

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

115165

GASTRO-ÖSEFAGEAL REFLÜ TANISINDA EŞ ZAMANLI 24  
SAATLİK ÖSEFAGEAL ve GASTRİK pH  
MONİTORİZASYONUNUN TANI DUYARLILIĞINA ETKİSİ

115165

Dr. Hülya DEMİR

ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ  
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DENEYİM YERİ

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Hasan Özen

ANKARA  
2002

## ÖZET

**Demir H, Gastro-öfageal reflü tanısında eşzamanlı 24 saatlik öfageal ve gastrik pH monitorizasyonunun tanı duyarlılığına etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Yan Dal Tezi. Ankara, 2002.**

Çocukluk çağında sık görülen gastroöfageal reflü mide içeriğinin öfagusa kaçması olarak tanımlanmaktadır. Genellikle fizyolojik bir olay olup, kendiliğinden düzelebildiği gibi, büyüme geriliği, tekrarlayan solunum sistemi hastalıkları ve ösafajit gibi komplikasyonlara neden olabilir. Erken tanı konulması, bu komplikasyonların önlenmesinde önemlidir. 24 saatlik öfageal pH monitorizasyonu reflü tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak, bu metotla sadece asidik reflüler tespit edilebilmekte, mide pH'sının 4'ün üzerinde olduğu dönemlerdeki reflüler gösterilememektedir. Bu çalışmada, 57 hastada eş zamanlı öfageal ve gastrik pH ölçümü yapılarak, gastrik pH>4 olduğu zamanların hesaplamadan çıkarılmasının gastro-öfageal reflü tanısındaki duyarlılığa etkisi araştırıldı. Yeni yöntemle hesaplama gastro-öfageal reflü tanısı alan hasta sayısını 14'den (%24.6) 20'ye (%35.1) çıkardı (p=0.031). Klasik yöntemle reflü tanısı alan hastaların tamamı düzeltme sonrasında da reflü tanısı aldı. Düzeltme sonrası reflü tanısı alan hastaların düzeltme öncesi pH'larının 4'ün altında olma oranı düzeltme öncesinde reflü tanısı alanlardan anlamlı olarak düşüktü. Sonuç olarak, eş zamanlı öfageal ve gastrik pH monitorizasyonu ile mide pH'sının 4'ün üzerinde olduğu zamanların değerlendirmeden çıkarılması yanlış negatif sonuçların önlenmesini sağlayabilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** gastroöfageal reflü, çocukluk çağı, eşzamanlı öfageal ve gastrik pH monitorizasyonu.

Destekleyen Kuruluş: HÜTF 00 T12.101.001

## ABSTRACT

**Demir H, Simultaneous esophageal and gastric pH monitoring for the diagnosis of gastro-esophageal reflux in children, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatric Gastroenterology, Ankara 2002.**

Gastro-esophageal reflux is characterised by spontaneous passage of gastric contents into the esophagus. It is a common problem in childhood. Although it is usually physiological, it may cause serious complications like failure to thrive, recurrent respiratory diseases and esophagitis. Early diagnosis is important to prevent these complications. Although 24-hour pH monitoring is considered as gold standard in diagnosis of gastro-esophageal reflux it can detect only acid reflux. Therefore, reflux can not be detected by this method during the periods in which gastric pH is above 4. The aim of this study is to increase the sensitivity of pH monitoring by excluding the periods during gastric pH was above 4. In this study, gastric and esophageal pH were monitored simultaneously in 57 children. The number of the children diagnosed as gastro-esophageal reflux increased from 14 (%24.6) to 20 (%35.1) after new calculation ( $p=0.031$ ). All children with reflux at initial evaluation were diagnosed as gastro-esophageal reflux after corrected calculation. The mean period with gastric  $pH < 4$  was significantly lower in patients who were diagnosed with new calculation than those diagnosed with the first calculation. In conclusion, identifying and excluding the periods in which gastric pH was  $> 4$  by simultaneous esophageal and gastric pH monitoring may prevent false negative results.

**Keywords:** gastro-esophageal reflux, childhood, simultaneous esophageal and gastric pH monitoring.


Supported by HUTF 00 T12.101.001

**İÇİNDEKİLER**

	<b>SAYFA</b>
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Patofizyoloji	3
2.2. Klinik	6
2.3. Tanı yöntemleri	11
2.4. Tedavi	15
HASTALAR ve YÖNTEM	21
BULGULAR	24
TARTIŞMA	31
SONUÇLAR	39
KAYNAKLAR	42

**KISALTMALAR**

<b>GÖR</b>	Gastro-öfageal reflü
<b>GÖRH</b>	Gastro-öfageal reflü hastalığı
<b>AÖS</b>	Alt öfagus sfinkteri
<b>GAÖSG</b>	Geçici alt öfagus sfinkter gevşemesi
<b>H. pylori</b>	Helicobacter pylori
<b>ALTE</b>	Hayatı tehdit edici olay
<b>HCl</b>	Hidroklorik asit
<b>SD</b>	Standart sapma



## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Anti-reflü bariyer mekanizmasının şematik görünümü	4
4.1. Düzeltme öncesi gastrik pH'nın 4'ün altında olduğu süre oranı ile reflü indeksi arasındaki ilişki	28



**TABLolar**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. Gastro-ösefageal reflü semptomları	8
2.2. Gastro-ösefageal reflü hastalığı ayırıcı tanısı	10
2.3. Gastro-ösefageal reflü hastalığında tedavi yaklaşımları	16
2.4. Alt ösefagus sfinkterini zayıflatan ve ösefageal mukozada zedelenmeye yol açan ilaç ve maddeler	17
4.1. Hastaların semptomlarının dağılımı	25
4.2. Hastaların boy ve ağırlık persentillerinin dağılımı	25
4.3. Hastaların 24 saatlik pH monitorizasyonu bulguları	27
4.4. Gastrik pH<4 olduğu sürenin total kayıt zamanına oranının yaşlara göre dağılımı	29
4.5. Düzeltme öncesi ve sonrası reflü tanısı alan hastalar ile reflüsü olmayan hastaların yaşa ve gastrik pH<4 olan zaman oranına göre dağılımı	30

## GİRİŞ ve AMAÇ

Mide içeriğinin ösefagusa kaçması olarak tanımlanan gastro-ösefageal reflü (GÖR) sağlıklı bebeklerde, özellikle ilk bir yıl içinde, kusma ve regürjitasyonun en sık nedenidir. Genellikle fizyolojik bir olay olup, kendiliğinden düzelebildiği gibi büyüme geriliği, tekrarlayan solunum sistemi hastalıkları ve ösefajit gibi komplikasyonlara neden olabilir (1-3). Erken tanı konulması bu komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Tanıda baryumlu ösefagus grafisi, ösefageal manometri, endoskopi ve sintigrafi gibi değişik yöntemler kullanılmakla birlikte (2,4,5), son yıllarda 24 saatlik ösefageal pH monitorizasyonu duyarlılığı ve özgüllüğünün yüksek olması nedeniyle tercih edilmektedir (6,7). Tanıda "altın standart" olarak kabul edilen 24 saatlik ösefageal pH monitorizasyonunda sadece asidik reflü ( $\text{pH} < 4$ ) tespit edilebilmektedir (8). Çocukluk çağında GÖR tanısındaki en önemli sakıncası, sık beslenen çocuklarda, özellikle süt ve mama ile beslenen bebek ve küçük çocuklarda, gastrik pH'nın genellikle 4'ün üzerinde olmasına bağlı olarak, bu dönemlerde olabilecek reflüleri saptayamamasıdır (9-11).

Uzun süreli pH monitorizasyonunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametreler; 24 saatteki total reflü sayısı, 5 dakikadan uzun süren reflü sayısı, en uzun reflü süresi ve pH'nın 4'den düşük olduğu sürenin total kayıt süresine oranıdır (reflü indeksi) (12). Standart parametreler ile nötral mide içerikli reflünün gösterilememesi yanlış negatif sonuca yol açabilmektedir. Bu sakıncayı gidermenin bir yolu beslenmelerde asidifiye edilmiş yiyeceklerin kullanılmasıdır ki, fizyolojik olmadığından gerçeği yansıtmayabilir. Bir diğer yol ise reflü indeksi hesaplanırken gastrik pH'nın



4'ün üzerinde olduğu sürelerin hesaplamaya dahil edilmemesi olabilir. Böylelikle gastrik pH'nın 4'ün üzerinde olduğu dönemlerin reflü indeksini düşük çıkartarak tanı olasılığını düşürmesi önlenebilir (10,11).

Bu çalışmada reflü indeksi hesaplanmasında, gastrik pH'nın 4'ün üzerinde olduğu sürelerin hesaplamadan çıkartılmasının 24 saatlik ösefageal pH monitorizasyonunun GÖR tanısındaki duyarlılığı artırıp artırmadığı araştırılmıştır.



## GENEL BİLGİLER

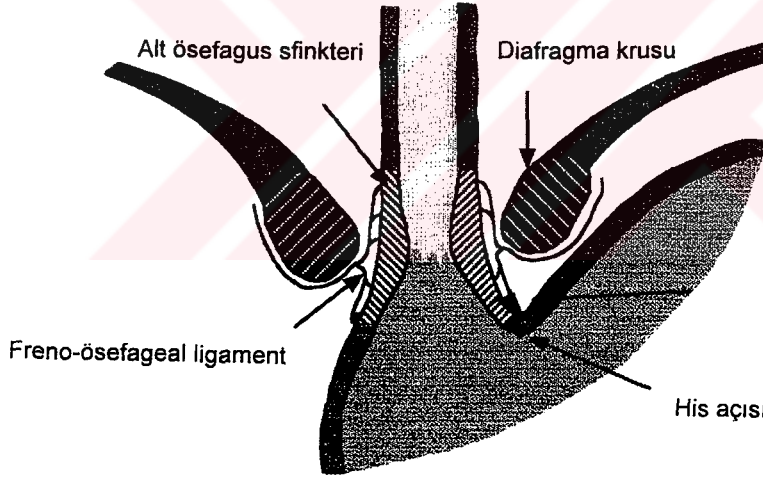
İlk kez 1947 yılında tanımlanan (13) GÖR çocukluk çağında tekrarlayan kusma ve regürjitasyonun en sık nedenidir. Sağlıklı bebeklerde genellikle fizyolojik bir olay olup, ilk 18 ay içinde kendiliğinden düzelmektedir (14). Regürjitasyon, sağlıklı infantlarda %40-65 oranında görülebilmekte ve bu oran bir yaşında % 1'e düşmektedir. Gastro-öfageal reflü; büyüme geriliği, solunum sistemi hastalıkları ve özefajit gibi hastalıklara neden olduğunda veya yaşam kalitesini düşürdüğünde patolojiktir ve gastro-öfageal reflü hastalığı (GÖRH) olarak adlandırılır. Gastro-öfageal reflü hastalığının görülme sıklığı ise 1/300 olarak bildirilmektedir (3).

### 2.1. Patofizyoloji

Mide içeriğinin öfagusu geçişini önleyen bir bariyer mekanizması mevcuttur (Şekil 2.1) (15). Alt öfagus sfinkteri (AÖS), gastro-öfageal bileşim yerindeki His açısı ve freno-öfageal ligament bu bariyerde yer almaktadır. Alt öfagus sfinkteri anatomik (gerçek) bir sfinkter olmayıp, distal öfagusun alt ucunda, 3-4 cm uzunluğunda bir kas tabakasının tonik olarak kasılması ile oluşan fonksiyonel bir sfinkterdir ve anti-reflü bariyerin en önemli komponentidir. Miyojenik ve nörojenik mekanizmalarla tonik kasılma yüksek bir basınç bölgesi oluşturmaktadır (15).

Sfinkterin normal istirahat basıncı 10-30 mmHg olup, yutma ve peristaltik hareketlerle koordineli olarak gevşemektedir. Alt öfagus

sfinkterinin yutma hareketleri ile ilişkisiz, spontan olarak geçici gevşemesi (geçici alt ösefagus sfinkter gevşemesi; GAÖSG) reflü patogenezindeki en önemli etkidir (15,16). Geçici alt ösefagus sfinkter gevşemesi yutma ile ilişkili sfinkter gevşemesine göre daha uzun süreli olmakta ve basınç daha fazla düşmektedir. Çocuklarda yapılan çalışmalarda GAÖSG'nin reflü ataklarının % 85-100'ünden sorumlu olduğu gösterilmiştir (17,18). Geçici alt ösefagus sfinkter gevşemesini kontrol eden faktörler tam olarak bilinmese de gastrik distansiyon ve vagal uyarının buna neden olabileceği düşünülmektedir. Gastrik distansiyon, özellikle kardiya bölgesindeki mekanoreseptörleri aktive ederek vagal uyarıya neden olmakta ve AÖS'i gevşemektedir (16).



Şekil 2.1. Anti-reflü bariyer mekanizmasının şematik görünümü

Diyafagma krusu da inspirasyon sırasında alt ösefagus etrafında kasılarak basınç bariyerine katkıda bulunmaktadır. Bebeklerde AÖS, diyafram seviyesinin yaklaşık 2 cm üzerinde yerleştiğinden diyafragmanın

bariyer fonksiyonunda azalma olmakta ve reflüye yatkınlık artmaktadır (15,19).

Hiatal herninin varlığı da GÖR nedeni olarak ileri sürülmüş olup manometrik çalışmalarla hiatal herninin AÖS fonksiyonunu ve ösefageal asit klirensini bozduğu gösterilmiştir (16). Alt ösefagus sfinkterinin diafragmatik hiatusun yukarısına yer değiştirmesi basınçta düşmeye neden olmakta ve sfinkter fonksiyonunu bozmaktadır (20). Ayrıca ösefageal asit klirensindeki azalma ösefajit gelişme riskini de artırmakta ve özellikle geniş hiatal hernilerin şiddetli ösefajit ve Barrett ösefagusuna yol açtığı bildirilmiştir (21).

Gastrik boşalmadaki gecikme GÖR patogenezinde yer alan bir diğer etken olup, gastrik boşalmanın gecikmesi distansiyona, asit sekresyonunda artmaya ve ösefajit gelişimine yol açmaktadır (22,23).

Ösefagusa kaçan mide içeriği peristaltik hareketlerle mideye geri iletilmekte, ösefagus duvarında kalan rezidüel asit ise tükürükte bulunan bikarbonat ile nötrale edilmektedir. Asit klirensinin GÖR'lü hastaların yaklaşık %50'inde bozulduğu gösterilmiştir. Asit klirensinin uzamasında anormal ösefagus peristaltizmi ve asit nötralizasyon defektleri rol oynamaktadır. Aside maruz kalma süresinin artması ise ösefajit gelişimine neden olmaktadır (16,19).

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu ile GÖR arasındaki ilişki halen tartışmalıdır (24). *Helicobacter pylori*'nin GÖRH'na karşı koruyucu etki yaptığı ve *H.pylori* eradikasyonundan sonra GÖRH insidansında artma olduğu gösterilmiştir (25). *Helicobacter pylori*'ye bağlı korpus gastriti asit sekresyonunda azalma yaparak gastrik pH'yı artırmakta ve koruyucu etki

oluşturmaktadır (26). Son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle sitokin ile ilişkili gen (Cag) A+ suşların "Barrett ösefagusu" oluşma riskini azalttığı rapor edilmiştir (27).

Beslenme sıklığı, hacmi ve içeriği de reflü oluşumunu etkilemektedir. Aşırı miktarda ve yağ oranı yüksek yiyeceklerin alımı gastrik distansiyonu artırıp mide boşalmasını geciktirerek reflüye neden olabilmektedir (28).

## 2.2. Klinik

Çocukluk çağında GÖR'nün klinik bulguları yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Adölesanlarda erişkinlere benzer şekilde retrosternal ağrı/yanma hissi ve disfaji ön planda iken, çocuklarda klinik daha geniş bir yelpazeye sahiptir. Sindirim sistemi ve solunum sistemi ile ilgili semptomlar sık görülmektedir (Tablo 2.1) (2,3,23,29).

Kusma ve regürjitasyon hastaların %90'ında mevcut olup, tekrarlayan kusmalar kalori alımında azalmaya, kilo kaybına ve büyüme geriliğine yol açabilmektedir. Asidik reflüye bağlı ösefajit gelişen hastalarda huzursuzluk, ağrı ve yemeği reddetme (disfaji) görülebilir. Kusmanın yanısıra yemeği reddetme de kilo kaybında etkilidir. Ösefajit nedeniyle kanaması olan hastalarda hematemez, melena ve demir eksikliği anemisi gözlenebilir.

Gastro-ösefageal reflü, solunum sisteminde daha ciddi sorunlara neden olmaktadır (4,19,30,31). Ösefageal materyalin aspirasyonu sonucu hava yollarında inflamasyon ve ödeme bağlı semptomlar ortaya çıkmaktadır. Hastalarda stridor, laringospazm ve uykuda düzensiz solunum bildirilmiştir

(32). Farengeal regürjitasyonla üst havayollarının uyarılmasına bağlı siyanoz atakları ve apne görülebilir (33). Gastro-ösefageal reflü ve apnenin, hayati tehdit edici olayın ("apparent life threatening event", ALTE) etyolojisinde rol oynadığı ileri sürölmektedir (34). Ancak, apne ve GÖR arasındaki sebep-sonuç ilişkisi tam açıklanamamış olup, erişkinlerde yapılan bir çalışmada apnenin primer faktör olarak GÖR'e yol açabileceği belirtilmektedir. Obstrüktif tip apne varlığında intraabdominal basıncın artarak negatif ösefageal basınca neden olduğu ve vakum etkisi ile reflüye yol açtığı öne sürölmüştür (35).

GÖR, alt havayollarında tekrarlayan wheezing atakları, kronik öksürük, pnömoni ve astmaya neden olabilir. Bronkokonstrüksüyonun patogenezinde esas olarak 2 mekanizma rol oynamaktadır (30,31).

- **Mikroaspirasyon:** Mikroaspirasyonlar hava yolu cevabında artışa neden olmaktadır. Mekanik stimülasyonların hava yolu direncini artırdığı bildirilmiştir. Bir hayvan çalışmasında ösefagusa 10 ml asit damlatılması total akciğer direncini 1.5 kat artırırken, trakeaya damlatılan 0.5 ml asitin 5 kat artırdığı gösterilmiştir (36).
- **Vagal refleks:** Ösefagus ve bronş ağacının otonomik inervasyonunu vagal sinir sağlamaktadır. Ösefageal vagal liflerin asit ile uyarılması refleks bronkokonstrüksüyona yol açar (ösefageal-bronşial refleks).

Gastro-ösefageal reflü solunum sistemi semptomlarına yol açtığı gibi solunum sistemi hastalıkları da reflüyü kolaylaştırmaktadır. Zorlu inspirasyon-ekspirasyon ve öksürük karın içi basıncını artırarak GÖR gelişimine neden olmaktadır. Kistik fibrosis hastalarında GÖR'nün normal popölyasyona göre daha sık görölmesi buna bir örnektir (4).

Tablo 2.1. Gastroöfageal reflü semptomları

**Sindirim sistemi ile ilgili olanlar**

- Kusma
- Regürjitasyon
- Bulantı
- Hematemez-melena
- Disfaji-odinofaji
- Epigastrik veya retrosternal ağrı
- Büyüme geriliği
- Boğazda yanma hissi

**Solunum sistemi ile ilgili olanlar**

- Siyanoz atakları
- Apne
- Öksürük
- Stridor
- Aspirasyon pnömonisi (özellikle tekrarlayan)
- Hayatı tehdit edici olay (ALTE)
- Bronkospazm veya wheezing (özellikle tedaviye dirençli astma)
- Bronkopulmoner displaziye taklit eden tablo

**Kulak-burun-boğaz ile ilgili olanlar**

- Ses kısıklığı
- Sinüzit
- Otit
- Larenjit
- Farenjit
- Vokal kord granülomu

**Diğerleri**

- Hıçkırık
- Dental erezyon
- Bebeklerde genel huzursuzluk
- Ağlama nöbetleri, uyku bozuklukları
- Demir eksikliği anemisi
- Çomak parmak
- Konvülsiyonu taklit eden davranış
- Protein kaybettirici enteropati
- Sandifer sendromu

Tekrarlayan pnömoni GÖR'nün iyi bilinen bir komplikasyonu olup, özellikle sağ orta lob pnömonisi olan hastalar GÖR açısından araştırılmalıdır. Gastrik materyalin aspirasyonu yabancı cisim reaksiyonuna ve akut nötrofilik inflamasyona yol açarak pulmoner sorunlara neden olmaktadır. Lipid yüklü makrofajların bronkoalveolar lavaj sıvısında gösterilmesi, sintigrafi ve radyopak grafiler aspirasyonun tespitinde kullanılmaktadır. Özellikle psikomotor retardasyon ve nörolojik problemleri olan çocuklarda reflüye bağlı tekrarlayan pnömoni sık görülmektedir (37).

Hastaların yaşı ilerledikçe kulak-burun-boğaz ile ilgili semptomlar da görülebilir. Ses kısıklığı, tekrarlayan larenjit, otit, rinit ve sinüzit yakınmaları olan hastalarda GÖR araştırılmalıdır. Gastrik içerik larinkse penetre olursa mukozal inflamasyon, granülasyon ve vokal kord nodülleri meydana gelebilir (38). Ayrıca son yıllarda asit reflünün dental erezyona da neden olabileceği bildirilmiştir (39).

Gastro-ösefageal reflü bazen konvülsiyon, huzursuzluk, ağlama nöbetleri, ajitasyon ve uyku bozuklukları gibi atipik bulgularla seyredebilir. Boynun hiperekstansiyonu ve tortikollis ile giden bir tablo olan Sandifer sendromu da GÖR ile birlikte bulunmaktadır (3).

Gastrik asit ösefagus mukozasında değişik derecelerde zedelenme yapabilir. Eritematöz yüzeysel erezyonlar ve ülserler oluşabilir. Ösefajit bebeklerde huzursuzluk ve yemeği reddetme, daha büyük çocuklarda ise retrosternal ağrı ve disfaji ile kendini gösterir. Şiddetli ösefajiti olan hastalarda çomak parmak, hipoalbuminemi ve protein kaybettiren enteropati de tanımlanmıştır (40). Kronik inflamasyona bağlı gelişen ösefageal darlık sık



görülmeven, geç bir komplikasyondur. Ösefagusun çok katlı skuamöz epitelinin silindirik epitele dönüşmesi ile karakterize “Barrett ösefagusu” da çocuklarda nadir görülür ve ösefageal adenokarsinoma dönüşme riski erişkinlere göre daha azdır (3).

Gastro-ösefageal reflünün ayırıcı tanısında gastrointestinal sistem dışında anatomik, metabolik, enfeksiyöz ve nörolojik hastalıklar mutlaka düşünölmelidir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Gastro-ösefageal reflü hastalığı ayırıcı tanısı

---

### **Gastrointestinal sistem**

- Pilor stenozu
- Hiatal herni
- Pilorik/antral web
- Malrotasyon
- İnek sütü protein allerjisi
- Peptik ülser hastalığı
- Hepatit
- Viral gastroenterit

### **Santral sinir sistemi**

- Kafa içi basınç artışı
- Menenjit

### **Metabolik hastalıklar**

- Renal tübüler asidoz
- Üre siklus enzim defektleri
- Hipokalsemi

### **Diğerleri**

- İdrar yolu enfeksiyonu
  - Hidronefroz
  - İlaçlar / toksinler
-

Anatomik bozukluklardan pilor stenozu, hiatal herni, pilorik/antral web ve malrotasyon kusma ile gelen bebeklerde ekarte edilmelidir. Son yıllarda inek sütü protein allerjisi ile GR birlikteliğinin arttığı gözlenmekte olup inek sütü protein allerjisi de akılda tutulmalıdır (3).

### **2.3.Tanı yöntemleri**

Çocukluk ağında GR tanısında değişik testler kullanılmaktadır. Çocuğun yaşı, semptomların tipi ve şiddeti kullanılacak testin seçiminde yardımcıdır.

#### **2.3.1. Baryumlu sefagografi**

Tanıda sık kullanılan en eski yöntemdir. Kontrast radyografik çalışmaların GR tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (41). Radyoopak maddenin yutulmasını takiben provokasyon testlerinin (ksrme, valsalva manevrası, karına bası gibi) yapılması duyarlılığı artırmakta ancak yalancı pozitiflik oranını yükseltmektedir. Buna rağmen özellikle yapısal anomalilerin, mukozal lezyonların ve ösefagus fonksiyonunun gösterilmesinde yararlıdır. şiddetli semptomu olan bebeklerde öncelikle anatomik bozukluklar (hiatal herni, pilor stenozu, malrotasyon, atrezi gibi) st gastrointestinal sistem kontrast çalışması ile ekarte edilmelidir (2,3,40).

### 2.3.2. Sintigrafi

Baryumlu ösefagografiye göre çocuğu daha az radyasyona maruz bırakması ve fizyolojik koşullarda uygulanması nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir. Ancak ösefagus ve midenin anatomik bozuklukları hakkında bilgi vermez (4).

Radyoaktif  $^{99m}\text{Tc}$  sülfür kolloid izotop eklenen gıdanın alınmasından sonra ösefagogastrik bölgenin 60-90 dak. boyunca taranması ile test yapılır. Bu yöntem ile ösefagusa veya akciğerlere giden reflü miktarı ve gastrik boşalma zamanı tespit edilebilmektedir. pH monitorizasyonundan farklı olarak gastrik içeriğin alkali olduğu postprandiyal reflünün gösterilebilmesi mümkündür. Buna rağmen duyarlılığı pH monitorizasyonuna göre daha düşüktür. Ayrıca sintigrafi reflü içeriğinin pH'sı ve mukozal zedelenme hakkında bilgi vermez. Ancak özellikle pulmoner aspirasyonları ve gastrik boşalma zamanını gösterebilmesi nedeniyle yararlıdır (2,4).

### 2.3.3. Manometre

Manometrik çalışmalar AÖS basıncını, ösefageal ve gastrik peristaltizmi göstermesi bakımından özellikle GÖR mekanizmalarını anlamada yararlı olmaktadır. Yapılan çalışmalarda AÖS basıncının normal hatta bazılarında artmış olduğu gösterilmiştir (4,42). Gastro-ösefageal reflü gelişiminde en önemli mekanizma olan GAÖSG'ni manometre çalışmaları ile tespit etmek mümkündür. Ayrıca şiddetli GÖR'sü olan vakalarda ösefageal peristaltik hareketlerdeki azalma saptanabilir (37).

Tanıdaki duyarlılığı düşük olan bu yöntem, daha çok ösefageal motilite bozukluğunda ve pH monitorizasyonu öncesi AÖS'nin yerini belirlemede kullanılmaktadır (43).

#### **2.3.4. Endoskopi**

Endoskopi, özellikle ösefajit, striktür ve "Barrett ösefagusu" gibi komplikasyonların saptanmasında değerli bir yöntemdir. Ösefajiti düşündürülen yakınmaları (göğüs ağrısı, disfaji, hematemez ve demir eksikliği anemisi) olan ve tedaviye dirençli vakalarda yapılması gereklidir. Ayrıca GÖRH ile *H. pylori* enfeksiyonu, peptik ülser ve gastrit ayırıcı tanısında yararlıdır (2,3). Ösefagus mukozasının makroskopik görünümü ile histolojik ösefajit arasında zayıf korelasyon bulunduğundan, mukoza normal olsa bile hastalardan biopsi alınmalıdır (44). Histopatolojik olarak intraepitelyal eozinofilik infiltrasyonun görülmesi, çocuklarda reflü ösefajiti tanısı için oldukça spesifiktir (45).

#### **2.3.5. pH monitorizasyonu**

Yirmidört saatlik ösefageal pH monitorizasyonu duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek olan ve tanıda altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir (6-8). İlk defa 1969 yılında Spencer tarafından tanımlanmıştır (46). Distal ösefagusa (burun deliği ile AÖS arasındaki uzaklığın %87'sine) yerleştirilen ve pH değişikliklerini saptayan kateter ile ösefageal pH'daki değişiklikler kaydedilir (47). GÖR tanısı konulmasında kullanılan standart parametreler;

- Ösefageal pH'nın 4'den az olduğu sürenin total kayıt zamanına oranı (reflü indeksi),
- Yirmidört saatteki reflü sayısı
- Yirmidört saatteki 5 dakikadan uzun süren reflü sayısı,
- En uzun reflü süresidir (12,48).

Gastro-ösefageal reflünün belirlenmesinde reflü içeriğinin asit olması gerektiğinden, özellikle postprandiyal dönemde nötral pH içerikli reflü tespit edilemez (8). Bu nedenle beslenme sonrası gastrik asidite nötralize olacağından, asiditesi pH 4'e yakın ayarlanmış yiyeceklerin kullanılması ya da mamayla beslenen bebeklerde mamalarına HCl katılarak pH'larının düşürülmesi önerilmektedir (7). Ancak bu durum çocuğun normal günlük yaşamını yansıtmadığından fizyolojik değildir.

Gastro-ösefageal reflü ile hastanın semptomları arasındaki ilişkiyi gösterebilmesi, çocuğu fizyolojik ortamında uzun süre (gece, gündüz, bedenin pozisyonuna göre) izlemeye olanak sağlaması önemli avantajlarıdır. Özellikle gastrointestinal sistem dışı semptomları (stridor, öksürük, ses kısıklığı, göğüs ağrısı gibi) olan hastaların tanısında ve dirençli GÖR'ü olan vakalarda medikal tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde sık kullanılmaktadır (3,5).

Ösefajitli hastaların, ösefageal lezyonu olmayanlara göre asite maruz kalma sürelerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (49). pH monitorizasyonunun asidik reflülerin süresi, sıklığı ve ösefagusun maruz kaldığı pH'nın derecesini vermesi ösefajitin değerlendirilmesinde yol gösterici olmaktadır (5).

Tanıda bunlardan başka ultrasonografi, elektrik impedans ve mikroaspirasyonların gösterilmesinde bronkoalveolar lavaj sıvısında lipid yüklü makrofajlar kullanılmaktadır (2).

## **2.4. Tedavi**

Tedavinin temelini GÖR'ye neden olan fizyopatolojik sorunun tedavisi, yani GAÖSG'lerinin önlenmesinin oluşturması gerekirse de, böyle bir ilaç henüz yoktur. Alt ösefagus sfinkterini güçlendirmek, gastrik asit sekresyonunu azaltmak ve mukozal koruyucu mekanizmaları artırmak tedavideki esas amaçtır. Uygulanacak tedavi şekli semptomların şiddetine göre belirlenmektedir (Tablo 2.3) (2,3).

### **2.4.1. Genel önlemler**

Kusma dışında sağlıklı olan bebeklerde ailenin olayın selim karakteri konusunda ikna edilmesi, pozisyon ve beslenme önerileri tek başına veya gerekirse diğer tedavilere ek olarak uygulanabilir (2-4).

#### **Pozisyon:**

Çocuğun başı 30° yükseklikte ve yüzükoyun pozisyonda yatırıldığında reflü azalmaktadır (3,4,37). Ancak son yıllarda yüzükoyun yatırmanın ani bebek ölümlerine yol açtığı gösterildiğinden sol yanına veya sırtüstü yatırma önerilmektedir (28,29). Oturur pozisyon da intraabdominal basıncı artırarak refünün artmasına neden olduğundan mümkün olduğunca azaltılmalıdır.

Tablo 2.3. Gastro-ösefageal reflü hastalığında tedavi yaklaşımları

---

- Genel Önlemler
    - Aile ile konuşulması ve ikna edilmesi
    - Pozisyon
    - Beslenme
  - Tıbbi Tedavi
    - Antiasitler
    - H2 reseptör antagonistleri
    - Mukozal koruyucular
    - Prokinetik ajanlar
    - Proton pompa inhibitörleri
  - Devamlı nasogastrik beslenme
  - Cerrahi
- 

**Beslenme:**

Az miktarda ve sık aralarla beslenme, mamanın katkı maddeleri (pirinç nişastası gibi) ile koyulaştırılması, hem regürjitasyonu azaltmakta hem de günlük kalori alımını artırmaktadır. Günümüzde bu amaçla koyulaştırıcı madde içeren özel mamalar sık kullanılmaktadır. Ayrıca besinlerdeki yağ miktarı azaltılmalı, GÖR'yü artıran yiyecek ve ilaçlar yasaklanmalıdır (Tablo 2.4) (2,3,28).

Tablo 2.4. Alt ösefagus sfinkterini zayıflatan ve ösefageal mukozada zedelenmeye yol açan ilaç ve maddeler

- 
- |                    |                             |
|--------------------|-----------------------------|
| • Yağlı yiyecekler | • Turunçgillerin meyve suyu |
| • Kahve,çay        | • Antikolinerjikler         |
| • Sigara           | • Sedatif/trankilizanlar    |
| • Alkol            | • Teofilin                  |
| • Kola             | • Prostaglandinler          |
| • Çukolata         | • Kalsiyum kanal blokörleri |
| • Domates ürünleri | • Alendronate               |
- 

#### 2.4.2. Tıbbi tedavi

Genel önlemlere rağmen düzelmeyen ya da belirtileri ağır olan hastalarda tıbbi tedavi gereklidir. Mide asidini azaltmak için antiasitler, H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri kullanılmaktadır (2,3).

#### **Antiasitler ve sodyum alginat:**

Antiasitleri çocuklarda uygulamak zordur. İçerdikleri sodyum ve alüminyum benzeri maddeler nedeniyle dikkatli alınmalıdır. Yemeklerden 1-2 saat sonra ve yatmadan önce 0.5 ve 1 ml/kg dozunda kullanılır. Alginik asit de aynı amaçla kullanılmaktadır. Ancak yüksek sodyum yükü nedeniyle dikkat edilmelidir (2).



**Mukozal koruyucu ilaçlar:**

Ösefagus mukozasının direncini artıran ve onu asit etkisinden koruyan maddelerden biri sukralfat'dır. Ösefagusta mide ve duodenumda koruyucu bir tabaka oluşturur (50). Sentetik prostaglandin E1 analogu olan misoprostol' de mukozal koruyucu olarak kullanılmaktadır (23).

**H2 reseptör antagonistleri :**

Bu ajanlar histaminin asit sekresyonunu artırıcı etkisini önlemektedir. GÖR tedavisinde ilk olarak simetidin başarılı olarak kullanılmışsa da (51) günümüzde daha kuvvetli ve yan etkileri az olan ranitidin yaygın olarak kullanılmaktadır (52). Başlangıç dozu 4-6 mg/kg/gün olup, 2 veya 3 eşit miktarda alınır. Şiddetli vakalarda daha yüksek doz (10 mg/kg/gün) verilebilir.

**Proton pompası inhibitörleri:**

H<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPaz enzimini (proton pompası) inhibe ederek paryetal hücrelerden asit salınımına engel olurlar (28). Çocuklarda sıklıkla kullanılan proton pompa inhibitörleri omeprazol ve lansoprazol'dür. H2 reseptör antagonistlerine göre asit suprese edici etkileri daha güçlüdür. Her iki ilaç sabah kahvaltıdan önce 1-3 mg/kg tek dozda verilmektedir. Ösefajitli hastalarda 8 haftalık tedavi sonrasında %90'ın üzerinde iyileşme olduğu bildirilmiştir (53). Şiddetli ösefajiti olan vakalarda uzun süreli tedavi önerilmektedir (54).

**Prokinetik ajanlar:**

- **Metoklopramid:** Alt ösefagus sfinkter basıncını artıran ve mide boşalmasını hızlandıran metaklopramid, bir dopamin antagonistidir. Çocuklarda önerilen doz günde dört kez 0.1 mg/kg'dır. Ekstrapiramidal reaksiyon (rijidite, trismus, boyun ağrısı) ve distoni gibi önemli yan etkilerinin olması kullanımını kısıtlamaktadır (3).
- **Domperidon:** Çocuklarda sık olarak kullanılmayan domperidon, periferal bir dopamin antagonistidir (55).
- **Betanekol:** Direkt kolinerjik etki yaparak alt ösefagus sfinkter basıncını artırmaktadır. GÖR tedavisindeki etkinliği tartışmalıdır (56).
- **Sisaprid:** Post gangliyonik sinir uçlarından asetil kolin salınımına neden olarak AÖS basıncına ve ösefagus kontraktilesine etki etmektedir (57). Son yıllarda giderek artan sıklıkla kullanılmasına rağmen kardiyak yan etkileri nedeniyle ülkemiz dahil, bir çok ülkede kullanımdan kaldırılmıştır. Yapılan bir çalışmada, sisaprid kullanan 35 çocuğun (yaşları; 5ay-18 yıl) 11'inde (%31) QTc aralığının uzadığı gösterilmiştir (58). Proaritmik bir ajan olan sisaprid, özellikle serum yarılanma ömrünü artıran ilaçlarla (ketokanazol, eritromisin, azitromisin, klaritromisin gibi) birlikte kullanıldığında QTc aralığının uzamasına yol açmaktadır (28).
- **Eritromisin:** Gastrointestinal bir hormon olan motilinin analogudur. Mide boşalmasını hızlandırdığından, özellikle intestinal dismotilitesi olan çocuklarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca eritromisinin, kolinerjik stimülasyon ile AÖS basıncını ve ösefagus peristaltizmini artırdığı gösterilmiştir (59).

Tıbbi tedavinin ne kadar süre verileceği konusunda fikir birliği yoktur. Hastanın semptomlarına ve klinik yanıtına göre değişmekle birlikte, en az 6-8 hafta önerilmektedir (37).

#### **2.4.3. Devamlı nasogastrik beslenme:**

Gastro-özefageal reflüsü ve büyüme geriliği olan, tedaviye cevap vermeyen çocuklarda devamlı nasogastrik beslenmenin kusmayı azalttığı ve kilo alımını sağladığı gösterilmiştir (2). Kusması devam eden olgularda nasojejunal beslenme de uygulanabilir.

#### **2.4.4. Cerrahi**

Tıbbi tedaviye yanıt vermeyenlerde, büyüme geriliği, nörolojik anormalliği ve hayatı tehdit edici semptomları olan çocuklarda cerrahi tedavi uygulanmalıdır (2). Nissen fundoplikasyonu en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Bu yöntemde, mide fundusu özefagusun distal 3-4 cm'si üzerine 180°-360° sarılmaktadır. Kawahara ve ark. (60) fundoplikasyonun antireflü etkiyi GAOSG'sini azaltarak yaptığını ileri sürmüşlerdir. Operasyon sonrası uzun dönem izlemlerde (minimum 5 yıl) vakaların %88'inde klinik olarak iyileşme gözlenmiştir. Abdominal distansiyon, disfaji ve "dumping sendromu" gibi komplikasyonlar %30 oranında görülebilmektedir (61).

## HASTALAR ve YÖNTEM

### 3.1. Hastalar

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji Ünitesinde Aralık 2000-Kasım 2001 tarihleri arasında GÖR şüpheli edilen 57 hasta çalışmaya alındı. Çalışma öncesinde H.Ü.T.F.Etik Kurul onayı alındı (7.12.2000; FON 00/12-5).

### 3.2. Öykü

Hastaların öykülerinde, başvuru anındaki yaşları, başvuru yakınmaları ve süresi, daha önce saptanan hastalıkları soruldu ve kaydedildi.

### 3.3. Fizik muayene

Antropometrik ölçümler (vücut ağırlığı ve boy) yapıldı ve fizik muayene bulguları kaydedildi. Özellikle büyüme geriliği (vücut ağırlığının 3 persentilin altında olması), solukluk, siyanoz ve çomak parmak varlığı araştırıldı.

### 3.4. Ösefageal pH monitorizasyonu

Çalışmada eş zamanlı olarak gastrik ve ösefageal pH monitorizasyonu yapıldı. Testten en az 2 gün önce antiasitler, H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri ve prokinetik ajanlar gibi sonucu etkileyebilecek ilaçlar kesildi. Yarı disposable veya disposable, çift sensörlü (5 cm aralıklı) pH kateteri (Zinetics Medical, Inc) kullanıldı. Teste başlamadan önce pH'ları 7 ve 1 olan solüsyonlarla (Synectics AB) kaydedici alet ve kateterlerin kalibrasyonu yapıldı. Altı-sekiz

saatlik açlık sonrasında pH kateterinin proksimal sensörü burun deliği ile AÖS arasındaki uzunluğun % 87'sine, distal sensörü ise mideye yerleştirildi. Proksimal sensörün yerini hesaplamak için hastanın boyunun kullanıldığı bir formülden yararlanıldı (47).

“Burundan itibaren proksimal sensörün yeri =  
 $[ (\text{hastanın boyu (cm)} \times 0.252) + 5 ] \times 0.87$  (cm)

Proksimal ve distal sensörün yeri ön-arka akciğer grafisiyle de kontrol edildi. Kateterin diğer ucu toplayıcı bir bilgisayara (Digitrapper Mark III, Synetics AB, Stocholm, İsveç) bağlanarak sensörlerdeki pH değişiklikleri her 4 saniyede bir kaydedildi. İzlem süresince hastalar hastanede yatırılarak izlendi ve bir yakınının refakatçi kalması sağlandı. Hasta ya da yakını tarafından beslenme zamanları, uyku-uyanıklık dönemleri ve varsa semptomları kaydedildi. Kayıt sonrasında kaydedilen veriler masa üstü bilgisayara aktarılarak özel bir program (EsopHogram, versiyon 5.70C2, Gastrosoft Inc, Irving, TX, USA) kullanılarak analiz edildi. Tüm kayıtlar öncelikle bilgisayar ekranında grafik olarak gözle değerlendirildi ve uygun olmayan kayıtlar hesaplamaya katılmadı. Daha sonra kullanılan program yardımıyla aşağıdaki parametreler hesaplandı;

- 1-Ösefageal pH'nın 4'den az olduğu sürenin total kayıt zamanına oranı (reflü indeksi),
- 2-Yirmidört saatteki reflü sayısı,
- 3-Yirmidört saatteki 5 dakikadan uzun süren reflü sayısı,
- 4-En uzun reflü süresi.

Gastro-ösefageal reflü tanısı, ya reflü indeksinin pozitifliği (>%4) (62) ya da diğer kriterlerden en az ikisinin belirlenen sınırlardan yüksek olması ile konuldu (63). Kayıt süresinin 24 saatten az olduğu vakalarda İkinci ve üçüncü parametreler, orantı yoluyla 24 saatlik değerler olarak hesaplanarak verildi.

İkinci aşamada, distal sensörle kaydedilen gastrik pH'nın 4'ün üzerinde olduğu zamanlar mümkün olduğu kadar iptal edilerek, gastrik pH'nın 4'ün altında olduğu sürenin total kayıt zamanının en az %70'inin üzerinde olması sağlandı ve yukarıdaki parametreler tekrar hesaplandı. Birinci değerlendirmede kullanılan kriterlerin aynıları kullanılarak hastalarda GÖR tanısı tekrar değerlendirildi.

### **3.5. İstatistiksel Yöntem**

Her iki değerlendirmede elde edilen verilerden ölçümle belirtilen parametrelerin karşılaştırılmasında Student t testi, Mann-Whitney U testi, bağımlı iki grup ortalaması için Student's t testi, Wilcoxon işaret testi, tek yönlü varyans analizi ya da Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi testi uygun oldukları durumlarda kullanıldı. Sayımla belirtilen parametrelerin karşılaştırılmasında ise ki-kare ya da Mc Nemar testi kullanıldı. Ölçümle belirtilen parametreler arasında ilişki olup olmadığının değerlendirilmesinde ise Pearson korelasyon testi kullanıldı.

## BULGULAR

### 4.1. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları:

Çalışmada yer alan 57 (36 erkek, %68.2) hastanın, ilk değerlendirmeye (düzeltme öncesi) 14'üne (%24.6), gastrik pH'nın 4'den büyük olduğu süreler çıkarıldıktan sonra yapılan değerlendirmede (düzeltme sonrası) ise 6 hasta daha eklenerek toplam 20'sine (%35.1) GÖR tanısı konuldu. Bu hastaların 11'i (%55) erkek, 9'u (%45) kız olup, kız/erkek oranı 1.2 idi. Reflü saptananların yaş ortalamaları  $5.6 \pm 4.6$  yıl (dağılım 7ay-14yıl) idi ve klinik yakınmaları  $15.8 \pm 14.0$  aydır (dağılım, 1-48 ay) vardı.

Reflü saptanan hastalarda en sık olarak, kusma, öksürük, bulantı ve ağzına acı su gelmesi semptomları gözlendi (Tablo 4.1.). Düzeltme sonrası reflüsü olan 6 hastada da kusma varken, 2 hastada bulantı, bir hastada konvulsiyon, bir hastada ise solunum sistemi semptomları mevcuttu. Reflüsü olan ve olmayan hastaların semptomları karşılaştırıldığında bulantısı olanlarda reflü olma olasılığının olmayanlara göre daha yüksek olduğu gözlendi ( $p=0.006$ )

Tablo 4.1. Hastaların semptomlarının dağılımı

<b>Bulgular</b>	<b>Hasta sayısı (n=20)</b>	<b>(%)</b>
Kusma	15	75
Öksürük	7	35
Bulantı	6	30
Ağızına acı su gelme	5	25
Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu	5	25
Karın ağrısı	4	20
İştahsızlık	3	15
Wheezing	2	10
Yutma güçlüğü	2	10
Kilo alamama	1	5
Konvülsiyon	1	5
Ses kısıklığı	1	5

Hastaların boy ve ağırlık persentilleri Tablo 4.2.'de görülmektedir. Üç (%15) hastanın boy ve ağırlığı 3 persentilin altındaydı. Bu hastaların 2'sine düzeltme öncesi, diğerine ise düzeltme sonrası GÖR tanısı konulmuştu.

Tablo 4.2. Hastaların boy ve ağırlık persentillerinin dağılımı

<b>Persentiller</b>	<b>Vücut ağırlığı Hasta sayısı (%)</b>	<b>Boy Hasta sayısı (%)</b>
<3p	3 (15)	3 (15)
3-10p	1 (5)	1 (5)
10-25p	9 (45)	4 (20)
25-50p	-	4 (20)
>50p	7 (35)	8 (40)
<b>Toplam</b>	<b>20 (100)</b>	<b>20 (100)</b>



Hastaların fizik muayenelerinde 3 (%15) hastada büyüme geriliği, 2 (%10) hastada mental-motor retardasyon bulguları, 2 (%10) hastada solukluk, 1 (%5) hastada çomak parmak tespit edildi. Çomak parmak tespit edilen hasta bronşiektazi tanısı ile izlenen bir hastaydı. Solukluğu olan 2 hastada da anemi saptandı.

Hastalarda birlikte bulunan hastalıklar değerlendirildiğinde 2 (%10) hastada kistik fibrozis bulunurken, birer (%5) hastada bronşial astma, bronşiektazi ve tedavi edilmiş *H.pylori* gastriti mevcuttu.

İlk başvuru anında yapılan tam kan sayımında hastaların hemoglobin değerleri 9.6-13.7 gr/dL (ortalama+SD, 11.6+0.9 gr/dL) arasında değişiyordu. Üç (%15) hastada hemoglobin değeri normalden düşüktü. Bu hastaların 2'sine düzeltme öncesi, üçüncüsüne ise düzeltme sonrası GÖR tanısı konuldu. Gaitada gizli kan hastaların 8'inde (%40) bakıldı ve 2'sinde (%25) pozitif bulundu.

#### **4.2. 24 saatlik pH monitorizasyon bulguları:**

Düzeltilme öncesi ve sonrası pH monitorizasyon bulguları Tablo 4.3.'de görülmektedir. Başlangıçta gastrik pH'nın 4'ün altında olduğu zamanın total kayıt zamanına oranı (ortalama±SD) %59.5±%18.8 (dağılım; %12.8-%99.1) iken düzeltme yapıldıktan sonra bu oranın (ortalama±SD) %87.6±%8.3'e (dağılım; %70.7-%99.7) yükseldiği görüldü ( $p<0.001$ ).

Düzeltilme öncesi değerlendirilmede (ortalama±SD,dağılım) reflü indeksi %4.6±%7.9 (%0-%50.8), beş dakikadan uzun reflü sayısı 2.1±5.0 (0-30), 24 saatteki reflü sayısı 65.6±69.0 (0-275) ve en uzun reflü süresi 8.5±12.2 dakika (0-77 dakika) olarak bulundu.

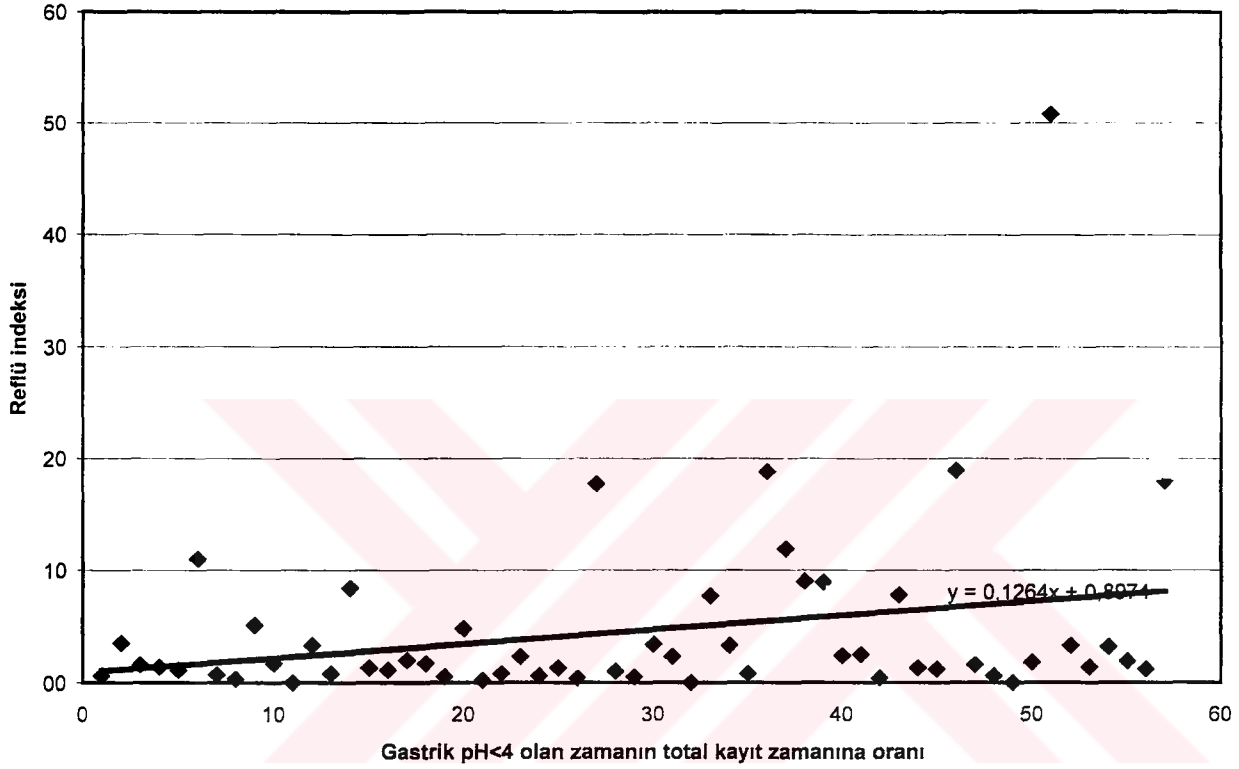
Tablo 4.3. Hastaların 24 saatlik pH monitorizasyonu bulguları

	Düzeltilme öncesi* (sınırlar)	Düzeltilme sonrası* (sınırlar)	P
Mide pH<4 olduğu zamanın oranı (%)	59.5±18.8 (12.8-99.1)	87.6±8.3 (70.7-99.7)	<0.001
5 dakikadan uzun reflü sayısı	2.1±5.0 (0-30)	2.5±5.4 (0-32)	<0.001
24 saatteki toplam reflü sayısı	65.6±69.0 (0-275)	77.4±72.5 (0-289)	<0.001
En uzun reflü süresi (dakika)	8.5±12.2 (0-77)	8.4±12.2 (0-77)	0.04
Reflü indeksi (%)	4.6±7.9 (0-50.8)	5.5±8.6 (0-54)	<0.001

\*Değerler ortalama±SD olarak verilmiştir.

Düzeltilme yapıldıktan sonraki değerlendirilmede, reflü indeksi %5.5±%8.6 (%0-%54), 5 dakikadan uzun reflü sayısı 2.5±5.4 (0-32) ve 24 saatteki reflü sayısı 77.4±72.5 (0-289) olup aradaki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.01) (reflü sayısı ve beş dakikadan uzun reflü sayısı hesaplanırken 24 saat üzerinden orantı ile elde edilen değerler dikkate alındı). En uzun reflü süresi ise 8.4±12.2 dakika (0-77 dakika) olarak saptandı (p=0.04).

Gastrik pH'nın 4'ün altında olduğu süre ile reflü indeksi arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki olduğu saptandı ( $r=0.420$ ,  $p=0.001$ ). Şekil 4.1.'de bu ilişkiyi gösteren grafik verilmiştir.



Şekil 4.1. Düzeltme öncesi gastrik pH'nın 4'ün altında olduğu süre oranı ile reflü indeksi arasındaki ilişki.

Gastrik pH'nın 4'ün altında olduğu zamanın (% olarak) yaşlara göre dağılımına bakıldığında, 2 yaşından küçüklerde  $\%49.4 \pm \%15.2$ , 2 yaşından büyüklerde ise  $\%66.3 \pm \%18.1$  olduğu görüldü. ( $p=0.001$ ) (Tablo4.4.).

Tablo 4.4. Gastrik pH<4 olduğu sürenin total kayıt zamanına oranının yaşlara göre dağılımı

Yaş (yıl)	n	Mide pH <4 (%)* (sınırlar)
<2y	23	49.4±15.2 (12.8-70.7)
>2y	24	66.3±18.1 (22.2-99.1)

(p=0.001)

\*Değerler ortalama±SD olarak verilmiştir.

İlk değerlendirmede 57 hastanın 14'üne (%24.6) GÖR tanısı konurken, düzeltme sonrası 20 hastada (%35.1) GÖR saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.031). İlk değerlendirmede reflü tanısı alan hastaların tamamı düzeltme sonrasında da reflü tanısı aldılar.

Düzeltilme yapıldıktan sonra reflü tanısı alan 6 hastanın yaş ortalaması 2.4±2.4 yıl (dağılım, 7 ay-7yıl) iken, başlangıçta reflüsü olan 14 hastanın yaş ortalaması 7.0±4.6 yıl (dağılım, 10 ay-14yıl) olarak bulundu (p=0.03). Aynı zamanda düzeltme sonrası reflü tanısı alan 6 hastanın ilk değerlendirmedeki gastrik pH<4 olan zaman oranı, ilk değerlendirmede reflü tanısı alan hastalara göre anlamlı derecede daha düşüktü (p=0.03) (Tablo 4.5.)

Tablo 4.5. Düzeltme öncesi ve sonrası reflü tanısı alan hastalar ile reflüsü olmayan hastaların yaşa ve gastrik pH<4 olan zaman oranına göre dağılımı\*

	Yaş	Düzeltme öncesi Gastrik pH<4 (%)	Düzeltme sonrası Gastrik pH<4 (%)	p*
<b>Düzeltme öncesi reflü saptananlar (n=14)</b>	7.0±4.6	71.7±16.0	88.5±8.5	0.001
<b>Düzeltme sonrası reflüsü saptananlar (n=6)</b>	2.4±2.4	54.0±14.0	87.9±11.8	0.028
<b>Reflüsü olmayan hastalar (n=37)</b>	3.6±3.3	55.7±18.9	85.9±11.3	<0.0001
<b>p**</b>	0.006	0.017	0.715	

\*Değerler ortalama±SD olarak verilmiştir

p\* Aynı hasta grubundaki düzeltme öncesi ve sonrası gastrik pH<4 olan zaman oranlarının karşılaştırılması

p\*\* Üç grubun ortalamalarının karşılaştırılması

## TARTIŞMA

Çocukluk çağında sık görülen GÖR, genellikle ilk 18 ay içinde kendiliğinden düzelmektedir (14). Ancak büyüme geriliği, solunum sistemi hastalıkları ve ösefajit gibi komplikasyonlara yol açtığına patolojik kabul edilir (3). Yaşa göre değişkenlik gösteren klinik bulgular oldukça geniş bir yelpazeye sahiptir. Çocuklarda en sık görülen semptom kusmadır. Değişik serilerde %52-%98 oranında bildirilen (64-66) kusma, reflüsü olan vakalarımızın %75'inde saptanmış olup en sık görülen semptomdu.

Gastro-ösefageal reflüsü olan hastalarda, asidik reflü materyalinin ösefageal-bronşial refleks mekanizmasını uyararak öksürüğe neden olabileceği ileri sürülmüştür (31). Aspirasyon olmadan, sadece distal ösefagusa reflü olması bile öksürüğe yol açabilmektedir. Çeşitli serilerde reflüsü olan hastalarda %7.7-%40 arasında kronik öksürük olduğu bildirilmiştir (67,68). Solunum sistemi ile ilgili yakınmalardan öksürük, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve wheezing atakları hastalarımızda da sık olarak gözlemlendi. Öksürük vakaların %35'inde mevcuttu.

Astma ve wheezing atakları GÖR'sü olan hastalarda beklenenden daha sık görülmekte ve GÖR astmanın şiddetini artırmaktadır (69,70). Mide içeriğinin akciğerlere mikroaspirasyonu ve ösefagusun aside maruz kalması ile gelişen vagal reflekse bağlı bronkokonstrüksiyon patogenezi yer alan mekanizmalardır (30). Çalışmamızda bir hasta bronşial astma tanısı ile takip edilirken, iki hastada tekrarlayan wheezing atakları mevcuttu.

Kronik akciğer fibrozisi ile sonlanabilen tekrarlayan akciğer enfeksiyonları GÖR'nün ciddi bir komplikasyonudur (19). GÖR'sü olan

çocuklarda yapılan bir çalışmada %20 oranında tekrarlayan akciğer enfeksiyonu gösterilmiştir (64). Literatür ile uyumlu olarak 5 (%25) vakamızda tekrarlayan akciğer enfeksiyonu vardı. Mide içeriğinin aspirasyonu ile yabancı cisim reaksiyonu ve akut nötrofilik inflamasyon meydana gelmektedir. Yutma fonksiyon bozukluğu olan çocukların GÖR atakları sırasında aspirasyona daha yatkın oldukları düşünülmektedir (19).

Erişkinler ve ifade edebilecek kadar büyük çocuklarda GÖR'nün bir belirtisi de bulantı hissidir. Klauser ve ark. (71) erişkinlerde yaptıkları bir çalışmada 166 hastanın 63'ünde (%38) bulantı gözlemişlerdir. Hastalarımızın da %30'unda bulantı olup, reflüsü olmayanlara göre reflüsü olanlarda anlamlı olarak fazla görülen tek belirti olarak saptandı.

Tekrarlayan karın ağrısı olan hastalarda GÖR mutlaka akla gelmelidir. Değişik serilerde tekrarlayan karın ağrısı olan çocukların %21-%56'sında GÖR tespit edilmiştir (72,73). 24 saatlik pH monitorizasyonu sonucunda, GÖR ile tekrarlayıcı karın ağrısı atakları arasında belirgin bir korelasyon saptanmıştır. GÖR'nün kendisinin henüz açıklanamayan bir mekanizma ile karın ağrısına yol açtığı düşünülmektedir (74). Çalışmamızda da reflüsü olan hastaların %20'sinde tekrarlayan karın ağrısı vardı.

Ağızına acı su gelme yakınması sıklıkla büyük çocuklarda ve erişkinlerde görülmektedir (3,71). Asit regürjitasyonunun gözleendiği 4 hastamız da benzer şekilde 10 yaşından büyüktü.

İştahsızlık ve yemeği reddetme GÖR'sü olan hastalarda nadir görülen fakat ciddi bir problemdir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada reflüsü olan infantlarda yemeği reddetme %4 oranında bildirilmiştir (75). Bu vakaların

%42'sinde ise ösefajit gösterilmiştir. Yutma sırasında ösefajite bağlı olarak gelişen ağrının gıdaların reddedilmesinde bir etken olabileceği öne sürülmüştür. Öte yandan ösefajit olmadan da, viseral hiperaljeziye bağlı ağrı nedeniyle gıda alımı reddedilebilir (23). Hastalarımızın 3'ünde iştahsızlık mevcuttu. Endoskopi yapmadığımız için bu hastalarda ösefajit olup olmadığını bilmiyoruz.

Ösefagus dışı belirtiler GÖR'nün son yıllarda giderek daha fazla bildirilen başvuru yakınmalarındandır. GÖR'ye bağlı olarak ses kısıklığı veya sese kabalaşma gibi larengeal semptomlar görülebilir. Gastrik içeriğin larinks açıklığından penetrasyonu, mukozal inflamasyon, granülasyon, vokal kord nodülü ve striktür gelişimine yol açabilir. Larinksde asit klirensinin çok yetersiz olması nedeniyle, mide asitinin sık olmayan penetrasyonları bile larinksde epitel harabiyetine yol açabilmektedir (19). Reflüye bağlı larengeal semptomlar ösefageal inflamasyonun yokluğunda da görülebilir (76). Bu çalışmada da bir vakada ses kısıklığı görüldü.

Ösefageal inflamasyona bağlı gelişen kanamalar hematemez, melena ve anemiye yol açabilir (40). Hastalarımızın 3'ünde anemi vardı ve bunların ikisinde gaitada gizli kan pozitifliği.

Yapılan çalışmalarda büyüme geriliği GÖR'sü olan çocukların %15- %28'inde bildirilmiştir (65,66,77). Tekrarlayan kusmalara bağlı olarak yetersiz kalori alımının kilo kaybına ve büyüme geriliğine yol açtığı düşünülmektedir (19,40). Ayrıca ösefajiti olan hastalarda gözlenen ağrı ve yemeği reddetme davranışı da gıda alımında azalmaya neden olmaktadır (23). GÖR saptanan



hastalarımızın 3'ünde (%15) vücut ağırlığı ve boy 3 persentilin altında bulunmuştur.

Tekrarlayan kusma, mental retardasyonu olan çocukların %10-15'inde görülmekte olup (78), bu çocukların %75'inde GÖR olduğu gösterilmiştir (79). GÖR'nün bu hastalarda sık görülmesinde bir çok faktör rol oynamaktadır. Konvülsiyonlar ve karın kaslarının spastisitesi karın içi basınçta artışa yol açarak reflüyü kolaylaştırmaktadır (80). AÖS basıncı bu çocuklarda normale göre daha düşük bulunmuştur (79,81). Gastrointestinal motilite bozuklukları da mide boşalmasında gecikmeye ve distansiyona neden olarak reflüye yol açabilmektedir (82). Çalışmamızda da 2 hastada mental-motor retardasyon vardı.

Kistik fibrozis hastalarında GÖR normal popülasyona göre daha sık görülmekte olup mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir (83). Akciğer hastalığına sekonder olarak reflünün gelişebileceği öne sürülse de (84) yapılan bir çalışmada akciğer hastalığının şiddeti ile GÖR şiddeti arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir (85). Cucchiara ve ark. (83) reflü ataklarının sıklıkla AÖS'nin geçici gevşemesi sırasında meydana geldiğini göstermişlerdir. Kistik fibrozisli hastalarda uygulanan hiperalimentasyon gastrik distansiyona yol açarak AÖS'in gevşemesini kolaylaştırmaktadır (85). Ayrıca hastalarda uygulanan postural drenaj ve fizyoterapi de GÖR riskini artırmaktadır (86). Bu çalışmada da, kistik fibrozis tanısı olan 2 hastanın da GÖR'sü vardı.

Gastro-ösefageal reflüsü olan hastalarda *H. pylori* infeksiyonunun prevalansı %8 ile %16 arasında bildirilmiştir (24,87,88). *H. pylori*'nin reflüye

karşı koruyucu etki yaptığı ve *H. pylori* eradikasyonundan sonra reflü sıklığında artma olduğu gösterilmiştir (25). *H. pylori*'ye bağlı gelişen korpus gastriti asit salınımında azalmaya yol açarak koruyucu etki yapmaktadır (26). Tedavi edilmiş *H. pylori* gastriti olan bir hastamızda reflü tespit edildi. Bu hastanın *H.pylori* enfeksiyonunun tedavisinden önce yapılmış bir ösefageal pH monitorizasyonu çalışması olmadığı için, tedavi öncesi reflüsünün olup olmadığını bilmiyoruz.

Gastro-ösefageal reflü tanısında kullanılacak ideal yöntem reflüyü uzun süreli değerlendirebilmeli, pH değişikliklerini ölçebilmeli, pH>4 olan reflüleri saptayabilmeli, materyalin ösefagusta eriştiği düzeyi saptayabilmeli, hacim ve asit klirensini ölçebilmeli, poliklinik şartlarında ve fizyolojik koşullarda yapılabilir ve analizi kolay (örneğin, bilgisayar ile analiz) olmalıdır. Bu şartların tamamını yerine getirebilen bir yöntem henüz yoktur. Şimdilik tanı yöntemlerinin hiçbirinin duyarlılığı ve özgüllüğü %100 değildir.

Gastro-ösefageal reflü tanısında "altın standart" olarak kabul edilen 24 saatlik pH monitorizasyonunda standart kriterleri kullanarak reflü tespit edebilmemiz için mide içeriğinin asit (pH<4) olması gereklidir. Mide pH'sının 4'ün üzerinde olduğu dönemde gelişen reflüler ise bu kriterlerle gösterilememektedir. Erişkinlerde genellikle 3 öğün yemek yenildiğinden öğünler arasındaki mide pH'sı düşük seyretmekte ve reflü tespit edilebilmektedir. Ancak, özellikle küçük çocuklarda asiti nötralize eden süt ve mama ile sık beslenmeye bağlı olarak mide pH'sı uzun süre alkali kalmaktadır (9,10). Mitchell ve ark. (11) tarafından beslenmeyi takiben gastrik pH'nın ortalama 130 dakika 4'ün üzerinde kaldığı bildirilmiştir. Bu dönemlerde

olan reflülerin pH'sı 4'ün üzerinde olduğundan ösefageal pH monitorizasyonunda reflü olarak tanımlanmamakta ve yöntem yanlış negatif sonuç verebilmektedir. Çocuklarda gastrik pH'nın uzun dönem alkali kalmasında beslenme sıklığı, hacmi ve içeriğinin yanısıra özellikle bebeklerde asit sekresyon cevabının daha zayıf olması da rol oynamaktadır (89). Çalışmamızda da iki yaşından küçük olan hastalarda gastrik pH'nın asidik olduğu dönemlerin iki yaşından büyüklere göre daha kısa olduğu tespit edildi. Ayrıca ösefagusta pH<4 olan zamanın total kayıt zamanına bölünmesi ile elde edilen reflü indeksi ile gastrik pH<4 olduğu süre arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

İnfanlarda eş zamanlı ösefageal ve gastrik pH monitorizasyonunun yapıldığı bir çalışmada, gastrik pH<4 olduğu zamanın total kayıt zamanına oranı %42.4 (SD %4.9) olarak bulunmuştur (10). İki yaş altındaki hastalarımızda da benzer şekilde bu oran %49.4 (SD %15.2) olarak tespit edildi. Başka bir çalışmada da sütle beslenme sonrası gastrik asiditenin nötralize edildiği ve gastrik pH<4 olduğu zamanın ortalama %24.5 (SD %17.3) olduğu bildirilmiştir (11). Erişkinlerde yapılan diğer bir çalışmada ise gastrik pH<4 olduğu bu sürenin daha uzun (%89) olduğu saptanmıştır (90). Bu nedenlerle gastrik pH'nın 4'ün altında olduğu zamanın değişik nedenlerle düşük olduğu/beklendiği durumlarda, ösefageal pH monitorizasyonu yaparken yanlış negatif sonuçları azaltacak önlemlerin alınması gereklidir.

Washington ve ark. (10) tarafından yapılan bir çalışmada, gastrik pH>4 olan zamanları iptal ettikten sonra reflü indeksinde %6.89'dan %17.81'e artış olduğu bildirmiş ve ayrıca reflü saptanan hasta sayısının da

başlangıçta 11/30 (%36.6) iken düzeltme sonrası 22'ye (% 73.2) yükseldiği gösterilmiştir. Çalışmamızda da, gastrik pH>4 olan dönemler çıkarıldıktan sonra yapılan ikinci değerlendirmede tüm reflü parametrelerinde anlamlı bir artış saptandı. İlk değerlendirmede 14 (%24.6) hastada GÖR tanısı alırken, düzeltme sonrası 20 (%35.1) hasta GÖR tanısı aldı. Düzeltmeden sonra GÖR tanısı alan 6 hastanın yaşlarının ve gastrik pH<4 olduğu sürelerinin, düzeltmeden önce GÖR tanısı alan 14 hastaya göre anlamlı olarak düşük bulunması da gastrik pH'nın tanıdaki önemini göstermektedir. Reflü indeksi, hastada reflü olmasına rağmen; gastrik asiditenin nötralizasyonuna bağlı olarak düşük bulunabilir. Vandenplas ve Sacré-Smits (63) asidifiye edilmiş (pH  $\pm$  4.4) mama ile beslenen bebeklerde adapte mama (pH  $\pm$  5.5) alanlara göre reflü insidansının daha fazla olduğunu gözlemişler ve bunun reflü yokluğundan ziyade alınan gıdalarla gastrik asiditenin nötralizasyonuna bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Bebek ve çocuklarda gastrik pH'nın asidifiye edilmiş mama ve besinlerle düşürülmesi de ösefageal pH monitorizasyonunun duyarlılığını artırabilir. Bu çalışmada bu hipotezi test etmememize rağmen, fizyolojik olmayan besinlerle çocukların beslenmesi yerine, çocuğa ek bir travma yaratmadan gastrik pH'nın da eş zamanlı olarak monitorize edilmesi ve yeterli asiditenin olmadığı durumlarda gastrik pH'nın 4'den yüksek olduğu zamanların hesaplamadan çıkarılması daha uygun bir yöntem olabilir.

Sonuç olarak, çocukluk çağında sık görülen GÖR genellikle fizyolojik bir olay olmasına rağmen ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Değişik semptomlara yol açabilen GÖR'nün erken tanısı komplikasyonların

önlenmesi açısından önemlidir. Tanıda altın standart olarak kabul edilen 24 saatlik pH monitorizasyonu ile sadece asidik reflülerin saptanabilmesi, gastrik asiditesinin yeterli olmadığı küçük çocuklarda yöntemin duyarlılığını düşürmektedir. Ösefageal pH ile eş zamanlı olarak gastrik pH'nın ölçülmesi ve gastrik pH>4 olan zaman dilimlerinin hesaplamadan çıkarılması ösefageal pH monitorizasyonunun GÖR tanısındaki duyarlılığını artırmaktadır.



## SONUÇLAR

Bu çalışmada Aralık 2000-Kasım 2001 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Gastroenteroloji Ünitesinde GÖR şüpheli edilen 57 hastaya eş zamanlı olarak ösefageal ve gastrik pH monitorizasyon uygulandı. Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Hastaların ilk değerlendirmeye 14'üne (%24.6), gastrik pH'nın 4'den büyük olduğu süreler çıkarıldıktan sonra yapılan değerlendirmede ise 6 hasta daha eklenerek toplam 20'sine (%35.1) GÖR tanısı konuldu ( $p=0.031$ ).
2. Reflü saptanan hastaların 11'i (%55) erkek, 9'u (%45) kız olup, yaşları 7ay-14yıl arasında değişiyordu.
3. Reflü saptanan hastalarda en sık olarak, kusma (%75), öksürük (%35), bulantı (%30) ve ağzına acı su gelmesi (%25) semptomları gözlemlendi.
4. Bulantısı olan hastalarda reflü olma olasılığının olmayanlara göre daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0.006$ ).
5. Üç (%15) hastanın boy ve ağırlığı 3 persentilin altındaydı. Bu hastaların 2'sine düzeltme öncesi, diğerine ise düzeltme sonrası GÖR tanısı konulmuştu.
6. Fizik incelemede hastalarda büyüme geriliği (%15), mental-motor retardasyon bulguları (%10), solukluk (%10) ve çomak parmak (%5) saptandı.

7. Gastro-öfageal reflü ile birlikte 2 (%10) hastada kistik fibrozis, birer (%5) hastada bronşial astma, bronşiektazi ve tedavi edilmiş *H.pylori* gastriti mevcuttu.
8. Üç (%15) hastada hemoglobin değeri normalden düşüktü. Bu hastaların 2'sinde gaitada gizli kan pozitif bulundu.
9. pH monitorizasyonunda; başlangıçta gastrik pH'nın 4'ün altında olduğu zamanın total kayıt zamanına oranı (ortalama±SD) %59.5±%18.8 (dağılım; %12.8-%99.1) iken düzeltme yapıldıktan sonra bu oranın (ortalama±SD) %87.6±%8.3'e (dağılım; %70.7-%99.7) yükseldiği görüldü (p<0.001).
10. Düzeltme öncesi değerlendirmede (ortalama±SD,dağılım) reflü indeksi %4.6±%7.9 (%0-%50.8), beş dakikadan uzun reflü sayısı 2.1±5.0 (0-30), 24 saatteki reflü sayısı 65.6±69.0 (0-275) ve en uzun reflü süresi 8.5±12.2 dakika (0-77 dakika) olarak bulundu. Düzeltme yapıldıktan sonraki değerlendirmede, reflü indeksi %5.5±%8.6 (%0-%54), 5 dakikadan uzun reflü sayısı 2.5±5.4 (0-32) ve 24 saatteki reflü sayısı 77.4±72.5 (0-289) olup aradaki artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.01). En uzun reflü süresi ise 8.4±12.2 dakika (0-77 dakika) olarak saptandı (p=0.04).
11. Gastrik pH'nın 4'ün altında olduğu süre ile reflü indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki olduğu saptandı (r=0.420, p=0.001).
12. Gastrik pH'nın 4'ün altında olduğu zaman (% olarak) 2 yaşından küçüklerde %49.4±%15.2, 2 yaşından büyüklerde ise %66.3±%18.1 olarak bulundu (p=0.001).

13. Düzeltme yapıldıktan sonra reflü tanısı alan 6 hastanın yaş ortalaması  $2.4 \pm 2.4$  yıl (dağılım, 7ay-7yıl) yıl iken, başlangıçta reflüsü olan 14 hastanın yaş ortalaması  $7.0 \pm 4.6$  yıl (dağılım, 10ay-14yıl) olarak bulundu ( $p=0.03$ ). Aynı zamanda düzeltme sonrası reflü tanısı alan 6 hastanın ilk değerlendirmedeki gastrik  $pH < 4$  olan zaman oranı, ilk değerlendirmede reflü tanısı alan hastalara göre anlamlı derecede daha düşüktü ( $p=0.03$ ).





## KAYNAKLAR

- 1) Özen H, Koçak N. Çocukluk çağında gastroöfageal reflü. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1995; 38: 441-453.
- 2) Davidson GP, Omari TI. Reflux in children. Baillière's Clin Gastroenterol 2000; 14: 839-855.
- 3) Jung AD. Gastroesophageal reflux in infants and children. Am Fam Physician 2001; 64: 1853-1860.
- 4) Hillemeier AC. Gastroesophageal reflux. Pediatr Clin North America 1996; 43: 197-211.
- 5) van Herwaarden MA, Smout AJPM. Diagnosis of reflux disease. Baillière's Clin Gastroenterol 2000; 14: 759-774.
- 6) Schindlbeck NE, Heinrich C, König A, Dendorfer A, Pace F ve Müller-Lissner SA. Optimal thresholds, sensitivity and specificity of long-term pH-metry for the detection of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 1987; 93: 85-90.
- 7) Sondheimer JM. Continuous monitoring of distal esophageal pH: a diagnostic test for gastroesophageal reflux in infants. J Pediatr 1980; 96: 804-807.
- 8) Working Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. A standardized protocol for the methodology of esophageal pH monitoring and interpretation of the data for the diagnosis of gastroesophageal reflux. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992; 14: 467-471.

- 9) Vandeplass Y, Sacre L, Loeb H. Effects formula feeding on gastric acidity time and oesophageal pH monitoring data. *Eur J Pediatr* 1988; 148: 152-154.
- 10) Washington N, Spensley PJ, Smith CA, et al. Dual pH probe monitoring versus single pH probe monitoring in infants on milk feeds: the impact on diagnosis. *Arch Dis Child* 1999; 81: 309-312.
- 11) Mitchell DJ, McClure BG, Tubman TRJ. Simultaneous monitoring of gastric and oesophageal pH reveals limitations of conventional oesophageal pH monitoring in milk fed infants. *Arch Dis Child* 2001; 84: 273-276.
- 12) Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, et al. Ambulatory 24-H esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1102-1111.
- 13) Neuhauser EBD, Berenberg W. Cardio-esophageal relaxation as a cause of vomiting in infants. *Radiology* 1947; 48: 480-483. In: Ozen H. Kronik/tekrarlayan solunum sistemi semptomları olan çocuklarda gastro-özofageal reflü: uzun süreli özofageal pH monitorizasyonu ile değerlendirme. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1995; 6: 8-15.
- 14) Vandeplass Y, Belli D, Cadranel S, et al. Dietary treatment for regurgitation-recommendations from a working party. *Acta Paediatr* 1998; 87: 462-468.
- 15) Holloway RH. The anti-reflux barrier and mechanisms of gastro-oesophageal reflux. *Baillière's Clin Gastroenterol* 2000; 14: 681-699.

- 16) Holloway RH. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux: recent advances and therapeutic implications. *Digest Liver Dis Suppl* 2000; 32: 235-238.
- 17) Cucchiara S, Bortolotti M, Minella R, Auricchio S. Fasting and post prandial mechanisms of gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 86-92.
- 18) Kawahara H, Dent J, Davidson GP. Evaluation of the mechanisms responsible for gastroesophageal reflux in children. *Gastroenterology* 1997; 113: 399-408.
- 19) Rudolph CD. Gastroesophageal reflux. In: Lifschitz CH (ed). *Pediatric Gastroenterology and Nutrition in Clinical Practice*. New York: Marcel Dekker Inc; 2002: 551-577.
- 20) Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, Manke M. The effect of hiatus hernia on gastro-oesophageal junction pressure. *Gut* 1999; 44: 476-482.
- 21) Stewart RJ, Johnston BT, Boston VE, Dodge J. Role of hiatal hernia in delaying acid clearance. *Arch Dis Child* 1993; 68: 662-664.
- 22) Lorenzo CDI, Piepsz A, Ham H, Cadranel S. Gastric emptying with gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1987; 62: 449-453.
- 23) Hyman PE. Gastroesophageal reflux: one reason why baby won't eat. *J Pediatr* 1994; 125: 103-109.
- 24) Demir H, Ercis S, Koçak N, et al. Detection of *Helicobacter pylori* with stool antigen test in children with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1944.

- 25) Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, et al. Is *Helicobacter pylori*: eradication associated with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 914-920.
- 26) Malfertheiner P, Gerards C. *Helicobacter pylori* infection and gastro-oesophageal reflux disease: coincidence or association? *Baillière's Clin Gastroenterol* 2000; 14: 731-741.
- 27) Vaezi MF, Falk GW, Peek RM, et al. CagA-positive strains of *Helicobacter pylori* may protect against Barrett esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2206-2211.
- 28) Katz PO, Castell DO. Medical therapy of supraesophageal gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2000; 108: 170-177.
- 29) Davies AEM, Sandhu BK. Diagnosis and treatment of gastro-esophageal reflux. *Arch Dis Child* 1995; 73: 82-86.
- 30) Harding SM, Sontag SJ. Asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 Suppl: 23-32.
- 31) Irwin RS, Richter JE. Gastroesophageal reflux and chronic cough. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 Suppl: 9-14.
- 32) Sacre L, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux associated with respiratory abnormalities during sleep. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 28-33.
- 33) Arad-Cohen N, Cohen A, Tirosh E. The relationship between gastroesophageal reflux and apnea in infants. *J Pediatr* 2000; 137: 321-326.

- 34) Veereman-Wauters G, Bochner A, Caillie-Bertrand MV. Gastroesophageal reflux in infants with a history of near-miss sudden infant death. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 319-323.
- 35) Strollo PJ, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996; 334: 99-104.
- 36) Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI, et al. Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. *Gastroenterology* 1984; 87: 872-881.
- 37) Faubion WA, Zein NN. Gastroesophageal reflux in infants and children. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 166-173.
- 38) Richter JE. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease: an overview. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 Suppl: 1-3.
- 39) Vandenplas Y, Hauser B. Extra-digestive symptoms of gastroesophageal reflux in children. *Digest Liver Dis* 2000; 32: 657-659.
- 40) Herbst JJ. Medical progress: gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1981; 98: 859-870.
- 41) Johnston BT, Troshinsky MB, Castell JA, et al. Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1181-1185.
- 42) Herbst JJ, Book L, Johnson D, Jolley S. The lower esophageal sphincter in gastroesophageal reflux in children. *J Clin Gastroenterol* 1979; 1: 119-122.

- 43) Sutphen JL. Pediatric gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 617-629.
- 44) Biller JA, Winter HS, Grand RJ, Allred EN. Are endoscopic changes predictive of histological esophagitis in children? *J Pediatr* 1983; 103: 215-218.
- 45) Groben PA, Siegal GP, Shub MD, Ulshen MH, Askin FB. Gastroesophageal reflux and esophagitis in infants and children. *Perspect Pediatr Pathol* 1987; 11: 124-151.
- 46) Spencer J. Prolonged pH recording in the study of gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg* 1969; 56: 912-914. In: van Herwaarden MA, Smout AJPM. *Diagnosis of reflux disease. Baillière's Clin Gastroenterol* 2000; 14: 759-774.
- 47) Strobel CT, Byrne WJ, Ament ME, Euler AR. Correlation of esophageal lengths in children with height: application to the Tuttle test without prior esophageal manometry. *J Pediatr* 1979; 94: 81-84.
- 48) Vandenplas Y, Loeb H. The interpretation of esophageal pH monitoring data. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 598-602.
- 49) de Caestecker JS, Blackwell JN, Pryde A, Heading RC. Daytime gastro-oesophageal reflux is important in oesophagitis. *Gut* 1987; 28: 519-526.
- 50) Brodgen RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Sucralfate: a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic use in peptic ulcer disease. *Drugs* 1984; 27: 194-209.

- 51) Cucchiara S, Staiano A, Romaniello G, Capobianco S, Auricchio S. Antacids and cimetidine treatment for gastroesophageal reflux and peptic esophagitis. *Arch Dis Child* 1984; 59: 842-847.
- 52) Euler AR, Murdock RH, Wilson TH, Silver MT, Parker SE, Powers L. Ranitidine is effective therapy for erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 520-524.
- 53) Castell DO, Richter JE, Robinson M, et al. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1749-1758.
- 54) Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118: 661-669.
- 55) Tsou VM, Bishop PR. Gastroesophageal reflux children. *Otolaryngol Clin North Am* 1998; 31: 419-434.
- 56) Glassman M, George D, Grill B. Gastroesophageal reflux in children. Clinical manifestations, diagnosis and therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 71-98.
- 57) Vandenplas Y, de Roy C, Sacre L. Cisapride decreases prolonged episodes of reflux in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 44-47.
- 58) Hill SL, Evangelista JK, Pizzi AM, Mobassaleh M, Fulton DR, Berul CI. Proarrhythmia associated with cisapride in children. *Pediatrics* 1998; 101: 1053-1056.

- 59) Kotsoumbi P, Epanomeritakis E, Tsiaoussis J, et al. The effect of erythromycin on human esophageal motility is mediated by serotonin receptors. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3388-3392.
- 60) Kawahara H, Imura K, Yagi M, et al. Mechanisms underlying the anti-reflux effect of Nissen fundoplication in children. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 1618-1622.
- 61) Harnsberger JK, Corey JJ, Johnson DG, Herbst JJ. Long-term follow-up of surgery for gastroesophageal reflux in infants and children. *J Pediatr* 1983; 102: 505-508.
- 62) Mahajan L, Wyllie R, Oliva L, Balsells F, Steffen R, Kay M. Reproducibility of 24-hour intraesophageal pH monitoring in pediatric patients. *Pediatrics* 1998; 101: 260-263.
- 63) Vandenas Y, Sacré-Smits L. Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 220-224.
- 64) Schilter B, Le Coultre C, Belli DC. Gastro-oesophageal reflux in children: comparison of different durations, positions and sleep-awake periods of pH monitoring in the same patient. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 880-883.
- 65) Lee WS, Beattie RM, Meadows N, Walker-Smith JA. Gastro-oesophageal reflux: clinical profiles and outcome. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 568-571.
- 66) Shepherd RW, Wren J, Evans S, Lander M, Ong TH. Gastroesophageal reflux in children: clinical profile, course and outcome with active therapy in 126 cases. *Clin Pediatr* 1987; 26: 55-60.



- 67) Brightling CE, Ward R, Goh KL, et al. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 406-410.
- 68) Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med* 1996; 156: 997-1003.
- 69) Harding SM. Gastroesophageal reflux and asthma: insight into the association. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 251-259.
- 70) Tucci F, Resti M, Fontana R, Novembre E, Lami CA, Vicrucci A. Gastroesophageal reflux and bronchial asthma: prevalence and effect of cisapride therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 265-270.
- 71) Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335: 205-208.
- 72) Stordal K, Nygaard EA, Bentson B. Organic abnormalities in recurrent abdominal pain in children. *Acta Paediatr* 2001; 90: 638-642.
- 73) van der Meer SB, Forget PP, Kuijten RH, Arends JW. Gastroesophageal reflux in children with recurrent abdominal pain. *Acta Paediatr* 1992; 81: 137-140.
- 74) Corrado G, Cavaliere M, Frandina G, et al. Primary gastro-esophageal reflux disease and irritable oesophagus syndrome as causes of recurrent abdominal pain in children. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28: 462-469.
- 75) Dellert SF, Hyams JF, Treem WR, Geertsma MA. Feeding resistance and gastroesophageal reflux in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 66-71.

- 76) Gumpert L, Kalach N, Dupont C, Contencin P. Hoarseness and gastroesophageal reflux in children. *J Laryngol Otol* 1998; 112: 49-54.
- 77) Ozen H. Kronik/tekrarlayan solunum sistemi semptomları olan çocuklarda gastro-özofageal reflü: uzun süreli özofageal pH monitorizasyonu ile değerlendirme. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1995; 6: 8-15.
- 78) Ball TS; Hendricksen H, Clayton J. A special feeding technique for chronic regurgitation. *Am J Ment Defic* 1974; 78: 486-493. In: Spitz L, Roth K, Kiely EM, Brereton RJ, Drake DP, Milla PJ. Operation for gastro-osephageal reflux associated with severe mental retardation. *Arch Dis Child* 1993; 68: 347-351.
- 79) Sondheimer JM, Morris BA. Gastroesophageal reflux among severely retarded children. *J Pediatr* 1979; 94: 710-714.
- 80) Spitz L, Roth K, Kiely EM, Brereton RJ, Drake DP, Milla PJ. Operation for gastro-osephageal reflux associated with severe mental retardation. *Arch Dis Child* 1993; 68: 347-351.
- 81) Vane D, Shiffler M, Grosfeldl JL, et al. Reduced lower esophageal sphincter (LES) pressure after acute and chronic brain injury. *J Pediatr Surg* 1987; 17: 960-963.
- 82) Ravelli AM, Milla PJ. Vomiting and gastroesophageal motor activity in children with disorders of the central nervous system. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 56-63.
- 83) Cuccihiara S, Santamaria F, Andreatti MR, et al. mechanisms of gastro-oesophageal reflux in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 617-622.

- 84) Feigelson J, Sauvegrain J. Reflux gastro-oesophagien dans la mucoviscidose. *Nouv Presse Med* 1975; 4: 2729-2730. In: Heine RG, Button BM, Olinsky A, Phelan PD, Catto-Smith AG. Gastro-oesophageal reflux in infants under 6 months with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1998; 78: 44-48.
- 85) Heine RG, Button BM, Olinsky A, Phelan PD, Catto-Smith AG. Gastro-oesophageal reflux in infants under 6 months with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1998; 78: 44-48.
- 86) Button BM, Heine RG, Catto-Smith AG, et al. Postural drainage and gastro-oesophageal reflux in infants with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1997; 76: 148-150.
- 87) Cargill G, Atlan P, Tudor D, et al. Association of *Helicobacter pylori* and reflux esophagitis in symptomatic children. *Gastroenterology* 1994; 106: A59.
- 88) Rosioru C, Glassman MS, Halata MS, Schwarz SM. Esophagitis and *Helicobacter pylori* in children: incidence and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 510-513.
- 89) Harada T, Hyman PE, Everett S, Ament ME. Meal-stimulated gastric acid secretion in infants. *J Pediatr* 1984; 104: 534-538.
- 90) Ducrotte P, Touchais J, Weber J, Hecketsweiler P, Colin R, Denis P. Is simultaneous gastric pH monitoring useful to interpret 24-h oesophageal pH-metry? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3: 637-640.