

# Pedriatrik Crohn Hastalarında Bir Tedavi Seçeneği Olarak Enteral Beslenme Desteği

## Enteral Nutrition as a Therapy Choice in Pediatric Crohn's Disease: Review

Gülşah ŞAHİN,<sup>a</sup>  
Gamze AKBULUT<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Beslenme ve Diyetetik Bölümü,  
Gazi Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 23.01.2013  
Kabul Tarihi/Accepted: 02.07.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Gülşah ŞAHİN  
Gazi Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
gulsah.kahya@gmail.com

**ÖZET** Crohn hastalığı (CH) immün aracılı inflamatuvar bir barsak hastalığı olup, ağızdan anüse intestinal yolun herhangi bir bölümünü tutabilmektedir. CH pedriatrik popülasyonda sık karşılaşılan bir inflamatuvar barsak hastalığıdır. Tedavisinde remisyona sağlanması ve relapsların önlenmesi hedeflenmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan yöntemlerden biri kortikosteroid tedavisidir. Büyümenin baskılanması, elektrolit dengesizlikleri, glukoz intoleransı ve kemik mineral yoğunluğunda azalma kortikosteroid tedavisinin yan etkilerindedir. Kortikosteroidlerin yanı sıra remisyona açısından benzer etkileri olması ve yan etkisi olmaması nedeni ile tek başına enteral beslenme (EB) tercih edilen bir tedavi seçeneğidir. EB barsak istirahati, mukozal iyileşme, immünolojik etkileri, fekal florada değişiklik ve beslenme durumunun iyileştirilmesi yoluyla etki göstermektedir. CH'de besin alımının azalması, intestinal malabsorpsiyonlar, intestinal kayıplar nedeni ile malnütrisyon sık karşılaşılan bir komplikasyondur. EB özellikle büyüme ve gelişme üzerine olumlu etkileri nedeni ile çocuk ve adolesanlarda CH'nin tedavisinde kortikosteroidle iyi bir alternatif olarak görülmektedir. Genel olarak elemental, semi-elemental ve polimerik ürünlerin tedavide etkinliğinin farklı olmadığı görüşü hâkimdir. Tüple ve oral EB'nin birbirine üstünlükleri konusunda yeterli bilgi mevcut değildir. Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Asya'da uygulanan protokoller incelendiğinde EB'nin uygulama süresi altı haftadan az, 12 haftadan fazla olmamak üzere değişiklik göstermekte olup, ortalama 6-8 haftadır. Bu çalışmada EB'nin etki mekanizmalarına ilişkin pedriatrik hastalarda yapılan çalışmalar ve uygulamadaki öneriler değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Crohn hastalığı; enteral beslenme; pediatri

**ABSTRACT** Crohn's disease (CD) is an immune mediated inflammatory bowel disease and can involve anyplace in intestinal tract from mouth to anus. CD is a common inflammatory bowel disease in pediatric population and its therapy focuses on providing relapses and preventing remission. Corticosteroids are commonly used therapeutic agents to achieve these targets. Suppression of growth, electrolyte imbalances, glucose intolerance and decrease in bone mineral density are side effects of corticosteroid therapy. Exclusive enteral nutrition is an alternative therapy with similar effects to corticosteroids in remission and none of adverse effects. Enteral nutrition acts with bowel rest, mucosal healing, immunological effects, alteration in fecal flora and improvement of nutritional status. Malnutrition as a result of decreasing food intake, intestinal malabsorptions and intestinal losses is a common complication in CD. Enteral nutrition is a great alternative especially in child and adolescence patients because of its positive effects on growth and development. Generally it's thought that there are no different effects of elemental, semi-elemental and polymeric enteral products in treatment. There is not sufficient data about if oral or tube feeding is superior to other in treatment of CD. Enteral nutrition protocols in Europe, America and Asia showed that the time of enteral nutrition practice vary between >6 weeks and <12 weeks, approximately 6-8 weeks. This review discussed studies about the mechanisms of enteral nutrition in pediatric patients and recommendation in application.

**Key Words:** Crohn disease; enteral nutrition; pediatrics

Crohn hastalığı (CH) immün aracılı inflamatuvar bir barsak hastalığı olup, ağızdan anüsel intestinal yolun herhangi bir bölümünü tutabilmektedir.<sup>1</sup> Kronik bir hastalık olan CH, relaps ve remisyon süreçlerini içeren klinik bir durumdur.<sup>2</sup> CH prevalansı Kuzey Amerika'da yaklaşık 200/100.000 iken, gelişmekte olan ülkelerde 10/100.000 civarındadır.<sup>3</sup> Pediatrik popülasyonda CH insidansının saptanması amacıyla 1950-2009 yılları arasında 32 ülkeden 139 çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik derlemede, CH insidansının 100.000'de 0,2-13,9 arasında değiştiği belirlenmiştir.<sup>4</sup> Türkiye'de inflamatuvar barsak hastalıklarının prevalansının saptanması amacıyla İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Derneği'nin yaptığı çalışmada insidans 1,4, prevalans ise 7,7 olarak bulunmuştur.<sup>5</sup>

CH kompleks multifaktöriyel bir hastalık olup etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlığı olan bireylerde mikrobiyolojik veya çevresel tetikleyici faktörlerin kronik immün yanıtta bozulmaya neden olması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir.<sup>6</sup> Hastalığın abdominal ağrı, diyare, anoreksiya, büyüme geriliği, kilo kaybı gibi semptomları bulunmaktadır.<sup>7</sup>

CH, kontrolsüz inflamasyon barsak hasarına ve striktür, fistül ve apse gibi hastalıkla ilişkili komplikasyonlara yol açmaktadır.<sup>8</sup> Hastalığın tedavisinde remisyonun sağlanması ve relapsların önlenmesi hedeflenmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan yöntemlerden biri kortikosteroid tedavidir. Kortikosteroidler immün sistemin baskılanması yoluyla etki göstermektedir, ancak remisyonun sürdürülmesinde etkin değildir. Bunun yanı sıra farklı immünsüpresif ajanlar, pürin analogları, antitümör nekrozis faktör (TNF) tedaviler (infliksimab gibi) uygulanabilmektedir.<sup>9</sup> Kortikosteroid tedavisi hastaların %80'inde klinik remisyon sağlamaktadır.<sup>10</sup> Büyümenin baskılanması, elektrolit dengesizlikleri, glukoz intoleransı, kemik mineral yoğunluğunda azalma kortikosteroid tedavisinin yan etkilerindedir.<sup>11</sup> Bu yan etkilere sahip olmaması ve benzer remisyon oranları sağlanması nedeni ile tek başına enteral beslenme (EB) son yıllarda tercih edilir bir tedavi seçeneği olmuştur.<sup>2,12,13</sup> Pediatrik CH'de EB'nin etkisinin ste-

roid tedavisi ile kıyaslanması, formüla türünün etkisinin belirlenmesi ve EB'nin uzun ve kısa süreli etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla 2007 Şubat ayına kadar olan randomize kontrollü çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde, dört çalışmanın birleştirilmiş sonuçlarına göre (n=144), steroid tedavisi ve EB'nin remisyon hızlarının benzer olduğu (rölatif risk, (RR) 0,97, %95 güven aralığı (GA)=0,7-1,4) görülmüştür. Total EB alan grupta remisyon hızlarının kısmi EB alan gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (RR 2,7, %95 GA=1-7,4).<sup>14</sup>

EB'nin diğer bir avantajı, remisyonun sürdürülmesindeki etkisidir. Çalışmalarda, tedavinin tamamlanması ve normal diyete dönülmesini takiben 12 ay içerisinde hastaların %60-70'inin relaps yaşadığı görülmüştür. Normal beslenmenin gece nazogastrik (NG) beslenme ile desteklenmesi, remisyonun sürdürülmesine ve normal büyümenin sağlanmasına yardımcı olmaktadır.<sup>15</sup>

EB'nin CH'de tedavi olarak kullanımını 1969 yılından beri gündemdedir.<sup>13</sup> İsveç'te EB'nin pediatrik CH'de tedavi seçeneği olarak kullanımının değerlendirildiği çalışmada, 37 ünitenin %96'sının EB'yi bir tedavi seçeneği olarak uyguladığı, %65'inin yeni tanı alan hastalarda birincil tedavi yöntemi olarak kullandığı görülmüştür.<sup>16</sup> Avrupa, Kuzey Amerika ve Asya'da 35 merkezin, pediatrik CH'de ise merkezlerin %89'unun düzenli olarak EB tedavisini uyguladığı belirtilmiştir.<sup>17</sup>

CH olan çocuklarda EB tedavi seçeneği olarak iki şekilde kullanılabilir:

**1. Tek başına EB desteği:** Tek beslenme kaynağı olarak kullanılmasıdır. Remisyonun sağlanmasında birincil tedavi olarak uygulanmaktadır.

**2. Kısmi EB:** Normal beslenmeye ek olarak verilen beslenme desteğidir. Beslenme durumunun iyileştirilmesi ve remisyonun sürdürülmesi amacıyla kullanılmaktadır.<sup>18</sup>

2006 yılında Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği, Japon Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği ve 2010 yılında İngiliz Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği, pediatrik CH'de EB'nin

birincil tedavi olarak uygulanmasına ilişkin rehberler yayımlamıştır.<sup>19-21</sup>

## EB'NİN ETKİ MEKANİZMALARI

EB'nin CH tedavisindeki etkisi tam olarak anlaşıl-mamakla birlikte, çeşitli mekanizmalar üzerine araştırmalar sürdürülmektedir. Bu olası mekaniz-malar Tablo 1'de görülmektedir.<sup>12</sup>

### BARSAK İSTİRAHATI

Parenteral beslenme (PB) önceleri barsak istirahati açısından tercih edilmekte idi. Ancak PB ile sürekli EB'nin remisyon hızları ve uzun dönem sonuçları-nın benzer bulunması nedeni ile EB daha sık kul-lanılır olmuştur. İntestinal mukozal bariyer fonksiyonlarının korunması ve intraluminal besin ögesi içeriğinin etkisi, PB'nin kullanılması konu-sunda soru işaretleri oluşturmaktadır.<sup>22</sup>

### İMMÜNOLOJİK ETKİ

EB'nin remisyona girmeye neden olduğu diğer bir etki mekanizması inflamatuvar yanıtta meydana ge-tirdiği değişikliklerdir. EB'nin sitokin düzeylerinde düşüş, interlökin-6 (IL-6) ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinde düşüş ve insülin benzeri bü-yüme faktörleri (IGF)'nin düzeyinde artış sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>23,24</sup>

Crohn hastalarının biyopsi sonucu elde edilen kolonik ve ileal dokularının in vitro elemental diyet ile inkübe edildiği bir çalışmada, antiinfla-matuvar/proinflamatuvar sitokin oranının arttığı ve bu artışın amino asit içeriğinden bağımsız olduğu belirlenmiştir.<sup>25</sup> On iki pediatrik CH'nin elemental

diyet verilerek altı hafta takip edildiği bir çalışmada ise tedavi sürecinde IGF-1'de erken süreçte mey-dana gelen değişiklikler, EB'nin beslenme duru-munu iyileştirmekten öte antiinflamatuvar etkisinin etkin olduğu görüşünü desteklemektedir.<sup>23</sup>

### MUKOZAL İYİLEŞME

İntestinal bariyer fonksiyonlarında bozulmaya yol açan intestinal epitelyal hasar, inflamatuvar barsak hastalıklarında temel faktörlerden biridir, bu ne-denle CH tedavisinde önem taşımaktadır.<sup>26</sup> Canani ve ark.nın steroid tedavisi ve EB'nin pediatrik CH'de kısa ve uzun süreli etkilerini değerlendirdiği çalışmada, 37 EB tedavisi (12 polimerik, 13 semi-elemental, 12 elemental), 10 kortikosteroid teda-visi alan hastalarda remisyon hızları benzer bulunmuş olup, mukozal inflamasyonda iyileşme beslenme tedavisi alan grupta (%64,8), steroid teda-visi alanlara (%40) göre yüksek bulunmuştur.<sup>27</sup> Erişkinlerde yapılan bir çalışmada ise CH olan bi-reylerde (n=28) dört hafta süre ile elemental diyet tedavisinin bireylerin %71'inde remisyon sağladığı, endoskopik ve histolojik iyileşme ile sonuçlandığı ve bu durumun sitokin düzeylerinde azalma ile be-raber olduğu görülmüştür.<sup>23</sup>

### FEKAL FLORADA DEĞİŞİKLİK

İntestinal mikroflorada dengesizlik, inflamatuvar barsak hastalıkları oluşumunu tetikleyici önemli bir çevresel etmendir.<sup>28</sup> Mikrofloradaki bu denge-sizlik immün yanıtın başlatılmasına, inflamatuvar mediyatörlerin aktivasyonuna neden olabilmekte-dir.<sup>29</sup> EB mikroflorada olumlu değişikliklere neden olarak ve rezidü miktarını azaltarak etki göstere-bilmektedir.<sup>30</sup>

EB'nin CH'de remisyona etkisinin mikroflora üzerine etkisinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı-nın değerlendirilmesi amacıyla CH'de dokuz, kont-rol grubunda ise beş çocuk ve adolesan ile yapılan bir çalışmada sekiz hafta "transforming growth fac-tor beta (tGF-β)" içerikli ürün ile beslenen hastala-rın sekizinin remisyona girdiği, bireylerin gaita mikroflorasında belirgin değişiklikler olduğu gö-rülmüştür. EB'nin remisyona etkisinin mikroflo-rada meydana getirdiği değişiklikten kaynaklana-bileceği sonucuna varılmıştır. Bunu etkileyen fak-

**TABLO 1:** CH'de beslenme tedavisinin olası etki mekanizmaları.<sup>12</sup>

Mekanizma	Detay
Barsak istirahati	Barsak metabolik aktivitesi azaltma Motilitede değişiklik İntestinal sekresyonda azalma
İmmünojenik etki	Makromoleküler antijen tutulumunda azalma Fekal florada değişiklik İnflamatuvar lokal mediyatörlerin sentezinde değişiklik
Beslenme etkisi	Enerji alımında artış Mikro besin ögesi yetersizliklerinin düzeltilmesi

törlerin düşük rezidü ve formülanın prebiyotik özellikleri olabileceği belirtilmiştir.<sup>30</sup>

Sınırlı sayıda çalışma olmasına karşın, CH'de alternatif tedavi olarak prebiyotiklerin kullanımına ilişkin veriler mevcuttur.<sup>29</sup> Erişkin aktif CH'de (n=10) prebiyotik (*Bifidobacterium* ve *Lactobacillus*:25 milyar CFU/gün) ve prebiyotik (psyllium:9,9 g/gün) tedavisi sonucu yedi hastada hastalık aktivite indeksinde anlamlı düşüş saptanmış olup, bu hasta grubunda prebiyotik ve prebiyotik kullanımının güvenli olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>31</sup>

Dört hafif ve orta düzeyde CH'de *Lactobacillus GG* ( $10^{10}$  CFU) içeren enterik kaplı tabletin günde iki kez altı ay süreyle verilmesi sonucu hastalık aktivite indeksinin başlangıca göre %73 azaldığı gözlenmiş olup, pilot bir çalışma olması nedeni ile de prebiyotiklerin etkinliğinin incelendiği randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.<sup>32</sup>

### BESLENME DURUMUNUN İYİLEŞTİRİLMESİ

Büyüme geriliği ve malnutrisyon CH'de sık olup, Fransa'da 261 hastanın ortalama 73 ay süreyle takip edildiği bir çalışmada tanı anında bireylerin %9,5'inin boy uzunluğunun, %27'sinin vücut ağırlığının, %32'sinin ise beden kitle indeksi (BKİ)'nin -2 SD altında olduğu belirlenmiştir. En uzun takip süresi sonunda %6,9'unda büyüme geriliği, %15'inde ise malnutrisyon varlığı saptanmıştır.<sup>33</sup>

CH'de malnutrisyona neden olan faktörler besin alımının azalması, intestinal malabsorpsiyonlar ve intestinal kayıplardır.<sup>22</sup> EB, özellikle büyüme ve gelişme üzerine olumlu etkileri nedeni ile çocuk ve adolesanlarda CH tedavisinde kortikosteroide iyi bir alternatif olarak görülmektedir.<sup>12</sup> Sekiz hafta boyunca EB tedavisi alan 114 CH hastasında çocukların %80'i remisyon fazına ulaştığı (p<0,001), remisyon giren çocuklarda ağırlık (-1,04 ve -0,47) ve BKİ (-0,98 ve -0,03) z skorlarında başlangıca göre anlamlı gelişme olduğu saptanmıştır.<sup>34</sup> Otuz bir pediatrik CH'de EB'nin uzun süreli etkilerinin incelenmesi amacıyla yapılan çalışmada, 24 aylık süreçte EB alan çocuklarda çalışma süresince daha düşük doz steroid tedavisine gereksinim duydukları (p<0,0001), boy uzunluğu z skorlarında

artışın daha yüksek olduğu (p=0,01), relaps insidansının daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0,008).<sup>35</sup>

Crohn hastalarında antioksidan vitamin düzeylerinin düşük olması diğer bir beslenme problemidir.<sup>36</sup> Phylactos ve ark.nın pediatrik CH'de EB'nin antioksidan enzim sistemleri üzerine etkisini incelediği çalışmada, bakır-çinko süperoksit dismutaz, selenyum-glutasyon peroksidaz enzim aktiviteleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olup, sekiz haftalık polimerik ürünlerin verilmesi sonunda değişiklik gözlenmemiştir.<sup>37</sup> Bu süreçte 14 hastadan 13'ünün remisyon girdiği, CRP ve TNF- $\alpha$  düzeylerinde düşüş olduğu saptanmıştır. EB'nin antioksidan düzeyleri üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, dört hafta süreyle glutamin ile zenginleştirilmiş EB'nin (n=8 standart polimerik diyet, n=7 aminoasit içeriğinin %42'si glutamin) serum antioksidan düzeylerinde (A,C, E vitaminleri, selenyum, glutasyon) anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.<sup>38</sup>

Kemik mineral yoğunluğunda azalma CH'de sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Sekiz hafta boyunca tek başına EB'nin (polimerik ürün, 1kcal/mL) etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada 23 yeni tanı alan pediatrik CH, 20 kontrol grubunda kemik rezorpsiyonu göstergesi olan C terminal telopeptid düzeylerinde EB sonrasında anlamlı düşüş, kemiğe özgü alkalin fosfat düzeylerinde ise artış saptanmıştır. Kemik mineral sağlığına olumlu etkiler belirlenmiştir.<sup>39</sup>

### CROHN HASTALIĞINDA EB TEDAVİSİNİN UYGULANMASI

Günlük verilecek formüla yoğunluğu enerji gereksinimi temel alınarak hesaplanmaktadır. Bazal enerji gereksiniminin hesaplanmasında Schofield ve Dünya Sağlık Örgütü/Gıda ve Tarım Örgütü denklemlerinin kullanılması önerilmektedir. Hastanın ağırlığının normal veya düşük olmasına göre olduğu ağırlık veya boya göre ideal vücut ağırlığı kullanımı önerilmektedir. Fiziksel aktivite düzeyinin bireysel olarak belirlenmesi gerekmektedir. Açlık ve/veya yetersiz ağırlık artışı olması durumunda enerji gereksinimi yeniden değerlendirilmelidir. Genellikle

bu gruptaki çocuklar referans alım düzeylerinin %120'sine gereksinim duymaktadır. Enerji alımının yanı sıra sıvı alımının da yeterli olup olmadığının değerlendirilmesi gerekmektedir.<sup>18</sup>

Gereksinimlerin belirlenmesinin ardından verilecek ürünün özellikleri ve veriliş yoluna karar verilmesi gerekmektedir. Elemental, semi-elemental ve polimerik ürünlerin tedavide etkinliğinin farklı olmadığı görüşü hâkimdir.<sup>13</sup> 1984-2000 yılları arasında MEDLINE ve EMBASE veri tabanlarında yer alan çalışmaların değerlendirildiği bir meta analizde (dokuz çalışma) elemental ve elemental olmayan beslenme desteğinin etkisinin farklı olmadığı sonucuna varılmıştır.<sup>40</sup> Elemental ve polimerik EB'nin pediatrik CH'de primer tedavi olarak etkinlik ve güvenilirliğinin incelendiği bir çalışmada (elemental ürün; n=16, standart ürün; n=17) ağırlık artışının polimerik ürün alan grupta yüksek olduğu (+2,5 kg; %95 GA=0,9, 4,1; p=0,004), ancak remisyon hızlarında anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir.<sup>41</sup>

Genellikle oral yolla kullanımda tadının daha kabul edilebilir olması nedeni ile polimerik ürünler tercih edilmektedir. Tüple ve oral EB'nin birbirine üstünlükleri konusunda yeterli bilgi mevcut değildir. Erişkinlerde enteral ürünün, oral veya sürekli enteral yolla verilmesinin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada ağırlık artışı, tedaviye uyum ve remisyon hızları arasında anlamlı fark gözlenmiştir.<sup>42</sup>

Oral yolla alımın mümkün olmadığı durumlarda tüple EB tercih edilebilmektedir. Hastanın günlük hayatının etkilenmemesini sağlamak amacıyla gece NG tüp ile beslenme uygulanabilmektedir. Tüple beslenmeye, gereksinimin yarısının verilmesi ile başlanması ve tam doza bir-iki günde

geçilmesi önerilmektedir. Çocuğun açlık hissetmesi durumunda açlık bulguları düzeline kadar günlük 5 mL/saat artışlar denenebilir.<sup>18</sup> İleal veya ileo-olonik rezeksiyon sonrası EB desteğinin etkisinin incelenmesi amacıyla hastaların 20'sine gece sürekli infüzyon yöntemi ve NG tüp ile elemental ürün, gündüz ise düşük yağ içeriği (20-30 g/gün) olan bir beslenme tedavisi uygulanırken, diğer grup normal beslenmeye devam etmiştir. Bir yıllık takip sonrasında hastalığın tekrarlama oranı EB alan grupta %30 iken, diğer grupta %70 olarak bulunmuştur (p=0,027).<sup>43</sup>

Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Asya'da uygulanan protokoller incelendiğinde, EB uygulama süresi 6 haftadan az ve 12 haftadan fazla olmamak üzere değişiklik göstermekte olup, ortalama 6-8 haftadır. EB desteği yanında katı ve sıvı besinlerin verilmesi değişiklik göstermektedir. Besinlere başlamada farklı uygulamalar olup, en sık öneri düşük posalı beslenme tedavisinin uygulanması (%26) ve ürünün hacminin azalması ile besinlere başlanması (%52) şeklindedir.<sup>17</sup> İsveç'te yapılan bir değerlendirmede ise EB uygulama süresinin 4-8 hafta arasında değiştiği ve ortalama altı hafta olduğu, %57'sinin oral supleman olarak kullanıldığı, %81'inin EB beraberinde doğal besinlere yer verdiği belirlenmiştir.<sup>16</sup>

Sonuç olarak; EB birçok hastalıkta destek tedavi iken, CH'de primer tedavi olan remisyonun sağlanmasında etkin olduğu ve steroid tedavisi ile benzer etkilere sahip olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Özellikle büyüme geriliğinin önlenmesinde olumlu etkileri nedeni ile çocuklarda tercih edilen bir tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir. Ancak, bu alanda daha büyük örneklemeler ile yapılacak takipli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Escher J, Bousvaros A. Crohn's disease, pediatric. In: Johnson L, ed. *Encyclopedia of Gastroenterology*. 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: Academic Press; 2004. p.520-7.
- Alhagamhmad MH, Day AS, Lemberg DA, Leach ST. An update of the role of nutritional therapy in the management of Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2012;47(8):872-82.
- Logan I, Bowlus CL. The geoepidemiology of autoimmune intestinal diseases. *Autoimmun Rev* 2010;9(5):A372-8.
- Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(1):423-39.
- Dağlı Ü. [Turkish Inflammatory Bowel Disease Society recommendations on selected topics of Crohn's disease]. *Turkish Journal of Gastroenterology* 2010;21(1):78-9.
- Lapaquette P, Brest P, Hofman P, Darfeuille-Michaud A. Etiology of Crohn's disease: many roads lead to autophagy. *J Mol Med (Berl)* 2012;90(9):987-96.
- Punati J, Markowitz J, Lerer T, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, et al.; Pediatric IBD Collaborative Research Group. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(7):949-54.
- Dağlı Ü. [Management of Crohn's disease]. *Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2012;5(3):84-9.
- Hanauer SB, Dassopoulos T. Medical therapy for Chron's Disease. In: Targan S, Shanahan F, Karp LC, eds. *Inflammatory Bowel Diseases: from Bench to Bedside*. 2<sup>nd</sup> ed. Great Britain: Kluwer Academic; 2003.p.659-680.
- Scribano ML, Prantera C. Review article: medical treatment of active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 4):35-9.
- Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 2001;33(4):289-94.
- El-Matary W. Enteral nutrition as a primary therapy of Crohn's disease: the pediatric perspective. *Nutr Clin Pract* 2009;24(1):91-7.
- Heuschkel R. Enteral nutrition should be used to induce remission in childhood Crohn's disease. *Dig Dis* 2009;27(3):297-305.
- Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, Szajewska H. Meta-analysis: enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(6):795-806.
- Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut* 1996;38(4):543-8.
- Gråfors JM, Casswall TH. Exclusive enteral nutrition in the treatment of children with Crohn's disease in Sweden: a questionnaire survey. *Acta Paediatr* 2011;100(7):1018-22.
- Whitten KE, Rogers P, Ooi CY, Day AS. International survey of enteral nutrition protocols used in children with Crohn's disease. *J Dig Dis* 2012;13(2):107-12.
- Critch J, Day AS, Otle A, King-Moore C, Teitelbaum JE, Shashidhar H; NASPGHAN IBD Committee. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(2):298-305.
- Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schütz T, et al. ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: *Gastroenterology*. *Clin Nutr* 2006;25(2):260-74.
- Sandhu BK, Fell JM, Beattie RM, Mitton SG, Wilson DC, Jenkins H; IBD Working Group of the British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(Suppl 1):S1-13.
- Working Group of the Japanese Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Konno M, Kobayashi A, Tomomasa T, Kaneko H, Toyoda S, Nakazato Y, et al. Guidelines for the treatment of Crohn's disease in children. *Pediatr Int* 2006;48(3):349-52.
- Goulet O. Nutrition in paediatric Crohn's disease. *The South African Journal of Clinical Nutrition* 2010;23(1Suppl):33-6.
- Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K. Impact of elemental diet on mucosal inflammation in patients with active Crohn's disease: cytokine production and endoscopic and histological findings. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(6):580-8.
- Bannerjee K, Camacho-Hübner C, Babinska K, Dryhurst KM, Edwards R, Savage MO, et al. Anti-inflammatory and growth-stimulating effects precede nutritional restitution during enteral feeding in Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38(3):270-5.
- Meister D, Bode J, Shand A, Ghosh S. Anti-inflammatory effects of enteral diet components on Crohn's disease-affected tissues in vitro. *Dig Liver Dis* 2002;34(6):430-8.
- Neurath MF, Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* 2012;61(11):1619-35.
- Berni Canani R, Terrin G, Borrelli O, Romano MT, Manguso F, Coruzzo A, et al. Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2006;38(6):381-7.
- Takaishi H, Matsuki T, Nakazawa A, Takada T, Kado S, Asahara T, et al. Imbalance in intestinal microflora constitution could be involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Int J Med Microbiol* 2008;298(5-6):463-72.
- Wallace B. Clinical use of probiotics in the pediatric population. *Nutr Clin Pract* 2009;24(1):50-9.
- Lionetti P, Callegari ML, Ferrari S, Cavicchi MC, Pozzi E, de Martino M, et al. Enteral nutrition and microflora in pediatric Crohn's disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005;29(4 Suppl):S173-5; discussion S175-8, S184-8.
- Fujimori S, Tatsuguchi A, Guds K, Kishida T, Mitsui K, Ehara A, et al. High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22(8):1199-204.
- Gupta P, Andrew H, Kirschner BS, Guandalini S. Is lactobacillus GG helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31(4):453-7.
- Vasseur F, Gower-Rousseau C, Vernier-Masouille G, Dupas JL, Merle V, Merlin B, et al. Nutritional status and growth in pediatric Crohn's disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2010;105(8):1893-900.
- Buchanan E, Gaunt WW, Cardigan T, Garrick V, McGrogan P, Russell RK. The use of exclusive enteral nutrition for induction of remission in children with Crohn's disease demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(5):501-7.
- Lambert B, Lemberg DA, Leach ST, Day AS. Longer-term outcomes of nutritional management of Crohn's disease in children. *Dig Dis Sci* 2012;57(8):2171-7.
- Hébuterne X, Filippi J, Al-Jaouni R, Schneider S. Nutritional consequences and nutrition therapy in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33(Suppl 3):S235-44.
- Phylactos AC, Fasoula IN, Arnaud-Battandier F, Walker-Smith JA, Fell JM. Effect of enteral nutrition on antioxidant enzyme systems and inflammation in paediatric Crohn's disease. *Acta Paediatr* 2001;90(8):883-8.
- Akobeng AK, Richmond K, Miller V, Thomas AG. Effect of exclusive enteral nutritional treatment on plasma antioxidant concentrations in childhood Crohn's disease. *Clin Nutr* 2007;26(1):51-6.

39. Whitten KE, Leach ST, Bohane TD, Woodhead HJ, Day AS. Effect of exclusive enteral nutrition on bone turnover in children with Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2010;45(4):399-405.
40. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD000542.
41. Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, Stenhammar L, Lindquist B. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 2004;93(3):327-35.
42. Rubio A, Pigneur B, Garnier-Lengliné H, Talbotec C, Schmitz J, Canioni D, et al. The efficacy of exclusive nutritional therapy in paediatric Crohn's disease, comparing fractionated oral vs. continuous enteral feeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(12):1332-9.
43. Yamamoto T, Nakahigashi M, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K. Impact of long-term enteral nutrition on clinical and endoscopic recurrence after resection for Crohn's disease: A prospective, non-randomized, parallel, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(1):67-72.