Tanı yaşı	A1 40 yaş altı A2 40 yaş üstü	A1 16 yaş altı A2 17-40 yaş arası A3 40 yaş üstü
Lokalizasyon	L1 ileal L2 kolonik L3 İliokolonik L4 üst gis hastalığı	L1 ileal L2 kolonik L3 İliokolonik L4 izole üst gis hastalığı*
Davranış	B1 non-stenozan non-fistülizan B2 stenozan B3 fistülizan	B1 non-stenozan non-fistülizan B2 stenozan B3 fistülizan P perianal hastalık**

*L4, L1-3'e eşlik eden üst gastrointestinal hastalık olması halinde eklenen modifiye edicidir.

** Eşlik eden perianal hastalık varsa B1-3'e "p" eklenir.

Klinik çalışmalarda, CH aktivitesini belirlemede Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAİ) ve basitleştirilmiş versiyonu olan Harvey-Bradshaw İndeksi (HBI) kullanır⁷⁶. CDAİ < 150 remisyon, CDAİ>150 aktif hastalığı, tedavi sonrası skorda 70-100 düşme tedaviye yanıt olarak değerlendirilmiştir⁷⁷. CDAİ tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Crohn hastalığı aktivite indeksi

Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi	Ağırlık
Bir hafta içindeki günlük sıvı yumuşak dışkılama sayısı	X 2
Yedi günlük toplam karın ağrısı (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli)	X 5
Yedi günlük genel iyilik durumu (0 ve 4 arası, 0=iyi, 4=berbat)	X 7
Komplikasyon sayısı (artrit, mukokutanöz lezyonlar, anal hastalık vs.)	X 20
Diare için opiyat veya lomotil alımı	X 30
Batında anormal kitle varlığı (0=yok, 2=şüpheli, 5=kesin)	X 10
Hematokrit (erkek-47, kadın-42)	X 6
Vücut ağırlığı(1-vücut ağırlığı/standart ağırlık)x100	X 1
Toplam CDAİ skoru	

Klinik pratik olarak kullanılan sınıflama ise şu şekildedir.^{59,78}

Klinik remisyon (CDAİ<150) : Asemptomatik veya herhangi bir inflamatuvar şekeli olmayan hastalardır. Medikal veya cerrahi tedavilerle remisyon sağlanmış, inflamatuvar aktivitenin görülmediği gruptur.

Hafif hastalık (CDAİ 150-220): Bu hasta grubu ayakta ve ağızdan diyeti dehidratasyon, sistemik toksite bulgusu(yüksek ateş, titreme, halsizlik), karın ağrısı, bağırsak tıkanıklığı olmadan tolere edenlerdir. %10'a kadar kilo kaybı beklenebilir.

Orta-şiddetli hastalık (CDAİ 220-450): Belirgin ateş, %10'dan fazla kilo kaybı, aralıklı bulantı veya kusma, belirgin anemisi, karın ağrısı ve hassasiyeti olan veya bu şikâyetleri olup tedaviye yanıt vermeyen hastalar bu gruptadır.

Şiddetli fulminan hastalık (CDAİ>450): Biyolojik ajanlara ve geleneksel steroid tedavisine rağmen semptomu olan veya ısrarlı yüksek ateş, kalıcı kusma, bağırsak tıkanıklığı bulgusu, belirgin peritoneal inflamasyon (defans, rebound) bulgusu, kaşeksi, apse bulgusu olan hastalar bu gruptadır.

2.4.4.2. Ülseratif Kolit

Klinik çalışmalarda, ÜK aktivitesini tanımlamak için Truelove ve Witts hastalık indeksi, Mayo Klinik skoru, Montreal sınıflaması gibi farklı metotlar kullanılmıştır. Montreal sınıflamasında hastalığın tutulum uzunluğuna göre 3 gruba ayrılmıştır (tablo 3). Yapılan bu sınıflamanın hastalığın biyolojisi, tedaviye yanıtı, hastane yatışı ve kolektomiye gitme ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür^{3,79}.

ÜK sınıflamasında önemli zorluklardan birisi hastalığın yayılımının zamanla ilerleyebileceği gibi gerileyebileceğinin de bilinmesidir. Proktiti olan bir hastanın % 41-54 ihtimalle proksimale uzanım gösterdiği gösterilmiştir. Sol tip kolitte ise bu oranın daha fazla olabileceği bilinmektedir. Yine bunun aksine 10 yıllık takipte hastalığın % 70'e yakınının gerilebileceği de tahmin edilmektedir. Bu nedenle sınıflama en fazla olan tutulumu göre yapılmasının uygun olduğudur^{3,4}.

Tablo 3. Ülseratif kolit yayılımı için Montreal sınıflaması

Yayılım (kapsam)	Anatomi
E1 Ülseratif proktit	Rektumla sınırlı tutulum (inflamasyonun rektosigmoid bileşkenin distalinde sınırlıdır)
E2 Sol tip ÜK (distal ÜK)	Tutulum splenik fleksuranın distalindeki kolon ve rektumda sınırlı
E3 Ekstensif kolit (pankolit)	Tutulum splenik fleksuranın proksimale uzanır

Montreal’de hastalık şiddeti veya relapsları 4’e ayrılmıştır. Endoskopik sınıflamayı da içeren Montreal diğer bir sınıflama olan Truelove ve Witts’e göre daha geniş kapsamlıdır (tablo 4). CH’den farklı olarak ÜK’te yaşın klinik ve prognozla ilişkisi gösterilmediği için Montreal sınıflamasına dahil edilmemiştir³.

Tablo 4. Ülseratif Kolit şiddeti için Montreal sınıflaması

Şiddeti	Tanımı
S0 Klinik remisyon	Aseptomatik
S1 Hafif şiddette ÜK	Günde dört veya daha az dışkılama (kanlı veya kansız), herhangi bir sistemik hastalık belirtisi olmaması ve normal inflamatuvar belirteçler
S2 Orta şiddette ÜK	Minimal sistemik toksisite belirtileriyle birlikte günde dörtten fazla dışkılama
S3 Şiddetli ÜK	Günde en az altı kanlı dışkılama, nabzın 90 üstü ölçülmesi, vücut sıcaklığının 37,5°C üstü olması, hemoglobin 10,5 g/100ml'den az ve ESH en az 30 mm/saat olması

ESH, eritrosit sedimentasyon hızı

Mayo skor sistemi hastalığın şiddetini belirlemede ve hastaların tedavi boyunca takibinde yaygın olarak kullanılan diğer bir sınıflamadır. Skorun belirlenmesinde hastanın klinik özellikleri, hekimin değerlendirmesi ve endoskopik özelliklerden yararlanılır. Skor aralığı 0 ile 12 arasındadır, yüksek skorlar şiddetli hastalığı gösterir^{65,80}.

Tablo 5. Ülseratif kolit hastalarında Mayo Skoru

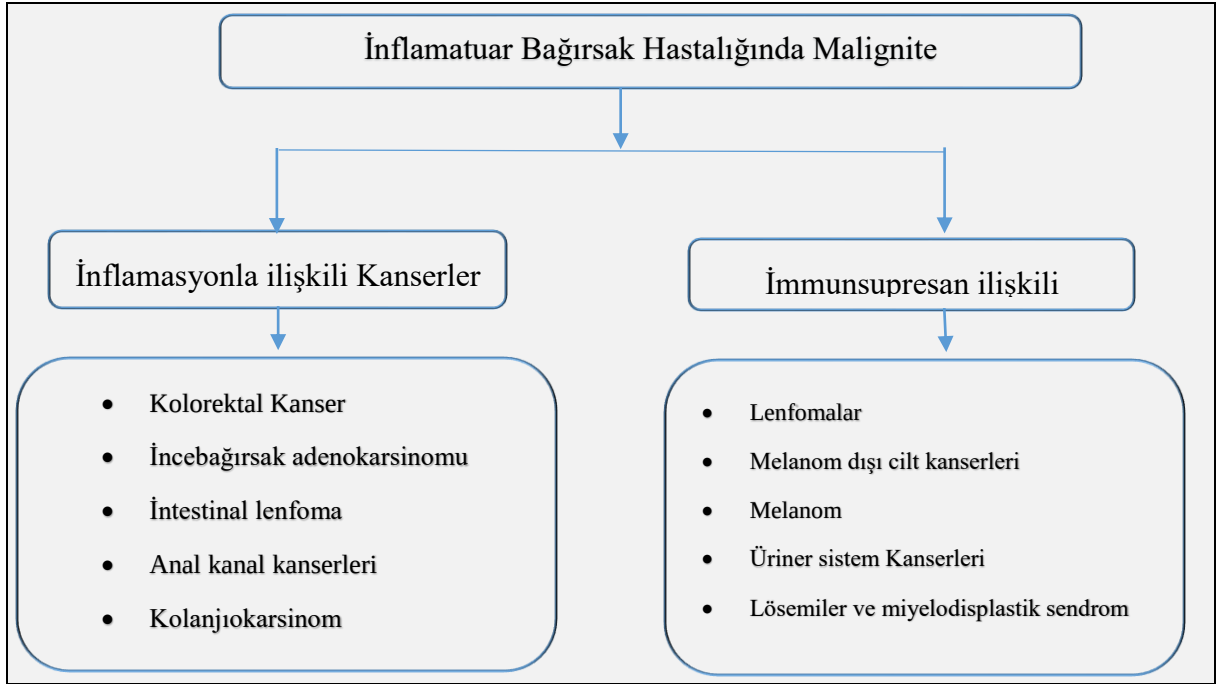
Mayo indeks	0	1	2	3
Dışkı sıklığı	Normal sayıda dışkılama	Normalden fazla dışkılama	1-2 Normalden fazla dışkılama	3-4 Normalden 5 ve daha fazla dışkılama
Rektal kanama	Kanama yok	Dışkıda kanlı çizgilenme olması	Dışkının çoğunda belirgin kan	Dışkı olmadan kanama varlığı
Endoskopi bulguları	Normal veya inaktif hastalık	Hafif bulgular (eritem, vasküler paternde azalma, hafif kırılmalık)	Orta bulgular (kırılmalık, erozyonlar, belirgin eritem)	Şiddetli bulgular (spontan kanama odakları ve ülserler)
Doktorun değerlendirmesi	Normal	Hafif hastalık	Orta şiddette hastalık	Şiddetli hastalık

2.5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı Malignite İlişkisi

İBH'ı olan bireylerde genel popülasyonla karşılaştırıldığında bağırsakla ilişkili veya bağırsak dışı malignitelerin sıklığı artmıştır^{81,82}. İnflamatuvar yanıtın kanser gelişiminin inisiyasyon (başlangıç), promosyon (artma), kanser değişimi, metastaz gibi farklı evrelerinde etkisi olduğu bilinmektedir⁸³. İBH'ta ise bu inflamasyonun süre ve yaygınlıkla ilişkili olarak kanser sıklığında artışa sebep olduğu gösterilmiştir⁷. Yapılan çalışmalarda ise bazı malignitelerin bağırsak inflamasyonundan ziyade tiyopurinler ve anti tümör nekroz faktörü (anti-TNF) gibi immunsupresan tedavilerle tetiklendiği gösterilmiştir⁸⁴.

Sonuç olarak İBH ilişkili maligniteler hastalık aktivitesinde kaynaklanan (inflamasyonla ilişkili) maligniteler ve tedavi ilişkili maligniteler (immunsupresan ilişkili) olarak gruplandırılabilir (tablo 6)⁸⁵. Akılda tutulması gereken durumlardan biri de immunsupresan tedavilerin kanserojenik etkilerinin yanı sıra inflamasyonu baskılayarak kanser riskini azaltabileceğidir^{86,87}.

Tablo 6. İnflamatuvar bağırsak hastalığında malignite



2.5.1. İnflamasyon İlişkili Kanserler

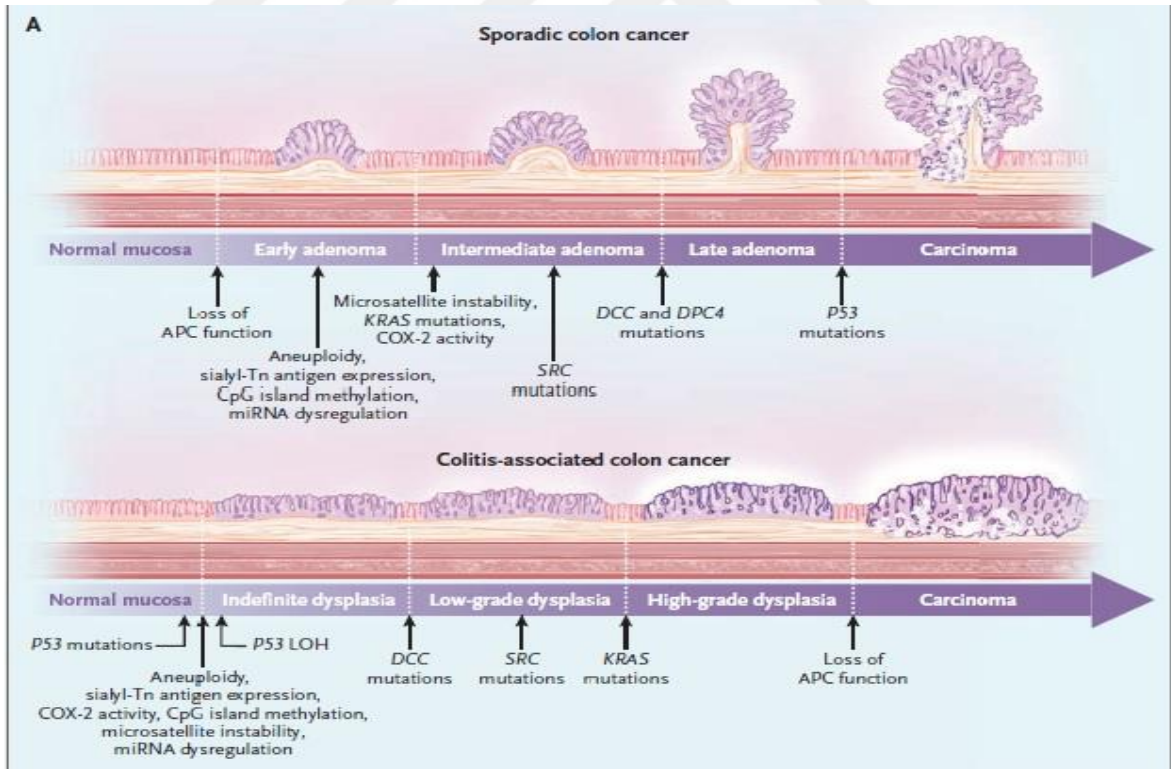
2.5.1.1. Kolorektal Kanser

Kolorektal kanser dünyada görülen en sık üçüncü kanserdir⁸⁸. Bu sıklıkta olması sebebiyle İBH’li bireylerde rastlantısal da olabilir. İBH’li bireylerde kolorektal kanserler (KRK) sporadik veya kolit ilişkili olarak görülebilir⁷.

İBH ilişkili KRK için risk faktörleri yaygın kolonik hastalığın olması, şiddetli kolonik hastalık, uzun hastalık süresi ve eşlik eden primer sklerozan kolanjitdir⁷. Kolonik tutulumu olmayan veya sadece proktiti olan İBH’li hastalarda belirgin risk artışı yoktur⁸⁹. Buna karşılık inflamatuvar bağırsak hastalığıyla ilişkili PSK hastaları tanı anından itibaren kolorektal kanser açısından yüksek risk taşır⁸⁷. İBH’nın ilk 7 yılında kanser riskinde artış yoktur ve kanser görülme sıklığı düşüktür⁹⁰. Fakat tanıdan 6-8 yıl sonra normal popülasyona göre kolorektal kanserin görülme sıklığı artmaktadır ve hastalığın süresi arttıkça risk lineer bir şekilde artar. Ek olarak aktif inflamasyonu (mukozal inflamasyon) olan veya önceki inflamasyonun göstergesi olan inflamatuvar polip de bağımsız KRK risk faktörüdür^{7,85}. KRK riski en çok ÜK hastalarında kolonoskopik biyopsi materyalinde displazi rastlananlarda, özellikle yüksek dereceli olanlarda artmıştır. Buna karşılık total

proktokolektomi KRK riskini, anal kanal ve ileal poş anal kanserleri hariç ortadan kaldırır⁸⁴.

İBH ilişkili KRK'lerin patogenezi sporadik KRK kansere benzerdir. Kanıtlar kronik inflamasyonun KRK için en önemli risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. İnflame dokuda genetik düzeydeki değişiklikler displazi veya kanserin histolojik bulgusundan önce görülür⁹¹. Sporadik KRK'e yol açan kromozomal instabilite, mikrosatellit instabilite, DNA hipermetilasyonu genetik özelliklerine İBH ilişkili kolorektal kanser olgularında da rastlanır. Burada inflamasyonun oksitadif stres yoluyla DNA hasarı sonrasında, pro-onkogen genlerin aktivasyonuna ve tümör süpresör genlerin susturulmasına neden olduğu düşünülmektedir^{92,93}. Kolorektal kanser patogenezi Şekil 1'de görülmektedir⁷. Buna ek olarak değişen mikrobiyatanın kronik inflamasyonu veya kanserojenik faktörleri arttırarak kolit ilişkili KRK'lere katkı sağladığı düşünülmektedir⁹¹.



Şekil 1. Kolorektal kanser patogenezi

Şekil kolit ilişkili kolorektal kanser ve sporadik kolorektal kanser karsinogenezinin moleküler basamaklarını göstermektedir. Çoğu sporadik kolorektal kanser adenom prekürsör lezyonlardan kaynaklanır, karsinom olana kadar birçok aşamalardan geçer. Kolit ilişkili KRK kolon mukozasındaki displastik prekürsör lezyonlardan köken alır ve displazinin derecelerinden ilerler⁷.

İnflamasyonun KRK’de anahtar rol oynaması, hastalığın tedavisinde kullanılan 5-ASA, tiyopurinler, TNF- α antagonistleri gibi ilaçların inflamasyonu azaltarak kolit ilişkili kanserin sıklığını azaltabileceği ve kemopreventif etki sağlayabileceği fikrini doğurmuştur. Ama bunu kanıtlayıcı nitelikteki çalışmaların birçoğu çelişkilidir ve İBH tedavisine kullanılan hiçbir ilaç için bu etki sağlam bir şekilde kanıtlanamamıştır⁷.

Genel popülasyonda KRK risk yaş, erkek cinsiyet, aile öyküsü, sigara, düşük fizik aktivite, et tüketimi, alkol tüketimi ile artar. İBH hasatlarında ise riskli hasta gruplarını takip ederken İBH ilişkili risk faktörleriyle birlikte bu faktörlerinde göz önünde tutulması gerekmektedir. Hastaların risk düzeylerine göre aralıklı kolonoskopik inceleme önerilmektedir^{7,85}.

2.5.1.2. İnce Bağırsak Adenokanseri

Gastrointestinal kanserlerin yaklaşık % 2’si ince bağırsak etkiler ve ince bağırsak tutan kanserlerin çoğu adenokanserdir⁸⁴. Yapılan bir meta analizde aynı yaştaki normal popülasyona göre CH olan bireylerde ince bağırsak kanser sıklığı yaklaşık 20 kat artmıştır⁹⁴. İnce bağırsak adenokanseri(İBA) tipik olarak CH olan bireylerin ileal lezyonlarından köken almakta, tanıdan 8 yıl sonra sıklığı artmaktadır. Sıklıkla önceki veya eş zamanlı displazi ile ilişkilidir⁹⁵. En son Fransa’da yapılan bir kohort çalışmada incebağırsak tutulumlu CH bireylerde İBA insidansı 0.235 /1000 hasta yılı, 8 yıldan fazla ince bağırsak tutulumu olanlarda ise insidansı 0.464 /1000 hasta yılı olarak bulunmuştur⁹⁶. Buna rağmen CH’da İBA açısından görece risk artmış olsa da, bu bireylerde mutlak İBA gelişme riski düşüktür⁸⁴.

Çelişkili raporlar olsa da jejunal/ileal CH, stenoza veya kronik fistüloza hastalık, uzun hastalık süresi, erken tanı yaşı, erkek cinsiyet, steroid ve immunomodülatör kullanımı, striktüroplasti ve ince bağırsak bypass halkalarının kanser gelişimi riskinde artış ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir⁹⁷. Bunlarda bazıları daha sonraki çalışmalarda doğrulanamamıştır. Sonuçta İBA risk artışıyla ilişkisi en kuvvetli gösterilen durumlar stenoza hastalık ve hastalık süresinin artışıdır⁸⁴. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) görüntüleme bulguları İBA açısından telkin edici olabilir, fakat çoğu hasta bağırsak tıkanıklığı veya perforasyon nedeniyle yapılan operasyonlarda şans eseri tanı alır^{96,98}.

2.5.1.3. İntestinal Lenfoma

İntestinal lenfomalar toplumda genelde nadir görülürken, İBH'li bireylerde her 100 binde 10-48,3 hasta yılı sıklığında görülebilen hastalıklardır. İBH'lı bireylerde genel popülasyona göre 3 kat daha fazla görülmektedir^{99,100}. İBH ilişkili intestinal lenfomalar bağırsak tutulumu olan inflamasyon bölgelerinden kaynaklanır ve genellikle B hücreli non-Hodgkin lenfoma şeklinde görülür. İntestinal lenfoma için risk faktörleri uzun hastalık süresi (8 yıldan fazla), yaygın inflamasyon, orta yaş erkek olmaktır⁹⁹. Bir çalışmada İntestinal lenfoması olan hastaların çoğunun mukozal örneklerinde Epstein-Barr virüsün (EBV) rastlanmıştır ve inflamasyonun tetiklediği EBV replikasyonunun bu hastalığın oluşunda önemli bir yeri olduğunu düşünülmüştür¹⁰¹.

Bunun dışında yapılan bazı çalışmalarda ÜK ve CH bireyleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde, genel popülasyonla karşılaştırıldığında ÜK olan bireylerin lösemi, CH olan bireylerin ise lenfomalar (özellikle non-Hodgkin lenfomalar) açısından artmış riski bulunduğu değerlendirilmiştir^{84,102}.

2.5.1.4. Anal kanal ve Fistül İlişkili Kanserler

Normal popülasyonda anal kanserlerin her sene insidansı 1/100 bin olup, genellikle skuamoz kökenlidir. Yapılan çalışmalarda anal kanserlerin sıklığının ÜK hastalarında hafif artış görülmekteyken, genel popülasyonla karşılaştırıldığında CH'da risk artışı belirgindir¹⁰³. Toplumda sigara içenler, erkek homoseksüel davranışlar, özellikle bağışıklık sistemi baskılı hastalarda insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonları yüksek riskli hasta gruplarını oluşturur. İBH'ta immunsupresan tedavi alan grupta dahil HPV enfeksiyonlarının rolü bilinmemektedir^{94,103}.

CH olan bireylerde adenokanser perianal veya enterokutan fistüllerden kaynaklanabilir. Özellikle inatçı kronik fistülü olan genç kadın hastalarda risk artmıştır. Bunun yanında erken hastalık yaşı, uzun perianal hastalık süresi, kronik fistül ve stenoz bulunması malign değişimle ilişkilidir⁸⁴. Yapılan bir sistemik derlemede CH'da perianal fistülden anal kanser gelişen 61 hasta derlenmiştir. Çalışmada hastaların % 61'i (37 hasta) kadın, kadınların kanser tanı yaşı erkeklere göre daha genç (47 ve 53 yaş) saptanmıştır. Ayrıca fistül sonrası kanser gelişme süresi daha kısadır. Kanser patolojisinde hastaların

çoğunlukla adenokanser (% 59 36 hasta) veya skuamoz kanserdir (% 31 19 hasta), bunlar genellikle rektumdaki fistüllerden (% 59'u, 36 hasta) kaynaklanmaktadır¹⁰⁴.

2.5.1.5. Kolanjiokarsinom

Kolanjiokarsinom az görülse de İBH'i olan bireylerde, özellikle ÜK'te, normal popülasyona göre sıklığı artmıştır. Bu risk artışı özellikle kolanjiokanser ve primer sklerozan kolanjit (PSK) arasındaki ilişkiden kaynaklıdır⁸⁴. PSK'i olmayan İBH tanılı hastalarda artmış kolanjiokanser riski yoktur¹⁰⁵. PSK'i olan İBH hastalarının kolanjiokanser riski normal popülasyona göre 160 kat daha fazladır ve ömürleri boyunca % 5-10 arası riski bulunmaktadır¹⁰⁶. Bu nedenle PSK olan hastalara yıllık görüntüleme ve CA-19.9 takibi önerilmekte, şüpheli hastalarda erken nakil açısından değerlendirme yapılması önerilmektedir. Tanısı geciken hastaların prognozu kötüdür⁷. Buna ek olarak PSK'i olan her hastaya İBH açısından kolonoskopi yapılmalıdır. PSK ve İBH beraberliği kolon kanseri açısından önemli bir risk faktörüdür^{87,90}.

2.5.2. Tedaviyle İlişkili Kanserler

İBH tanılı hastalar inflamasyonun neden olduğu kanserler yanında immunsupresan tedavilerin karsinojenik etkileri sebebiyle de artmış kanser riski ile karşı karşıyadır. Konvansiyonel ajanlar ve biyolojik ajanların her ikisi de cilt kanseri, hematolojik maligniteler gibi çeşitli kanserlerle ilişkilendirilmiştir^{84,107}. İmmunsupresan tedaviler direk DNA hasarı, EBV HPV gibi mutajen virüslerin kronik inflamasyonun immun kontrolünü bozması veya kanserleşen hücrelerin immun denetiminin azalması gibi etkilerle kanserleşmeye sebep olmaktadır⁸⁵.

Danimarka'da yapılan büyük ölçekli bir çalışmada İBH'ta tiyopurinlerin kullanımının toplam kanserlerin riskinde (risk oranı 1,41) artışa sebep olduğu, bu artışın ise ilaç kesildikten sonra normale döndüğü gösterilmiştir¹⁰⁸. Buna karşılık yine Danimarka'da yapılan toplum geneli bir çalışmada yaklaşık 3.7 yıllık takibin sonunda İBH olup anti-TNF ilaçlara maruz kalan bireylerde toplam kanser riskini artırmadığı gösterilmiş, birikmiş dozların uzun vadede riskle ilişkisi dışlanamamıştır¹⁰⁹. Metotreksat ve kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus) ile ilgili İBH'li hastalarda yapılmış

alışmalar bulunmamaktadır. Fakat kalsinörin inhibitörlerinin nakil sonrası takipli hastalarda kanser riskinde belirgin artışa sebep olduğu bilinmektedir⁸⁴.

2.5.2.1. Hematolojik Maligniteler

Tiyopurinlerle tedavi edilen hastalarda artmış lenfoma riski ilk olarak böbrek nakilli hastalarda gösterilmiş, daha sonra yapılan çalışmalarda İBH'li bireylerde aynı etkiler gözlenmiştir^{85,110}. İBH tanılı tiyopurin kullanan hastalarda lenfoma riski tedavinin ikinci yılında belirginleşmekte ve sonrasında sabit olarak devam etmektedir. Artan risk tiyopurin kesildikten sonra kaybolmaktadır¹¹¹. İBH'da tiyopurin kullanımı ilişkili lenfomalar post-transplant benzeri lenfomalar, post-mononükleoz lenfomalar ve hepatosplenik T hücreli lenfomalar olarak 3 tipe ayrılmaktadır⁸⁴. Tiyopurin kullanımı kaynaklı lenfomalar çoğunlukla post-transplant EBV ilişkili B hücreli lenfomalardır¹¹⁰.

Post-transplant benzeri lenfomalar EBV seropozitif hastalarda görülür ve bireylerin nerdeyse tümü 30 yaş üstüdür⁷. Lenfoma oluşumunda sorumlu mekanizma tiyopurinlerin EBV ile enfekte B hücrelerinin çoğalmasını engelleyen EBV spesifik immun hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi olarak düşünülmüştür¹¹². Tiyopurin ilişkili X'e bağı lenfoproliferatif hastalıklara benzeyen erken post-mononükleoz lenfomalar ise EBV seronegatif genç erkek hastalarda görülür. EBV seronegatif riskli grup hastalarda alternatif tedaviler düşünülmelidir. Son olarak hepatosplenik T hücreli lenfomalar tiyopurin maruziyeti olan 35 yaş altı erkeklerde görülür. Anti-TNF ilaçlarla kombine tedavi ve 2 yıldan uzun tiyopurin kullanımı sonra risk artmaktadır⁸⁴. Bunlara ek olarak tiyopurin kullanımı akut myeloid lösemi ve miyelodisplastik sendrom oluşumu ile ilişkilendirilmiştir.¹¹¹

Anti-TNF ilaçların, hepatosplenik T hücreli lenfoma dışında, ilaç ilişkili lenfoma sıklığını artırdığına ilişkin çalışmalar çelişkilidir. Bunun en önemli sebebi anti-TNF alan hastaların büyük çoğunluğunun daha öncesinde veya aynı anda immunomodölatör tedavi almasıdır. Fakat yapılan meta-analizler sonucu genel kanı tiyopurinlerle kombine veya tek kullanımlarının lenfoma sıklığını artırmadığı yönündedir^{7,84}.

İBH olan bireylerde kullanımı sınırlı olması sebebiyle metotreksat monoterapisinin, kanser riskiyle ilişkisini inceleyen bir çalışma yapılmamıştır¹¹⁰. Fransa'da metotreksat kullanan romatoid artrit hastalarında yapılan prospektif ülke geneli

bir çalışmada metotreksat kullanan hastalarda lenfoma insidansı normal popülasyonda beklenenle aynı çıkmıştır¹¹³.

2.5.2.2. Deri Kanseri

Toplum genelinde her beş bireyden birisinin hayatı bir döneminde cilt kanseri tanısı aldığı tahmin edilmektedir¹¹⁴. Deri kanserleri melanom ve melanom dışı deri kanserleri (MDDK) içerir. MDDK cildi etkileyen melanom dışı tüm kanserleri içerse de bazal hücreli kanser (BHK) ve skuamoz hücreli kanser (SHK) bu grubun %99'unu oluşturur. MDDK melanoma göre 18-20 kat fazla görülür ve prognozu daha iyidir¹¹⁵.

İBH'ta cilt kanseri sıklığı artmıştır. Genel kabul gören kanı tiyopurinlerin MDDK sıklığını arttırdığı, buna karşılık biyolojik ajanların (anti-TNF'ler) melanom sıklığını arttırdığı yönündedir⁸². Tiyopurinlerin MDDK üzerine kanserojenik etkisi ultraviyole A (UVA)'nın tetiklediği artmış DNA hasarı ve epitel hücrelerinde oluşan reaktif oksijen radikallerinde artışla, aynı zamanda ilacın PTCH geninde direk tetiklediği mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir^{116,117}. Kesin olmamakla birlikte tiyopurinlerin MDDK riskteki artışının ilaç kesildikten sonra devam ettiği yönünde çalışmalar vardır⁸⁴. Yine Anti-TNF'lerin MDDK riski üzerindeki etkisi tartışmalıdır, genel kanı riski artırmadığı yönündedir⁸⁴.

Son yapılan meta-analizlerde biyolojik ajan kullanımından bağımsız olarak, İBH'da melanom riskinin ılımlı arttığı gösterilmiştir¹¹⁸. Ek olarak anti-TNF kullananlarda, CH'da daha belirgin olmak üzere melanom riskinin kullanmayanlara oranla yaklaşık 2 kat arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur¹¹⁹. Buna karşılık yapılan çalışmalarda tiyopurin kullanan hastalarda melanom insidansı aynı yaş ve cinsiyetle eşleştirilmiş popülasyonla benzer olarak görülmüştür^{119,120}.

2.5.2.3. Serviks Kanseri

Serviks kanseri dünya çapında kanser insidansında 3. sıradadır. Tipik olarak HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir¹²¹. Bazı çalışmalarda İBH'li kadınlarda artmış serviks kanser sıklığı gösterilmiştir. Bu risk artışının İBH'a bağlı hastalık ilişkili faktörlerden mi yoksa immunsupresan kullanımından mi kaynaklandığı net olarak anlaşılamamıştır¹²².

Nakilli hastalarda yapılan çalışmalarda tiyopurin kullanımı HPV ilişkili serviks kanseri riskinde artışla ilişkili bulunmuştur¹²³. Fakat İBH'li bireylerde immunmodölatör ilaçların HPV ilişkili serviks kanseri riski üzerine etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda kortikosteroidler ve immünosüpresanların birlikte kullanımının artmış serviks anormallik riski (OR:1,41) ile ilişkili olduğu gösterilse de, bazı çalışmalarda tiyopurin maruziyeti ile HPV ilişkili serviks kanseri arasında ilişki kurulamamıştır^{124,125}. Yine de İBH'li her bireye düzenli pap-smear testi ve HPV aşısı önerilmektedir⁷.

2.5.2.4. Üriner Sistem Kanseri

Tiyopurinleri içeren immunsüpresan tedavi rejimleri alan nakil alıcıları mesane ve böbrek kanserleri açısından artmış risk altındadır¹²³. İBH'ı olan bireylerde tiyopurin maruziyeti ile üriner sistem kanserleri arasındaki ilişki Danimarka'da yapılan bir çalışmada değerlendirilmiştir. Tiyopurin kullanan hastalarda üriner kanser riski yaklaşık 3 kat artmış bulunmuş, önceden ilaç kullananlarda ise hiç ilaç kullanmayanlarla anlamlı farklılık rastlanmamıştır¹⁰⁸. İBH tanılı anti-TNF ilaç kullanan hastalarda ise üriner sistem kanserleri yönünden artmış risk belirten bir çalışma yoktur¹⁰⁹.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul ve Proje Destek Onayı Bilgileri

Bu tez çalışması 16.09.2022 tarihli ve 125 sayılı toplantısında alınan 27 numaralı karar ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirmeye alınarak yazılı olarak onaylandı.

3.2. Hasta Seçimi ve Yöntem

2011-2021 yılları arasın Çukurova Üniversitesi Dahiliye Gastroenteroloji Bilim Dalı'na başvuran klinik, endoskopik ve histopatolojik olarak tanısı doğrulanmış 376 İBH'sı retrospektif olarak taranıp verileri değerlendirilmiştir. Hastalar ÜK, CH ve indetermine kolit olarak sınıflanmıştır. Alt grupta uluslararası kabul görmüş sınıflama kriterleri, aktivasyon sıklığını belirlemede endoskopik ve klinik aktivasyon endeksleri kullanılmıştır. Klinik aktivasyonunun değerlendirilmesinde hasta dosyaları, tekrarlayan yüksek doz steroid kullanım öyküleri, almakta olduğu tedavilerin üst basamağa çıkması veya biyolojik ajanlar arası değişim yapılması, tekrarlayan karın ağrısı ve ishal şikâyetleri ile hastane başvuruları göz önünde bulundurulmuştur. Kolonoskopik tutulum açısından gruplandırılan hastalar herhangi bir andaki en geniş tutulum ile çalışmaya alınmıştır.

Çalışmada değerlendirilen parametreler Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesinde kullanılmakta olan otomasyon sistemi (MergenTech, EBYS), hasta dosyaları, e-nabız sistemi kullanılarak olgu rapor formları aracılığı ile kayıt edilmiştir. İBH tanısı öncesi malignite öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), ek hastalıkları, İBH hastalık karakterleri (tutulum bölgeleri, endoskopik ve rektal tutulum varlığı, fistülozan, stenoza hastalık varlığı, tanı zamanları), alınan biyopsi materyallerinin sonuçları, geçirdiği operasyonlar, kullandıkları ilaçların geçmişi, klinik ve endoskopik aktivasyon sıklıkları, steroid tedavisi gereksinimleri, aktif olarak kullandıkları tedaviler ve bunların malignitelerde ilişkisi değerlendirilmiştir.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 paket programları ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, medyan ve standart sapma olarak verildi. Gruplar arasındaki değişkenler ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. Kategorik değişkenler için Pearson ki-kare ve Fisher's Exact test, ayrıca lojistik regresyon analizleri kullanıldı. Ortalama ve standart sapma birlikte verildi. $P < 0,05$ olması anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

2011-2021 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Dahiliye Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takip edilmiş 179'u (% 47,6) ÜK, 189'u (% 50,3) CH, 8'i (% 2,1) indetermine kolit hastası toplam 376 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 212'si (% 56,4) erkek, 164'ü (% 43,6) kadındı, çalışmanın gerçekleştirildiği tarihte hastaların medyan yaşı 38,5 (17-80 arası) olarak görüldü. Hastaların tanı yaşları değerlendirildiğinde 73'nün (% 19,4) 20 yaş altı, 196'nin (% 52,1) 21-40 yaş arası, 93'nün (% 24,7) 41-60 yaş arası, 14'nün (% 3,8) 61 yaş ve üstü olduğu görüldü. Tanı anındaki medyan yaşı 30, medyan takip süresi 8,5 yıl(1-29 arası) idi. Hastaların tanı yaşı 20-40 yaş arası pik yapmıştı, mevcut bilgilerle uyumluydu. Çalışmaya dâhil edilen hastaların tanı anında ve öncesinde herhangi bir malignite tanısı yoktu.

İBH hastaların eşlik eden tanıli hastalıkları 29 kişide (% 7,7) Diabetes Mellitus, 29 kişide(% 7,7) hipertansiyon, 30 kişide (% 8) astım, 34 kişide (% 9) spondiloartropatidydi. Hastaların 59'u (%15,7) anksiyete bozukluğu veya depresif bozukluk sebebiyle ilaç kullanmaktaydı. 6 hastada tanıli primer sklerozan kolanjit(PSK) tanısı, 5 hastada PSK şüphesi mevcuttu. 6 hastanın eşlik eden FMF tanısı, 2 hastanın Çölyak hastalığı vardı. Hastaların yukarda bahsedilen dışındaki diğer hastalıkları tablo 7'de görülmektedir.

Tablo 7. Hastaların tanılı diğer hastalıkları

Tanılı diğer Hastalıklar	Hasta sayısı
Juvenil Romatoid Artrit/Romatoid artrit	4
Sistemik skleroz	1
Amiloidoz	2
Erişkin Still Hastalığı	1
Behçet Hastalığı	1
Faktör 8 eksikliği	1
Psoriasis	2
Otoimmün hepatit	2
Hipofiz adenomu(prolaktin hücreli)	1
Hipergonadotropik hipogonadizm	1
Paratiroid adenomu(fonksiyonel)	1
Musküler Distrofi	1
Multiple Skleroz	1
Huzursuz Bacak	1
Parkinson	2
Üveit	1
Hepatit B enfeksiyonu	6
Kronik karaciğer	3
Liken planus	1
Vitiligo	1

Crohn hastalarının 111'inde (% 58,7) İliokolonik tutulum, 14'ünde (% 7,4) kolonik tutulum, 64'ünde (% 33,9) ileal tutulum, 41'inde (% 21,7) perianal hastalık mevcuttu, hastaların 21'i fistülizan 38'i stenoizan, 130'u inflamatuvar tip olarak saptandı. Retrospektif olarak değerlendirilen hastaların hepsinde üst gastrointestinal endoskopi yapılmamıştı, yapılanların 17'sinde (% 9) endoskopik tutulum saptandı. ÜK hastalarının 87'si (% 48,6) pankolit, 36'si (% 20,1) ekstensif kolit, 38'i (% 10,1) sol tip kolit, 12'si (% 6,7) ülseratif proktitti. 8 hastada indetermine kolit tanısı mevcuttu. Hastaların 246'sının (% 65,4) klinik remisyonda veya nadir aktivasyonu olmaktadır, 130 (% 34,6) kişide yılda en az bir defa klinik veya endoskopik aktivasyonu bulguları mevcuttu. Hastaların klinik demografik ve klinik özellikleri tablo 8'de görülmektedir.

Tablo 8. İBH'lı bireylerin klinik demografik ve klinik özellikleri

	ÜLSERATİF KOLİT		CROHN HASTALIĞI	
	SAYI (%)”	Malignite*	SAYI (%)”	Malignite*
Tüm hastalar	179		189	
Erkek	96 (% 53)	7	112 (% 59)	5
Kadın	83 (% 47)	1	77 (% 41)	2
Tanı anındaki yaş				
20 altı	37 (% 20,6)	1	35 (% 18,6)	
21-40 arası	91 (% 50,9)	3	99 (% 52,3)	1
41-60 arası	47 (% 26,3)	4	45 (% 23,8)	4
61 ve üstü	4 (% 2,2)		10 (% 5,3)	2
Hastalık yaygınlığı				
Proktit	12 (% 6,7)			
Sol tip kolit	38 (% 21,2)	2		
Ekstensif Kolit	36 (% 20,1)	1		
Pankolit	87 (% 48)	5		
İleum tutulumu			64 (% 33,9)	1
Kolonik tutulum			14 (% 7,4)	
İliokolonik tutulum			111 (% 58,7)	6
Perianal Hastalık			41 (% 21,7)	3
Non-stenozan non-fistülozan			130 (% 68,8)	5
Fistülizan Hastalık			21 (% 11,1)	
Stenozan Hastalık			38 (% 20,1)	2
5-ASA vb. kullanım öyküsü				
Evet	179 (% 100)	8	151 (% 79)	6
Hayır	0		38 (% 21)	1
TNF-α kullanım öyküsü				
Evet	54 (% 30)		126 (% 66,6)	3
Hayır	125 (% 70)	8	63 (% 33,4)	4
Tiyopurin kullanım öyküsü				
Evet	104 (% 58,1)	6	181 (% 95,8)	5
Hayır	75 (% 41,9)	2	8 (% 4,2)	2
Operasyon öyküsü				
Total proktokolektomi	24 (% 13,4)	2**	7 (% 3,7)	
Parsiyel kalın bağırsak rez.	1 (% 0,5)		12 (% 6,3)	
İleal rezeksiyon	5 (% 2,7)		9 (% 4,7)	
Sağ hemikolektomi ile ileal rez.	0		51 (% 27)	4**

*Malignite olan hasta sayıları(1 hasta indetermine kolit tanılı, toplam 16 hasta)

“ 8 indetermine kolit hastası buraya dâhil edilmemiştir.

** Malignite tanısı öncesi operasyon öyküsü

376 hastanın 103’nde ameliyat öyküsü mevcuttu, bu hastaların 31’i total proktokolektomi ile ileoanal anastomoz, 51’i sağ hemikolektomi parsiyel ileal rezeksiyon ile ileotransversostomi, 13 hastaya parsiyel kalın bağırsak rezeksiyonu, 14 hastaya ileal

rezeksiyon, 14 hastaya perianal hastalık nedeniyle cerrahi prosedür uygulanmıştı. ÜK tanılı hastaların 27'si (% 15) opere edilmişti. 24 hastaya (% 13,4) total proktokolektomi, 1 hastaya (% 0,5) parsiyel kalın bağırsak rezeksiyonu, 5 hastaya (% 2,7) ileal rezeksiyon uygulanmıştı. CH tanılı bireylerin 76'si (% 40) opere edilmişti. Bu hastaların 7'sine (% 3,7) total proktokolektomi, 12'sine (% 6,3) parsiyel kalın bağırsak rezeksiyonu, 9'na (% 4,7) ileal rezeksiyon, 51'ne (% 27) sağ hemikolektomi ile ileal rezeksiyon, 10'na (% 5,3) perianal hastalık sebebiyle cerrahi işlem uygulanmıştı.

Tüm hastaların 10 yıllık süreç boyunca alınan kolon biyopsileri patolojik verilerinden sırasıyla displazi, adenomatoz polip, inflamatuvar polip ve aktif kronik kolit varlığı açısından değerlendirildi. Bu tanılardan pozitif olan sırasıyla, öncelikli kaydedildi. Hastaların 67'sinde (% 17,8) inflamatuvar polip, 7'sinde (% 1,9) adenomatoz polip, 14'ünde (% 3,7) displazi, 256'sında (% 68,1) sadece kronik veya aktif kolit bulguları olarak sonuçlanmıştır.

Tablo 9. Malignite rastlanan hastaların demografik özellikleri

Özellikleri	Hasta sayısı, %
Toplam hasta sayısı, n (%)	16(%100)
İBD Tipi	
ÜK	7 (% 43)
CH	8(% 50)
İndetermine kolit	1(% 7)
Cinsiyet	
Erkek	13(% 81)
Kadın	3 (% 19)
İBD tanı yaşı, yıl, medyan(aralık)	46(19-78)
CH komplikasyonları	
Stenoz	2(% 12,5)
Perianal hastalık	3(% 18)
İBH ilişkili operasyon	
ÜK hastaları	2(% 12,5)
CH hastaları	4(% 25)
Malignite gelişimine kadar geçen süre(yıl)	8(2-28)

İBH tanısı sonrası malignite tanısı alan 8 ÜK, 7 CH, 1 indetermine kolit hastası belirlendi. Hastaların İBH tanısından malignite gelişmesine kadar geçen medyan süre 8 yıldır (2-28 arası). Kanser tanısı alan 16 hastanın 7'si ÜK, 5'i CH, 1 indetermine kolit

olmak üzere 13'ü erkekti (%93 7). Malignitesi olan erkeklerin kanser tanısı konduğu an medyan yaşı 56 olarak belirlendi. Kanser tanısı alanların 3'ü kadındı (%7 2 CH, 1 ÜK), kadınların tanı konduğu andaki medyan yaşı 58'di (tablo 9).

4.2. Maligniteler ve ilişkili faktörler

Toplam 16 hastada 18 malignite vakası saptandı. 6 hastada 3 rektum olmak üzere kolorektal kanser (4'ü ÜK, 2'si CH malignitelerin %33'ü) rastlandı. 2 hastada Bazal hücreli kanser (hastaların ikisi de CH malignitelerin %11'i), 1 hastada cilt skuamoz hücreli kanseri (SHK), 1 hastada kaposi sarkomu olmak üzere 4 hastada cilt kanseri rastlandı. 1 hastada papiller ürotelyal karsinom (PK), 1 hastada prostat kanseri, 1 hastada tiroit papiller karsinom, 1 hastada mide adenokarsinom, 1 hastada primeri belirli olmayan adenokarsinom, 1 hastada hepatoselüler kanser, 1 hastada Hodgkin Lenfoma ve 1 hastada multipl miyelom saptandı. Farklı 2 malignite rastlanan hastaların birinde BHK ve SHK, diğerinde mide adenokanser ve kolorektal kanser görüldü. Malignite saptanan gruplarda 13 hasta erkek, 3 hasta kadındı. Kadın ve erkek cinsiyet ile malignite sıklığı arasında anlamlı farklılık ($p=0,04$) saptandı. Malignite görülen hastaların 14'ü 40 yaş üstündeydi ($p=0,001$). Hastaların özellikleri ve malignite türleri tablo 10'da görülmektedir.

Malignitesi olan ÜK tanılı 5 hastanın kolonoskopik olarak pankolit tutulumu, 1 hastanın ekstensif tip tutulumu, 2 hastanın sol tip tutulumu mevcuttu. Malignitesi olan Crohn hastalarında ise 6 hastada İliokolonik tutulum, 1 hastada ileum tutulumu, 3 hastanın perianal hastalığı, 2 hastanın stenoza hastalığı mevcuttu. Aynı ayrı değerlendirildiklerinde kolonoskopik tutulum açısından malignite rastlanan gruplarda anlamlı bir farklılık saptanmadı. Crohn hastalarında stenoza fistüloza veya perianal hastalığı olan gruplarda diğer Crohn hastalarına göre kanser riski açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi.

Malignite tanısı öncesi ÜK tanılı 2 hastanın total/totale yakın proktokolektomi, CH tanılı 4 hasta sağ hemikolektomi parsiyel ileal rezeksiyonla ileotransversostomi/ileoasendostomi öyküsü mevcuttu. ÜK olup total/totale yakın proktokolektomi olan 2 hastada operasyon sonrası 10 ve 12 yıl sonra KRK gelişmişti. Hastalardan birisi gelişen komplikasyon sebebiyle totale yakın opere edilmişken(sigmoid kolonun bir kısmı bırakılmış) diğer hastaya total proktokolektomi yapılmış kalan rektum

ileal anastomoz hattından rektum adenokanser gelişmişti. CH’da ameliyat öyküsü olan hastalarda gelişen maligniteler cilt skuamoz hücreli kanser, cilt bazal hücreli kanser, kolon adenokanser ve multipl miyelomdu.

Hastalar aktivasyon açısından değerlendirildiğinde nadir klinik veya endoskopik aktivasyon görülen grupta 246 hastadan 6’sında malignite rastlanırken, yılda 1 defa veya daha fazla klinik ya da endoskopik aktivasyon görülen 130 hastadan 10 hastada malignite görüldü. Her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p=0,041$) vardı.

Tablo 10. Malignite rastlanan hastaların özellikleri ve malignite türleri

Hasta numarası	Cinsiyet	İBH tipi	Montreal Sınıflaması-kolonoskopik tutulum	İBH tanı yaşı	Malignitenin gelişmesine kadar geçen süre	Kanser Tipi
1	K	ÜK	Pankolit	19	9	Tiroit Papiller Kanser
2	E	ÜK	Pankolit	56	8	Kolorektal Kanser
3	E	ÜK	Pankolit	21	28	Kolorektal Kanser
4	E	ÜK	Pankolit	24	27	Kolorektal Kanser
5	E	ÜK	Pankolit	28	7	Kolorektal Kanser
6	E	ÜK	Ekstensif Tip	47	4	Primeri belirsiz Adenokanser(üst gis?)
7	E	ÜK	Sol tip kolit	55	6	Kaposi sarkomu, HHV-8+
8	E	ÜK	Sol tip Kolit	48	18	Hepatoselüler kanser
9	K	CH	A3L1B1	56	2	Kolorektal Kanser
10	K	CH	A3L3B1p	78	2	Multipl miyelom
11	E	CH	A3L3B1	60	8	Prostat Kanseri
12	E	CH	A2L3B1	28	6	Hodgkin Lenfoma-Noduler sklerozan
13	E	CH	A3L3B1	71	4	Mide adenokanser ve kolorektal kanser
14	E	CH	A2L3B2p	40	11	Cilt tümörü(bazal hücreli ve skuamoz hücreli)
15	E	CH	A3L3B2p	46	10	Bazal Hücreli Kanser
16	E	İK		33	20	Papiller Üretelyal Kanser

E: erkek K: kadın CH: Crohn hastalığı ÜK: Ülseratif kolit İK: indeterminate kolit gis: gastrointestinal sistem

4.3. İBH Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Malignite

Çalışmaya alınmış bireylerden herhangi bir zamanda 338 hasta (% 89,9) mesalazin, 293 hasta (% 77,9’u) azatioprin, 184 hasta (% 48,9) TNF- α inhibitörü (Adalimumab, infliksimab, golimumab, etanercept), 30 hasta (% 8) Vedolizumab, 3 hasta (%0,8) Ustekinumab, 9 hasta (% 2,4) metotreksat, 5 hasta (% 1,3) siklosporin tedavisi

kullanmıştı. Mesalazin tedavisi kullananlarda medyan süre 5 yıl, TNF- α inhibitörü medyan süre 3 yıl, azatioprin için medyan süre 3 yıl olduğu görüldü.

TNF- α inhibitörü kullanım öyküsü ona 184 hastada, diğer tedavileri kullanan ve tedavisiz olan hastalara oranla malignite görülme oranı daha az saptanmış, gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık ($p=0,013$) görülmüştür. TNF- α inhibitörü kullanan hastaların 97'si (% 52,8) sadece adalimumab, 39'u (% 21,2) sadece infliksimab, 40'i (% 21,7) farklı zamanlarda adalimumab ve infliksimab tedavisinin her ikisini, 8'i (% 4,3) diğer TNF- α inhibitörü (golimumab, sertolizumab, etanercept) tedavisini kullanmıştır. TNF- α inhibitörü kullanan hastalarda görülen kanserler cilt tümörleri (bazal hücreli kanser, skuamoz hücreli kanser) ve Hodgkin lenfoma nodüler sklerozan tiptir.

Tablo 11. Malignite ilişkili Lojistik regresyon analizi, bütün hastalar

				95% C.I.for Odds ratio	
				Lower	Upper
Step 1 ^a	Yaş	,086	,000	1,090	1,049
	Constant	-7,363	,000	,001	
Step 2 ^b	YAŞ	,090	,000	1,094	1,052
	Aktivasyon (1)	1,415	,012	4,116	1,362
	Constant	-7,511	,000	,001	
Step 3 ^c	Yaş	,077	,000	1,080	1,038
	Aktivasyon (1)	1,767	,003	5,852	1,825
	TNF- α inhibitörü öyküsü (1)	-1,502	,035	,223	,055
	Constant	-7,072	,000	,001	

Yapılan lojistik regresyon analiz sonucumuza göre tüm İBH'da yaş, aktivasyon sıklığı ve TNF- α inhibitörü kullanımıyla malignite riski arasında ilişki görülmüştür. Yaşta her 0,8 yıllık artışta malignite riskinde yaklaşık %8 artışa neden olmuştur ($p=0,001$). Yılda 1 veya daha fazla klinik ya da endoskopik aktivasyon yaşayan hastalarda remisyondaki veya nadir aktive olan hastalara göre malignite riski yaklaşık 5,8 kat daha fazla bulunmuştur($p=0,003$). TNF- α inhibitörü kullanımının(medyan süre 3 yıl), malignite riskini azalttığı görülmüştür ($p=0,035$) (tablo 11).

Tablo 12. Malignite ilişkili Lojistik regresyon analizi, Crohn Hastalığı

		B	Sig.	Odds ratio	95% C.I.for ratio	Odds ratio
					Lower	Upper
Step 1 ^a	Yaş	,114	,001	1,120	1,049	1,196
	Constant	-9,226	,000	,000		

Tablo 13. Malignite ilişkili Lojistik regresyon analizi, ülseratif kolit

		B	Sig.	Odds ratio	95% C.I.for ratio	Odds ratio
					Lower	Upper
Step 1 ^a	Yaş	,067	,009	1,070	1,017	1,125
	Constant	-6,208	,000	,002		
Step 2 ^b	Yaş	,075	,004	1,078	1,024	1,135
	Aktivasyon (1)	1,803	,024	6,070	1,268	29,056
	Constant	-6,441	,000	,002		

ÜK hastalarında ise yaşta her 0,7'lik artışta malignite riskinde yaklaşık %8 artış ($p=0,009$), yılda 1 defa veya daha fazla klinik, endoskopik aktivasyon yaşayan hastalarda remisyonadaki veya nadir aktive olan hastalara göre yaklaşık 6 katlık malignite riski mevcuttur ($p=0,024$) (tablo 13). CH lojistik regresyon analizi tablo 12'de görülmektedir.

Çalışma yapıldığı zamanda 250 hasta (%66,5) mesalazin, 179 hasta (% 47,6) azatioprin, 131 hasta (% 34,8) TNF- α inhibitörü, 19 hasta (% 5,1) Vedolizumab, 3 hasta Ustekinumab (% 0,8), 3 hasta (% 0,8) metotreksat kullanmaktaydı. TNF- α inhibitörü alan 131 hastanın 123'nün (% 94) daha önce 1 yıldan uzun veya aynı anda azatioprin kullanım öyküsü bulunmakta (medyan 4 yıl kullanım süresi) bunların 74'ü aynı anda azatioprin tedavisi kullanmaktaydı. Azatioprin alan 179 hastanın 96'si (% 55) daha önce 1 yıldan uzun süreyle veya aynı anda, 74'ü aynı anda TNF- α inhibitörü (medyan 3 yıl kullanım süresi) kullanmaktaydı. Aktif kullanılan tedavilerle malignite arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi.

Malignite rastlanan 16 hastanın 11'i mesalazin tedavisi almaktaydı. Hastaların 8'i azatioprin tedavisi, 3'ü TNF- α inhibitörü (2 hasta infliksimab, 1 hasta adalimumab), 2 hasta herhangi bir tedavi almamaktaydı. TNF- α inhibitörü kullanan hastaların hepsi azatioprin tedavisi ile kombine tedavi almakta, sadece azatioprin tedavisi alan hastaların 4'ü beraberinde mesalazin kullanmaktaydı.



5. TARTIŞMA

İBH'li bireylerde immunsupresan tedavilere ve uzun süre devam eden intestinal inflamasyona ikincil artmış kanser riski bulunmaktadır¹²⁶. Kolorektal kanserler, ince bağırsak kanserleri, intestinal lenfomalar, anal kanal kanserleri ve kolanjiokarsinom İBH'da kronik intestinal inflamasyonla ilişkilendirilmiş kanserlerdir. İmmunsupresan tedavilerle ilişkisi en iyi gösterilmiş maligniteler lenfomalar, melanom dışı cilt kanserleri, melanom üriner sistem kanserleri, akut myeloid lösemi ve miyelodisplastik sendromlardır^{7,126}.

M.Madanchi ve arkadaşlarının Zürih Üniversitesinde yapmış olduğu inflamatuvar bağırsak hastalığı malignite ilişkisini inceleyen çalışmada 1026 hasta değerlendirilmiş, uzun hastalık süresi ve immunsupresan tedavilerin kanser gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir. Hasta verileri incelendiğindeki medyan yaş 56 (21-85 arası), medyan İBH tanı yaşı 30 (11-66 arası), malignite gelişmesine kadar geçen medyan süre 13 yıl (2-27 yıl arası) saptanmıştır. Aynı çalışmada 22 hastada 28 kanser vakası (% 2,1 14 erkek, 8 kadın hasta) görülmüş, İBH'da en sık görülen maligniteler ise kolon kanseri, lenfoma ve üretelyal kanser olarak belirlenmiştir¹²⁷. Bizim Çukurova Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 2011-2021 tarihleri arasında başvuran 376 İBH tanılı hastada gerçekleştirmiş olduğumuz çalışmada ise medyan 8,5 yıllık takiplerinde, 16 hastada (% 4,2 13 erkek, 3 kadın hasta) 18 malignite vakası gözlemledik. Çalışmanın gerçekleştiği tarihte medyan yaş 38,5, medyan İBH tanı yaşı 30, malignite tanısı alanların çoğu erkekti. Çalışmamızda en çok gördüğümüz maligniteler kolorektal kanseri ve cilt kanserleriydi. Çalışmamızda sık tekrarlayan atakları olan veya remisyona girmeyen inflamatuvar bağırsak hastalıklı bireylerde malignite sıklığının fazla olduğunu gösterildi. Aynı zamanda medyan 3 yıllık kullanım süresiyle TNF- α inhibitörü kullanan hasta grubunda malignite sıklığının kullanmayanlara göre daha az olduğu görüldü.

İBH'ta inflamasyonla ilişkisi iyi gösterilmiş olan kolorektal kanser çalışmamızda en çok görülen maligniteydi. Tüm hastaların 6'si (% 1,6) KRK tanısı almıştı. 116 farklı çalışmaya dayalı Eaden ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde ÜK hastalarında toplam KRK prevalansı % 3,7, pankolit olanlarda ise % 5,4 olarak tahmin edilmektedir¹²⁸. Bizim yaptığımız çalışmadaysa ÜK hastalarının % 2,3'ünde KRK görülmüştür.

İBH'la takipli bireylerde kolorektal kanserler için önemli risk faktörleri uzun dönem devam eden inflamasyon, yaygın hastalık, erken tanı yaşı, KRK için aile öyküsü ve PSK öyküsü olarak belirlenmiştir^{81,129}. Yapılan metaanalizlerde Crohn hastalarında KRK riski 1.9 standardize insidans oranı (SIR), ÜK hastalarda 2,4 SIR artmış bulunmuştur^{130,131}. ÜK hastalarında erkeklerde bu oran 2,6 SIR, kadınlarda 1.9 SIR, genç yaşta ÜK tanısı alanlarda 8,6 SIR, ekstensif kolit olanlarda 4.8 SIR artmış tahmin edilmektedir¹³¹. Bizim çalışmamızda her ne kadar istatistiksel anlamlı ilişki elde edecek sayıda vakaya ulaşılamasa da 6 kolorektal kanser tanısı alan hastanın 4'ü ÜK, 2'si CH tanılıydı. ÜK tanılı 3 hasta pankolit, 1 hasta ekstensif kolitti. CH'da ise bir hasta İliokolonik tutulum, bir hasta terminal ileum tutulumu mevcuttu. Yine KRK tanısı almış olanların 5'i erkek 1'i kadındı. Bulgular literatür ile uyumluydu.

Artan KRK riskiyle ilgili tekrarlayan şekilde gösterilen en önemli risk faktörü kolitin süresidir. Kolit ilişkili KRK nadiren 7 yıldan önce görülür¹³². Eaden ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde kümülatif KRK olasılığı kolit süresinin ilk 10 yılında iken %2, 20 yılda %8, 30 yılda %18'e çıkmaktadır¹²⁸. Londra'da St. Mark Hastanesinin gerçekleştirdiği başka bir çalışmadaysa kümülatif KRK insidansı 20 yılda % 2,5, 30 yılda % 7,6, 40 yılda % 10,8 olarak bulunmuştur.¹³³ Çalışmalardaki rakamlar birbirinden tutarsız olsa da hastalık süresiyle KRK riskindeki korelasyonun belirgin olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda ÜK olup KRK tanısı alanların medyan tanı yaşı 26, tanıdan itibaren KRK gelişimine kadar geçen medyan süre 13,5 yıl idi. ÜK tanılı hastalarının üçünde sık hastalık aktivasyonu öyküsü mevcuttu.

Çalışmamızda en çok rastlanan ikinci kanser 3 vaka ile cilt kanserleriydi. 2 hastada BHK (BHK gelişen hastalardan birisi sonrasında SHK gelişimi mevcut), 1 hastada SHK ve 1 hastada cildinde Kaposi Sarkomu görüldü. Yapılan çalışmalarda İBH bireylerde, MDDK sıklığında artış gösterilmiştir. MDDK riskinin CH'da ÜK'e göre daha fazla olduğu ve yaşla arttığı yönünde çalışmalar mevcuttur. Skuamoz hücreli kanser ve bazal hücreli kanser İBH'la ilişkili en sık görülen cilt kanserleridir^{119,134,135}.

Tiyopurinler tiyopurin nükleotidlerini (6-tioguanin vb.) DNA bünyesine katarak etkisini gösterir. Buda DNA yapısında bozulma, DNA replikasyonu ve onarımında bozulma, kararsız baz çiftleri ve belirsiz kodların oluşumuyla mutajenik etkilerinin ortaya çıkmasına sebep olur. Bunun yanında tiyopurinler DNA'yı özellikle ultraviyole A'ya olmak üzere radyasyona duyarlı hale getirerek süperoksit radikalleri aracılığıyla

hasarlanmasına sebep olur¹³⁶. Tiyopurin kullanımının MDDK sıklığını artırdığı çalışmalarda gösterilmiştir⁸⁴. Tiyopurinlerin bu etkisi uzun dönem tiyopurin kullanımı olanlarda cilt kanseri fazlalığını açıklamaktadır¹³⁶. Yaptığımız çalışmada BHK ve SKH gelişen 2 hasta ileri yaşta, Crohn hastalığı tanılı ve tiyopurin kullanımları (sırasıyla 10 yıl ve 1 yıl) mevcuttu. Bulgular mevcut çalışmalarla uyumlu değerlendirildi.

Kaposi sarkomu (KS) HHV-8'in neden olduğu, çoğunlukla immunsupresan kullanan hastalarda gördüğümüz, erkeklerde kadınlara göre biraz daha sık görülen bir tümördür. Hastaların çoğunda KS öncesi akkiz immun yetmezlik, böbrek nakil veya immunsüpresyon öyküsü mevcuttur^{137,138}. İBH'da KS nadir görülmekte ve literatürde vaka raporları şeklinde bulunmaktadır^{139,140}. Çalışmadaki hastamızda mevcut bilgilerle uyumlu olarak malignite tanısı öncesi 7 yıl kadar azatioprin ve steroid tedavisi öyküsü mevcuttu. Hastanın akkiz immun yetmezlik tanısı serolojik testlerle dışlanmıştı ve biyopsi materyalinde HHV-8 + görülmüştü. Hasta çalışmada azatioprin ilişkili malignite olarak değerlendirilmiştir.

Buna ek olarak tiyopurin içeren immunsupresan tedavi rejimleri alan hastalar üriner sistem kanserleri açısından artmış risk altındadır⁸⁴. Danimarka toplum temelli kohort çalışmasında aktif azatioprin kullanan İBH hastalarında üriner sistem kanserlerinde 2,8 kat risk artışı bulunduğu gösterilmiştir¹⁰⁸. Çalışmamızda papiller üretelyal kanser tanılı indetermine kolit ile takip ettiğimiz hastada 4 yıllık tiyopurin kullanımı mevcuttu ve kanser olgusu ilaç kullanımıyla ilişkilendirilebileceği düşünüldü.

Tiyopurinlerle tedavi edilen hastalarda artmış lenfoma riski ilk olarak böbrek nakilli hastalarda gösterilmiş, daha sonra yapılan çalışmalarda İBH'li bireylerde aynı etkiler gözlenmiştir^{85,110}. Yapılan meta-analizlerde ve kohort çalışmalarda İBH'li bireylerde lenfoproliferatif hastalık sıklığı aktif tiyopurin kullananlarda, hiç kullanmamışlara göre belirgin olarak arttığı (4-6 kat artmış risk) görülmüştür^{110,111}.

Lenfoma riski ilaca maruziyetten 1 yıl sonra belirginleşmekte, kanser riski erkeklerde daha fazla (SIR = 4,5) artmaktadır. 30 yaş altındaki bireylerde (SIR = 6,9) risk yüksektir. Genç erkek hastalar ise en yüksek riske sahiptir¹¹¹. Tiyopurin ilişkili lenfomaların çoğu non-Hodgkin lenfomalar olup, en sık görüleni post-transplant benzeri EBV ilişkili lenfomalardır¹¹⁰. Çalışmamızda non-Hodgkin lenfoma vakası rastlanmadı, bu nedenle tiyopurin arasında ilişkiyi gösteremedik. Bu durum tiyopurin kullanan hasta sayısının yeterli olmamasıyla ilişki olabileceği gibi, toplam lenfoma riskinin düşük

olmasıyla ilişkili olabilir. Daha büyük hasta popülasyonlarının dahil edildiği çalışmalarda bu riskin değerlendirilmesi daha uygun olacaktır. Yaptığımız çalışmada Hodgkin Lenfoma(Noduler sklerozan tip) tanısı almış 34 yaşında erkek, lenfoproliferatif hastalık gördüğümüz tek hastaydı. Hastanın 5 yıllık tiyopurin maruziyeti, sık hastalık aktivasyonu mevcuttu.

Günümüzde viral hepatit ilişkili hepatoselüler kanser, pankreatit ilişkili pankreas adenokanser, Helicobakter pylori(H.pylori) ilişki mide kanserleri gibi birçok inflamatuvar süreç kanser gelişimiyle ilişkilendirilmiştir¹⁴¹⁻¹⁴³. İBH'da ise kronik intestinal inflamasyon gastrointestinal kanserlerin gelişimi için öncelikli risk faktörüdür^{7,126}. Burada unutulmaması gereken durumlardan birisi İBH'da inflamasyon sadece bağırsaklarda sınırlı değil, birçok ekstra-intestinal dokuda da kendini göstermesidir⁹³.

Yaptığımız regresyon analizlerinde İBH'da özellikle ÜK'te kronik inflamatuvar süreçleri aktif olan, yılda bir defa ya da daha fazla klinik aktivasyon görünen veya uzun süre takiplerinde endoskopik remisyona sağlanamayan tekrarlayan atakları olan hastalarda toplam kanser sıklığının, remisyondaki veya nadir aktivasyonu görülen hastalara göre fazla bulduk. Çalışmamızda rastladığımız 6 hastada kolorektal kanser yanı sıra, 1 olguda primeri üst gastrointestinal sisteme ait olabilecek adenokanser, 1 olguda HBV pozitif olan erken evre karaciğer parankim hastalığı zemininde hepatoselüler kanser mevcuttu. Buradaki regresyon analizlerimizde aktivasyonla kanser arasındaki korelasyonun hem kronik inflamasyonun kontrol altına alınamamasıyla hem remisyona girmeyen hastalarda immunsupresan tedavilerin tam dozda ve uzun süre kullanılmasıyla ilişkili olduğu kanaatindeyiz.

TNF- α inflamasyon, immunité ve hücresele organizasyonda görevli bir sitokindir¹⁴⁴. Yapılan çalışmalarda ve fare deneylerinde TNF- α 'nın DNA hasarı, tümör anjiogenezisine katkı, siklooksijenaz-2 (COX-2) artırımı, nükleer β -katenin artırımı gibi yollarla kanserojenik etkiler yarattığı düşünülürken, adından da anlaşıldığı üzere NK hücreler, CD8 T lenfositler aracılığıyla tümör hücrelerinin öldürülmesinde de görev alır¹⁴⁵. Bu birbirinin karşıtı gibi görünen iki etki TNF- α inhibitörlerinin kansere sebep mi olduğu yoksa tümörojenezi baskıladığını noktasında araştırmacıları ikiye bölmüştür.

TNF- α inhibitörleri inflamasyonla giden romatoid artrit(RA), spondiloartropati, psoriazis, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılır. Anti-TNF ilaçlar immun sistemi hedef alarak immun yanıtı baskılamakta, inflamasyonu

azaltmakta, inflamasyonla giden durumların seyrini değiştirmektedir¹⁴⁶. TNF- α inhibitörleri kullanılmaya başlandıkları 90'lı yıllarda önce kanser riskini artırabileceği düşünülmüş, sonrasında ise kanser riski üzerine etkisi olmadığını gösteren çalışmalar yapılmıştır^{84,147}. 2014 yılında yayınlanan bir meta analizde TNF- α inhibitörü kullanımı olan hastalarda tedavinin ilk yılında, Anti-TNF kullanımıyla plasebo grupları arasında kanser sıklığı açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir¹⁴⁸. Yine Danimarka toplum temelli kohort çalışmasında medyan 3,7 yıl TNF- α inhibitörü kullanımı olan hastalarda kanser riskinde artış görülmemiş, TNF- α inhibitörü kullanımıyla kanser arasında anlamlı ilişki kurulmamıştır¹⁰⁹.

2022 yılında Kore'de yapılan ülke geneli kohort çalışmada RA tanılı anti-TNF kullanan hastalarla biyolojik olmayan hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçları (nbDMARDs) kullanan hastalar karşılaştırıldığında, TNF- α inhibitörü kullanan hastalarda kanser insidansı daha az rastlanmıştır. Anti-TNF kullanan grupta gastrointestinal kanserler, meme kanseri ve genitoüriner sistem kanserleri önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Bu sonuçlarla TNF- α inhibitörlerinin kanser koruyucu etkisi olabileceği düşünülmüştür¹⁴⁹. Bizim yaptığımız istatistiksel analizlerde anti-TNF kullanım öyküsü olan (medyan 3 yıl süreyle) İBH'li bireylerde, hiç anti-TNF kullanmayanlara göre kanser görülme olasılığı daha düşük bulunmuş, istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmiştir. Hastaların alt grup analizlerinde yeterli sayıya ulaşamadığı için bu ilişki ayrı ayrı gösterilememiştir. Bulduğumuz bu sonuç anti-TNF almayan hastaların diğer immunsupresan tedavileri almasıyla (tiyopurinlerin kanser oluşumundaki etkileri çalışmamızda görüldü) ilişkili olabilir. Bunun yanında inflamasyonun baskılanmasının kanser oluşumunu azaltmış olabileceğini düşündük.

Yaptığımız çalışma bazı sınırlamalar içermektedir. Çukurova Üniversite hastanesine başvurmuş sadece 376 hasta çalışma kapsamında retrospektif olarak kayıtlar aracılığıyla değerlendirilebildi. Üniversite hastanemiz 3. basamak bölge hastanesi olması sebebiyle hafif, orta şiddette veya remisyonda giden hastaların sayısı bu çalışmada yeterince temsil edilmemiş olabilir. Hastaların aile öyküleri, sigara öyküleri, kanserojen maruziyetleri veya diyet alışkanlıkları kayıtlarda ulaşamadığı için çalışma kapsamında değerlendirilememiştir. Bununla beraber hastaların bir kısmının takipleri farklı zamanlarda farklı merkezlerde yapılmış, bir kısımda başka merkezlerde tanı alıp sonradan kliniğimizin kayıtlarına girmiştir. Buda hastaların tanı tarihleri, öyküleri veya takipleriyle

ilgili bazı kısıtlamalar doğurmuştur. Bu eksikler kimi zaman hastalara ulaşarak doldurulmaya çalışılmış, eksik bilgisi olan hastalar çalışmaya dahil edilememiştir. Yine de kötü seyirli İBH'lı bireylerde gerek ilaç ilişkili gerekse inflamasyon ilişkili malignite gelişmesi ihtimali fazla olması sebebiyle bu grup hastayı değerlendirerek risklerin belirlenmesi açısından önemli sonuçlar elde ettiğimiz kanaatindeyiz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. 2011-2021 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Dâhiliye Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takip edilmiş 376 İBH'li birey çalışmaya alındı. Çalışmaya dâhil edilen hastaların tanı yaşları; 73'ü (% 19,4) 20 yaş altı, 196'ı (% 52,1) 21-40 yaş arası, 93'si (% 24,7) 41-60 yaş arası, 14 (% 3,8) hasta 61 yaş ve üstüydü. Tanı en sık 20-40 yaş arası (medyan yaş 30) görülmekteydi ve literatür ile uyumluydu, Cinsiyet ile malignite sıklığı arasında anlamlı ilişki saptandı, erkeklerde daha sık kanser görülmekteydi. Malignite görülen hastaların çoğu 40 yaş üstündeydi. Bulguların üniversite hastanesine başvuran hasta popülasyonunu yansıttığı olabileceği düşünüldü.
2. Tiyopurinlerle malignite arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak gösterecek sayıda vakaya ulaşamamakta çalışmamızda tiyopurinlerle ilişkisi daha önce gösterilmiş 4 kanser vakası saptadık. Bunlardan 2'si cilt tümörü (1 BHK, 1 SHK), 1'i Kaposi Sarkomu, 1'i Papiller Üretelyal Kanseri. Verilerimiz diğer popülasyonlardaki çalışmalarla uyumluydu. Bu nedenle tiyopurinlerin kanser riskini artırdığı kanaatindeyiz.
3. TNF- α inhibitörü kullanım öyküsü olan (medyan 3 yıl süreyle) İBH'li bireyler hiç TNF- α inhibitörü kullanmayanlarla (diğer immunsupresan tedaviler alan veya tedavisiz hastalar) karşılaştırıldığında kanser sıklığının TNF- α inhibitörü alan grupta az olduğu görüldü, regresyon analizlerinde istatistiksel anlamlı sonuçlar elde edildi. Hastaların alt grup analizlerinde yeterli sayıya ulaşamadığı için bu ilişki ÜK ve CH için ayrı ayrı gösterilemedi. Bu farklılığın diğer immunsupresan tedavilerin kanser riskini arttırmasıyla ilişkili olabileceği gibi inflamasyonla ilişkili olabileceği düşündük. TNF- α inhibitörlerinin malignite gelişimi üzerine etkisini daha iyi anlamak amacıyla daha büyük hasta gruplarıyla popülasyon temelli çalışmaların yapılmasının bu konuda aydınlatıcı olacağını düşünüyoruz.
4. Çalışmamızda yılda bir veya daha fazla klinik ya da endoskopik aktivasyon yaşayan İBH'li bireylerde remisyonadaki veya nadir aktive olan hastalara göre malignite riski yaklaşık 5,8 kat daha fazla bulundu.

5. Bölgemizde gerçekleştirdiğimiz çalışmada en sık gördüğümüz malignite kolorektal kanserlerdi. Hastalarımızda tanı anından malignite gelişimine kadar geçen medyan süre 7,5 yıldır. Mevcut kılavuzlardaki öneriler doğrultusunda semptomların başlangıcından 7-8 yıl sonra 1 ya da 2 yıl aralarla kolonoskopik KKK taraması yapılması hastaların çoğunda kanser olgusunun erken evrede yakalanması açısından faydalı olabileceği kanaatindeyiz.
6. Gördüğümüz ikinci en sık malignite cilt tümörleriydi. İBH tanısı alan her bireye ömür boyu güneş korunması ve yıllık tüm beden cilt muayenesi önerilmektedir. Özellikle immunsupresan tedavi alan, ileri yaş, sigara içen, çocukluğunda cilt yanıkları olan, güneşe maruziyeti süresi uzun olan hastalar öncelikli olacak şekilde bilinçlendirilmeli, risk faktörü olan hastalarda tedavi seçimleri yapılırken bu durumların göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKÇA

1. **Chang JT.** Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *New England Journal of Medicine* **2020**;383(27):2652-2664. DOI: 10.1056/NEJMra2002697.
2. **Greuter T, Vavricka SR.** Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease—epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert review of gastroenterology & hepatology* **2019**;13(4):307-317.
3. **Satsangi J, Silverberg M, Vermeire S, Colombel J.** The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* **2006**;55(6):749-753.
4. **Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al.** Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian journal of gastroenterology* **2005**;19(Suppl A):5A-36A.
5. **Jairath V, Feagan BG.** Global burden of inflammatory bowel disease. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* **2020**;5(1):2-3.
6. **Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS.** Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* **2010**;28:573-621. DOI: 10.1146/annurev-immunol-030409-101225.
7. **Beaugerie L, Itzkowitz SH.** Cancers complicating inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine* **2015**;372(15):1441-1452.
8. **Graham DB, Xavier RJ.** Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature* **2020**;578(7796):527-539.
9. **Sairenji T, Collins KL, Evans DV.** An update on inflammatory bowel disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice* **2017**;44(4):673-692.
10. **Zhao M, Gönczi L, Lakatos PL, Burisch J.** The burden of inflammatory bowel disease in Europe in 2020. *Journal of Crohn's and Colitis* **2021**;15(9):1573-1587.
11. **Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus Jr EV.** Incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota from 1970 through 2010. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **2017**;15(6):857-863.
12. **Ho S-M, Lewis JD, Mayer EA, et al.** Challenges in IBD Research: Environmental Triggers. *Inflammatory Bowel Diseases* **2019**;25(Supplement_2):S13-S23. DOI: 10.1093/ibd/izz076.
13. **Lakatos PL.** Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress? *Digestive Diseases* **2009**;27(3):215-225.
14. **Dolan KT, Chang EB.** Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Molecular nutrition & food research* **2017**;61(1):1600129.
15. **Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, Ferri C, Cominelli F.** Association between inflammatory bowel disease and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases* **2015**;21(11):2708-2717.
16. **Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS.** A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *The American journal of gastroenterology* **2012**;107(9):1399.

17. **Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP.** Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* **2001**;120(5):1093-1099.
18. **Round JL, Palm NW.** Causal effects of the microbiota on immune-mediated diseases. *Science immunology* **2018**;3(20):eaao1603.
19. **Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A.** Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical journal of gastroenterology* **2018**;11(1):1-10.
20. **Andoh A.** Physiological role of gut microbiota for maintaining human health. *Digestion* **2016**;93(3):176-181.
21. **Sheehan D, Moran C, Shanahan F.** The microbiota in inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology* **2015**;50(5):495-507.
22. **Skelly AN, Sato Y, Kearney S, Honda K.** Mining the microbiota for microbial and metabolite-based immunotherapies. *Nature Reviews Immunology* **2019**;19(5):305-323.
23. **Schirmer M, Garner A, Vlamakis H, Xavier RJ.** Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Microbiology* **2019**;17(8):497-511.
24. **Britton GJ, Contijoch EJ, Mogno I, et al.** Microbiotas from humans with inflammatory bowel disease alter the balance of gut Th17 and ROR γ t⁺ regulatory T cells and exacerbate colitis in mice. *Immunity* **2019**;50(1):212-224. e4.
25. **Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al.** Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* **2013**;500(7461):232-236.
26. **Parikh K, Antanaviciute A, Fawcner-Corbett D, et al.** Colonic epithelial cell diversity in health and inflammatory bowel disease. *Nature* **2019**;567(7746):49-55.
27. **Okumura R, Takeda K.** Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis. *Experimental & molecular medicine* **2017**;49(5):e338-e338.
28. **Pullan R, Thomas G, Rhodes M, et al.** Thickness of adherent mucus gel on colonic mucosa in humans and its relevance to colitis. *Gut* **1994**;35(3):353-359.
29. **Guan Q.** A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Journal of immunology research* **2019**;2019.
30. **Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B.** Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* **1988**;29(7):990-6. (In eng). DOI: 10.1136/gut.29.7.990.
31. **Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO.** Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* **2000**;35(10):1075-81. (In eng). DOI: 10.1080/003655200451207.
32. **Monsen U, Broström O, Nordenvall B, Sörstad J, Hellers G.** Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology* **1987**;22(2):214-218.
33. **Furey TS, Sethupathy P, Sheikh SZ.** Redefining the IBDs using genome-scale molecular phenotyping. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* **2019**;16(5):296-311. DOI: 10.1038/s41575-019-0118-x.

34. **Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, et al.** Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nature Genetics* **2015**;47(9):979-986. DOI: 10.1038/ng.3359.
35. **Okada Y, Yamazaki K, Umeno J, et al.** HLA-Cw* 1202-B* 5201-DRB1* 1502 haplotype increases risk for ulcerative colitis but reduces risk for Crohn's disease. *Gastroenterology* **2011**;141(3):864-871. e5.
36. **Murphy K, Weaver C.** Janeway's immunobiology: Garland science, **2016**.
37. **Choy MC, Visvanathan K, De Cruz P.** An overview of the innate and adaptive immune system in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* **2017**;23(1):2-13.
38. **Ince MN, Elliott DE.** Immunologic and molecular mechanisms in inflammatory bowel disease. *Surgical Clinics of North America* **2007**;87(3):681-696.
39. **Bain CC, Scott CL, Uronen-Hansson H, et al.** Resident and pro-inflammatory macrophages in the colon represent alternative context-dependent fates of the same Ly6Chi monocyte precursors. *Mucosal Immunol* **2013**;6(3):498-510. (In eng). DOI: 10.1038/mi.2012.89.
40. **Reinecker HC, Steffen M, Witthoeft T, et al.** Enhanced secretion of tumour necrosis factor-alpha, IL-6, and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* **1993**;94(1):174-81. (In eng). DOI: 10.1111/j.1365-2249.1993.tb05997.x.
41. **Leiper K, Martin K, Ellis A, et al.** Randomised placebo-controlled trial of rituximab (anti-CD20) in active ulcerative colitis. *Gut* **2011**;60(11):1520-1526.
42. **Boland BS, He Z, Tsai MS, et al.** Heterogeneity and clonal relationships of adaptive immune cells in ulcerative colitis revealed by single-cell analyses. *Science immunology* **2020**;5(50):eabb4432.
43. **Martin JC, Chang C, Boschetti G, et al.** Single-cell analysis of Crohn's disease lesions identifies a pathogenic cellular module associated with resistance to anti-TNF therapy. *Cell* **2019**;178(6):1493-1508. e20.
44. **Fiocchi C, Battisto J, Farmer R.** Studies on isolated gut mucosal lymphocytes in inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences* **1981**;26(8):728-736.
45. **Chang JT, Wherry EJ, Goldrath AW.** Molecular regulation of effector and memory T cell differentiation. *Nature immunology* **2014**;15(12):1104-1115.
46. **Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ.** The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol* **2014**;14(9):585-600. (In eng). DOI: 10.1038/nri3707.
47. **Boden EK, Snapper SB.** Regulatory T cells in inflammatory bowel disease. *Current opinion in gastroenterology* **2008**;24(6):733-741.
48. **Maul J, Loddenkemper C, Mundt P, et al.** Peripheral and intestinal regulatory CD4+ CD25high T cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **2005**;128(7):1868-1878.
49. **Hovhannisyan Z, Treatman J, Littman DR, Mayer L.** Characterization of interleukin-17-producing regulatory T cells in inflamed intestinal mucosa from patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* **2011**;140(3):957-65. (In eng). DOI: 10.1053/j.gastro.2010.12.002.
50. **Panda SK, Colonna M.** Innate lymphoid cells in mucosal immunity. *Frontiers in immunology* **2019**;10:861.

51. **Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH.** Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev* **2002**;15(1):79-94. (In eng). DOI: 10.1128/cmr.15.1.79-94.2002.
52. **McDowell C, Haseeb M.** Inflammatory bowel disease (IBD). **2017**.
53. **Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG.** A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month* **2018**;64(2):20-57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001>.
54. **Monsen U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C.** Extracolonic diagnoses in ulcerative colitis: an epidemiological study. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)* **1990**;85(6).
55. **Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G.** Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* **2015**;21(8):1982-1992.
56. **Fonseca R, Beura LK, Quarnstrom CF, et al.** Developmental plasticity allows outside-in immune responses by resident memory T cells. *Nature immunology* **2020**;21(4):412-421.
57. **Levine JS, Burakoff R.** Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & hepatology* **2011**;7(4):235.
58. **Clark C, Turner J.** Diagnostic modalities for inflammatory bowel disease: serologic markers and endoscopy. *Surgical Clinics* **2015**;95(6):1123-1141.
59. **Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE.** ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* **2018**;113(4):481-517.
60. **Gasche C, Lomer M, Cavill I, Weiss G.** Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* **2004**;53(8):1190-1197.
61. **Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases* **2004**;10(5):661-665.
62. **Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD.** A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* **2015**;110(3):444-54. (In eng). DOI: 10.1038/ajg.2015.6.
63. **Fagan E, Dyck R, Maton P, et al.** Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *European journal of clinical investigation* **1982**;12(4):351-359.
64. **Turner D, Mack DR, Hyams J, et al.** C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) or both? A systematic evaluation in pediatric ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* **2011**;5(5):423-429.
65. **Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD.** ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* **2019**;114(3):384-413. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000152.
66. **Konikoff MR, Denson LA.** Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* **2006**;12(6):524-534. DOI: 10.1097/00054725-200606000-00013.

67. **van Rheeën PF, Van de Vijver E, Fidler V.** Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *Bmj* **2010**;341:c3369. (In eng). DOI: 10.1136/bmj.c3369.
68. **Mitsuyama K, Niwa M, Takedatsu H, et al.** Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* **2016**;22(3):1304-10. (In eng). DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1304.
69. **Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, et al.** Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol* **1997**;50(2):93-105. (In eng). DOI: 10.1136/jcp.50.2.93.
70. **Nikolaus S, Schreiber S.** Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **2007**;133(5):1670-89. (In eng). DOI: 10.1053/j.gastro.2007.09.001.
71. **Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, Vantrappen G.** The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointestinal Endoscopy* **1984**;30(3):167-172. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0016-5107\(84\)72358-3](https://doi.org/10.1016/S0016-5107(84)72358-3).
72. **Samuel S, Bruining DH, Loftus EV, Jr., et al.** Endoscopic skipping of the distal terminal ileum in Crohn's disease can lead to negative results from ileocolonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2012**;10(11):1253-9. (In eng). DOI: 10.1016/j.cgh.2012.03.026.
73. **Solem CA, Loftus Jr EV, Fletcher JG, et al.** Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial. *Gastrointestinal endoscopy* **2008**;68(2):255-266.
74. **Siddiki HA, Fidler JL, Fletcher JG, et al.** Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease. *American Journal of Roentgenology* **2009**;193(1):113-121.
75. **Church PC, Turner D, Feldman BM, et al.** Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography signs for the detection of inflammation and intestinal damage in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* **2015**;41(2):153-66. (In eng). DOI: 10.1111/apt.13024.
76. **Harvey RF, Bradshaw JM.** A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* **1980**;1(8167):514. (In eng). DOI: 10.1016/s0140-6736(80)92767-1.
77. **Su C, Lichtenstein GR, Krok K, Brensinger CM, Lewis JD.** A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active Crohn's disease. *Gastroenterology* **2004**;126(5):1257-69. (In eng). DOI: 10.1053/j.gastro.2004.01.024.
78. **Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al.** 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* **2017**;11(1):3-25. (In eng). DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw168.
79. **Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P.** Classification of inflammatory bowel disease: the old and the new. *Current Opinion in Gastroenterology* **2012**;28(4):321-326. DOI: 10.1097/MOG.0b013e328354be1e.
80. **Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, et al.** A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Disease-a-Month* **2019**;65(12):100851. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.02.004>.
81. **Sebastian S, Hernández HV, Myrelið P, et al.** Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO pathogenesis scientific workshop (I). *Journal of Crohn's and Colitis* **2014**;8(1):5-18. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.04.008.

82. **Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, et al.** Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *Journal of Crohn's and Colitis* **2014**;8(1):31-44. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.04.006.
83. **Grivennikov SI, Greten FR, Karin M.** Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell* **2010**;140(6):883-899. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>.
84. **Annese V, Beaugerie L, Egan L, et al.** European evidence-based consensus: inflammatory bowel disease and malignancies. *Journal of Crohn's and Colitis* **2015**;9(11):945-965.
85. **Greuter T, Vavricka S, König AO, Beaugerie L, Scharl M.** Malignancies in Inflammatory Bowel Disease. *Digestion* **2020**;101(suppl 1)(1):136-145. DOI: 10.1159/000509544.
86. **Zhao L-N, Li J-Y, Yu T, Chen G-C, Yuan Y-H, Chen Q-K.** 5-Aminosalicylates reduce the risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: an updated meta-analysis. *PloS one* **2014**;9(4):e94208.
87. **Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M.** Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* **2012**;143(2):375-381. e1.
88. **Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al.** Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer* **2015**;136(5):E359-E386.
89. **Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami H-O.** Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population-based study. *New England journal of medicine* **1990**;323(18):1228-1233.
90. **Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al.** Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* **2017**;11(6):649-670. (In eng). DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
91. **Ullman TA, Itzkowitz SH.** Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology* **2011**;140(6):1807-1816. e1.
92. **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(2):746-774. e4.
93. **Itzkowitz SH, Yio X.** Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *American journal of physiology-gastrointestinal and liver physiology* **2004**;287(1):G7-G17.
94. **Laukoetter MG, Mennigen R, Hannig CM, et al.** Intestinal cancer risk in Crohn's disease: a meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery* **2011**;15(4):576-583.
95. **Svrcek M, Piton G, Cosnes J, et al.** Small bowel adenocarcinomas complicating Crohn's disease are associated with dysplasia: a pathological and molecular study. *Inflamm Bowel Dis* **2014**;20(9):1584-92. (In eng). DOI: 10.1097/mib.0000000000000112.
96. **Elriz K, Carrat F, Carbonnel F, Marthey L, Bouvier AM, Beaugerie L.** Incidence, presentation, and prognosis of small bowel adenocarcinoma in patients with small bowel Crohn's disease: a prospective observational study. *Inflamm Bowel Dis* **2013**;19(9):1823-6. (In eng). DOI: 10.1097/MIB.0b013e31828c84f2.

97. **Egan L, D'Inca R, Jess T, et al.** Non-colorectal intestinal tract carcinomas in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (II). *J Crohns Colitis* **2014**;8(1):19-30. (In eng). DOI: 10.1016/j.crohns.2013.04.009.
98. **Weber NK, Fletcher JG, Fidler JL, et al.** Clinical characteristics and imaging features of small bowel adenocarcinomas in Crohn's disease. *Abdominal Imaging* **2015**;40(5):1060-1067.
99. **Sokol H, Beaugerie L, Maynadié M, et al.** Excess Primary Intestinal Lymphoproliferative Disorders in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases* **2012**;18(11):2063-2071. DOI: 10.1002/ibd.22889.
100. **Scharl S, Barthel C, Rossel J-B, et al.** Malignancies in Inflammatory Bowel Disease: Frequency, Incidence and Risk Factors—Results from the Swiss IBD Cohort Study. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* **2019**;114(1):116-126. DOI: 10.1038/s41395-018-0360-9.
101. **Wong NA, Herbst H, Herrmann K, et al.** Epstein-Barr virus infection in colorectal neoplasms associated with inflammatory bowel disease: detection of the virus in lymphomas but not in adenocarcinomas. *J Pathol* **2003**;201(2):312-8. (In eng). DOI: 10.1002/path.1442.
102. **Pedersen N, Duricova D, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T.** Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* **2010**;105(7):1480-7. (In eng). DOI: 10.1038/ajg.2009.760.
103. **Slessor AAP, Bhangu A, Bower M, Goldin R, Tekkis PP.** A systematic review of anal squamous cell carcinoma in inflammatory bowel disease. *Surgical Oncology* **2013**;22(4):230-237. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2013.08.002>.
104. **Thomas M, Bienkowski R, Vandermeer TJ, Trostle D, Cagir B.** Malignant Transformation in Perianal Fistulas of Crohn's Disease: a Systematic Review of Literature. *Journal of Gastrointestinal Surgery* **2010**;14(1):66-73. DOI: 10.1007/s11605-009-1061-x.
105. **Kirstein MM, Vogel A.** Epidemiology and risk factors of cholangiocarcinoma. *Visceral medicine* **2016**;32(6):395-400.
106. **Singh S, Talwalkar JA.** Primary sclerosing cholangitis: diagnosis, prognosis, and management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **2013**;11(8):898-907.
107. **Beaugerie L.** Inflammatory bowel disease therapies and cancer risk: where are we and where are we going? *Gut* **2012**;61(4):476-83. (In eng). DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301133.
108. **Pasternak B, Svanström H, Schmiegelow K, Jess T, Hviid A.** Use of Azathioprine and the Risk of Cancer in Inflammatory Bowel Disease. *American Journal of Epidemiology* **2013**;177(11):1296-1305. DOI: 10.1093/aje/kws375.
109. **Andersen NN, Pasternak B, Basit S, et al.** Association between tumor necrosis factor- α antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Jama* **2014**;311(23):2406-2413.
110. **Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al.** Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *The Lancet* **2009**;374(9701):1617-1625. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61302-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61302-7).
111. **Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al.** Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2015**;13(5):847-58.e4; quiz e48-50. (In eng). DOI: 10.1016/j.cgh.2014.05.015.

112. **Pietersma F, Piriou E, van Baarle D.** Immune surveillance of EBV-infected B cells and the development of non-Hodgkin lymphomas in immunocompromised patients. *Leuk Lymphoma* **2008**;49(6):1028-41. (In eng). DOI: 10.1080/10428190801911662.
113. **Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, et al.** Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* **2002**;99(11):3909-3915.
114. **Robinson JK.** Sun exposure, sun protection, and vitamin D. *Jama* **2005**;294(12):1541-3. (In eng). DOI: 10.1001/jama.294.12.1541.
115. **Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, Lazaridou E, Ioannides D.** Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatol Pract Concept* **2017**;7(2):1-6. (In eng). DOI: 10.5826/dpc.0702a01.
116. **O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, et al.** Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* **2005**;309(5742):1871-1874.
117. **Harwood C, Attard N, O'donovan P, et al.** PTCH mutations in basal cell carcinomas from azathioprine-treated organ transplant recipients. *British journal of cancer* **2008**;99(8):1276-1284.
118. **Singh S, Nagpal SJ, Murad MH, et al.** Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2014**;12(2):210-8. (In eng). DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.033.
119. **Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD.** Risk of Melanoma and Nonmelanoma Skin Cancer Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* **2012**;143(2):390-399.e1. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.004>.
120. **Peyrin-Biroulet L, Chevaux JB, Bouvier AM, Carrat F, Beaugerie L.** Risk of melanoma in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease is not increased. *Am J Gastroenterol* **2012**;107(9):1443-4. (In eng). DOI: 10.1038/ajg.2012.181.
121. **Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, et al.** Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *J buon* **2016**;21(2):320-325.
122. **Rungoe C, Simonsen J, Riis L, Frisch M, Langholz E, Jess T.** Inflammatory Bowel Disease and Cervical Neoplasia: A Population-Based Nationwide Cohort Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **2015**;13(4):693-700.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.036>.
123. **Gutierrez-Dalmau A, Campistol JM.** Immunosuppressive therapy and malignancy in organ transplant recipients. *Drugs* **2007**;67(8):1167-1198.
124. **Singh H, Demers AA, Nugent Z, Mahmud SM, Kliewer EV, Bernstein CN.** Risk of cervical abnormalities in women with inflammatory bowel disease: a population-based nested case-control study. *Gastroenterology* **2009**;136(2):451-8. (In eng). DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.021.
125. **Lees CW, Critchley J, Chee N, et al.** Lack of association between cervical dysplasia and IBD: A large case-control study. *Inflammatory Bowel Diseases* **2009**;15(11):1621-1629. DOI: 10.1002/ibd.20959.
126. **Axelrad JE, Lichtiger S, Yajnik V.** Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World J Gastroenterol* **2016**;22(20):4794-801. (In eng). DOI: 10.3748/wjg.v22.i20.4794.
127. **Madanchi M, Zeitz J, Barthel C, et al.** Malignancies in patients with inflammatory bowel disease: a single-centre experience. *Digestion* **2016**;94(1):1-8.

128. **Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF.** The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* **2001**;48(4):526-35. (In eng). DOI: 10.1136/gut.48.4.526.
129. **Rubin DC, Shaker A, Levin MS.** Chronic intestinal inflammation: inflammatory bowel disease and colitis-associated colon cancer. *Front Immunol* **2012**;3:107. (In eng). DOI: 10.3389/fimmu.2012.00107.
130. **Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TI.** Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* **2005**;100(12):2724-9. (In eng). DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00287.x.
131. **Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L.** Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2012**;10(6):639-45. (In eng). DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.010.
132. **Xie J, Itzkowitz SH.** Cancer in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* **2008**;14(3):378-89. (In eng). DOI: 10.3748/wjg.14.378.
133. **Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al.** Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* **2006**;130(4):1030-8. (In eng). DOI: 10.1053/j.gastro.2005.12.035.
134. **Long MD, Herfarth HH, Pipkin CA, Porter CQ, Sandler RS, Kappelman MD.** Increased risk for non-melanoma skin cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2010**;8(3):268-74. (In eng). DOI: 10.1016/j.cgh.2009.11.024.
135. **Singh H, Nugent Z, Demers AA, Bernstein CN.** Increased Risk of Nonmelanoma Skin Cancers Among Individuals With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* **2011**;141(5):1612-1620. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.039>.
136. **Smith MA, Irving PM, Marinaki AM, Sanderson JD.** Review article: malignancy on thiopurine treatment with special reference to inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **2010**;32(2):119-130. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04330.x>.
137. **Reddy NA, Mays SR, Pacha O.** Kaposi's Sarcoma in the Immunosuppressed. *Journal of Immunotherapy and Precision Oncology* **2019**;2(3):74-78.
138. **Gange R, Wilson Jones E.** Kaposi's sarcoma and immunosuppressive therapy: an appraisal. *Clinical and Experimental Dermatology* **1978**;3(2):135-146.
139. **Kang MJ, Namgung KY, Kim MS, et al.** [A case of Kaposi's sarcoma associated with ulcerative colitis]. *Korean J Gastroenterol* **2004**;43(5):316-319. (In kor) (<http://europepmc.org/abstract/MED/15156119>).
140. **BENEKL M.** Kaposi's sarcoma in patients with ulcerative colitis receiving immunosuppressive drugs: report of a case. *Turk J Gastroenterol* **2011**;22(6):621-625.
141. **Kirkegård J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D.** Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol* **2017**;112(9):1366-1372. (In eng). DOI: 10.1038/ajg.2017.218.
142. **Tian T, Song C, Jiang L, et al.** Hepatitis B virus infection and the risk of cancer among the Chinese population. *International Journal of Cancer* **2020**;147(11):3075-3084. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33130>.

143. **Yang Y, Shu X, Xie C.** An Overview of Autophagy in *Helicobacter pylori* Infection and Related Gastric Cancer. *Front Cell Infect Microbiol* **2022**;12:847716. (In eng). DOI: 10.3389/fcimb.2022.847716.
144. **Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ.** The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell* **2001**;104(4):487-501.
145. **O'Connor PM, Lapointe TK, Beck PL, Buret AG.** Mechanisms by which inflammation may increase intestinal cancer risk in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases* **2010**;16(8):1411-1420. DOI: 10.1002/ibd.21217.
146. **Waljee AK, Higgins PDR, Jensen CB, et al.** Anti-tumour necrosis factor- α therapy and recurrent or new primary cancers in patients with inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, or psoriasis and previous cancer in Denmark: a nationwide, population-based cohort study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* **2020**;5(3):276-284. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30362-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30362-0).
147. **Fiocchi C.** Closing Fistulas in Crohn's Disease — Should the Accent Be on Maintenance or Safety? *New England Journal of Medicine* **2004**;350(9):934-936. DOI: 10.1056/NEJMe048001.
148. **Williams CJM, Peyrin-Biroulet L, Ford AC.** Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **2014**;39(5):447-458. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.12624>.
149. **Choi B, Park HJ, Song Y-K, Oh Y-J, Kim I-W, Oh JM.** The risk of newly diagnosed cancer in patients with rheumatoid arthritis by TNF inhibitor use: a nationwide cohort study. *Arthritis Research & Therapy* **2022**;24(1):191. DOI: 10.1186/s13075-022-02868-w.