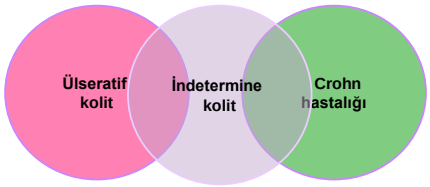
İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIĞI :
CROHN HASTALIĞI:
tedavi yaklaşımı

Doç.Dr.Ömer ŞENTÜRK
KOÜ Gastroenteroloji, KOCAELİ

Klinik olarak şiddetli agresif hastalığı predikte eden faktörler

- Hastalığın genç yaşta başlaması
- Sigara
- Yaygın ince barsak hastalığı
- Derin kolonik ülserler
- Perianal hastalık
- Tedavi başlangıcında steroidlere ihtiyaç duyulması
- Yaygın üst GİS tutulumu

İnflamatuvar Barsak Hastalığı Tanısı

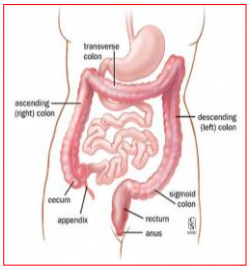


İlk tanı	527 (%66)	36 (%5)	228 (%29)
Son kesin tanı	%88	%50 (%33 ÜK,%17CH)	%91

Moum B.Gut '97

Crohn Hastalığı

- Ağız - anüs (pankreas, kadın genital sistemi ve deri)
- İnce barsaklar %30-40, kalın barsaklar %15-25 ve herikisi birlikte %40-55 oranında tutulur
- İleri yaşlarda →izole kolon tutulumu daha sık
- **Terminal ileum %90 tutulmuş**



Crohn Hastalığında Klinik

1. Ağrı
2. Diyare
3. Ateş
4. Kilo kaybı
5. Kanama
6. Perianal hastalık

Crohn Hastalığında Lokal Komplikasyonlar

1. Fistül
2. Obstruksiyon
3. Perianal hastalık
4. Toksik megakolon (nadir)
5. Perforasyon (nadir)

Barsak Dışı Tutulumlar

1. **Deri**
   - Pyoderma gangr.
   - Eritema nodozum
   - Sweet sendromu
2. **Ağız**
   - Aftöz ülserler
3. **Göz**
   - Episklerit
   - Anterior üveit
4. **Eklemler**
   - Artralji
   - Periferik artrit
   - Ankilozan spondilit
   - Sakroileit
5. **Hematolojik**
   - Anemi, lokositoz, trombositoz
   - Tromboemboli
   - Arteriyel ve venöz trombozlar
6. **Karaciğer**
   - Yağlanma
   - PSK
   - Otoimmun hepatit (ÜK)
   - Kolelitiazis
   - Kolanjio CA
   - Kc apsesi
   - Budd-Chiari sendromu(ÜK)

Barsak Dışı Tutulumlar

7. **Böbrek**
   - Nefrolitiazis
   - Üreter inflamasyonu
   - Enterovezikal fistül
   - Kronik pyelonefrit
   - Amiloidoz
8. **Diğer**
   - Çomak parmak
   - Periferik nöropati
   - Hipertiroidi
   - Perikardit
   - Kronik bronşit
   - Bronşiolit
   - İnterstisyel pnömoni

Barsak Dışı Tutulumlar

- Periferik artrit
- Eritema nodozum
- Pyoderma gangrenozum
- Episklerit, anterior üveit
- Oral aftöz ülserler
- Hepatosteatoz ve
- Tromboz

HASTALIĞIN AKTİF OLDUĞU DÖNEMLERDE ORTAYA ÇIKARLAR

- PSK
- Safra ve böbrek taşları
- Sakroileit ve
- Ankilozan spondilit

İBH'NIN SEYRİNDEN BAĞIMSIZ OLARAK MEYDANA ÇIKARLAR

Tanı Yöntemleri

- Klinik …
- Dışkı analizi →inflamatuvar diare özellikleri
- Biyoşimik testler →tanı / aktivite
- Endoskopik muayene
- Patoloji
- Radyoloji
  - Ayakta direkt karın grafisi
  - İnce barsak pasaj grafisi (enteroklizis)
  - Lavman opaklı kolon grafisi
  - Çift kontrast kolon grafisi
  - USG
  - CT

Ayırıcı Tanı

- ÜK / CH
- İnfeksiyöz kolit / İBH
  (yeni başlayan kolitlerde)
- İBH dışı uzamış kolitler

CH & ÜK

	Crohn Hastalığı	Ülseratif Kolit
Tutulan barsak segmentleri	Ağız - anüs	Kolon Backwash ileitis
İnflamasyon	Derin - transmural Yama tarzında dağılım 'skip lezyonlar'	Mukozal - yüzeyel Sürekli tutulum
Granulomlar	++	Nadir
Goblet h.leri	Var	Azalmış
Kript absesi	+	++

CH ve Hastalık Aktivitesi

- Klinik aktivite
  - Ülseratif kolit (Truelove-Witts, Rachmilewitz ve Seo aktivite indeksleri)
  - Crohn hastalığı (Crohn hastalık aktivite indeksi, Harvey-Bradshaw indeksi)
- Endoskopik aktivite
  - Ü. kolitte endoskopik aktivite indeksi hastalık aktivitesi indeksi korele
  - CH'da endoskopi ile hastalık aktivitesi arasında uyum yok
- Histolojik aktivite
  - ÜK'te var
  - CH'da yok
- Laboratuvar aktivitesi
  - Kanda; anemi, lökositoz, trombositoz, hipoalbuminemi, ESR, CRP, α-1 glikokoprotein, α-2 makroglobulin, lökosit elastazı
  - Dışkıda; α-1 antitripsin klerensinde, laktoferrinde, lökosit elastazında, İn 111 veya Tc 99m ile işaretli nötrofillerin ekskersyonunda artma

Tedavinin Planlanması İçin :

- **Hastalığın ;**
  - lokalizasyonu
  - aktivitesi
  - süresi
  - hasta üzerindeki etkisi

Tedavide Amaç :

- Önceki Yaklaşım
  - Semptomların kontrol edilmesi
  - Hastanın yaşam kalitesinin düzeltilmesi

- Yeni Yaklaşım
  - Klinik remisyonun sağlanması
  - Klinik remisyonun sürdürülmesi
  - Hastanın yaşam kalitesinin düzeltilmesi

  VE
  - Komplikasyonların önlenmesi ve/veya azaltılması (kanser dahil)
  - İlaç toksisitesinin azaltılması
  - Hospitalizasyon/cerrahi gereksinim ile toplam maliyetin azaltılması

Crohn Hastalık Aktivitesi -1-

- Hafif-orta hastalık
  - Ayaktan hasta
  - Gıda alımını tolere ediyor, dehitratasyon yok
  - Ateş, karında hassasiyet,ağrılı kütle, obstruksiyon yok
  - Hafif kilo kaybı (< %10)
- Orta-şiddetli hastalık
  - Hafif-orta şiddette hastalık tedavisi etkisiz olan
  - Ateş, karında ağrı veya hassasiyet, aralıklı bulantı-kusma (obstruksiyon bulguları olmaksızın) veya ciddi anemi
  - Ciddi kilo kaybı
- Şiddetli-fulminan hastalık
- Remisyon

Crohn Hastalık Aktivitesi -2-

- Hafif-orta hastalık
- Orta-şiddetli hastalık
- Şiddetli-fulminan hastalık
  - Steroid tedavisine rağmen semptomlar devam ediyor
  - Yüksek ateş, persistan kusma, intestinal obstruksiyona ait bulgular, rebaund, kaşeksi veya apseye ait bulgular
- Remisyon
  - Asemptomatik veya inflamatuvar sekel yok
  - Akut tıbbi tedaviye cevap veren veya küratif cerrahi rezeksiyon yapılan hastalar
  - Steroide bağımlı hastalar yok

Crohn Hastalık Aktivitesi

- Hafif-orta hastalık
  - Ayaktan hasta
  - Gıda alımını tolere ediyor, dehitratasyon yok
  - Ateş, karında hassasiyet,ağrılı kütle, obstruksiyon yok
  - Hafif kilo kaybı (< %10)
- Orta-şiddetli hastalık
- Şiddetli-fulminan hastalık
- Remisyon

Hafif-Orta Hastalık

Sülfosalazin

Table 1. Randomized, controlled, double-blind trials of SASP

Reference	Drugs compared	No. of patients	Duration	Response
Summers *et al.* 1979[2]	SASP 1 g/15 kg Prednisone 0.25–0.75 mg/kg as per CDAI Azathioprine 2.5 mg/kg Placebo	74 85 59 77	17 weeks	*Remission:* SASP: 43% Prednisone: 60% Azathioprine: 40% Placebo: 30%
Malchow *et al.* 1984[3]	SASP 3 g 6-Methylprednisolone 48 mg/day, weekly tapering to 8 mg/day 6-Methylprednisolone + SASP Placebo	Active disease sub-group 54 47 56 58	16 weeks	*Remission:* SASP: 50% MP: 83% MP + SASP: 76% Placebo: 34%
Azathioprine *et al.* 1974[6]	SASP 1.5 g/day 1st 3 days, then 3 g/day Placebo	31	4 months (four 1-month crossovers)	*Overall clinical condition:* SASP greater therapeutic than placebo among those with no previous resection
van Hees *et al.* 1981[7]	SASP 4–6 g/day Placebo	13 13	26 weeks	*Decrease in inflammatory activity index > 25%:* SASP: 62% Placebo: 8%
Singleton *et al.* 1979[8]	SASP plus prednisone Prednisone	43 46	8 weeks	*Overall results:* SASP added to prednisone not better than prednisone alone
Rijk *et al.* 1991[5]	SASP 6 g/day (4 g/day if adverse effects occurred) plus 30 mg/day prednisone tapered SASP 6 g/day (4 g/day if adverse effects occurred) plus placebo	30 30	16 weeks	*Overall results:* Significantly greater decrease in Crohn's Disease Activity Index (CDAI) at all time points with SASP plus prednisone vs. SASP alone

Hafif-Orta Hastalık

Sülfosalazin

- Crohn kolit ve ileokolit olgularında plasebodan etkili **(remisyonun indüksiyonunda)** (3-6g/gün dozlarında)
- Sülfosalazin+prednizon kombinasyonu prednizon monoterapisinden daha etkili değil (sülfosalazin steroid sparing bir ajan değil)
- Medikal tedavi ile remisyon sağlanan CH'da 1.5-3g/gün dozunda sülfosalazin **remisyonun idamesinde** plasebodan daha etkili değil !...

Sandborn WJ. Am J Gastroenterol 2003

Hafif-Orta Hastalık
Mesalamine & Plasebo

Reference	Drug compared	No. of patients	Duration	Response
Rasmussen *et al.* 1987[11]	Mesalamine 1.5 g Placebo	30 37	16 weeks	*Improvement:* Mesalamine 40% Placebo 30%, ns
Mahida *et al.* 1990[12]	Mesalamine 1.5 g (Pentasa) Placebo	20 20	6 weeks	*Improvement:* Mesalamine 40% Placebo 35%, ns
Tremaine *et al.* 1994[15]	Mesalamine 3.2 g (Asacol, 0.8 g tablets 4 times daily) Placebo	20 18	16 weeks	*Partial or complete remission:* Mesalamine 45% Placebo 22%, $P = 0.042$
Singleton *et al.* 1993[13]	Mesalamine 1 g 2 g 4 g (Pentasa) Placebo	80 75 75 80	16 weeks	*Remission:* Mesalamine 4 g 43%, $P < 0.01$ vs. placebo Mesalamine 2 g 24%, ns Placebo 18%
Singleton *et al.* 1994[14] Hanauer *et al.* 2001[16]	Mesalamine 2 g, 4 g Placebo	82 75 75	16 weeks	*Remission:* No significant change in CDAI from baseline for any treatments *Change in CDAI from baseline to end-point:* Mesalamine 4 g: −41 Placebo: −35, ns
Hanauer *et al.* 2001[16]	Mesalamine 4 g Placebo	154 156	16 weeks	*Change in CDAI from baseline to end-point:* Mesalamine: −72 Placebo: −64, ns

Hafif-Orta Hastalık
Mesalamine & Steroid

Reference	Drug compared	No. of patients	Duration	Response
Thomsen *et al.* 1998[17]	Mesalamine 4 g Budesonide 9 mg	89 93	16 weeks	*Remission:* Mesalamine: 45% Budesonide: 69% $P = 0.001$ at 8 weeks
Scholmerich *et al.* 1990[18]	Mesalamine 2 g 6-Methylprednisolone 48 mg/day, weekly tapering to 8 mg/day	30 32	24 weeks	*Change in CDAI:* Mesalamine: −58 6-Methylprednisolone: −151, $P < 0.001$
Martin *et al.* 1990[19]	Mesalamine 3 g Prednisone 40 mg/day for 2 weeks, weekly tapering to 20 mg/day	19 26	12 weeks	Remission: Mesalamine: 47% Prednisone: 46%, ns
Gross *et al.* 1995[20]	Mesalamine 4.5 g 6-Methylprednisolone 48 mg/day, weekly tapering	17 17	8 weeks	*Remission:* Mesalamine: 40% 6-Methylprednisolone: 56%, ns
Prantera *et al.* 1999[21]	Mesalamine tablets or microgranules 4 g/day each 6-Methylprednisolone 40 mg/day	35 28 31	12 weeks	*Remission:* Mesalamine tablets: 60% Mesalamine granules: 79% 6-Methylprednisolone: 61%, ns between groups

Hafif-Orta Hastalık

Mesalamin -1-

- **"Remisyonun indüksiyonunda"** mesalamin (3.2-4g/gün) plasebodan daha **ETKİLİ**

Tremaine WJ. J Clin Gastroenterol 1994
Singleton JW. Gastroenterology 1993
Prantera C. Gastroenterology 1999

X

- **"Remisyonun indüksiyonunda"** mesalamin (2-4 g/gün) plasebodan / budesonidden (9g/gün) daha etkili **DEĞİL**

Rasmussen SN. Scand J Gastroenetrol 1987
Mahida YR. Digestion 1990
Singleton J. Gastroentrology 1994
Hanauer SB. Gastroentrology 2001

Hafif-Orta Hastalık

Mesalamin -1-

- **Remisyonun indüksiyonunda** mesalamin (3.2-4g/gün) plasebodan daha **ETKİLİ**

Tremaine WJ. J Clin Gastroenterol 1994
Singleton JW. Gastroenterology 1993
Prantera C. Gastroenterology 1999

X

- **Remisyonun indüksiyonunda** mesalamin (2-4 g/gün) plasebodan / budesonidden (9g/gün) daha etkili **DEĞİL**

Rasmussen SN. Scand J Gastroenetrol 1987
Mahida YR. Digestion 1990
Singleton J. Gastroentrology 1994
Hanauer SB. Gastroentrology 2001

SONUÇ:

Aktif (hafif-orta hastalık) CH'da mesalamine remisyonun indüksiyonunda ETKİLİ DEĞİL !...

Hafif-Orta Hastalık

Mesalamin -2-

- **"Remisyonun idamesinde"** (medikal tedavi ile sağlanan indüksiyon sonrası) mesalamin (1-2.4g/gün) plasebodan daha **ETKİLİ**

Prantera C. Gastroenterology 1992
Gendre JP. GETAID Study. Gastroenterology 1993
Arber N. J Clin Gastroenterol 1995

X

- **"Remisyonun idamesinde"** (medikal tedavi ile sağlanan indüksiyon sonrası) mesalamin (1.5-4g/gün) plasebodan daha etkili **DEĞİL**

Modigliani R. Gastroenetrology 1996
Sutherland LR. Gastroenterology 1997
International Mesalazine Study Group. Aliment P T1990
Thomson AB. Aliment Pharmacol Ther 1997

Hafif-Orta Hastalık

Mesalamin -2-

- **Remisyonun idamesinde** (medikal tedavi ile sağlanan indüksiyon sonrası) mesalamin (1-2.4g/gün) plasebodan daha **ETKİLİ**

Prantera C. Gastroenterology 1992
Gendre JP. GETAID Study. Gastroenterology 1993
Arber N. J Clin Gastroenterol 1995

X

- **Remisyonun idamesinde** (medikal tedavi ile sağlanan indüksiyon sonrası) mesalamin (1.5-4g/gün) plasebodan daha etkili **DEĞİL**

Modigliani R. Gastroenetrology 1996
Sutherland LR. Gastroenterology 1997
International Mesalazine Study Group. Aliment P T1990
Thomson AB. Aliment Pharmacol Ther 1997

SONUÇ:
Medikal tedavi ile sağlanan indüksiyon sonrası remisyonun sürdürülmesinde (idame) mesalamin ETKİLİ DEĞİL !...

Hafif-Orta Hastalık
Budesonid

Reference	Drug compared	No. of patients	Duration	Response
Greenberg *et al.* 1994[25]	BUD capsules 3 mg/day	67	10 weeks	*Remission:*
	9 mg/day	61		BUD 15 mg 43%*
	15 mg/day	64		BUD 9 mg 51%*
	Placebo	66		BUD 3 mg 33%, ns
				Placebo 20%
Tremaine *et al.* 2002[28]	BUD capsules 9 mg q.d.s.	80	8 weeks	*Remission:*
	4.5 mg b.d.	79		BUD 9 mg/day 50%
	Placebo	41		Placebo 33%, ns
				Change in CDAI:
				BUD 9 mg/day significantly decreased vs. placebo
Thomsen *et al.* 1998[17]	BUD capsules 9 mg/day	93	16 weeks	*Remission:*
	Mesalamine 4 g/day	89		BUD 9 mg 6.2%
				Mesalamine 36%, $P < 0.001$
Rutgeerts *et al.* 1994[27]	BUD capsules 9 mg/day	88	10 weeks	*Remission:*
	1st 8 weeks, then 6 mg/day			BUD capsules 53%
	Prednisolone 40 mg/day	88		Prednisolone 66%, ns
	1st 2 weeks, then tapered to 5 mg/day by week 10			
Campieri *et al.* 1997[24]	BUD capsules 9 mg q.d.s.	58		*Remission:*
	4.5 mg b.d.,	61	8 weeks	BUD 9 mg 60%
	Prednisolone 40 mg/day,	58		BUD 4.5 mg b.d. 42%
	tapered to 5 mg/day at 9 weeks			Prednisolone 60%, ns between groups
Gross *et al.* 1996[26]	Budenofalk 9 mg/day	34	8 weeks	*Remission:*
	6-Methylprednisolone 48 mg/day tapered weekly to 8 mg/day	33		BUD 56% 6-Methylprednisolone 73%, ns
Bar-Meir *et al.* 1998[29]	Budenofalk 9 mg/day	100	8 weeks	*Remission:*
	Prednisone 40 mg/day 1st 2 weeks, tapered to 5 mg/day at end-point	101		BUD 51% Prednisone 53%, ns

Hafif-Orta Hastalık

Budesonid

- Distal ileum ve sağ kolonda salınır (sol kolon tutulumunda etkisiz)
- **"Remisyonun indüksiyonunda"** (9-15mg/gün) plasebo ve Pentas'dan (4g/gün) daha **ETKİLİ**, prednisolondan (40 mg/gün) daha **AZ ETKİLİ**

Greenberg GR. N Engl J Med 1994
Tremaine WJ. Am J Gastroentero 2002
Thomsen OO. N Engl J Med 1998
Rutgeerts P. N Engl J Med 1994

- Steroide bağımlı CH'da **"remisyonun idamesinde"** budesonid (6mg/gün) plasebo ve mesalaminden (3g/gün) daha **ETKİLİ DEĞİL**

Cortot A. Gut 2001
Mantzaris GJ. Gastroentrology 2001

Hafif-Orta Hastalık
Steroid

Study	*N*	Systemic steroid	Comparator	Outcome
Summers *et al.* 1979[2]	295	Prednisone 0.25–0.75 mg/kg	3–5 g/day SASP or placebo or azathioprine	Prednisone significantly superior efficacy to SASP, placebo and azathioprine
				No additional improvement with adjunctive SASP
				Additive benefit when prednisone added to SASP
Malchow *et al.* 1984[3]	215	6-Methyl prednisolone 48 mg/day	3–5 g/day SASP or placebo	Prednisolone superior to SASP and placebo
				No additional improvement with adjunctive SASP
Rijk *et al.* 1991[5]	60	Prednisone 30 mg/day tapered	6 g/day SASP	Additive benefit when prednisone added to SASP
Prantera *et al.* 1996[42]	41	Prednisone 30 mg/day	1 g/day ciprofloxacin 1 g/day metronidazole	Prednisone significantly greater efficacy than antibiotics
Prantera *et al.* 1999[21]	94	6-methylprednisolone 40 mg/day	Mesalamine 4 g/day capsules of mesalamine 4 g/day microgranules	Similar efficacy both treatment groups
Rutgeerts *et al.* 1994[27]	176	Prednisone 40 mg/day tapered	9 mg/day budesonide capsules	Similar efficacy both treatment groups
Campieri *et al.* 1997[24]	177	Prednisolone 40 mg tapered	9 mg/day budesonide capsules	Similar efficacy both treatment groups
Gross *et al.* 1996[26]	67	6-Methylprednisolone 48 mg/day tapered	Budenofalk 9 mg/day	Similar efficacy both treatment group
Bar-Meir *et al.* 1998[29]	201	Prednisone 40 mg/day tapered	Budenofalk 9 mg/day	Similar efficacy both treatment groups

Hafif-Orta Hastalık

Prednison ve Prednisolon-1-

- 0.25-0.75mg/kg prednison ve 48 mg/gün metil-prednisolon **"remisyonun indüksiyonunda"** plasebo ve sülfosalazinden belirgin olarak, budesonidden (9mg/gün) kısmen daha fazla **etkili**

Malchow H. Gastroenterology ' 84
Rijk MC. Ann Intern Med ' 91
Rutgeerts P. N Engl J Med 1994
Kane SV. Aliment Pharmacol Ther ' 02

- 0.25mg/kg prednison ve 8 mg/gün metil-prednisolon tıbbi olarak sağlanan **"remisyonun idamesinde"** plasebodan daha **etkili DEĞİL**
- Bununla beraber steroidle sağlanan indüksiyonda steroiddin kesilmesi ile ortaya çıkan relaps uzun süreli prednison ile (10-30mg/gün) remisyon sürdürülebilir ? ("steroid-dependent")

Malchow H. Gastroenterology ' 84
Summers RW. Gastroentrology '79
Faubion WA. Gastroenterology ' 01

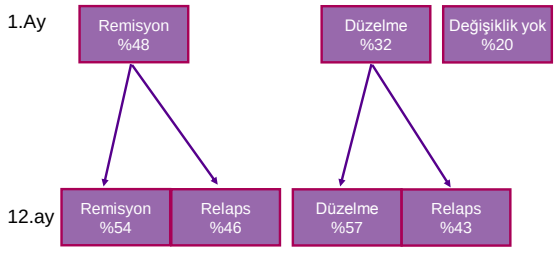
Hafif-Orta Hastalık

Prednison ve Prednisolon-2-

- Konvansiyonel steroidle tedavi edilen CH'da;
  - % 48-58 komple remisyon
  - % 26-32 kısmi cevap
  - % 16-20 cevapsızlık
- Steroidle tedavi edilen hastalar 1.yılın sonunda
  - % 32-44 kendilerini iyi hissederler (cevaplı)
  - % 28-36 "steroid-dependent"
  - % 20-22 "steroid-resistant"

Faubion LA. Gastroenterology ' 01
Munkholm P. Gut '94

Steroid Tedavisinin Sonuçları



12.aydaki remisyon = %25

Munkholm , Gut 1994

Hafif-Orta Hastalık
Metronidazol

Reference	Drugs compared	No. of patients	Duration	Response
Sutherland *et al.* 1991[32]	Metronidazole 10 mg/kg 20 mg/kg Placebo	33 30 36	16 weeks	*Change in CDAI from baseline to end-point:* Metronidazole significantly better than placebo in patients with disease confined to large intestine or affecting both small and large intestine. Not significantly better in patients with small bowel disease only
Allan and Cooke 1977[33]	Metronidazole 20 mg/kg Placebo	11	6 months	No benefit of metronidazole treatment
Ambrose *et al.* 1985[34]	Metronidazole 800 mg/day Metronidazole + cotrimoxazole Cotrimoxazole Placebo	18 21 16 17	2 months	*Symptomatic improvement (clinical symptoms as well as laboratory values):* No benefit of metronidazole treatment
Blichfeldt *et al.* 1978[35]	Metronidazole 1.0 g/day Placebo	22	4 months (two 2-month crossover periods)	*Overall clinical condition (objective and subjective criteria as well as laboratory values):* No benefit of treatment except in $n = 6$ patients with colonic disease only
Ursing *et al.* 1982[36] Rosen *et al.* 1982[37]	Metronidazole 800 mg/day SASP 3 g/day	78	8 months (two 4-month, crossover periods)	*Change in CDAI and orosomucoid level from baseline to end-point:* No treatment benefit 1st 4 months. Second 4 months, 15 patients on SASP and switched to metronidazole showed significant decrease in CDAI. No improvement for patients on metronidazole and switched to SASP

Hafif-Orta Hastalık

Antibiyotikler

- Metranidazol (0.8-1g/gün ile 10-20mg/kg/gün) **remisyonun induksiyonunda** plasebodan daha ETKİLİ DEĞİL
  Ambrose NS. Dis Colon Rectum "85
  Sutherland L. Gut ' 91
- Metranidazol, ciprofloksasin ve budesonid kombinasyonu **remisyonun indüksiyonunda** budesonid monoterapisinden daha daha ETKİLİ DEĞİL
  Steinhart AH. Gastroenterolgy "02
- Metranidazol ile yapılmış **idame tedavisine** ait çalışma yok

Hafif-Orta Hastalık

Antibiyotikler

- Ciprofloksasin ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar sözkonusudur
- 1 g/gün dozunda ciprofloksasin **remisyonun induksiyonunda** plasebodan **daha etkilidir**
  Arnold GL. Inflamm Bowel Disease ' 02
- 1 g/gün dozunda ciprofloksasin **remisyonun induksiyonunda** 4g/gün dozunda pentasa ile sağlanan etkiye sahiptir
  Colombel JF. Am J Gastroenterolgy '99
- Metranidazol, ciprofloksasin ve budesonid kombinasyonu, budesonid monoterapisinden ve de ciprofloksasin prednison kombinasyonu prednison monoterapisinden **daha etkili değil**
  Steinhart AH. Gastroenterolgy "02
  Turunen U. Gut "95
- Ciprofloksasin ile yapılmış **idame tedavisine** ait çalışma yok

Hafif-Orta Hastalık
Ciprofloksasin

Reference	Drugs compared	No. of patients	Duration	Response
Arnold *et al.* 2002[39]	Ciprofloxacin 1 g/day Placebo	28 19	6 months	*Remission:* Ciprofloxacin: 76% Placebo: 25% ($P < 0.001$)
Steinhart *et al.* 2002[40]	Ciprofloxacin + metronidazole (both 1 g/day) Placebo (All patients on budesonide 9 mg/day)	64 66	8 weeks	*Remission:* Antibiotics: 33% Placebo: 38%, ns *Remission in patients with disease of the colon:* Antibiotics: 53% (9/17) Placebo: 25% (4/16), ns
Colombel *et al.* 1999[41]	Ciprofloxacin 1 g/day Mesalamine 4 g/day	18 22	6 weeks	*Remission:* Ciprofloxacin: 56% Mesalamine: 55%, ns
Prantera *et al.* 1996[42]	Ciprofloxacin (500 mg b.d.) and metronidazole (250 mg four times daily) Methylprednisolone (0.7–1 mg/kg/day tapering to 40 mg, followed by tapering of 4 mg weekly)	22 19	12 weeks	*Remission:* Antibiotics: 46% Methylprednisolone: 63%, ns

"Evidence-Based" Yaklaşım

Hafif-Orta Hastalık –SONUÇ-

(indüksiyon tedavisi)

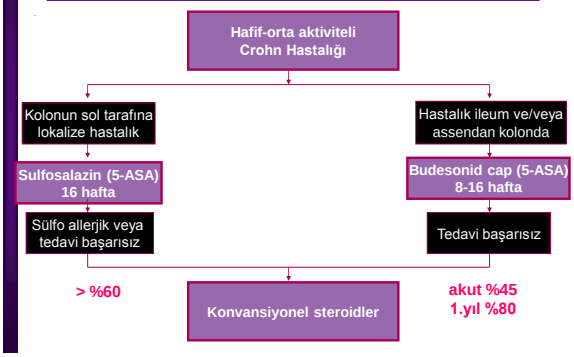
- Sulfosalazin, budesonid ve prednison hafif-orta aktif CH'da "**remisyonun indüksiyonunda**" **etkilidir**
- Aynı endikasyonunda mesalamin, metranidazol ve ciprofloksasin etkileri kesin değildir **(etkili / etkisiz !)** (kanıta dayalı tıp…)
- Crohn kolitli olgularda primer olarak sulfosalazin (mesalamin?), Crohn ileit ve ileokolitli olgularda budesonid (8-16 hafta 9mg/gün, sonra 2-4 haftada dozun mg/gün azaltılması) ilk olarak tercih edilebilir
- Bunlara cevapsız olgularda prednison 40-60mg/gün dozunda verilebilir (2-4 hafta bu dozda verdikten sonra haftada 5mg azaltarak 20mg/gün inilir, daha sonra haftada 2.5mg azaltılır…)

Sandborn WJ. Am J Gastroenterol 2003

"Evidence-Based" Yaklaşım

Hafif-Orta Hastalık

(indüksiyon tedavisi)



Crohn Hastalığında Doğal Seyir

CH'nın tümüyle klinik seyrine baktığımızda hastalık relatif olarak hafiftir, hastalar ya hafif hastalığa sahiptir veya remisyondadır → (dolayısıyla da ciddi toksik etkilere sahip ajanlarla agressif tedaviye gereksinim olmayabilir !…)

Munkholm P, et al. Scand J Gastro 1995
Silverstein MD, et al. Gastroenterol 1999
Faubion WA, et al. Gastroenetrol 2001

"Evidence-Based" Yaklaşım

Hafif-Orta Hastalık –SONUÇ-

(remisyonun idamesi)

Sulfosalazin, budesonid veya prednison ile sağlanan semptomatik remisyon

↓

6-12 ay içerisinde relaps

↓

Aynı ajanla yeniden indüksiyon tedavisi + immunosupressif (AZA, 6-MP, MTX)

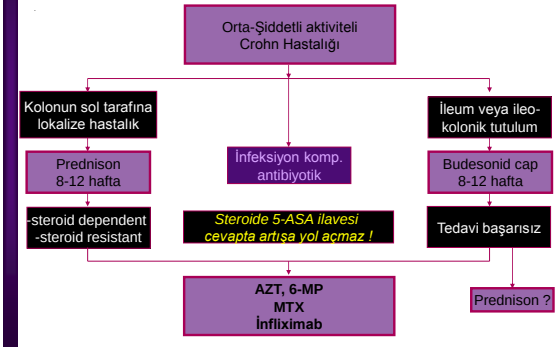
- Budesonid veya prednisonun azaltılmasıyla relaps oluyorsa (steroid bağımlı hasta) 6mg/gün budesonid ile tedavi süresi uzatılır
- 6-12 ay sonra relaps olursa farklı bir tedavi protokolu ile indüksiyon planlanır

Crohn Hastalık Aktivitesi

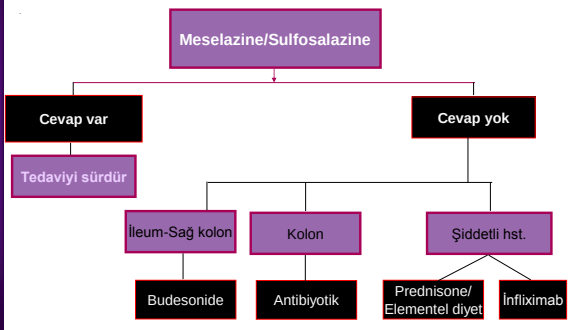
- Hafif-Orta hastalık
- Orta-Şiddetli hastalık
  - Hafif-orta şiddette hastalık tedavisi etkisiz olan
  - Ateş, karında ağrı veya hassasiyet, aralıklı bulantı-kusma (obstruksiyon bulguları olmaksızın) veya ciddi anemi
  - Ciddi kilo kaybı
- Şiddetli-Fulminan hastalık
- Remisyon

"Evidence-Based" Yaklaşım

Orta-Şiddetli Hastalık



"Evidence/Experience" Yaklaşım
Orta-Şiddetli Hastalık



Methotrexate

- Folik asit antagonisti,purin metabol. bloke eder
- AZT / 6 -MP tedavisine cevap vermeyen veya YTE' leri nedeniyle kullanılamayan dirençli olgularda...
- 7.5 mg / hafta ----------> 25 mg / hafta i.m - p.o
- Etkisi 8 - 10 haftada başlar
- % 65-75 remisyon
  - teratojen
  - doza bağlı karaciğer fibrozisi (kümülatif 1.5 gram)

Feagen RG. N Eng J Med 1995, 2000
Oren R. Am J Gastroenterol 1997
Fraser AG. Aliment Pharmacol Ther 2002

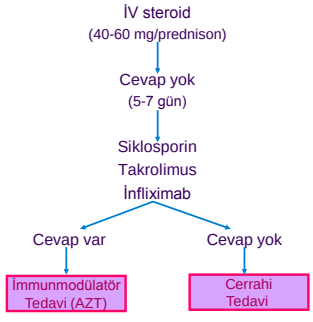
Crohn Hastalık Aktivitesi

- Hafif-Orta hastalık
- Orta-Şiddetli hastalık
- Şiddetli-Fulminan hastalık
  - Steroid tedavisine rağmen semptomlar devam ediyor
  - Yüksek ateş, persistan kusma, intestinal obstruksiyona ait bulgular, rebaund, kaşeksi veya apseye ait bulgular
- Remisyon

Şiddetli-Fulminan Hastalık

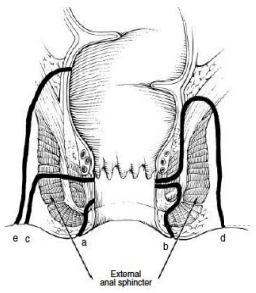
- Hospitalizasyon, İV sıvı, transfüzyon
- Cerrahi olarak değerlendirme (USG, CT…)
  - Obstruksiyon, apse…
    - Obstruksiyon;
      - İnflamatuvar (İV antibiyotik…)
      - Fibrotik striktür (streoid tedavisi ve barsak istirahati ile düzelme, fakat sıklıkla tekrarlama-steroidin kesilmesi ile-…)
      - Adhesive (NG suction ve barsağın istirahati ile düzelme. Ateş ve rebound gibi inflamatuvar semptomlar yok…)
- İnfeksiyon → İV antibiyotik
- Fibrostenotik CH → İV steroid

Şiddetli-Fulminan Hastalık



Fistüller - Sınıflama -

- Basit
  - Süperfisyal (a)
  - İntersfinkterik (b)
  - Transsfinkterik (c)
    (tek bir açıklığı var, apse veya komşu yapılarla ilişkisiz…)
- Kompleks
  - Yüksek trans-sfinkterik
  - Supra-sfinkterik (d)
  - Ekstra-sfinkterik (e)
    (birden fazla sfinkter tutulmuş, multiple açıklık var…)



Fistüller

FİSTÜL = AKTİF HASTALIK
(İleo-ileal, ileo-çekal fistüller = Masum fistül?)

- Entero-kutanöz,kolo-gastrik,koloduodenal fistüller
  - TPN
  - Antibiyotik
  - Metronidazol
  - 6-MP / AZT
  - İ.V siklosporin
  - İnfliximab / infliximab+AZT
  - Yüksek outputlu fistüller → PPİ, octreotit

Present DH .N Engl J Med '99
Ochsenkühn T. Am J Gastroenterol ' 02

- Enterovesikal fistüller
  - Yukarıdaki tedavi + Cerrahi

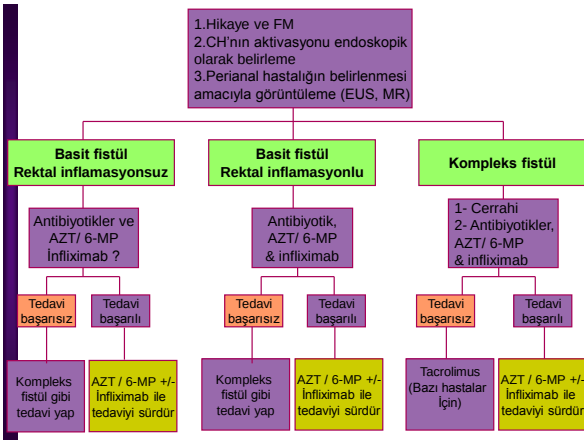
TNFα

- TNFα çok fonksiyonlu,proinflamatuvar bir mediatördür
  - Sitokin üretiminin indüklenmesi
  - Adhezyon moleküllerinin ekspresyon ve aktivasyonu
  - Büyüme (gelişme-growth) stimulasyonu
  - Ayrıca
    - Akut ve kronik inflamasyonda
    - Antitumör cevapta ve
    - İnfeksiyonda rol oynar
- TNF α 'nın aşırı üretimi bir dizi patolojik durumla birliktedir
- Bunun down regülasyonu veya inhibisyonu da bu etkileri ortadan kaldırır
- Anti-TNFα soluble ve membrana bağlı olan molekülü nötralize ederek etki gösterir

İnfliximab (anti-TNFα)

Yan etkiler

- En sık görülen;
  - İnfuzyon reaksiyonları (kaşıntı, flushing, bulantı), baş ve karın ağrısı
- İmmunosüpresyon nedeniyle ciddi enfeksiyonlar için artmış risk
- Tbc
- Non-Hodgkins lymphoma riskinde artma
- Lupus
- Immunogenicity: hastada infliximaba karşı HAMA (human anti-mouse antibodies) gelişebilir
  - Beşinci infüzyondan sonra %60 (bu durum birlikte verilecek immunosüressif tedavi ile azaltılabilir…)



Perianal Hastalık

Akut süpürasyon (perianal/perirektal apse) → Cerrahi drenaj (seton uygulama)

Nonsüpüratif, kronik fistülizan veya perianal fissür → Tıbbi tedavi
- Metronidazole
- Ciprofloksasin
- AZT, 6-MP
- İV siklosporin etkisiz ?
- İnfliximab…

Crohn Hastalık Aktivitesi

- Hafif-orta hastalık
- Orta-şiddetli hastalık
- Şiddetli-fulminan hastalık

- Remisyon
  - Asemptomatik veya inflamatuvar sekel yok
  - Akut tıbbi tedaviye cevap veren veya küratif cerrahi rezeksiyon yapılan hastalar
  - Steroide bağımlı hastalar yok

Crohn Hastalığında Viyana Sınıflaması

- Tanı konduğunda yaş
  - A 1 < 40
  - A 2 ≥ 40
- Lokalizasyon
  - L 1 Terminal ileum
  - L 2 Kolon
  - L 3 İleokolon
  - L 4 Üst GİS
- Davranış şekli
  - B 1 Nonstriktüran, nonpenetran
  - B 2 Striktüran
  - B 3 Penetran

Crohn Hastalığında Doğal Seyir-1-

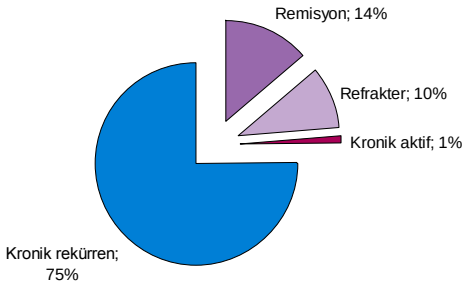
- Tanı konduktan 10 yıl sonra B 1 hastalığa sahip olanların
  - % 27.1 **B 2** (p< .0001)
  - % 29.4 **B 3** (p< .0001)

  Zamanla hastaların yaklaşık yarısında striktüran veya penetran hastalık gelişiyor

  Louis E, et al. Gut '01
- CH tanısı konduktan 20 yıl sonra
  - %18 striktüran,
  - %70 penetran özellikler gelişiyor

Farmer RG, et al.Gastroenterology

Crohn Hastalığında Doğal Seyir-2-



Moum Scand J Gastroenterol 1997
Loftus Am J Gastroenterol 2002

Hangi Crohn'lu Hastalar Nüks Eder?

Prognostik modeller

- alfa-1 glikoprotein,
- alfa-2 globulin ve
- ESR

Brignola C '86, '94

- hasta yaşı küçük (<25),
- hastalık yaşı büyük (>5),
- son nüks ile aradaki zaman kısa (<6 ay),
- kolonik tutulum
- Sigara
- NOD 2/CARD 15 genotip (+/-)

Sahmoud T '95

- Mortalite
  - Yaş-cins benzerliği olan normallerin 2 katı
  - 15 yıllık sürvi normallerin %93'ü
- Morbidite
  - Her yıl %25'i tam kapasite çalışamaz
  - İşsizlik oranları daha yüksek
  - Hayat kaliteleri düşük

- Crohn hastalığı ömür boyu sürer, "kür" olmaz
- Mortalite ve morbidite oranları hastalığın aktif olduğu dönemlerde yükselir
- Hastalar sürekli remisyonda tutulmaya çalışılmalıdır

Bu nedenlerle Crohn Hastalığında

İDAME TEDAVİSİ

gereklidir !

Crohn Hastalığında İdame Tedavisi Yöntemleri

- Yardımcı tedbirler
  Sigarayı bırakmak
  Diyet
  Balık yağı, probiyotikler
- Asıl tedaviler
  5-ASA
  AZT, 6MP
  Diğerleri (MTX, gün aşırı steroid ?, Infliximab)

Crohn Hastalığı X

	içen	içmeyen
Operasyon riski	yüksek	
Nüks		
semptomatik	fazla	
endoskopik	fazla	
post op	fazla	
İmmunosupresif ihtiyacı	%52	%24
Semptomlu günler	fazla	
Hayat kalitesi	daha düşük	

CROHN HASTASI SİGARA İÇMEMELİDİR !

Hilsden RJ '2000

İdamede Diyet

- Az posalı diyet
- Aralıklı enteral beslenme
  >800 kcal/gün'den fazlası daha etkili

Koga H '93

- Balık yağından zengin beslenme

	4.5 g/gün balık yağı	plasebo
1 yıllık remisyon	%59	%26

Belluzzi A '96

İdamede Probiyotikler

Gerekçe

- GİS lümenindeki muhtemel patojenlerin baskılanması

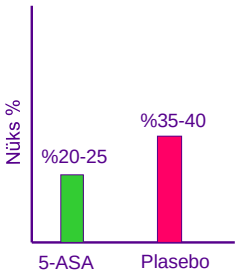
12 ay süreyle mesalaminsiz probiyotik tedavisi (20 Crohn Hastası) →12. ayda remisyonda kalanlar: %75

Venturi A '99

	n	süre	nüks
mesalamin 2-3 g	16	6 ay	%37.5
mlm+S.boulardii 1g	16	6 ay	%6.3

Guslandi M'2000

5-ASA ile İdame



- İleal tutulumlularda
- Hastalık süresi uzunlarda
  İDAMEDE ETKİN!
- 2 yıla kadar etkili. Sonra ?
- Steroidle yeni remisyona girenlerde etkisiz
- 1 nüksü önlemek için 20 hastayı tedavi etmek gerekir

5-ASA ile İdame

- İdeal doz? İdeal preparat?
- İleal formda Pentasa > 3 g/gün
- Kolonik, ileokolonik formda
  pH'a duyarlı mesalazin ≥2 g/gün
- Maliyet etkinliği?
  Sınırda bir kazanım var!
- 5-ASA ile remisyona girenlerde idamede sadece 5-ASA

Trallori G '97

İdamede AZA/6MP

- Crohn'da etkinlikleri aynı

  AZA'e cevap vermeyip 6-MP'e cevap veren olgular !
- 1 hastanın nüksten korunması için 7 hastanın tedavi edilmesi gerekiyor
- Doz

  AZA; 2-2.5 mg/kg 6-MP; 1-1.5 mg/kg

  İlk başlangıç dozları: AZA; 50-75mg, 6-MP; 50 mg

  Yan etkiler ve klinik cevaba göre doz arttırılır
- Etki başlama

  8-10 hafta sonra
- Hasta takip aralıkları

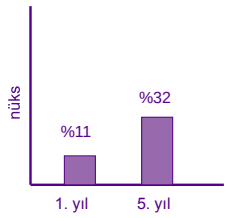
  İlk ay 15 günde bir, sonraki 2 ay ayda bir, sonra 3 ayda bir

İdamede AZA/6MP Uzun süreli kullanım

Bouhnik Y '96

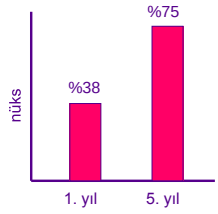
AZA altında nüks

kadın, remisyona geç girmek (>6ay), yaşı küçük (<26)



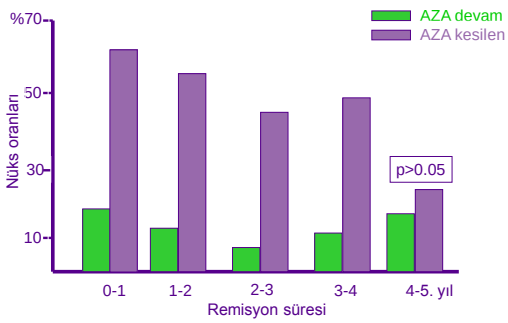
AZA kesilince nüks

erkek, remisyon süresi kısa (<4 yıl), yaşı küçük (<26)



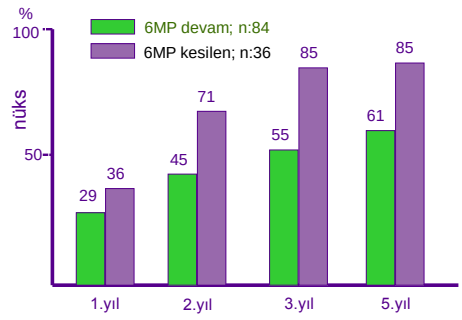
AZA'nın Devam Edildiği ve Kesildiği Hastalardaki Nüks Oranları

Bouhnik Y '96



Crohn'da 6MP Ne Kadar Süreyle Verilmeli ?

Kim PS '99



Remisyonun İdamesinde AZA İle Birlikte 5-ASA Verelim Mi?

>6 ay remisyonda
75 ÜK, 100 Crohn

	AZA+5-ASA	AZA
n	101	74
Ort. tedavi süresi (yıl)	3.9	4.1
Genel ort. nüks / yıl	0.22	0.20
ÜK ort. nüks/yıl	0.24	0.18
Crohn ort. nüks/yıl	0.40	0.37

Simon S. DDW'2000; A4193

İdamede AZA/6MP Klinik Uygulama İçin Öneriler

- **Hangi hastaya başlayalım**

  Aktif dönemde görülen hasta;

  steroidle remisyona girmiş

  Sessiz dönemde görülen hasta;

  son nüks ile aradaki zaman kısa (<6 ay)

  kolonik tutulum ?

  yaş <25 ?

  hastalık yaşı >5 ?

  Sık nüks

  > 2/yıl
- **Ne kadar süre verelim**

  4 yıl ! (ömür boyu !!!)

İdamede Methotrexate

	12. ay remisyon
MTX 15 mg/hafta, oral	%54
Plasebo	%20

Arora S.Gastroenterology'92

MTX 25 mg/hafta/IM	1.	2.	3. yıllar
Remisyonda %	71	58	52

Lemann M. AJG' 00

	40. hafta remisyonda
MTX 15 mg/hafta/IM	%65
Plasebo	%39

Feagan BG. NEJM' 00

AZT-6-MP kadar etkili? Onlara intoleransda kullanılabilir?

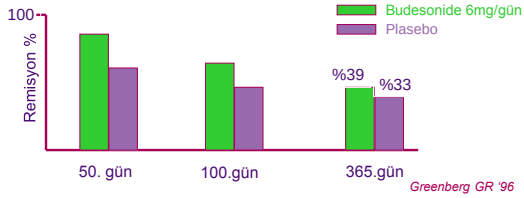
İdamede Steroidler

- Klasik steroidler idame tedavisinde etkisiz

  Remisyondaki hastalarda etkisiz,

  Steroidle remisyona girebilen hastalarda etkili ! *Malchow H '84*

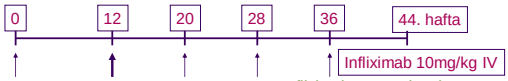
  Gün aşırı steroid etkili !
- Budesonide → Nüksü geciktirir



Greenberg GR '96

Gelecek ???
İdamede immunomodülatörler

- Anti-TNF alfa monoklonal antikoru (Infliximab) *Rutgeerts P '99*



	Infliximab	Plasebo
n	37	36
44. haftadaki remisyon	%52.9	%20

İlaç emniyeti sorun ?

- Thalidomide ? 5 yıla kadar kullanıp remisyonda kalan olgular var *Fishman SJ '00*
- IL-10

  Steroidle sağlanan remisyonun idamesinde çok etkili olması bekleniyor !

Crohn hastalığında remisyonun idamesi -klinik uygulama için öneriler-1

- İdamede steroidlerin yeri yok…
- Remisyon mesalamin ile sağlanmışsa aynı doz ile tedaviyi sürdürme idamede etkili

  Hanauer SB. Am J Gastroenterol ' 93
- Steroidle ile sağlanan remisyon sonrası idamede (relapsın önlenmesinde) mesalamin etkisiz !

  Rijk MC. Ann Intern Med ''91

  Brignola C. Gastroenterology ''95

  Messori A. Am J Gastroenterol ' 94
- Aynı endikasyonda AZT ve 6-MP etkili (ve de MTX …)

  Camma C. Gastroenterology ' 97
- Siklosporin idamede etkisiz

Crohn hastalığında remisyonun idamesi -klinik uygulama için öneriler-2

- 5-ASA ile remisyona giren ileal tutulumlularda

5-ASA >2 g/gün

- Diğer tüm olgularda AZT 1.5-2.5 mg/kg/gün

6MP 1.0-1.5 mg/kg/gün

- AZT-6MP ile sorun yaşanırsa

MTX 15 mg/hafta/PO veya 15-25 mg/hafta IM

Postop. Rekürrens

- Cerrahiden 3 yıl sonra klinik relaps % 30, 4 yıl sonra klinik relaps % 50, 10 yıl sonra klinik relaps % 60
- Endoskopik rekürrens daha sık (1.yıl %90, 3.yıl %100 !!!)
- Cerrahiden sonra relaps riski yüksek olan CH;
  - Aşırı rezeksiyon (>50 cm) - Genç hasta
  - Fistülizan hastalık - Cerrahi öncesi steroid kullanan hastalar
  - Perianal hastalık - Hastalık süresi uzun olan
  - Erken reoperasyon (< 2 yıl)
  - Sigara içmeyi sürdürenler
- Sigarayı bırakma bir sonraki cerrahi riski yalnız başına 11 kat azaltır

  Cuillerier E. Eur J Gastroenterol Hepatol ' 01

Postop Nüksün Önlenmesi -klinik uygulama için öneriler-

- Tedaviye ilk 2-3 hafta içinde başlanmalı
- Nüks ihtimali düşük bir hastada
  Mesalamin 2 g/gün
  İleal hastalıkta tercih Pentasa
  İlk 3 ay metronidazol ile birlikte !
- Nüks ihtimali yüksek bir hastada
  AZT (75-100 mg/gün) veya
  6MP (50 mg/gün)
  İlk 3 ay metronidazol ile birlikte !

CH'da Nütrisyonel Destek Tedavisi

- ADJUVAN TEDAVİ
  yeterli beslenmeyi sağlamak, nütrisyonel eksiklikleri düzeltmek
- PRİMER TEDAVİ
  hastalığın aktivetisini geriletmek
- İDAME TEDAVİSİ
  intestinal kayıp ya da kısa barsak sendromu için
- GELİŞME TEDAVİSİ
  çocuk ya da adölesanda gelişme geriliğini düzeltmek

Refrakter İBH ve Tedavide sık yapılan hatalar -1-

- Yanlış tanı
  - CH & ÜK & İndetermine
- Hastalığın progresyonun bilinmemesi
  - Fibrostenotik CH & İnflamatuvar CH
  - Fistülizan hastalık
  - İntra-abdominal apse
  - Toksik megakolon
- Hastalığın barsak komplikasyonlarının atlanması
  - Süperenfeksiyon?
    - *C.difficile, CMV*

Refrakter İBH ve Tedavide sık yapılan hatalar -2-

- Yanlış tanı
- Hastalığın progresyonun bilinmemesi
- Hastalığın barsak komplikasyonlarının atlanması
- Yetersiz dozda tedavi
  - Sulfosalazin → 4-6g/gün
  - Prednison → 40-60mg/gün
  - İnfliximab → 5mg/kg → 10mg/kg
  - Mesalamin → 4-4.8g/gün
  - AZA → 2-2.5mg/kg/gün…
- Yanlış ilaç kullanımı
  - Antimetabolit tedavisinden kaçınmak,
  - Anti-TNF-α 'nın yanlış kullanımı,
  - Cyclosporin'in yanlış kullanımı
  - Aşırı kortikosteroid tedavisi

Refrakter İBH ve Tedavide sık yapılan hatalar -3-

- Yanlış tanı
- Hastalığın progresyonun bilinmemesi
- Hastalığın barsak komplikasyonlarının atlanması
- Yetersiz dozda tedavi
- Yanlış ilaç kullanımı
- Kombinasyon tedavisi yerine monoterapi yapılması
- İlaç entolerans ve yan etkiler
- Tedaviye uyumsuzluk →%40-60
  - İlaç & Hasta

Refrakter İBH ve Tedavide sık yapılan hatalar -4-

Yanlış tanı
Hast. progresyonun bilinmemesi
Hast. barsak komplikasyonlarının atlanması
Yetersiz dozda tedavi
Yanlış ilaç kullanımı
Kombinasyon tedavisi yerine monoterapi
İlaç entolerans ve yan etkiler
Tedaviye uyumsuzluk

- İlaç rezistansı
  - Kortikosteroid rezistansı %16-20
  - Steroid rezistansı;
    - Standart alfa reseptör yerine glukokortikoid beta reseptöre sahip olma
    - Aşırı miktarda multidrug rezistans gene eksprese etme
  - Streoid rezistan CH'nın prediktörleri;
    - barsak rezeksiyonu geçirme,
    - perianal hastalık ve
    - yüksek CH aktivite indeksine sahip olma
  - Pürin analogları ile birlikte 5-ASA kullanımı pürin rezistan sıklığını azaltabilir…
  - İnfliximab rezistansı (birlikte immunosupressif alma, 200mg İV hidrokortizon ile premedikasyon yapma, 0,2 ve 6.hafta+8 haftalık uygulama…)

Refrakter İBH ve Tedavide sık yapılan hatalar -5-

Yanlış tanı
Hast. barsak komplikasyonlarının atlanması
Yanlış ilaç kullanımı
İlaç entolerans ve yan etkiler
İlaç rezistansı
Hast. progresyonun bilinmemesi
Yetersiz dozda tedavi
Kombinasyon tedavisi yerine monoterapi
Tedaviye uyumsuzluk

- Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçların kesilmesi
  - GİS koruyucu PG'lerin inhibisyonu
  - COX-2 inhibitöleri güvenli mi?
- Sigara
  - Sigara içen CH'ları daha fazla ileal hastalığa sahip
  - Postop.sigara içmeye devam edenlerde rekürrens daha sık…
  - Sigara immunosupressife olan ihtiyacı artırır (CH)
  - (ÜK'te tersi-nikotin tedavisi-)
- Diğer faktörler
  - Laktoz entoleransı ?
  - Gluten enteropatisi ?
  - İBS ?

Refrakter İBH ve Tedavide sık yapılan hatalar -5-

Yanlış tanı
Hast. barsak komplikasyonlarının atlanması
Yanlış ilaç kullanımı
İlaç entolerans ve yan etkiler
İlaç rezistansı
Sigara
Hast. progresyonun bilinmemesi
Yetersiz dozda tedavi
Kombinasyon tedavisi yerine monoterapi
Tedaviye uyumsuzluk
NSAİİ'ların kesilmesi
Diğer faktörler (İBS, gluten, laktoz entol.)

- Yanlış tedavi hedefi seçimi
  - Tedavide hedef ≠ Hastayı cerrahi tedaviden kurtarma
  - Cerrahi tedavi endikasyonu ≠ Medikal tedaviye yetersizlik
  - Cerrah ≠ Son kurtarıcı

Gebe – süt veren annelerde ilaçların güvenilirliği ?

Grup	gebeler	emziren anneler	açıklama
SZP	B	güvenli	kern ikterus, folat eks.
5 – ASA	B	güvenli	-
KS (prednisolon)	B	4 saat sonra emzir	adrenal supresyon nadir
Budesonid	C	güvenli	tavşanlarda teratojenik
AZA	D	?	tartışmalı sonuçlar
6-MP	D	?	"
MTX	X	X	teratojenik
Cs/tacrolimus	C	?	prematür doğum
Infliximab	B	?	olgu sayısı az
Thalidomid	X	X	major fetal anomali

Steinlauf AF. Gastroenterol Cli N Am 2004