

Crohn Hastalığında Rekürrens

Muhammet Yener AKPINAR

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Ankara

Crohn hastalığı (CH) gastrointestinal sistemin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Hastalık gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmını etkileyebilir; bununla beraber en sık tutulum yeri terminal ileumdur. Kronik inflamasyon hasta bağırsağın tüm katlarını etkiler ve tedavisiz kalırsa tutulan segmentte darlık ve/veya komşu cilt, bağırsak ve mesaneye fistülizasyonla sonuçlanır. Erken tanı ve uygun tedavi tutulan bağırsakta ileri evre hasarın gelişmesini engeller. Yine de Crohn hastaları hayatlarının herhangi bir döneminde %80 sıklıkta opere olurlar (1). İleokolektomi bu hastalarda en sık izlenen operasyon şeklidir. Bazı hastalarda operasyon tanı koydurucu olur.

Crohn hastalarında cerrahi tedavi ülseratif kolitin aksine küratif değildir. Sıklıkla darlık ve/veta fistül gibi hastalıkla beraber olan komplikasyonlar için yapılır. Ameliyat sonrası etkilenen bağırsak tümüyle çıkarılsa da 1 yıl içinde içinde %70-90 hastada anastomoz bölgesinde yeni lezyonlar gelişebilir (2). Reoperasyon sıklığı literatürde farklı çalışmalarda farklı düzeylerde bildirilmekle beraber %70'lere varan oranlarda görülebilir (3). Bu durum, Crohn hastalarında operasyon sonrası dönemi daha önemli hale getirir.

RİSK FAKTÖRLERİ

Bir çok çalışma post operatif rekürrensi erken dönemde öngörebilen risk faktörlerini tanımlamak için yapılmıştır. Risk faktörlerinin tanınması, bu faktörlere sahip hastaların daha erken taranması ve rekürrens varsa da uygun tedavi verilmesine olanak sağlar.

Demografik özellikler

Tanı anındaki yaş, cerrahinin uygulandığı yaş ve cinsiyetin post operatif rekürrens için risk faktörü olmadıkları gösterilmiştir (4). Sigara en çok çalışılan ve en iyi tanımlanmış risk faktörüdür (5). Opere olmayan Crohn hastalarında sigaranın hastalık prognozu üzerine olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir. Opere olan hastalarda da buna benzer şekilde sigara içimi daha yüksek hastalık aktivite skorları ve artmış endoskopik nükle beraberdir (6,7). Gözlemsel çalışmaların metaanalizinin yapıldığı bir çalışmada sigara içenlerde postoperatif klinik rekürrens oranında anlamlı artış izlenmiştir (OR:2,15, $p<0,001$) (8).

Beslenme Durumu

Crohn hastalığı beraberinde kaşeksiyi getirir. Bu durum hastalığın prognozu üzerine olumsuz etki gösterir. Benzer bir şekilde nutrisyonel durumun kötü olması da cerrahi sonrası sonuçları olumsuz etkiler (9).

Hastalık Paterni

Literatürdeki bazı çalışmalar hastalık fenotipinin postoperatif hastalık rekürrensini tanımda etkisiz olduğunu göstermiştir (10). Bununla beraber penetran hastalığın post operatif rekürrens riskini artırdığını gösteren gösteren çalışmalar da vardır (11). Hastalık süresi rekürrens riskinin göstergesi olabilir; kısa hastalık süresi rekürrens riskini artırır. Perianal hastalık varlığı post operatif rekürrens riskini artırır. Crohn hastalığının beraberinde üst gastrointestinal sistemi etkilemesi

veya kolonun da tutulduğu yaygın hastalık olması rekürrens riskini artırır.

Granülom

Granülomlar Crohn hastalığı tanısında değerli bir patolojik bulgudur. Bir çok çalışmada ileokolektomi spesmenlerinin patolojik incelemesinde granülom varlığının post operatif dönemde hastalık rekürrensi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (12,13).

Cerrahi Özellikler

Hastalar ileokolektomi ile tanı alabileceği gibi CH tanılı olgularda hastalık seyri ileokolektomi gerekebilir. Hastaların önceden rezeksiyon olmaları rekürrens riskini artıran bir risk faktörüdür. Çıkarılan bağırsak segmentinin 100 cm üzerinde olması rekürrens riskini artırır (14). Acil şartlarda yapılan ileokolektominin post operatif rekürrens için bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (15). İleokolektominin laparoskopik ya da açık yapılmasının etkisinin araştırıldığı bir metaanalizde cerrahi nüks için iki teknik arasında bir fark bulunamamıştır (16).

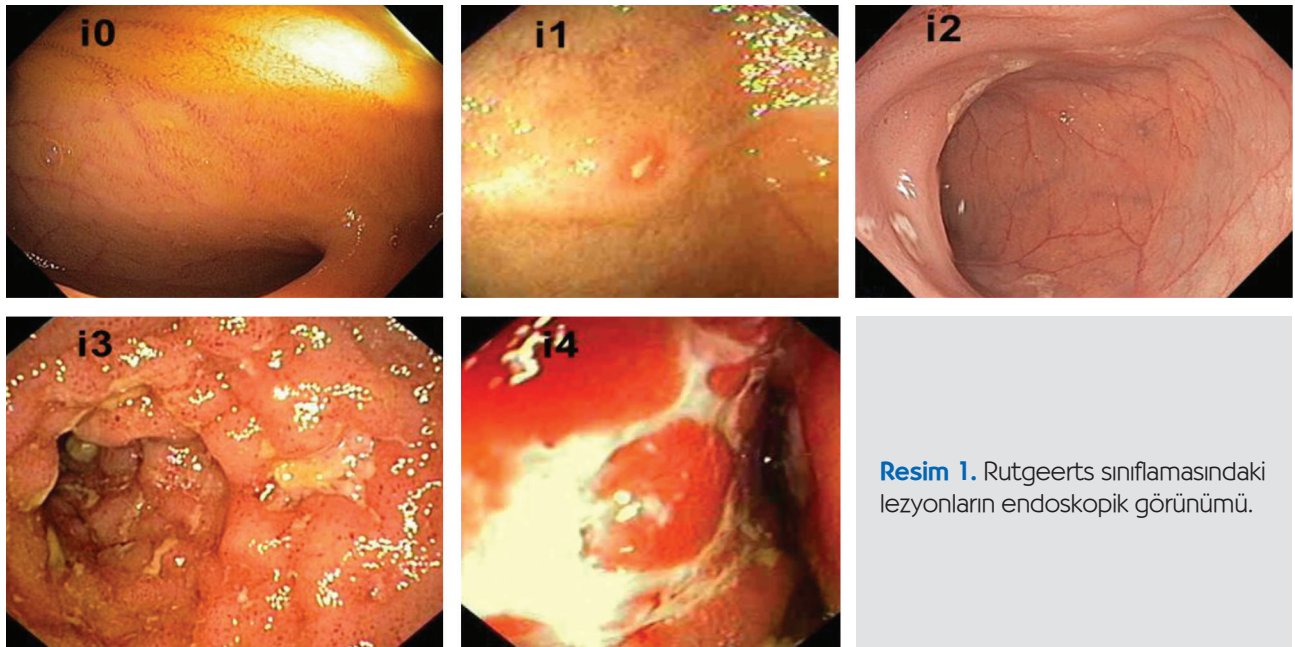
TANI

Post operatif dönemde Crohn hastalarının yakın takibi hastalık rekürrensini erken dönemde saptamada önemlidir. Post operatif rekürrens histolojik olarak başlar ve endoskopik ola-

rak görünür hale gelir. Bu dönemde hastalar sıklıkla asemptomatiklerdir. Anastomoz bölgesindeki lezyonlar ilerledikçe hastaların laboratuvar bulguları bozulmaya başlar. Bu evrede hastalar da semptomatik hale gelmeye başlarlar. Bir diğer deyişle post operatif dönemde semptomatik hale gelen hastalarda sıklıkla endoskopik hastalık ilerlemiş evrede saptanır (17). Bu aşamadaki hastalığın medikal tedaviye vereceği yanıt sınırlı olup bu olgularda reoperasyon gerekmektedir (2).

İleokolonoskopi post operatif Crohn hastalığı rekürrensini saptamada altın standart yöntemdir (18). İleokolonoskopinin rezeksiyon sonrası ilk bir yıl içinde yapılması önerilmektedir. Lezyonların görülmesi ve biyopsi alınmasına olanak sağlar. Anastomoz bölgesindeki mukoza rekürrens için özellikle yüksek risk altındadır (19). Endoskopik olarak post operatif anastomoz bölgesindeki lezyonları tanımlama ve evrelemede Rutgeerts Sınıflaması kullanılmaktadır (Resim 1). Bu sınıflamada lezyonlar beş alt gruba ayrılırlar. İ2 ve üst lezyonlar rekürrens olarak tanımlanır (Tablo 1).

İnvaziv olmayan laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden de rekürrens saptamada faydalanılabilir. Fekal kalprotektin opere olmayan hastalarda hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Benzer şekilde opere olan hastalarda da rekürrens gösterebileceğini söyleyen çalışmalar vardır (20). Post operatif 1 yıl içinde fekal kalprotektin düzeyinin >200 mg/L'nin üzerinde olmasının 1 yıl içinde endoskopik rekürrens göstermedeki sensitivitesi %63, spesifitesi %75'tir (21).



Resim 1. Rutgeerts sınıflamasındaki lezyonların endoskopik görünümü.

Tablo 1. Rutgeerts sınıflaması ve rekürrens yüzde-leri

Skor	1. Yıldaki Endoskopik Bulgu	5 Yıldaki Klinik Rekürrens Oranı
0	Lezyon yok	%5-10
1	<5 adet aftöz ülser	%5-10
2	Aralardaki mukozanın normal olduğu >5 aftöz ülser, atlamalı aftöz lezyonlar veya ileokolonik anastomozda <1 cm lezyonlar	%20-40
3	Diffüz aftöz ileitis, diffüz inflame mukoz	%50-70
4	Diffüz inflamasyon, büyük ülserler, nodülarite ve/veya darlık	%90-100

Görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme post operatif rekürrensi tanımak için kullanılabilir. Görüntüleme yöntemlerinin en önemli avantajları invaziv olmamalarıdır. Barsak duvar kalınlık artışı önemli bir bulgu olup hastalığın rekürrensine işaret edebilir. Bununla beraber görüntülemelerde rekürrens açısından anlamlı bulgulara sahip olan hastaların nihai değerlendirme yöntemi ileokolonoskopi olacaktır.

TEDAVİ

Post operatif dönemde rekürrensi erken dönemde saptamak kadar uygun tedavi ile lezyonları tedavi etmek ve ilerlemelerini önlemek de önemlidir. Hastaların ilk yapmaları gereken sigara içiyorlarsa sigarayı bırakmalarını sağlamaktır. Profilakside farklı medikal tedavi yöntemleri kullanılabilir.

Mesalaminin rekürrens riskini azaltmadaki rolü birçok çalışmada incelenmiştir (22,23). Bu amaçla yapılan çalışmaların bazıları birbirleriyle çelişen sonuçlar içermektedir. Bununla beraber meta-analizlerde mesalamin rekürrensi azaltmada etkili bulunmuştur. 2011 yılında yapılan 9 çalışmanın incelendiği bir meta analizde mesalamin plaseboya göre postoperatif rekürrensi azaltmada daha etkili bulunmuştur (OR=0,7) (24). 2009 yılında yapılan başka bir meta analizde de mesalamin plaseboya göre post operatif klinik rekürrensi ve ciddi endoskopik rekürrensi azaltmada üstün bulunmuştur (25). Çalışmalarda endoskopik ve klinik rekürrensi azalttığı gös-

terilse de kılavuzlar mesalazinin sınırlı etkisinin olduğunu kabul eder (26).

Opere olan Crohn hastalarında rekürrensin sadece lüminal içerikle tekrar temasın olması sonucu olduğu şeklindeki gözlem antibiyotik profilaksisinin rekürrensi önleyebileceği fikrini doğurmuştur (27). Antibiyotiklerden üzerinde en çok durulan metronidazoldür. Metronidazolun post operatif dönemde kullanılması rekürrens sıklığını azaltmaktadır (26). Metronidazolun post operatif dönemde 3 ay kullanılmasının 1 yıllık takiplerde ciddi endoskopik rekürrensi azalttığı Rutgeerts ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada gösterilmiştir (p=0,02) (28). Toksikite ve ilaç reaksiyonları bu antibiyotiklerin kullanımlarını sınırlayan en önemli etkenlerdir (28).

Post operatif dönemde rekürrensi azaltmak için tiopürinlerle ilgili pek çok çalışma vardır. İki retrospektif çalışma rekürrensi azaltmada bu grup ilaçları etkili bulmuştur (29,30). Meta analizler tiopürin grubu ilaçların faydalarını daha iyi dökümente etmiş olup plaseboya kıyasla bu ilaçların daha az klinik rekürrens ve ciddi endoskopik rekürrense yol açtıkları izlenmiştir (31). Tiopürin grubu ilaçlar mesalaminler ve metronidazol ile de karşılaştırılmıştır. Azatiyopürini, metronidazol ve mesalamin ile karşılaştıran çalışmalarda azatiyopürinin her iki grup ilaca kıyasla endoskopik rekürrensi azaltmada daha etkili olduğu bulunmuştur (28,32).

Anti-tümör-nekrozis faktör grubunda yer alan adalimumab ve infliximabla ilgili yapılan çalışmalar bu ilaçların postoperatif rekürrensi azaltmada etkili olduklarını göstermektedir. Plaseboya kıyaslandığında infliximabın postoperatif rekürrensi belirgin olarak azalttığı literatürdeki çalışmalarda görülmektedir. Cottone ve arkadaşları da ileal rezeksiyon sonrası infliximabın rekürrensi azaltmada etkili olduğunu göstermiştir (33). İnfliximabın 3 yıla varan idame tedavi amaçlı kullanımı boyunca, infliximab almayan hastalara kıyasla rekürrensi anlamlı olarak azalttığı tespit edilmiştir (34). Post operatif rekürrensi azaltmada adalimumab da etkili bulunmuştur. Papamichael ve arkadaşları adalimumabın yüksek riskli hastalarda klinik ve endoskopik rekürrensi azaltmada etkili olduğunu söylemişlerdir (35). Adalimumabın tiopürinlerle karşılaştırıldığı POCER adlı çalışmada erken hastalık rekürrensini önlemede adalimumab daha etkili bulunmuştur (36).

KAYNAKLAR

1. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009;136:441-50.
2. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-63.
3. Reinisch W, Angelberger S, Petritsch W, et al. A double-blind, double-dummy, randomized, controlled, multicenter trial on the efficacy and safety of azathioprine vs mesalamine for prevention of clinical relapses in Crohn's disease patients with postoperative moderate or severe endoscopic recurrence. *Gastroenterology* 2008;134:A70.
4. Malireddy K, Larson DW, Sandborn WJ, et al. Recurrence and impact of postoperative prophylaxis in laparoscopically treated primary ileocolic Crohn disease. *Arch Surg* 2010;145:42-7.
5. Kane SV, Flicker M, Katz-Nelson F. Tobacco use is associated with accelerated clinical recurrence of Crohn's disease after surgically induced remission. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:32-5.
6. Cottone M, Rosselli M, Orlando A, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994;106:643-8.
7. De Bie C, Ballet V, Hendriks N, et al. Smoking behaviour and knowledge of the health effects of smoking in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1294-302.
8. Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, et al. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:1213-21.
9. Wagner IJ, Rombeau JL. Nutritional support of surgical patients with inflammatory bowel disease. *Surg Clin North Am* 2011;91:787-803.
10. Bordeianou L, Stein SL, Ho VP, et al. Immediate versus tailored prophylaxis to prevent symptomatic recurrences after surgery for ileocecal Crohn's disease? *Surgery* 2011;149:72-8.
11. Sachar DB, Lemmer E, Ibrahim C, et al. Recurrence patterns after first resection for stricturing or penetrating Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1071-5.
12. Cullen G, O'toole A, Keegan D, et al. Long-term clinical results of ileocecal resection for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1369-73.
13. Malireddy K, Larson DW, Sandborn WJ, et al. Recurrence and impact of postoperative prophylaxis in laparoscopically treated primary ileocolic Crohn disease. *Arch Surg* 2010;145:42-7.
14. Fornaro R, Caratto E, Caratto M, et al. Post-operative recurrence in Crohn's disease. Critical analysis of potential risk factors. An update. *Surgeon* 2015;13:330-47.
15. Riss S, Schuster I, Papay P, et al. Surgical recurrence after primary ileocolic resection for Crohn's disease. *Tech Coloproctol* 2014;18:365-1.
16. Patel SV, Patel SV, Ramagopalan SV, Ott MC. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of perioperative complications and long term outcomes compared with open surgery. *BMC Surg* 2013;13:14.
17. Onali S, Calabrese E, Petruzzello C, et al. Post-operative recurrence of Crohn's disease: A prospective study at 5 years. *Dig Liver Dis* 2016;48:489-94.
18. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984;25:665-72.
19. Michetti P. Postsurgical prophylaxis in Crohn's disease: Which patients, which agents? *Dig Dis* 2015;33 (Suppl 1):78-81.
20. Lamb CA, Mohiuddin MK, Gicquel J, et al. Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. *Br J Surg* 2009;96:663-74.
21. Orlando A, Modesto I, Castiglione F, et al. The role of calprotectin in predicting endoscopic post-surgical recurrence in asymptomatic Crohn's disease: a comparison with ultrasound. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:17-22.
22. Cammà C, Viscido A, Latella G, et al. Mesalamine in the prevention of clinical and endoscopic postoperative recurrence of Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2002;34:A86.
23. Florent C, Cortot A, Quandale P, et al. Placebo-controlled clinical trial of mesalazine in the prevention of early endoscopic recurrences after resection for Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:229-33.
24. Gordon M, Naidoo K, Thomas AG, Akobeng AK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD008414.
25. Doherty G, Bennett G, Patil S, et al. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006873.
26. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010;4:63-101.
27. D'Haens GR, Geboes K, Peeters M, et al. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998;114:262-7.
28. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995;108:1617-21.
29. Abdelli MN, Ben Abdallah H, Houissa F, et al. Azathioprine for prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Tunis Med* 2007;85:569-72.
30. Myrelid P, Svärm S, Andersson P, et al. Azathioprine as a postoperative prophylaxis reduces symptoms in aggressive Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1190-5.
31. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2089.
32. Buisson A, Chevaux JB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Diagnosis, prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence. *Dig Liver Dis* 2012;44:453-60.
33. Cottone M, Mocchiari F, Orlando A. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3:231-4.
34. Araki T, Uchida K, Okita Y, et al. Impact of postoperative infliximab maintenance therapy on preventing the surgical recurrence of Crohn's disease: a single-center paired case-control study. *Surg Today* 2014;44:291-6.
35. Papamichael K, Archavlis E, Lariou C, Mantzaris GJ. Adalimumab for the prevention and/or treatment of Crohn's disease: a prospective, two-year, single center, pilot study. *J Crohns Colitis* 2012;6:924-31.
36. De cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients- a POCER study analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:867-79.