



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI'NIN
EFÜZYONLU OTİTİS MEDIA ETYOLOJİSİ VE
TEDAVİSİNDEKİ ROLÜ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. FATİH YÜKSEL

KAYSERİ-2005



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI'NIN
EFÜZYONLU OTİTİS MEDIA ETYOLOJİSİ VE
TEDAVİSİNDEKİ ROLÜ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. FATİH YÜKSEL

Danışman
Prof. Dr. İSMAİL KÜLAHLI

KAYSERİ-2005

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın hazırlanmasında katkıları olan hocalarım Prof. Dr. İsmail Kùlahlı, Doç. Dr. Duran Aslan, Doç. Dr. Mustafa Kula, Prof. Dr. Ömer Özbakır'a ve istatistiklerde katkısı olan Ruően Erez'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
İNGİLİZCE ÖZET	x
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	2
2.1-EFÜZYONLU OTİTİS MEDİA	2
2.1.1-Tanım ve terminoloji:	2
2.1.2-Epidemiyoloji:	2
2.1.3-Etyopatogenez	3
2.1.4-Patoloji	7
2.1.5-Bakteriyoloji	8
2.1.6-Klinik bulgu ve belirtiler	8
2.1.7-Tanı yöntemleri	9
2.1.8-Ayırıcı tanı	10
2.1.9-Tedavi	10
2.1.10-Sekel ve komplikasyonlar	13
2.2-GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI	14
2.2.1-Tanım	14
2.2.2-Epidemiyoloji	14
2.2.3-Etyopatogenez	15
2.2.4-Klinik belirtiler	16
2.2.5-Tanı	17
2.2.6-Tanı testleri	18
2.2.7-Tedavi	22
2.3-EFÜZYONLU OTİTİS MEDİA VE GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ	24
3-HASTALAR VE YÖNTEM.....	25
3.1.EOM tanı kriterleri	27
3.2.Radonüklid sintigrafi yöntemi	27
3.3. 24 Saat pH monitorizasyonu test yöntemi	28
3.4. Tedavi ve takip şekli	32

4-BULGULAR.....	34
4.1. Hastaların genel özellikleri.....	34
4.2. Tedavi öncesi değerlendirme.....	35
4.3. Tedavi sonrası değerlendirme.....	41
5-TARTIŞMA.....	44
6-SONUÇLAR.....	53
KAYNAKLAR.....	54
TEZ ONAY SAYFASI.....	67

KISALTMALAR

AOM	: Akut otitis media
AÖS	: Alt özefageal sfinkter
CBC	: Tam kan sayımı
daPa	: deka Pascal
dB	: desibell
dea	: Demir eksikliği anemisi
dka	: Düşük kilo alımı
DNA	: Deoksiribonükleik asit
e	: Erkek
ELİSA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EOM	: Efüzyonlu otitis media
ERA	: Elektrik cevaplı odyometri
GÖR	: Gastroözefageal reflü
GÖRH	: Gastroözefageal reflü hastalığı
H₂RA	: Histamin reseptör antagonistleri
HCL	: Hidroklorik asit
IFγ	: İnterferon γ
IgA	: İmmünglobulin A
IgG	: İmmünglobulin B
IL	: İnterlökin
ia	: İşitme azlığı
İTİK	: İletim Tipi İşitme Kaybı
k	: Kız
ka	: Kulak ağrısı
KBB	: Kulak burun boğaz ve baş boyun
kö	: Kronik öksürük
LFR	: Laringofarengeal reflü
LT-B4	: Lökotrien B 4
LT-C4	: Lökotrien C 4
n	: Hasta sayısı
p	: Pirozis
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PCR	: Polymerase chain reaction
PGE₂	: Prostaglandin E 2
PTO	: Saf ses odyometri
PPİ	: Proton pompası inhibitörleri
rg	: Regürjitasyon
RI	: Reflü indeksi
RNA	: Ribonükleik asit
ROI	: Rectanguler ilgi alanı
RSV	: Respiratuar sinsityal virus
sd	: Standart deviasyon

^{99m}Tc-DTPA : Technetium 99 m dietylenetriaminepentaacetic acid
TİK : Total işitme Kaybı
TNF α : Tümör nekroz faktör α
TÖ : Tedavi öncesi
TS : Tedavi sonrası

TABLO LİSTESİ

	Sayfa no:
Tablo 1 : EOM kronikleşmesinde etkili risk faktörleri.....	4
Tablo 2 : EOM’de cerrahi tedavi endikasyonları.....	12
Tablo 3 : EOM’de cerrahi tedavi seçenekleri.....	13
Tablo 4 : Gastroözefageal reflü hastalığının KBB ile ilgili yol açtığı rahatsızlıklar.....	17
Tablo 5 : GÖRH ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar.....	18
Tablo 6 : GÖR tanı testleri.....	19
Tablo 7 : GÖRH tedavisinde kullanılan ilaçlar.....	23
Tablo 8 : Hastaların genel özellikleri.....	34
Tablo 9 : Tedavi öncesi otoskopik muayene bulguları.....	35
Tablo 10 : Tedavi öncesi fizik muayene ve laboratuvar bulgularının dağılımı.....	35
Tablo 11 : 24 saat pH monitorizasyonu yapılan hastalara ait bulgular.....	39
Tablo 12 : 24 saat reflü takibi yapılan hastalarda gruplara göre distal ve proksimal sensörlerden elde edilen veriler.....	39
Tablo 13 : Fizik muayene ve laboratuvar bulgularının tedavi öncesi ve sonrası dağılımı.....	42
Tablo 14 : Şikayetlerin tedavi öncesi ve sonrasında gruplar arasında dağılımı.....	43

ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ

	Sayfa no:
Şekil 1: Hasta takip formu.....	26
Şekil 2: Özefagus üzerinden alınan dinamik imajların zaman –aktivite eğrisi şeklinde görünümü.....	28
Şekil 3: 24 saat pH monitorizasyonu hasta veri kayıt formu.....	31
Şekil 4: 24 saat reflü takibi ile distal sensörde reflü pozitif değerlendirilen hastanın zaman-pH eğrisi.....	40
Şekil 5: 24 saat reflü takibi ile normal olarak değerlendirilen hastanın zaman-pH eğrisi.....	40
Şekil 6: EOM’da tedavi öncesi ve sonrası cevabın gruplara göre dağılımı.....	41
Resim 1: Gamma kamerayla özefagus üzerindeki dinamik imajlardan ilgi alanının alınması.....	27
Resim 2: 24 Saat pH monitorizasyonu testi için kullanılan pH metre, buffer solusyonlar ve kateter.....	29
Resim 3: 24 saat pH monitorizasyonu yapılan bir hasta.....	30
Resim 4: EOM’lı kulakta mat vaskülaritesi artmış kulak zarının görünümü...	36
Resim 5: EOM’lı kulakta hava kabarcıklarının görünümü.....	36
Resim 6: EOM’lı kulakta hava sıvı seviyesi görünümü.....	36
Resim 7: Işık üçgeni kaybolmuş EOM’lı kulak zarının görünümü.....	36
Resim 8: Timpanogramda tip B eğrinin görünümü.....	36
Resim 9: Bilateral iletim tipi işitme kaybı olan bir hastanın saf ses odyogramı	37
Resim 10: Radyonüklid sintigrafi ile grade 0 bulunan bir hastanın zaman aktivite eğrisi.....	37
Resim 11: Radyonüklid sintigrafi ile grade I reflü bulunan bir hastanın zaman aktivite eğrisi.....	38
Resim 12: Radyonüklid sintigrafi ile grade II reflü bulunan bir hastanın zaman aktivite eğrisi.....	38

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada çocuklarda gastroözefageal reflü hastalığının, efüzyonlu otitis media etyolojisi ve tedavisindeki rolünü belirlemek amaçlandı.

Hastalar ve yöntem: Çalışmaya en az 3 aydır takip edilen ve/veya tekrarlayan efüzyonlu otitis media tanısı ile izlenen, 1-14 yaş arası 71 çocuk hasta alındı. Hastaların şikayetleri sorgulandı, kulak burun boğaz ve sistemik muayeneleri yapıldı. Bütün hastalara radyonüklid sintigrafi ve aynı zamanda bu hastaların 12'sine 24 saat pH monitorizasyonu yapıldı. Hastalar reflü pozitif (I. grup) ve reflü negatif (II. grup) olmak üzere iki gruba ayrıldı. I. gruba antireflü, II. gruba ise antibiyotik tedavisi verildi. İlk 3 ay ayda bir kez, daha sonra üç ayda bir tekrar şikayetler sorgulandı, kulak burun boğaz muayenesi ve odyolojik testlerle kulakları değerlendirildi. Gruplar arasında tedavi öncesi tespit edilen veriler ile tedaviden sonra 3. ayda elde edilen veriler, nüks, maliyet ve cerrahiye gereksinim karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların 37'si (%52,2) I. grupta, 34'ü (%47,8) ise II. grupta yer aldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, şikayet süresi, tedavi ve takip süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0,05$) Tedavi sonrası efüzyonlu otitis media'da I. gruptaki hastaların 26'sında (%70,3) ve II. gruptaki hastaların ise 24'ünde (%70,6) tam iyileşme tespit edildi ($P>0,05$). I. gruptaki hastaların 8'inde (%21,6) ortalama $6\pm 4,1$ ay sonra, II. gruptaki hastaların ise 5'inde (%14) ortalama $4,5\pm 3,6$ ay sonra efüzyonlu otitis media'nın tekrarladığı belirlendi ($P>0,05$). Tekrarlama sonrası yeniden verilen tedaviyle I. gruptaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla iyileşme vardı ($P<0,05$). I. gruptaki hastaların 11'inde (%29,7), II. gruptaki hastaların ise 10'unda (%29,4) efüzyonlu otitis media'da hiç iyileşme olmadığı görüldü ve bu hastalara adenoidektomi ve ventilasyon tüpü takıldı ($P>0,05$).

Sonuç: Gastroözefageal reflünün, efüzyonlu otitis media'lı çocuklarda %52,2 oranında tespit edilmesi ve reflü olan hastalarda antireflü tedavi ile %70,2 iyileşme görülmesi nedeniyle etyoloji ve tedavide rolü olduğu düşünüldü. Ayrıca gastroözefageal reflü hastalığının EOM'nın tekrarlamasında bir etken olabileceği görüldü.

Anahtar kelimeler: Çocuk, efüzyonlu otitis media, gastroözefageal reflü hastalığı, radyonüklid sintigrafisi, 24 saat pH monitorizasyonu

THE ROLE OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN ETIOLOGY AND TREATMENT OF OTITIS MEDIA WITH EFFUSION

ABSTRACT

Aim: This study aims to clarify the role of gastroesophageal reflux disease in otitis media with effusion in the pediatric age group.

Patients and method: 71 children who have been diagnosed as recurrent otitis media with effusion and followed up at least for 3 months were included in the study. They were aged between 1 and 14 years. Radionuclide gastroesophageal scintigraphy were performed to all of the patients and 12 of them underwent pH monitoring for 24 hours. The patients were divided into two groups as reflux positive (group I), and reflux negative (group II). Antireflux treatment was administered to group I, and antibiotic treatment was administered to group II. In the first three months, once a month, and once in the following three months, the complaints were questioned and their ears were evaluated and audiologic tests were done. The data including the relapse, cost and operation need were compared between the group I and group II, before the treatment and in the third month after the treatment.

Results: There were 37 patients (52.2 %) in group I, and 34 (47.8 %) in group II. There was no statistical difference between the groups from the point of age, sex, duration of complaints, treatment and follow-up period ($p > 0.05$). After the treatment, 26 of the patients in group I (70.3 %), and 24 of the patients in group II (70.6 %) recovered completely ($p > 0.05$). Otitis media with effusion recurred in 8 patients in group I (21.6 %) after 6 ± 4.1 months and in 5 patients in group II (14%) after 4.5 ± 3 months ($p > 0.05$). With a new course of treatment after the recurrence, there was a significant recovery in the patients in group I ($p < 0.05$). In 11 of the patients in group I (29.7 %) and in 10 of the patients in group II (29.4 %), there was

no recovery. Adenoidectomy and ventilation tube insertions were done to these patients. ($p>0.05$).

Conclusion: Gastroesophageal reflux disease have a role in etiology since it was observed in 52 % of the children with otitis media with effusion, and it has an role in the treatment since with the antireflux treatment, there was a 70.2 % recovery in children. Besides, gastroesophageal reflux disease has something to do with the recurrence of the otitis media with effusion.

Key words: Child, Otitis media with effusion, Gastroesophageal reflux disease, Radionuclide scintigraphy, 24-hour pH monitoring.

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Effüzyonlu Otitis Media (EOM) çocukluk çağının en sık rahatsızlıklarından biridir. EOM öncelikle kronik enflamatuvar bir durumdur ve enflamasyon birçok nedene bağlıdır. Üst solunum yolu enfeksiyonları, mukosilyer temizleme sisteminde veya östaki tüpünde fonksiyon bozukluğu efüzyonun oluşmasında bilinen etkenlerdir. Gastroözefageal reflü hastalığının (GÖRH) da yetişkin ve çocuklarda görülen üst solunum yolu rahatsızlıklarına sebep olduğu bilinmektedir.

Çocuklarda gastroözefageal reflü (GÖR) sık görülür, birçoğu fizyolojik kabul edilir ve ilk 18 ay içinde kendiliğinden geriler. Otitis media gelişiminde GÖRH'nin etki mekanizması ile ilgili çeşitli açıklamalar vardır. Muhtemelen mide içeriğinin mikroaspirasyonu östaki tüpünde hasara yol açarak EOM'ya sebep olur. Ayrıca çocuklarda genişlik ve şekil olarak tam gelişmemiş olan östaki tüpü mide içeriği reflüsünün nazofarenksten orta kulağa geçişinden sorumlu olabilir. Gün içerisinde çok sayıda fakat kısa süreli reflü epizotları GÖRH ile ilişkili üst solunum yolu rahatsızlığı olan vakaların birçoğunda belirlenmiştir. Bu mikroreflüler gastroenterolojik semptomların ortaya çıkması için çok kısa, fakat nazik faringolaringeal mukoza için çok saldırgan olabilmektedir.

Bu çalışmada GÖRH'nin uygun medikal tedaviye rağmen düzelmeyen ve tekrarlayan efüzyonlu otitis medialı çocuk hastalarda etyoloji ve tedavideki rolünü belirlemek amaçlandı.

2-GENEL BİLGİLER

2.1-EFÜZYONLU OTİTİS MEDIA

2.1.1-Tanım ve terminoloji:

Efüzyonlu otitis media, lokal yada sistemik hastalık bulguları yokken, sağlam kulak zarı arkasında sıvı birikmesi ile karakterize, enflamatuvar bir tablodur. EOM'da biriken sıvı seröz veya mukoid karakterdedir. EOM'da üç hafta süre ile sıvının kalıcı olması durumu akut dönem olarak değerlendirilir. Üç hafta ile üç ay arasında süren efüzyonlar için subakut evre ve üç aydan uzun süren orta kulak efüzyonları kronik evre olarak kabul edilir (1).

Efüzyonlu otitis media için farklı isimler de kullanılmaktadır. Etyolojik açıdan; tuba östaki fonksiyon bozukluğu veya kataral otitis media, patofizyolojik açıdan; tubotimpanik katarlı yada sekretuar otitis media, sıvı özelliğine göre; seröz otitis media, mukoid otitis media veya glue ear isimleri kullanılmaktadır. Bugün dünya literatüründe en çok kabul gören isim efüzyonlu otitis mediadır (2).

2.1.2-Epidemiyoloji:

Efüzyonlu otitis media, çocukluk döneminin en sık görülen hastalıklarından biridir. EOM sessiz seyreden bir hastalıktır, bu nedenle tanı gecikebilir ve hastalık timpanik membranda atelektazi, kolesterol granüloma, retraksiyon poşları, kolesteatom gibi lokal komplikasyonlara yol açabilir. İşitme kaybı ve buna bağlı dil gelişiminde gecikme ile çocuğun sosyal ve zihinsel gelişimini etkileyebilir (1).

Hastalığın oluşmasında hastaya ve çevreye ait pek çok risk faktörünün olduğu bilinmektedir. Bu risk faktörlerinin epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmesi ve bunlara karşı önlem alınması, uygun tedavi protokollerinin belirlenmesi yaygın olarak görülen ve sessiz seyreden bu hastalık için çok önemlidir.

Hastalığın prevalansı ile ilgili dünyanın farklı bölgelerinde yapılmış çok sayıda çalışma vardır ve %2,2 ile %4,8 arasında rapor edilmiştir (3-8). Türkiye’de çeşitli yıllarda ve çeşitli bölgelerde yapılan çalışmalara göre prevalans ortalama %3.9 ile %18 arasında değişmektedir (9-14).

İlk 2 yaşta çocukların %90’ı en az bir kere efüzyonlu orta kulak hastalığı geçirmektedir. Okul öncesi dönemde ise bu oran %35-60’tır (4,7,8,15). Efüzyonlu orta kulak hastalığının %80’i tedaviye gerek kalmadan iki ay içerisinde iyileşir. Kalan kısım ise çeşitli risk faktörlerinin etkisiyle kronikleşebilir (5,1,16-24) (Tablo1).

2.1.3-Etyopatogenez:

Efüzyonlu otitis media sık görülen bir sorun olmasına karşın patofizyolojisi tartışmalıdır. Efüzyonlu otitis media patogenezinde hastayla ilgili nedenler, viral ve/veya bakteriyel enfeksiyonlar, allerji, çevre ve sosyal faktörler rol oynamaktadır.

Orta kulakta efüzyon genellikle akut otitis media’dan bağımsız olarak veya akut otitis mediadan dolayı gelişir. Bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, allerji, sessiz otitis media gibi mukosilier akımı bozan nedenler, nasofarenks tümörleri, radyoterapi, yarı damak, patent tuba östaki gibi östaki tüpü fonksiyon bozukluğuna yol açan nedenler efüzyon oluşmasına sebep olur (1,25,26). GÖRH’ında etyolojide rolü olduğu bilinmektedir (27).

Normalde orta kulak mukozası mukus salgılar ve salgılanan mukus siliyer aktivite sayesinde östaki tüpü yoluyla nazofarenkse taşınır. Mukosiliyer aktivite ve östaki tüpü sayesinde bakterilerin nazofarenksten orta kulağa geçişleri ve orta kulak epiteline yapışması engellenir. Mukosiliyer aktivitenin yetersiz kalması ve/veya östaki tüpünün fonksiyon bozukluğu durumunda orta kulak mukozasında değişiklikler başlar. Orta kulak mukozası salgıladığı mukus içeriğini immünglobulinler, lizozim, laktoferrin ve kompleman içerecek şekilde değiştirir (25,28). Bu enflamatuar ajanlar, damar geçirgenliğini ve mukozanın salgılama aktivitesini arttırarak efüzyona yol açar. Ayrıca orta kulakta havalanma bozukluğu,

parşiel CO₂ seviyesinin yükselmesine ve orta kulak mukozasında sekretuar hiperplazi ve/veya metaplaziye neden olur (25,29).

Tablo 1: EOM kronikleşmesinde etkili risk faktörleri

Genetik yatkınlık

Erkek cinsiyet

İlk hastalık atağının erken yaşta geçirilmesi

Tekrarlayan otitis media ve üst solunum yolu enfeksiyonları

Gastroözefageal reflü

Mastoid pnömatizasyonu

Çevresel faktörler

Meteorolojik faktörler

Sosyoekonomik durum

Kalabalık aile

Sigaraya maruziyet

Doğumsal ve doğum sonrası nedenler

Prematüre doğum

Doğum eyleminin uzun sürmesi

Amnion sıvısında mekonyum varlığı

Düşük doğum ağırlığı

Yetersiz anne sütü alımı

Kraniofasial anomaliler ve konjenital sendromlar

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalma

Nazotrakeal, nazofarengeal entübasyon

Biberonla beslenme

Nazal-nazofarengeal patolojiler

Kronik rinosinüzit

Allerjik rinit

Adenoid vejetasyon

Septal eğrilikler

Koanal atrezi veya stenoz

Nazofarengeal tümörler

İyatrojenik nedenler

Sık ve kurlsız antibiyotik kullanımı

Radyoterapi

Histolojik açıdan orta kulak mukozasında ilk olarak vasküler proliferasyon, plazma hücresi ve lenfosit infiltrasyonu görülür. Sonra orta kulak mukozasında goblet hücre proliferasyonu ve mukus hücrelerinde hiperplazi gelişerek sekretuar tipte metaplazik epitel oluşur. Orta kulak efüzyonuna, IgA ve IgG plazma seviyelerinin çok üstünde salgılanır. Bu inflamasyon büyük olasılıkla bakteriler, bakteri yıkım ürünleri, virüsler ve alerji gibi uyaranlarla oluşmaktadır (28,30).

Orta kulak efüzyonlarında Hemophilus influenza, Moraxella catarrhalis ve Streptococcus pneumoniae farklı çalışmalarda %30-40'a varan oranlarda izole edilmiştir (31-33). Bu bakteriler akut otitis media'ya neden olan ve sağlıklı çocukların nazofarenksinde bulunan ajanlardır. Anaerob ajanlar da %50'ye varan oranda görülmektedir (34). Kültürde canlı bakteri gösterilemeyen efüzyonlarda "polymerase chain reaction" (PCR) yöntemi ile bakteriyel DNA %80'e varan oranlarda tespit edilebilmektedir (35,36). Ayrıca EOM'nın antibiyotiklere dirençli kronik enfeksiyon ve enflamasyon oluşturan bir tür bakteriyel biofilm enfeksiyonu sonucu oluştuğuna dair deliller de vardır (37).

Üst solunum yolunun viral enfeksiyonları aynı zamanda orta kulakta da enflamasyona yol açmaktadırlar. Respiratuar sinsityal virus (RSV), adenovirus ve influenza tip A veya B virus EOM'ya neden olabilmektedir. Bu virüslere ait nükleik asitler efüzyonlardan izole edilmiştir. Ancak aynı zamanda bazı olgularda bakterilere de rastlanması virüslerin bakteriyel enfeksiyona zemin hazırlama olasılığını akla getirmektedir (38).

Alerjinin orta kulakta efüzyon gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Mogi ve arkadaşları (39), tarafından yapılan bir çalışmada EOM bulunan çocuklarda %42 oranında alerjik rinit tespit edilmiştir. Ancak kontrollü çalışmalarda EOM olan ve olmayan çocuklar arasında atopi öyküsü ve prick test pozitifliği açısından anlamlı fark gösterilememiştir (24,40,41).

Efüzyon oluşumunda rol oynayan enflamatuar medyatörler: Orta kulakta bulunan efüzyon içeriğinde enflamatuar medyatörlerin, enzimlerin ve immünglobulinlerin bulunduğu bilinmektedir (25). Orta kulaktaki enflamasyonun başlangıcında ve erken evrelerinde araşidonik asit metabolitleri (PGE₂, LT-B₄, LT-C₄), histamin, platelet aktive edici faktör (PAF), adezyon molekülleri, kompleman C_{3a}, ve IF γ rol oynamaktadır (28). Sitokinler enflamatuar hücreler tarafından oluşturulan hücreler arası haberci moleküllerdir ve EOM patogenezinde anahtar role sahiptirler. Sitokinler enflamasyonun farklı evrelerini düzenlerler ve orta kulak

mukozasında histopatolojik değişikliklere yol açan moleküler olayları başlatırlar (40). Orta kulak efüzyonlarında proenflamatuar TNF α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8, immün cevap düzenleyici IL-2, IL-10 ve TGF β ve alerji mediatörleri IL-4 ve IL-5'i içeren çeşitli sitokinler belirlenmiştir (42-47). TNF α ve IL-1 β akut enflamatuar cevabı, IL-8 ise kronikleşmeyi göstermektedir (26). IL-8 seviyeleri visköz ve kültürde bakteri üreyen efüzyonlarda daha yüksektir (48).

Efüzyonun yapısı: Temelde orta kulak efüzyonları su, hücreler, hücre debris, elektrolitler ve müsin, proteinler, lipidler ve DNA gibi yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerden oluşur. Ayrıca bakteriyel ürünler, immünglobulinler, kompleman komponentleri, lizozim, laktoferrin, lökotrienler ve sitokinlerde bulunur (40,49).

Orta kulaktaki sıvı berrak ve ince ise "seröz" (seröz otitis media), koyu ve yapışkansa "mukoid" (mukoid efüzyon, mukoid otitis media, glue ear) olarak adlandırılır. Seröz protein miktarı az, lipid miktarı yüksektir. Şeffaf, ince, sulu bir sıvıdır. Efüzyonlu otitis mediada, efüzyonun viskozitesi büyük molekül ağırlığına sahip olan müsin ve DNA içeriğine bağlıdır. Efüzyondaki müsin miktarı ve müsin molekülünün polimer sayısı arttıkça viskozitede artar (25,28,50). Mukoid ve seröz efüzyonların aynı atağın farklı evreleri mi olduğu yoksa atağın şiddetine göre farklı türde efüzyonla mı karşılaştığı bilinmemektedir (40,44).

Orta kulak efüzyonunun temizlenememe sebepleri:

Östaki tüpü fonksiyon bozuklukları: Östaki tüpünün başlıca üç fonksiyonu vardır; orta kulağın havalandırılması, orta kulağın korunması ve orta kulağın drenajı. Sağlıklı bir orta kulak için östaki tüpünün normal fonksiyon görmesi gerekmektedir. Östaki tüpünde fonksiyon bozukluğunun EOM oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (51,52). EOM'nın bebek ve çocuklarda daha sık görülmesinin nedeni de bu yaş guruplarının yapısal ve fonksiyonel olarak gelişmemiş östaki tüpüne sahip olmasındandır (1). Özellikle 3-7 yaş arasındaki çocuklar büyüdükçe aktif fonksiyon iyileşir ve çocuklar yutkunurken orta kulak basınçlarını atmosferik basınç ile eşitleyebilirler. Bunun nedeni peritubal kas fonksiyonunun, büyük ihtimalle çocuk büyürken değişen östaki tüpü oryantasyonu ile gelişmesidir. Bu yüzden yaş arttıkça EOM sıklığı azalır. Efüzyon oluşmasında bir diğer sebep de östaki istmusunun aşırı geniş olmasıdır. Bu durumda nazofarenkste bulunan sıvılar orta kulağa rahatça geçip orta kulak efüzyonuna neden olur. Östaki tüpünün boyunun

kısalığı ve orta kulakla olan açısının geniş olması da reflü otitis mediaya neden olur (53).

Silier fonksiyon bozukluğu: Orta kulakta salgılanan mukus silier aktivite sayesinde nazofarenkse taşınır. Siliya içeren hücreler daha çok promontoryum, epitimpanum ve hipotimpanum bölgesinde ve östaki tüpü ağzında yer alır. EOM'da sekretuar hücrelerin sayısında artış, silialı hücre sayısında azalma ve silier fonksiyonda bozulma görülür. Deneysel çalışmalarda radyasyon, bakteri ve bakteriyel endotoksinlerin orta kulakta silier fonksiyonu bozduğu gösterilmiştir (29). Siliyer fonksiyon üzerine etkili bir diğer faktör pasif sigara içiciliğidir. Sigara dumanına maruz kalan çocuklarda daha sık EOM geliştiğine dair pek çok epidemiyolojik çalışma mevcuttur (20,29,53).

Mukus salgısının özellikleri: Siliyalar daha yoğun bir mukus örtüsünün altında, daha düşük viskoziteye sahip bir perisiliyer sıvı katmanı içinde hareket ederler. Siliyaların uçları visküz katmanla temas halindedir ve atım hareketi sayesinde mukus tek bir yöne hareket eder. Perisiliyer katmanın çok kalın veya çok ince oluşu bu itim sistemini olumsuz etkileyecektir. EOM'lı çocuklardan alınan mukoza biyopsilerinin elektron mikroskopik incelenmesinde genelde perisiliyer katmanın pek etkilenmediği görülmüştür (54). Perisilier katmanın kalınlığının EOM patogeneğinde fazla rolü yoktur. Silier süpürmeyi etkileyen asıl ana faktör viskozitedir ve mukus taşınması için optimum bir viskozite gereklidir (55).

2.1.4-Patoloji:

EOM'da orta kulak mukozasının ışık ve elektron mikroskopi ile incelenmesi sonucu belirlenen değişiklikler genellikle subakut ve kronik fazda karakteristiktir. Bu değişiklikler, mononükleer hücrelerle karakterize enflamatuar reaksiyon, siliyalı hücrelerde azalma ve goblet hücrelerinde ve sekretuar granüller içeren siliyasız epitelde artış şeklinde özetlenebilir (1).

Akut seröz otitte orta kulak mukozasında ödem, epitel hücreleri arasında ve subepitelyal alanda sıvı birikmesi vardır. Biriken sıvının, öncelikle subepitelyal damarların artan geçirgenliği ile ekstraselüler alanlara geçen bir transuda olduğu düşünülmektedir.

Hastalık ilerledikçe mukoza metaplazisi yoluyla silier ve sekretuar epitel hücrelerinin sayısında artış olur. Silier hücrelerin ve goblet hücrelerinin artışı, efüzyonun subakut evresinin belirgin özelliğini oluşturur. Bu evrede efüzyon giderek

mukoid tipe dönüşür. Subepitelyal alanda polimorfonükleer ve mononükleer lökositlerin yanında, enflamatuar hücreler de görülür.

Enflamatuar sürecin kronik evreye dönüşmesi ile orta kulak yapılarında kalıcı değişiklikler başlar. Makrofaj, lenfosit ve plazma hücreleri gibi mononükleer lökositler baskın hale gelir. Bu hücreler biyolojik aktif medyatörler salgılayarak kronik enflamasyonun tipik unsurları olan doku yıkımı ve fibrozise neden olurlar (56).

2.1.5-Bakteriyoloji:

Birçok çalışma otitis medianın üç önemli etkeninin olduğunu göstermiştir. Bunlar S. pneumonia, tiplendirilemeyen H. influenza ve M. catarrhalis'tir (35,37). Kronik orta kulak efüzyonu olgularının %30-40 kadarında bakterilerin katkısı bilinmekte ve kaynağın nazofarenks olduğu kabul edilmektedir (33). Bu bakteriler sağlıklı çocukların nazofarenksinde bulunur ve genelde invaziv değildir. Bu bakterilerin invazyonuna neden olan sıklıkla bir viral enfeksiyondur (38). Kronik efüzyonlu kulakların %70'inde kültürde üreme vardır ve bunların %50'si S. pneumonia, H. influenza ve M. catarrhalis'tir (32). Kültür negatif olan EOM sıvılarının çoğunda smear pozitifdir (36). Orta kulak efüzyonlarında %50'ye varan oranlarda anaerob bakteri görülmektedir (57). Ayrıca bakterilerin L-formlarında EOM'de etken olabileceği bildirilmiştir (18).

2.1.6-Klinik bulgu ve belirtiler:

Kronik efüzyonlu otitis mediada genel ve lokal enfeksiyon belirtileri yoktur. Anne ve babanın tek yakınması çocuklarının kendilerine yanıt vermemesi, televizyonu çok yakından izlemesi ya da sesini yükseltmesi olabilir. Tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları ile işitme kaybının arttığı fark edilebilir. Öğretmenler çocuğun işitmediğini haber verebilirler. EOM'nın diğer belirtileri çocuğun kreş ve yuvadaki uyumsuzluğu, içine kapanıklığı, beceri geliştirme, öğrenme yeteneği ve başarı durumunda ortaya çıkabilir. İki taraflı işitme kayıpları daha kolay fark edilir. Çocuğun yaşı küçüldükçe işitme kaybının değerlendirilmesi zorlaşır ve iki taraflı olma ihtimali artar. Küçük çocuklarda iki taraflı efüzyon olduğunda, denge sağlama ve motor yeteneklerde bozukluklar olduğu da bildirilmiştir (58,59).

2.1.7-Tanı yöntemleri:

Kulak muayenesi: Hastaların otoskop ile değerlendirilmesi çok önemlidir. Birçok vaka otoskopik muayene sırasında fark edilir. Otoskopik bulgular efüzyonun cinsine göre değişir. Çoğunlukla seröz efüzyonlarda kulak zarı incelmıştır. Akut ve seröz efüzyonlarda kulak zarı arkasında hava sıvı seviyeleri yada hava kabarcıkları görülebilir. Kronik efüzyonlarda kulak zarının rengi değişir, soğan zarı yada bakır gibi bir renk görülür. Kulak zarında vaskülarizasyon ve kalınlaşma saptanabilir. Mukoid efüzyonlarda zar mat, esmerimsi ve hatta opak cam rengindedir. Kulak zarı içeri çöktür, ışık üçgeni bulunmaz (60). Efüzyonlu vakalarda kulak zarında bombeleşme yeni bir enfeksiyon sırasında görülür. Otoskopinin orta kulakta efüzyonun tanısında %94 sensitivite ve %80 spesifitesi vardır (15,61,62). Seröz efüzyonlu bazı vakalarda, dış kulak yolunda negatif basınç meydana getirerek sıvı seviyesini görmek mümkündür (2).

Diapozon testleri: Çocuk büyükse diyapozon testleri ile iletim tipi işitme kaybı tanısı koymak mümkündür. Rinne testinin negatif bulgu vermesi ve unilateral kuşku patolojilerde Weber testinin o kulağa lateralize olması, görülen otoskopik bulgu ile iletim tipi işitme kaybı olduğunu doğrular (1,15).

Empedansmetri: Akustik empedansmetri tanıda en yararlı ve en yaygın kullanılan yöntemdir. Bu yöntemle timpanometri, akustik refleks incelemeleri ve tuba östaki fonksiyon testleri yapılabilir (2).

Timpanometri: Orta kulak basıncı ve geçirgenliğini objektif olarak ölçmeyi sağlar. Değiştirilen dış kulak kanalı basıncının deka Pascal [daPa] cinsinden bir fonksiyonu olarak, orta kulağın değişen geçirgenliğini miliOhm cinsinden ölçer. B tipi, yani pik yapmayan eğriler efüzyonu gösterir. Geniş, zirvede çentik yapan tiplerde efüzyon olasılığı yüksektir. Negatif basınç ile efüzyon arasında bir paralellik yoktur (2,15,62). Timpanometrinin orta kulak fonksiyonu, kulak zarı hareketi ve orta kulak efüzyonu değerlendirilmesinde %94 sensitivite ve %62 spesifitesi vardır (61).

Odyometri: Çocuklarda oyun odyometrisi ile veya koopere olanlarda saf ses odyometri ile işitme eşikleri saptanabilir. EOM'lı çocukların çoğunda ortalama üç frekansta (500,1000,2000 Hz) saf ses eşikleri 10-40 dB arasında olan işitme kaybı vardır (62). Bu işitme kaybı orta kulakta bulunan efüzyonun miktarı ile ilişkilidir. İşitme eşiklerinin belirlenmesinin önemi, bilateral işitme kaybının fazla olması durumunda ortaya çıkan iletişim sorunları nedeniyle cerrahi seçeneklerin daha erkene alınmasını sağlamasıdır. Özellikle işitme kaybının tahminden fazla olduğu ve

konuşma gelişimi geri çocuklarda sensörinöral işitme kaybının da duruma eşlik edebileceği düşünülmelidir. Bu nedenle odyolojik inceleme yapılması uygun olur (2,15,62).

Otoakustik emisyon: Basit, invazif olmayan objektif bir tanı yöntemidir. Uyarılmış otoakustik emisyonların olmaması bir orta kulak sorununa bağlı olabileceği gibi, bir koklear patolojiye de bağlı olabilir. EOM'de otoakustik emisyon, timpanometriye ek olarak işitmenin düzelmesini takipte kullanılabilir (2).

Beyin sapı odyometrisi: Sensörinöral işitme kaybı şüphesi olan ve odyometrik incelemeye koopere olamayacak kadar küçük çocuklarda kullanılabilir (15).

Nazal endoskopi: EOM vakalarında burun ve nazofarenksin muayenesi altta yatan muhtemel bir patolojinin dışlanması için önemlidir.

Timpanosentez: Tanısı zor olan vakalarda arka kadrana yapılacak bir timpanosentez hem tanıyı doğrulamak hem de sıvıda bakteriyolojik, immünolojik ve biyokimyasal incelemeler için yardımcı olabilir (62).

2.1.8-Ayırıcı tanı:

Akut otitis media, östaki tüpü fonksiyon bozukluğu, timpanoskleroz, senil timpanik membran, sessiz otitis media, atelektazi gibi durumlar ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

2.1.9-Tedavi:

Efüzyonlu otitis media tedavisinde amaç; etyolojik nedenlerin ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılması ve orta kulağın havalanmasının sağlanmasıdır. Hastalığın bulunduğu döneme ve seyrine göre değişik tedavi yöntemleri uygulanır.

Konservatif tedavi: Hastalar kulak zarında retraksiyon, 40 dB'den fazla işitme kaybı, üç ayı aşan bir efüzyon olmadıkça bir aylık aralarla izlenebilir. Risk faktörleri incelenmeli, kreş, alerjenler, sigara dumanı, tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonu gibi etkenler önlenmeli ve yarık damak gibi anomaliler onarılmalıdır. Otoventilasyon, valsalva manevrası, politzerizasyon ve sakız çiğneme gibi uygulamalar yararlı olabilir (2,63).

Medikal tedavi: Uzun süren veya semptomatik olarak seyreden EOM'da sekelleri önlemek için medikal tedavi gereklidir. Tedavinin amacı enfeksiyonu gidermek, enflamasyonu azaltmak ve orta kulağın havalanmasını sağlamaktır.

Antibiyotikler: EOM gerçek bir enfeksiyon olmamasına rağmen sıklıkla akut otitis media atağını takip eder ve genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu ile birlikte görülür. Orta kulak efüzyonlarının mikrobiyolojik olarak incelenmesinde yarıya yakın oranlarda patojen mikroorganizmalar gösterilmiştir. Orta kulak aspiratlarında en yaygın görülen mikroorganizmalar S. pneumonia, H. influenza, M. catarrhalis ve grup A streptokok'lardır. (31-33). Bu nedenden dolayı EOM tedavisinin odak noktasını antibiyotikler oluşturmaktadır. İki hafta süreli antibiyotik tedavisi etkilidir, fakat bu sürenin 4 hafta sürmesi ek fayda sağlamamaktadır (8,64). Buna karşılık akut otitis media (AOM)'da ya da EOM'da antibiyotik tedavisinin uzun dönemde efüzyonun iyileşmesine minimal etkisinin olduğunu bildiren yayınlar da vardır (65). Önerilen antibakteriyel ajanlar olarak amoksisilin, amoksisilin-klavulonat, ikinci ve üçüncü kuşak sefalosporinler, makrolidler ve ko-trimaksazol sayılabilir. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi, sıvı rezorpsiyonuna zaman tanımak için en az 3-4 hafta sonra yapılmalıdır.

Profilaktik antibiyotik kullanımı EOM tedavisinde genel olarak kabul görmesede bazı yayınlarda profilaktik dozlarda antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Çocuğun kulağında iyileşme belirtileri varsa ve komplikasyon bulguları yoksa, antibiyotiğin bir aydan bir seneye kadar kullanımını öneren yayınlar vardır (66). Kullanılacak doz günlük tedavi dozunun yarısı kadardır. Böyle bir uygulamanın bakterilerin dirençli suşlarının artışına yol açabileceği de unutulmamalıdır.

Dekonjestanlar: Kronik EOM'de östaki tüpü fonksiyonlarının kötü olması ve ventilasyon tüpü takılmasından sonra da östaki tüpü fonksiyon bozukluğunun tam düzelmemesi nedeniyle dekonjestan kullanımı önerilmiştir. Amaç nazal kavite, nazofarenks oluşumları ve östaki tüpünde dekonjesyon meydana getirilerek orta kulağın daha iyi havalanmasının sağlanmasıdır. Bu konuda yayınlanan çalışmalarda anlamlı bir etki gösterilememiştir (67).

Antihistaminik ilaçlar: Orta kulağın alerjinin hedef organı olmadığı ve alerji tedavisinin EOM tedavisinde anlamlı etkisinin olmadığı gösterilmiştir (66). Antihistaminik ilaç kullanımı sadece nazal alerjili olgularda uygundur. Nazofarinks ve östaki kanalını döşeyen müköz membranlardaki Tip I alerjik reaksiyonların önlenmesi ile indirekt etkili olabilir. Burada antihistaminik kullanımının efüzyonun daha visköz hale getirebileceği unutulmamalıdır.

Mukolitikler: Efüzyonlu otitis media'da mukolitiklerin kullanım amacı orta kulaktaki mukusun viskoelastik özelliklerini etkileyerek, östaki tüpü aracılığı ile

nazofarenkse mukus drenajını kolaylaştırmaktır. Bu amaçla N-asetilsistein ve karboksimetilsistein denenmiştir. EOM tedavisinde mukolitiklerin etkinliği gösterilememiştir (26,63,66).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar: EOM patogenezinde enflamasyonun önemli rol oynadığı düşünülerek enflamasyon giderici olarak kullanılmaları akla gelebilir. Araşidonik asit metabolitleri ve PAF, fosfolipaz A2 aracılığı ile fosfolipitlerden üretilirler. Lökotrienler ve prostoglandinler, lipoksigenaz ve siklooksigenaz tarafından enzimatik olarak araşidonik asitten oluşturulur. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar siklooksigenazı inhibe ederek prostoglandin sentezini azaltırlar ancak buna karşın lökotrienler artar. Bu artış inflamatuvar olayı daha da arttıracığından bu ilaçların EOM tedavisinde kullanılmaları uygun değildir.

Kortikosteroidler: Kortikosteroidler, inflamatuvar mediatörlerin sentezini önlerler. Bu yolla östaki tüpü ve orta kulakta direkt antiinflamatuvar etki oluşturdukları, sürfaktanı arttırıp, peritubal lenfoid dokuyu azaltarak daha iyi bir tubal fonksiyon sağladıkları ayrıca orta kulak efüzyonunun viskozitesini azaltarak drenajı kolaylaştırdıkları düşünülür. EOM'da oral, topikal (nazal), ventilasyon tüpü olan olgularda otik damla ve antibiyotiklerle kombine olmak üzere değişik şekillerde kullanılabilir. Steroidler EOM tedavisinde kısa süreli bir başarı sağlasada, uzun dönemde yüksek nüks oranları ve olası yan etkileri nedeniyle rutin kullanımları önerilmemektedir (26,66).

Cerrahi tedavi: Cerrahi tedavi, yeterli antibiyotik tedavisine karşın 90 günden uzun süren EOM'da işitme kaybı da varsa uygundur. Özellikle işitme kaybı ve efüzyon 4-6 ay devam etmişse mutlaka önerilmelidir. Cerrahi tedavi endikasyonları tablo 2'de ve cerrahi tedavi seçenekleri tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 2: EOM'de cerrahi tedavi endikasyonları

Timpanik membranda retraksiyon, manibrium mallei de dikleşme, inkusa temas
Sensörinöral işitme kaybı
Konuşmanın gecikmesi
İşitme kaybının fazlalığı
İnatçı ve yakın gelecekte düzelmenin olası görülmediği efüzyon
Kısa giriş
Efüzyondan bağımsız adenoidektomi ve/veya tonsillektomi endikasyonu

Tablo 3: EOM'de cerrahi tedavi seçenekleri

Timpanosentez
Ventilasyon tüpü
Lazer miringotomi
Adenoidektomi
Mastoidektomi

2.1.10-Sekel ve komplikasyonlar:

Mirengoskleroz ve timpanoskleroz, retraksiyon ve retraksiyon cepleri, atelektazi, adeziv otit, atrofi, iletim tipi işitme kaybı, osiküler fiksasyon, perforasyon, sensorinoral işitme kaybı, konuşma bozuklukları, kolesterol kistleri, timpanda patolojik doku, mastoid hava sisteminin gelişmemesi.

2.2-GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI

2.2.1-Tanım:

Gastroözefageal reflü, mide içeriğinin özefagus içine öğürme ve kusma olmaksızın geri kaçması nedeniyle oluşan klinik belirtiler yelpazesine verilen addır (68). Sağlıklı kişilerin birçoğunda zaman zaman mide yanması ve mide içeriğinin özefagusa kaçışı vardır. Semptomlar şiddetlendiğinde ve sıklaştığında veya birlikte özefagus mukoza hasarı oluştuğunda bir hastalık halini alır (GÖRH). Laringofarengeal reflü (LFR) ise GÖR'ün daha ileri bir aşamasıdır ve mide içeriğinin geri kaçışı üst özefageal sfinkterinde üzerine erişecek şiddettedir.

GÖR'ün en kullanışlı sınıflaması reflü spektrumunu 4 kategoriye ayırarak yapılır (75).

Fizyolojik GÖR: Tanı testlerinde ve hastada herhangi bir anormallik olmadan seyrek görülen kusma vardır.

Fonksiyonel GÖR: Benign bir durumu ifade eder ve değerlendirme ve tedavi gerektirmez. İnflamasyon, uzun dönem komplikasyon veya büyüme ve gelişme üzerine etki etmez. Bu kategori reflü içeriğinin distal özefagusa geçişinden tipik olarak infantlarda görülen mide içeriğinin sık regürjitasyonuna kadar olan durumları içerir. Özefageal pH monitorizasyonu ile belirlenebilir.

Patolojik GÖR (GÖRH) ve LFR: Fonksiyonel GÖR'ün aksine müdahale gerektirir. Bu kategori tipik (gelişme geriliği, anemi, özefajit, barret özefagus vb.) veya atipik (wheezing, apne, pnomoni, kronik sinüsit vb.) komplikasyonlarla ilişkili GÖR olarak tarif edilir.

Sekonder GÖR: Daha önce hastada mevcut bulunan bazı durumlar mide içeriğinin ters yönlü hareketine sebep olur. Bu durumlara pilor stenozu, nörolojik hasar, metabolik hastalıklar, yiyecek alerjisi ve enfeksiyon örnek olarak verilebilir.

2.2.2-Epidemiyoloji

Gastroözefageal reflü prevalansı yaşa bağlıdır. 0-3 aylık bebeklerin yaklaşık %50'si her gün en az bir regürjitasyon atağına sahiptirler. Reflü ataklarının sayısı 4 aylık infantların %67'sinde bir pik yaparak artar. Reflü insidansı, infantlarda %18 iken 10-12 aylarda yaklaşık %5'e düşer (69). Bu keskin düşüş 6 ay civarında olur ki bu nöromusküler kontrolün gelişmesi ve infantın dik oturması ile ilişkilidir (70).

2.2.3-Etyopatogenez:

Patogenezde, özefagogastrik bileşke morfolojisi ve basıncı, özefageal klirens, özefagus mukoza direnci, özefageal motilite, üst özefageal sfinkter basıncı ve bunların kombinasyonlarına ait çeşitli faktörler rol oynar (71).

Antireflü bariyeri oluşturan 6 faktör belirlenmiştir (72). Antireflü bariyeri özefagusun alt 3-7 cm'lik bölümündedir ve buraya alt özefageal sfinkter (AÖS) denir. Alt özefagus sfinkteri, GÖRH'a karşı major engeldir. Bu faktörler;

Kısaç işlevi: Diaframın sağ crus'u özefagus etrafında askı benzeri orifisi oluşturur. Derin inspirasyon ile özefagusu sağa ve aşağı çeker böylece özefageal lümen daralır.

İntraabdominal özefagus: Boix-Ochoa (72) tarafından AÖS'in anahtarı olduğu söylenmiştir ve başarılı fundoplikasyon için karın içi basıncı gösteren özefagus uzunluğunu ve reflü içeriğinin tutulmasını sağlayan özefageal valv uzunluğunu belirler. Abdominal özefagusun yeterli uzunluğu >2cm olarak belirlenmiştir. Mekanik olarak yetersiz AÖS abdominal uzunluğu <1cm dir veya sfinkter üzerinden uzunluk <2cm'dir. Doğumda AÖS aralığının toplam uzunluğu 0,5-1cm'dir ve 3. ayda 2,5-3cm'ye çıkar. Bu hiatal herni, kısa özefagus, gastrostomi ve özefageal atrezide kısalabilmektedir.

His açısı: Özefagus ve mide birleşme yerindedir. Normal uzunlukta intraabdominal özefagusu olan bir çocukta bu açı dardır. Fundusta bası sonucu bu açı daha da artar ve özefagusu kapatır. Kısa özefagus, hiatal herni ve özefageal atrezi gibi durumlarda açı genişler ve fundus boru şeklinde özefagusa doğru uzanır, çok düşük mide içi basınçta reflüye müsaade eder.

Mukozal rozet: Gastroözefageal birleşim yerinde gerekenden fazla mukoza katlantısı olarak tanımlanır. Sadece His açısının normal olduğu durumlarda vardır. Artmış mide içi basınç veya negatif toraks içi basınç ile bu katlantılar sıkışır ve zayıf bir antireflü valv oluşturur.

Yüksek basınç bölgesi: Manometrik sfinkter olarak bilinen gastroözefageal bileşkenin yakınında artmış muskuler kalınlık bölgesidir.

Abdominal basınç: 6-8 cmH₂O arasında karın içi basınç, karın içi segment kollapsı ile yeterli AÖS'ini sürdürmek için gereklidir. Karın içi basıncın yetersiz olduğu durumlar (örn; omfalosel, gastroşizis, muskuler yetersizlik) GÖR ile sonuçlanacaktır. Normal şartlarda artan karın içi basınç reflüye yol açmaz (mide içi basınç ile karıştırılmamalıdır).

AÖS'in matürasyonu ve gastroözefageal yeterlilik hayatın 5-7 haftaları arasında kazanılır, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ilişkisizdir. Bu nedenle 6 haftadan küçük infantlarda reflü fizyolojiktir.

Özefagusa asit reflüsü normalde iki basamaklı bir süreçle temizlenir; peristaltik motor özefagus kasılmaları sıvı volümünü hızla özefagustan temizler ve kalan asit yutulan tükürük ile nötralize edilir.

Semptomatik GÖRH olan hastalar sıklıkla aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını gösterirler;

- Alt özefagus sfinkterinin tonusunda azalma veya kaybolma
- Yutma işlevi ile ilişkisiz olarak alt özefagus sfinkterinin uygun olmayan şekilde gevşemesi ve bozulan peristaltizme bağlı asit temizlenmesinde azalma
- Anormal tükürük
- Aşırı asit üretimi
- Özefagus mukoza direncinin azalması
- Midenin boşalmasında gecikme
- Safra tuzları ve pankreas enzimlerinin reflüsü
- Orta ağır reflüsü olan hastalarda sıvı tuzağı gibi işlev görek normal özefagus temizlenmesini bozan kayan hiatus hernileri

GÖR geliştikten sonra semptom ve patolojilerin ortaya çıkmasında iki temel mekanizma sorumludur ;

-gastrik iritanların teması: GÖR'de doku hasarı için primer hedef organ özefagus olmakla birlikte, gastrik iritanların temas ettiği her organ epiteli hastalıktan etkilenebilir.

-nörojenik refleks mekanizmalar: bradikardi, laringospazm ve bronkospazm vb.

2.2.4-Klinik belirtiler:

İnfant ve çocuklarda irritabilite, regürjitasyon, büyüme geriliği, pirozis, hematemez ve demir eksikliği anemisi görülebilir. Ek yakınmalar disfaji, odinofaji, apne, geçirmeyi içerir. Katı besinlerde disfaji sıklıkla peptik strükture ikincildir (71).

Bazı infantlarda semptom vermeyen ancak pH monitorizasyonu ile belirlenebilen regürjitasyonları içeren anlamlı reflü gösterilmiştir. Bu duruma "silent GER" (gizli GÖR) denilmektedir (73).

GÖRH, gastrointestinal kanala bağlanamayan semptomlarla ortaya çıkabilir. Bunlar; göğüs ağrısı, göğüste yanma hissi, üst ve alt solunum yolları ile ilgili

sorunları içerir. Solunum yakınmaları kronik öksürük, tekrarlayan aspirasyon ve wheezing'i kapsar. KBB ile ilgili yakınmalar; horlama, boğaz ağrısı, kokulu nefes ve boyunda dolgunluk hissini içerir (74,75) (Tablo 4).

Tablo 4: Gastroözefageal reflü hastalığının KBB ile ilgili yol açtığı rahatsızlıklar

Kulaklar: - otalji	- kronik otitis media
	- efüzyonlu otitis media
Oral kavite:	- aftlar
	- gingivitler
	- diş çürükleri
	- ülseratif oral mukoza lezyonları
Burun ve paranazal sinüsler:	
	- kronik rinosinuzit
Larinks ve hipofarinks:	
	- kronik larenjit
	- larenksin kontakt ülserleri ve granülomları
	- kronik öksürük
	- vokal kord nodülleri
	- reinke ödemi
	- subglottik stenoz
	- larengotrakeal stenoz
	- paroksizmal larenks spazmları
	- globus faringeus
	- larinks ve hipofarenks ca
Diğer:	- astma
	- ani bebek ölümleri

2.2.5-Tanı:

GÖR tanısı genellikle öykü ve klinik bulgulara dayanılarak yapılır. Ancak infant ve çocuklarda şikayetlerin (regürjitasyon ve kusma vb.) GÖRH'a bağlı olduğuna karar vermeden önce diğer gastrointestinal ve sistemik hastalıkların olmadığı gösterilmesi gerekir.

Pilor stenozu, hiatal herni, pilorik ve antral webler, malrotasyon, hepatit ve peptik ülser gibi diğer üst gastrointestinal sistem hastalıklarına dikkat edilmesi gerekmektedir (76). İnek sütü alerjisi dikkat edilmesi gereken diğer bir durumdur

(77). İdrar yolu hastalıkları, metabolik hastalıklar, santral sinir sistemi hastalıkları gibi durumlara hikaye ve fizik muayenede dikkat edilmesi gerekmektedir (Tablo5).

Tablo 5: GÖRH ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar

Gastrointestinal sistem

- pilor stenozu
- malrotasyon
- inek sütü alerjisi
- peptit ülser
- hepatitler
- viral gastroenteritler

Üriner sistem

- enfeksiyonlar
- obstruksiyon

Santral sinir sistemi hastalıkları

- hidrosefalus
- menenjit

Metabolik hastalıklar

- renal tübüler asidoz
- üre siklus defektleri
- hipokalsemi

İlaçlar ve toksinler

Solunum yolu rahatsızlıkları

Fonksiyonel GÖR

2.2.6-Tanı testleri:

GÖR tanısı için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (Tablo 6). Objektif testler hastalığın içeriğini ve şiddetini belirlemek ve üç soruyu yanıtlamakta yararlıdır.

- reflü var mı?
- semptomlar asit reflüsüne mi bağlı?
- reflü, özefagus hasarına yol açmış mı ?

24 saat pH monitorizasyonu asit GÖR belirlenmesinde sensitif ve spesifik standart değerlendirme gibi görünmektedir. Bununla birlikte küçük çocuklarda ve asit seviyesi postprandial düşük değerlere ulaştığında güvenilir olmayabilir. Özefageal manometri ile özefageal motor fonksiyon hakkında detaylı bilgi alınmakta

ancak GÖR hakkında direk bilgi alınamamaktadır. Sintigrafi GÖR epizotlarının belirlenmesinde çok sensitif ve spesifik bir yöntemdir ve mide boşalmasının değerlendirilmesinde hastaya önemsenmeyecek radyasyon maruziyeti ile doğru ölçüm yapılabilmektedir (78,79). Reflü, baryum yutması sırasında ya da mideye Tc99m-sülfür kolloid verilmesinden sonra radyonüklid sintigrafi ile belirlenebilir.

Tablo 6: GÖR tanı testleri

Özefajiti tespit etmeye yönelik testler

- özefagoskopi
- biyopsi
- baryum kontrast özefagografi
- asit perfüzyon (bernstein) testi

Reflüyü tespit etmeye yönelik testler

- radyoizotopik sintigrafi
- standart (kısa süreli) asit reflü testi
- uzun süreli özefageal pH monitorizasyonu

Reflü varlığı, bunun mutlaka hastanın semptomlarından sorumlu olduğu anlamına gelmez. Asit perfüzyon testi (Bernstein), asit duyarlılığına ikincil gelişen atipik semptomların belirlenmesinde kullanılabilir. Daha yardımcı olan hastanın semptomlarının uzun süreli pH monitorizasyonu sırasında asit reflü epizotları ile korelasyonudur. Asit reflüsüne bağlı semptomlar, özefagus mukoza hasarının yaygınlığı ile her zaman uyumlu olmaz. Bunun bilinmesi önemlidir çünkü özefajiti olan hastalarda tedavi daha zor ve ciddi özefagus komplikasyonları daha sıktır. Özefagus erezyonları, ülserasyonlar ve striktürler baryum yutulması ile tanımlanabilir. Çok belirgin olmayan darlıkları ortaya çıkarmak için tablet veya kötleştirici bir besin gibi katı lokma vermek gerekebilir. Bununla birlikte baryum yutma yöntemi hafif derecedeki özefajiti gözden kaçırabilir, bu yüzden biyopsi ile birlikte endoskopi, reflüye bağlı mukoza hasarı için en duyarlı testtir.

Özefagoskopi ve özefagus mukoza biyopsisi: Endoskopi özefagus epitelinin görülmesi ve biyopsisine imkan sağlar. Özefajitin varlığı ve şiddeti, striktürler, Barret's özefagusu ve webler belirlenebilir. Endoskopi ile özefagusun normal görünüşü histopatolojik özefajiti dışlamaz. Endoskopik görünüş ve histopatoloji arasında kötü korelasyon varlığından dolayı aynı zamanda biyopsi de önerilir.

Endoskopik değişiklikler yüzeyel çizgisel erozyonlardan tam mukoza hasarına kadar değişir. Mikroskopik olarak basal hücre hiperplazisi, polimorfonükleer hücreler ve eosinofilik hücre infiltrasyonu veya açık ülserasyonlar görülebilir. Az sayıda hastada Barret epiteli gözlenir; bu adenokarsinoma malign dönüşümün artmış riski ile ilişkili görülen ağır kronik reflünün neden olduğu özefagus kolumnar epitelidir (80,81). Bu test özefajit düşünöldüğünde yapılabilir. Her hastada reflü değerlendirmesinde yapılmasına gerek yoktur (71).

Baryum kontrastlı özefagoskopi: Pilor stenozu, malrotasyon, hiatal herni ve özefageal striktür gibi anatomik anormalliklerin gösterilebildiği, özefagus klirensi ile özefajite bağlı mukoza değişikliklerinin de değerlendirilebildiği, noninvaziv ve maliyeti düşük olan bir tanı yöntemidir. Testin sensitivitesi %31 ile %86 ve spesifitesi %21 ile %83 arasında bildirilmiştir (82,83). Patolojik olmayan reflünün sık olması yalancı pozitif sonuçlara, test süresinin kısa olması yalancı negatif sonuçlara neden olur. Bu nedenle baryum kontrastlı özefagoskopi, GÖR varlığı ve yokluğunu saptamak için yararlı bir test değildir.

Asit perfüzyon (Bernstein) testi: Distal özefagusa yerleştirilen bir nasogastrik sondadan önce 15 dakika süreyle serum fizyolojik, daha sonra 6ml/dk hızda semptom oluşana kadar veya 45 dakika süreyle 0,1 N HCL infüzyonu yapılmaktadır. Testin sensitivitesi %80-95 olmakla birlikte spesifitesi düşüktür. Özellikle reflüsü bulunmayan ve motilite bozukluğu olan hastalarda yanlış pozitif sonuç verebilmektedir (84).

Radyonüklid sintigrafisi: Radyoizotopik madde (Tc) içeren içecek, yemek veya mamaların ağızdan verilmesini takiben özefagusa geri kaçışın Gamma kamera ile tespit edildiği ve bu oranın GÖR indeksi olarak tanımlandığı noninvaziv tanı yöntemidir. İlgili alanları, mide, özefagus ve akciğerlerde GÖR ve/veya aspirasyonun belirlenmesi için taranır. Özefageal pH monitorizasyonundan farklı olarak sintigrafisi, asidik olmayan mide içeriğinin reflüsünü gösterebilir ve GÖRH olan çocukların %50'sinden fazlasında görölen gecikmiş mide boşalması hakkında bilgi sağlar (85-87). Testin GÖR tanısında sensitivitesinin %65,5-%100 (ortalama %83,9) ve spesifitesinin %83,3-%100 (ortalama %96,1) arasında olduğu bildirilmiştir (88-91). Radyonüklid sintigrafisi kısa süreli olması ve kolay tolere edilebilmesi, özefagus dışında özellikle üst ve alt solunum yollarını etkileyen GÖR'ün de değerlendirilmesine imkan sağlaması nedeniyle çocuklar ve yetişkinlerde GÖRH tanısında ilk başvuru ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Sintigrafinin

yorumlanmasında çeşitli metodların varlığı, yaşa göre normal değerlerin belirlenmemiş olması, sintigrafinin kısa süreli reflü epizotlarını belirleyememesi, özefagusta kalan radyonüklid maddenin yanlış yoruma yol açabilmesi, çocuk ve infantların tetkik süresince hareketsiz tutulmasındaki güçlük testin yetersiz ve yanlış yorumlanmasına yol açmaktadır (92).

Standart asit reflü testi (Kısa süreli özefageal pH ölçümü): Mideye pH kateteri yerleştirilir ve 300 ml 0,1 N HCL infüzyonu yapılır, daha sonra pH kateteri alt özefageal sfinkterin 5 cm üzerine kadar çekilerek hastadan reflüyü provoke edecek manevralar (Valsalva, derin inspirasyon, öksürme vb.) yapması istenir. pH'nın 4'ün altına düşmesi reflü için pozitif kabul edilmektedir. Testin sensitivesinin %80, spesifitesinin %85 olduğu bildirilmiştir (93).

24 saat pH monitorizasyonu: Özefageal pH monitorizasyonu burun yoluyla özefagusa yerleştirilen bir kateter yardımı ile özefageal asit maruziyetinin sıklık ve süresini ölçer (94). Özefagusa yerleştirilen kateter üzerinde bulunan okuyuculardan her 3-4 saniyede bir alınan pH değerleri monitör tarafından 24 saat boyunca kaydedilir ve inceleme bittiğinde kişisel bilgisayara aktarılan veriler bir yazılım yardımıyla değerlendirilir. Asit reflüsünün bir epizodu genellikle 15 ile 20 dakika olan minimal bir süre için pH'nın 4 ve altında olması olarak tanımlanır. Bu değer seçilmesinin nedeni (göğüste yanma vb.) reflü şikayetlerinin pH'nın 4'ün altına düştüğü zaman ortaya çıkması ve mide aktivitesinin pH 4'ün üzerinde iken minimal düzeyde olduğuna inanılmasıdır. 24 saatlik monitorizasyonun sensitivitesi %90 spesifitesi %98 civarındadır ve günümüzde reflü tespitinde en iyi test kabul edilmektedir (81,82,95).

24 saat pH monitorizasyonu ideal olarak hastanın günlük aktivitelerini sürdürdüğü iş ve ev ortamlarında yapılmalıdır. Hastalar incelemeden önceki 3 gün içinde alt özefageal sfinkterde gevşemeye neden olabilecek veya mide asit salgısını değiştirebilecek hiçbir ilacı kullanmamalıdır. İnceleme sırasında asidik gazlı meşrubatların, kateter hassasiyetini etkileyebilecek çok sıcak ve soğuk içeceklerin alımı kısıtlanmakta, kahve, çay ve süt alımına sadece yemek yeme sırasında veya sonunda izin verilmektedir. Hastalar 24 saatlik inceleme süresince monitör üzerindeki işaretleyicileri ve reflüyle ilgili semptomlarının zamanını kaydetmektedirler. Değerlendirmede distal kanaldan alınan verilerle; "pH'nın 4'ün altında olduğu süre yüzdesi", "reflü ataklarının sayısı", "en uzun reflü atağının süresi", "5 dakikadan uzun süren reflü ataklarının sayısı" gibi birçok parametre

ölçülebilir. Bu parametrelerden pH'nın 4'ün altında olduğu süre yüzdesi, reflü indeksi (RI) olarak adlandırılır. Reflü indeksi en güvenilir kriter olarak kabul görmüş ve yaygınlaşmıştır. Reflü indeksinin normalin üst sınırı 0-9 aylık infantlarda ortalama %11,7 (96), 0-9 yaş arası çocuklarda %5,4 (97), ve yetişkinlerde %6 (98) bulunmuştur. GÖR, distal RI'ine göre %5'in altı normal, %5-10 arası intermediate hastalık ve %10'un üzeri ise patolojik hastalık olarak üç derecede değerlendirilir (99). Yenidoğan ve infantlarda RI'i %10'un, bir yaşından büyük çocuklar ve yetişkinlerde %5'in üzerinde ise patolojik GÖR olarak kabul edilmektedir (69,95). Distal RI'i %10'un üzerinde olan hastalarda, distal ve proksimal özefagusta reflü epizotları sayısı, 5 dakikadan uzun reflü epizodu sayısı ve en uzun reflü epizodu süresi daha yüksek bulunmuştur (99).

pH monitorizasyonu testi olumlu yönlerinin yanında belirli dezavantajlara sahiptir. Test öncelikle invaziv, tolerasyonu zor, pahalı, uzun zaman almaktadır, hastaların sıklıkla hastaneye yatırılmasını gerektirmekte, hastaların günlük aktivitelerini kısıtlamalarına ve normal beslenme alışkanlıklarını değiştirmelerine neden olmaktadır. Hastaların pozisyonu, monitorizasyon süresinin uzunluğu, elektrodun yerleşim yeri, beslenme tipi ve sıklığı, ilaç tedavisi ve hastaların yaşı göz önüne alınarak değerlendirilmesi gereken bir yöntemdir (100-102). Beslenmeyi takiben postprandial reflüyü ve ilk reflünün tükürük ile nötralizasyonu nedeniyle tekrarlayan reflüleri güvenilir biçimde belirlemeyebilir (103). Yetişkinlerin %1-3'ünde ve çocukların %20'sinde prob yerinden oynamaktadır (104). Test süresinin 24 saatin altında olması halinde testin sensitivitesinin düştüğü görülmektedir (95,105).

2.2.7-Tedavi:

Konservatif Tedavi: Beslenme ve yaşam tarzında değişiklikler antireflü tedavinin temel taşıdır ve hafif semptomlu hastalarda tedavi edici olabilir. Az miktarda yiyeceklerle sık beslenme infant ve çocuklarda şikayetlerin azalmasını sağlar. Çocuklarda sol yana yatma ve yatak başını yükseltilmesi faydalı olabilir. Kafein, çukolata ve baharatlı yiyeceklerin semptomları arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca kilo verilmesinin de tedavide faydalı olduğu bilinmektedir (81).

Medikal tedavi: Çocuklarda en çok asit salgısını azaltan ilaçlar (H_2 reseptör antagonistleri ve proton pompası inhibitörleri) ve prokinetik ajanlar kullanılmaktadır (Tablo 7).

Histamin reseptör antagonistleri (H₂RA), mide parietal hücrelerinde histamin-2 reseptörlerinin inhibisyonu ile asit salgısını azaltırlar. Proton pompası inhibitörleri (PPI), kovalen bağ yapar ve H⁺, K⁺ ATPase pompasının aktivasyonunu engeller. PPI ilaçların etkisini gösterebilmeleri için mide parietal hücreleri kanaliküllerinde asit bulunması gerekir ki bu parietal hücreler yemek sonrası aktive olduklarında gerçekleşir.

Prokinetik ajanlar, özefagus kontraktilitesini düzenleyerek reflü miktarının azaltılması, alt özefageal sfinkter basıncının artırılmasını, geçici alt özefageal sfinkter relaksasyonlarının azaltılmasını ve gastrik boşalmanın hızlandırılmasını sağlarlar. Metaklopramid dopamin antagonistidir; alt özefageal sfinkter basıncını artırır ve mide boşalmasını hızlandırır. Sisaprid nonkolinerjik bir ajandır; postganglionik sinir uçlarından asetilkolin salınımını artırır ve alt özefageal sfinkter basıncını ve özefageal kontraktiliteyi artırır.

Tablo 7: GÖRH tedavisinde kullanılan ilaçlar.

İlaçlar	Çocuklar için önerilen doz
Histamin reseptör antagonistleri	
Simetidin	40 mg/kg/gün 3x1/4x1
Ranitidin	5-10 mg/kg/gün 3x1
Famotidin	1 mg/kg/gün 2x1
Nizatidin	10 mg/kg/gün 2x1
Proton pompası inhibitörleri	
Omeprazol	1 mg/kg/gün 2x1
Lansoprazol	çocuklar için doz belli değil
Pantoprazole	çocuklar için doz belli değil
Rabeprazol	çocuklar için doz belli değil
Prokinetik ajanlar	
Sisaprid	0,8 mg/kg/gün 4x1
Metoklopramid	0,1 mg/kg/doz 4x1

Cerrahi tedavi: Yeterli miktar ve süre medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalar için kullanılır. Birçok girişim bulunmasına karşın hepsi genellikle hiatal herni ve özefageal birleşme yerinin karın içine döndürülmesini ve alt özefagusun gastrik fundal kas ile sarılarak alt özefageal sfinkter işlevinin yeniden sağlanmasını kapsar.

2.3-EFÜZYONLU OTİTİS MEDIA VE GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ

Efüzyonlu otitis media patogenezinde enflamasyonu tetikleyen birçok neden vardır. Gastroözefageal reflü hastalığının da bu nedenler içinde yer aldığı bildirilmiştir (73,106-108). İnfant ve yenidoğanlarda gastroözefageal reflü fizyolojik bir durumdur (69). Bir yaşından sonra ise fizyolojik reflü sıklığı azalır (69). GÖR sonucu nazofarenkse ulaşan mide içeriği, östaki tüpünde inflamasyon ve fonksiyon bozukluğuna neden olur. Ayrıca östaki tüpünün immatür açısı nedeniyle orta kulak içerisine geçebilir (109). Bu durum bakteriyel kolonizasyon için uygun bir ortam hazırlar. Orta kulak efüzyonlarının %83'ünde pepsin/pepsinojen miktarının yüksek olduğu gösterilmiştir. Pepsin/pepsinojen miktarının “enzyme linked immuno sorbent assay” (ELISA) yöntemi ile ölçümüyle 0,76-178 mg/L pepsin/pepsinojen bulunmuş, bu oranın serum konsantrasyonundan 1000 kat fazla olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte albumin ve fibrinojen oranlarının serumdaki oranı ile benzer değerlerde olduğu görülmüştür. Bu nedenle orta kulakta bulunan pepsinin plazma transudasyonundan ziyade mide içeriği reflüsüne bağlı olduğu bildirilmiştir (27). Ayrıca orta kulaktan alınan biyopsi örneklerinde immünohistokimyasal inceleme sonucunda pepsin salgılama özelliğinin olmadığı da gösterilmiştir (110).

Hayvan çalışmalarında, pepsine maruz bırakılan kulaklarda, saline maruz bırakılanlara göre basınç eşitleme fonksiyonunun bozulduğu gösterilmiştir (109). Nazofarenksin mide içeriği benzeri sıvıya maruz kalmasının, östaki tüpü fonksiyon bozukluğuna özellikle orta kulak içeriğinin temizlenmesinde rolü olan mukosilier fonksiyonda bozulmaya neden olduğu bulunmuştur (111).

Çocuklarda EOM patogenezinde Helikobakter pilori (HP)'nin de muhtemel rol oynayabileceği gösterilmiştir (112). Helikobakter pilori orta kulak efüzyonlarında %67 (PCR analizi ile %47) oranında bulunmuş, aynı hastalarda adenoidektomi sonrası adenoid dokusundan yapılan biyopsilerde ise HP'ye rastlanmamıştır (112).

Mevcut literatür verileri ile GÖR ile EOM arasında bir ilişkiden söz edilebilir ancak plasebo kontrollü prospektif geniş olgu serilerinin eksikliği nedeniyle antireflü tedavinin EOM tedavisinde etkinliği hala destekten yoksundur.

3-HASTALAR VE YÖNTEM

Gastroözefageal reflü hastalığı'nın efüzyonlu otitis media etyolojisi ve tedavisindeki rolünün araştırıldığı bu çalışma Ocak 2004 ile Aralık 2005 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda yapıldı (*).

Bu amaçla en az 3 ay uygun medikal tedaviye rağmen cevap alınamayan ve/veya tekrarlayan EOM tanısı ile izlenen, 1-14 yaş arası çocuk hastalar çalışmaya kabul edildi.

EOM ve GÖRH düşündüren semptomlar sorgulanarak kaydedildi. Hastalara tam bir KBB ve baş boyun muayenesi yapıldı. Ayrıca sistemik muayene ile bronkopulmoner, nörolojik ve sindirim sistemi gibi sistemik hastalıkların olup olmadığı araştırılarak kaydedildi. EOM'lı hastalara timpanometri, saf ses odyometri (PTO) ve/veya elektrik cevaplı odyometri (ERA) yapılarak işitme kaybı, orta kulak basıncı, östaki fonksiyonu ve akustik refleksler araştırıldı. Tam kan sayımı, lateral sefalometrik grafi, radyonüklid sintigrafı ve/veya 24 saat pH monitorizasyonu ile anemi, adenoid vejetasyon ve GÖRH araştırıldı. Elde edilen anamnez, fizik muayene, laboratuvar sonuçları hazırlanan hasta takip formuna kaydedildi (Şekil 1).

* Bu çalışma TT-03-38 proje numarası ile Erciyes Üniversitesi bilimsel araştırma projeleri komisyonu tarafından desteklenmiştir.

HASTA TAKİP FORMU

Adı Soyadı:

Dosya No

Yaşı:

Telefon:

Cinsiyeti:

Adres:

Şikayetler:

-Kulak ağrısı:

-Solunum problemi:

-İşitme azlığı:

-Kronik öksürük

-Yeme problemi:

-Akciğer enfeksiyonu:

-Regürjitasyon:

-Davranış değişikliği:

-Aspirasyon:

-Düşük kilo alımı:

-Bulantı-kusma:

-Demir eksikliği anemisi:

-Pirozis:

-Diğer şikayetler:

-Şikayetlerin süresi:

Fizik muayene:

Kulaklar:

Burun:

Boğaz:

Larinks:

Nasofarinks:

Boyun:

Diğer sistem muayene bulguları:

Laboratuvar:

PTO:

Timpanometri:

CBC:

Lateral sefalometrik grafi:

Sintigrafi:

pH metre:

Tedavi:

Kontroller:

Şekil 1: Hasta takip formu

Bu incelemeler sonunda nörolojik hastalığı (mental retardasyon, serebral palsi vb.), kraniyofasial anomalisi (yarık damak vb.), sindirim sistemi anomalisi bulunan, takip ve tedaviye uyum sağlamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

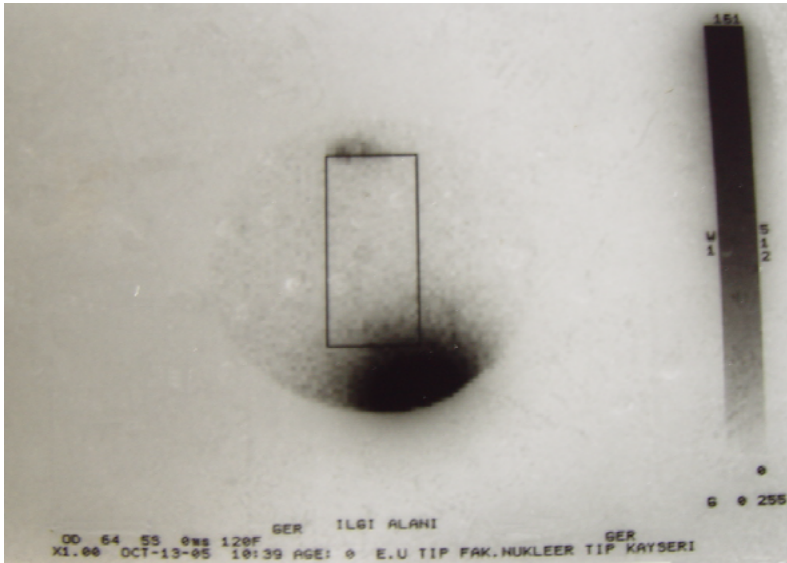
3.1-EOM tanı kriterleri:

1. Otoskopik muayenede kulak zarında matlaşma, ışık üçgeninin kaybolması vaskülarizasyonda artma, hava kabarcıkları veya hava sıvı seviyesi görülmesi
 2. Timpanogramda B tipi eğri görülmesi ve akustik reflekslerin alınmaması
 3. PTO ve/veya ERA ile iletim tipi işitme kaybı (İTİK) bulunması
- EOM olarak değerlendirildi.

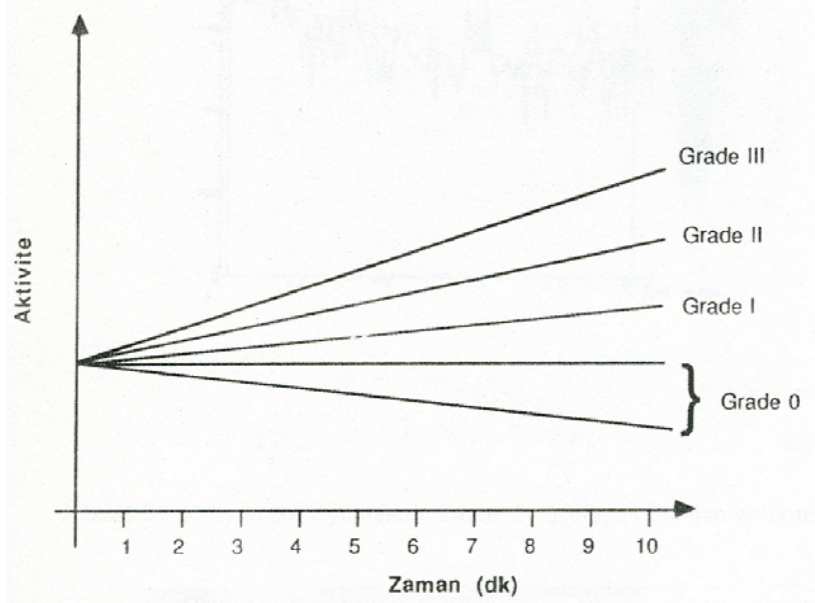
Anamnez, otoskopik muayene ve odyolojik testlerle EOM tanısı konan hastaların hepsine radyonüklid sintigrafisi, 12 hastaya ise aynı zamanda 24 saat pH monitorizasyonu testi yapılarak GÖRH araştırıldı.

3.2-Radyonüklid sintigrafisi yöntemi:

Hastalara ve ailelerine testle ilgili gerekli bilgi verilerek izin alındı. Dört saatlik açlık dönemini takiben 100 cc 0,1 N HCL ve 200 ml portakal suyu içerisinde 300 mikroCi ^{99m}Tc DTPA karışımı hastalara oturur vaziyette ağızdan içirildi. Düşük enerjili genel amaçlı kolimatör takılı gamma kamera (Toshiba GCA 602 A/SA) kullanılarak hastalardan supin pozisyonda dinamik görüntüler (64x64 matrix, 15 sn/frame'den toplam 240 adet görüntü) alındı. Özefagus trasesinden "rectanguler" ilgi alanı (ROI) alınarak zaman aktivite eğrileri çizdirildi (Resim 1) (Şekil 2).



Resim 1: Gamma kamerayla özefagus üzerindeki dinamik imajlardan ilgi alanının alınması



Şekil 2: Özefagus üzerinden alınan dinamik imajların zaman –aktivite eğrisi şeklinde görünümü (113)

Çizdirilen zaman –aktivite eğrisinin grade'lerine göre gruplandırılması (113):

- Grade 0: Düz ve aşağı gitmesi
- Grade I: Başlangıç aktivitesinin % 10'u kadar artması
- Grade II: Başlangıç aktivitesinin % 20'si kadar artması
- Grade III: Başlangıç aktivitesinin % 30'u veya üstünde artması

Çizdirilen zaman –aktivite eğrisinin grade'lerine göre reflü dereceleri (113):

- Grade 0 reflü negatif
- Grade I: minimal derecede reflü
- Grade II: orta derecede reflü
- Grade III: ileri derecede reflü

3.3-24 Saat pH monitorizasyonu test yöntemi:

Hastalara ve ailelerine testle ilgili gerekli bilgi verilerek izin alındı. Yaşları 7 ile 13 arasında değişen, uyum sağlayan 12 hastaya test uygulandı. Hastalar incelemenden önceki 3 gün içinde alt özefageal sfinkterde gevşemeye neden olabilecek veya mide asit salgısını değiştirebilecek hiçbir ilacı kullanmamaları konusunda uyarıldı.

Test için Digitrapper MK III pH metre cihazı (Synetics medical AB, Stockholm Sweden), pH 1.07 ve pH 7.01 Flexilog marka buffer solusyonlar (Oakfield instrument ltd, Ireland), MMS marka (Alpine Biomed, fountain Valley USA), tek kullanımlık, çift pH sensörlü, clear medical grade PVC materyalden imal edilmiş, çapı 1.8 mm, 1'er cm aralıklarla işaretlenmiş, uzunluğu 175 cm kateterler kullanıldı. Kateterlerin cihaza bağlantı ucu 8 pin moduler telefon plug idi. Kateterler internal referanslı, referans elektrodunun iletkenliği tuz bazlı malzemelerden oluşturulmuştu. Kateterlerin üzerindeki pH sensörler antimony idi. Sensörlerden biri kateterin en uç noktasında (distalinde) diğeri ise 10 veya 15 cm gerisinde (proksimalinde) idi. Sensör aralıkları çocukların yaşlarına göre; 1-9 yaş arası çocuklara 10 cm aralıklı, 9-15 yaş arası çocuklara 15 cm aralıklı olanları tercih edildi (Resim 2).



Resim 2: 24 Saat pH monitorizasyonu testi için kullanılan pH metre, buffer solusyonlar ve kateter.

Teste başlamadan önce kateterler Digitrapper MK III pH metreye bağlandı, önce pH 7.01 ve sonra pH 1.07 buffer solusyonlarda kalibre edildi. Kateter burun yoluyla en uçtaki (distal) sensör alt özefageal sfinkterin 2 cm üzerine gelecek şekilde yerleştirilerek tespit edildi. Kateter yerini belirlemek amacıyla direk grafi çekildi. Kateter yeri doğrulandıktan sonra cihazda kayda başlandı (Resim 3).

İnceleme sırasında asitli ve gazlı meşrubatların, kateter hassasiyetini etkileyebilecek çok sıcak ve soğuk içeceklerin alımı kısıtlandı, kahve, çay ve süt alımına sadece yemek yeme sırasında veya sonunda izin verildi. Hasta ve ailesine cihaz üzerinde işaretleyicilerin kullanımı uygulamalı olarak gösterilerek yemek yeme, yatma zamanlarını ve göğüs ağrısı, göğüste yanma gibi şikayetlerini işaretlemeleri istendi. Ayrıca bir takip formu verilerek işaretlediği bu verileri takip formuna da kaydetmeleri istendi (Şekil 3).



Resim 3: 24 saat pH monitorizasyonu yapılan bir hasta

3.4. Tedavi ve takip şekli:

I. grup'ta bulunan hastalara:

Reflü önleyici öneri ve uyarılar;

-sık ve az miktarda beslenme

-kıvamlı yiyecekler yenilmesi

-yatmadan önce beslenilmemesi

-yatak başının yükseltilmesi istendi.

Antireflü ilaç tedavisi;

-metoklopramid (metpamid şurup) 0,1 mg/kg/doz günde 4 kez ağızdan 3 ay süreyle verildi.

-ranitidin (zantac şurup veya tablet) ise 10 mg/kg/doz günde 2 kez (günde en fazla 300 mg) ağızdan 3 ay süreyle verildi

II. grup'ta bulunan hastalara:

-Amoksisilin-klavulonik asit 40 mg/kg/gün 2 eşit doza bölünerek 10 gün boyunca antibiyotik tedavisi verildi.

Hastalar tedavi süresince her ay, tedavi bitiminden sonra 3 ay aralarla kontrole çağrıldı.

Her kontrolde hastaların şikayetleri tekrar sorgulandı, KBB muayenesi ve odyolojik testler yapılarak elde edilen veriler kaydedildi.

EOM'da tam iyileşme;

kulakla ilgili şikayetlerin kaybolması ve/veya azalması

fizik muayenede kulak bulgularının kaybolması veya gerilemesi

timpanogramda tip A veya tip C eğri belirlenmesi

odyolojik olarak işitmenin düzelmesi

ile belirlendi.

Her iki grupta 3 aylık tedavi ve takibi sonrası tam iyileşme sağlanamayan hastalara adenoidektomi ve ventilasyon tüpü takılması ameliyatı yapıldı.

Tekrar eden EOM'lı olgulara aynı tedavi tekrar verildi ve 3 aylık takipte iyileşmeyen veya sık sık tekrarlama eğilimi olanlara adenoidektomi ve ventilasyon tüpü ameliyatı yapılırken, tam iyileşenler kontrole alındı.

Her iki grup için istatistiksel değerlendirme tedavi öncesi tespit edilen ve tedavinin 3. ayındaki kontrolde kaydedilen verilerle yapıldı. Gruplar arasında otoskopik muayene, şikayet ve odyolojik bulgularının dağılımı ve tedaviye cevap özellikleri, nüks, maliyet ve cerrahiye gereksinim karşılaştırıldı.

Çalışılan tüm parametrelerle ilgili olarak elde edilen veriler istatistiksel olarak SPSS 11.0 paket programı ile değerlendirildi. İstatistiki hesaplamalarda nicel veriler “ $\bar{x} \pm sd$ ” olarak tanımlandı. İki grup arasındaki istatistik student t testi ile yapıldı. Nitel veriler yüzde (%) olarak tanımlandı. Veriler arasında önemlilik testinde ki kare (X^2) ve Mc Nemar ki kare kullanıldı. Anlamlılık seviyesi 0,05 olarak kabul edildi.

4-BULGULAR

4.1-Hastaların genel özellikleri:

Hastaların yaşları 1-13 yıl arasında (ortalama $6,3 \pm 3,1$ yıl) değişiyordu ve 40'ı (%56,3) kız ve 31'i (%43,7) erkekti.

Hastaların 37'si (%52,1) I. grup'ta, 34'ü (%47,9) ise II. grup'ta yer aldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, şikayet süresi, tedavi ve takip süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P > 0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Hastaların genel özellikleri

	I. grup	II. grup	P
Hasta sayısı (n %)	37 (%52,1)	34 (%47,9)	
Yaş (ortalama \pm sd yıl)	$6,1 \pm 3,5$	$6,5 \pm 2,9$	0,64
Cins (n %)			
Erkek	15 (%40,5)	16 (%47,1)	0,63
Kız	22 (%59,5)	18 (%52,9)	
Şikayet süresi (ortalama \pm sd ay)	$24,4 \pm 19,7$	$21,7 \pm 14,8$	0,51
Tedavi ve takip süresi (ortalama \pm sd ay)	$6,5 \pm 2,9$	$6,7 \pm 3,0$	0,81

4.2-Tedavi öncesi değerlendirme:

Otoskopik muayenede her iki gruptaki hastaların tümünde kulak zarında matlaşma, ışık üçgeninin kaybolması, vaskülarizasyonda artma gibi EOM'ya ait bulgular vardı (Resim 4-7) (Tablo 9).

Tablo 9: Tedavi öncesi otoskopik muayene bulguları

Otoskopi	Grup I	Grup II
	n (%)	n (%)
Matlık	35 (94,5)	30 (88,2)
Vaskülarizasyon	12 (32,4)	10 (29,4)
Retraksiyon	2 (5,4)	3 (8,8)
Hiperemi	3 (8,1)	1 (2,9)

Timpanometride her iki gruptaki hastaların hepsinde B tipi eğri vardı (Resim 8) (Tablo10).

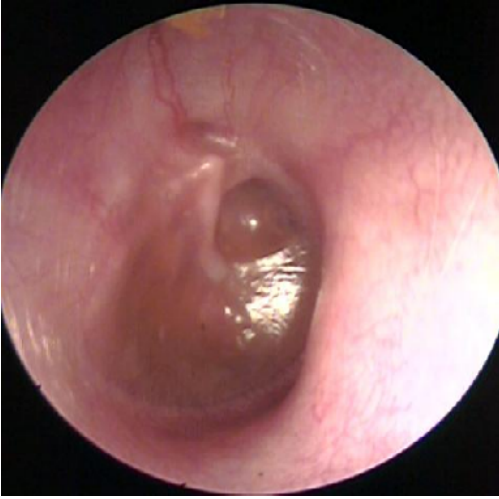
İşitme azlığı I. gruptaki hastaların 31'inde (%83,8), II. gruptaki hastaların ise 27'sinde (%79,4) tespit edildi ($P>0,05$) (Resim 9) (Tablo 10).

Sinofarenjit, I. gruptaki hastaların 20'sinde (%54) ve II. gruptaki hastaların ise 12'sinde (%35,2) vardı ($P<0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10: Tedavi öncesi fizik muayene ve laboratuvar bulgularının dağılımı

Fizik muayene ve laboratuvar bulguları	Grup I	Grup II
	n (%)	n (%)
EOM	37 (100)	34 (100)
Sinofarenjit	20 (54)	12 (35,2)
İşitme kaybı	31 (83,8)	27 (79,4)
Tip B	37 (100)	34 (100)

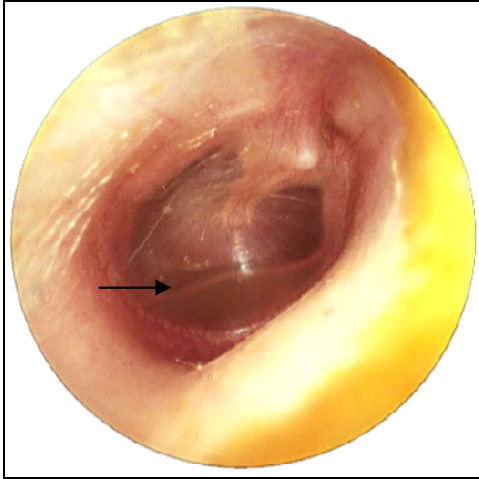
EOM: efüzyonlu otitis media, %: I. ve II. grupların kendi içinde hesaplanmıştır.



Resim 4: EOM'lı kulakta mat vaskülaritesi artmış kulak zarının görünümü



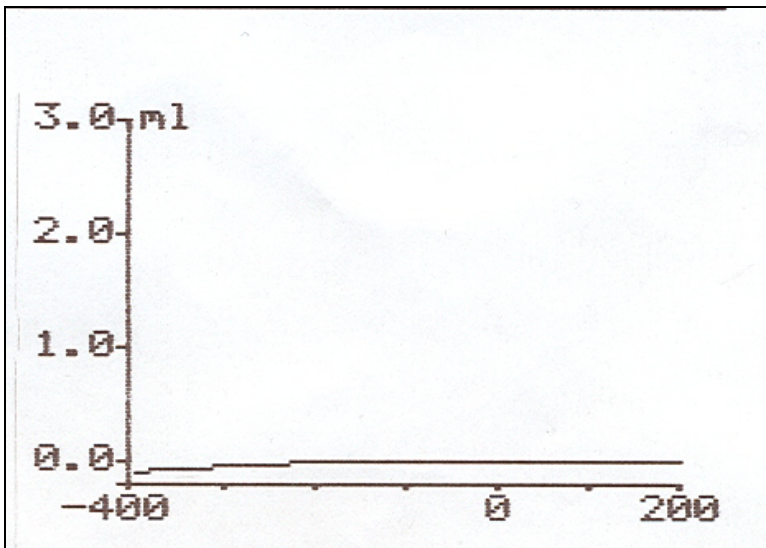
Resim 5: EOM'lı kulakta hava kabarcıklarının görünümü



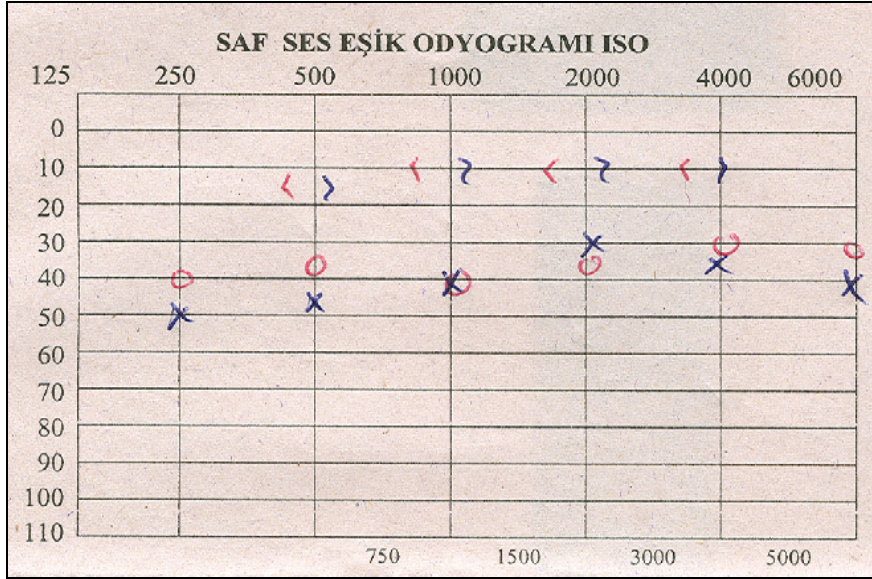
Resim 6: EOM'lı kulakta hava sıvı seviyesi görünümü



Resim 7: Işık üçgeni kaybolmuş EOM'lı kulak zarının görünümü



Resim 8: Timpanogramda tip B eğrinin görünümü

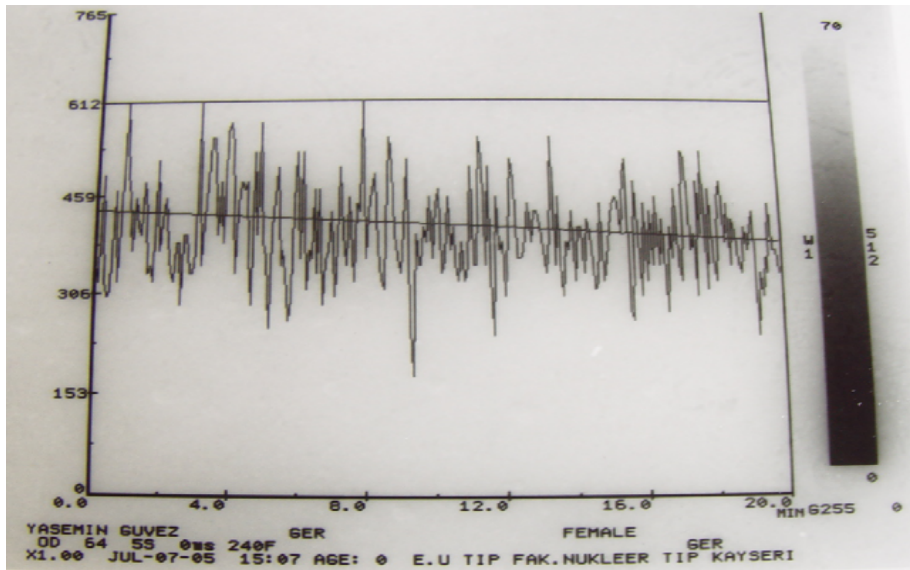


Resim 9: Bilateral iletim tipi işitme kaybı olan bir hastanın saf ses odyogramı

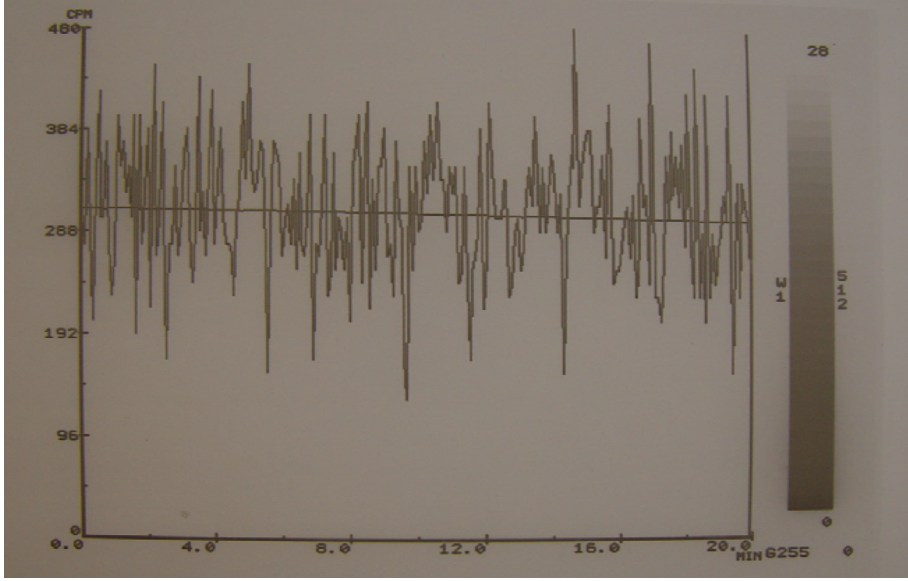
Radyonüklid sintigrafi ile hastaların 37'sinde (%52,1) değişik derecelerde reflü tespit edildi. Bu hastaların 28'inde (%75,6) grade I (Resim 11), 8'inde (%21,6) grade II (Resim 12) ve 1'inde (%2,7) grade III reflü vardı. Hastaların 34'ünde (%47,9) ise reflü yoktu (Resim 10).

I. gruptaki hastaların 25'inde (%67,5) ve II. gruptaki hastaların ise 24'ünde (%70,5) reflü ile ilgili en az bir şikayet vardı.

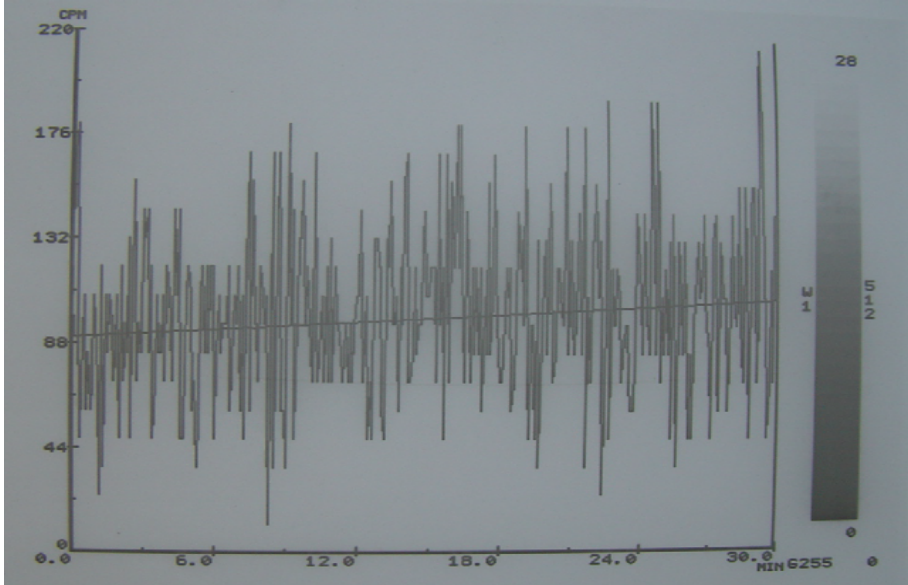
Bu şikayetler içinde kronik öksürük, I. gruptaki hastaların 19'unda (%51,4), II. gruptaki hastaların ise 18'inde (%52,9) vardı ($P>0,05$) ve her iki grupta da en sık şikayetti (Tablo 14). Radyonüklid sintigrafideki reflü bulguları ile şikayetler arasında istatistiksel olarak uyumluluk yoktu ($P>0,05$).



Resim 10: Radyonüklid sintigrafi ile grade 0 bulunan bir hastanın zaman aktivite eğrisi



Resim 11: Radyonüklid sintigrafi ile grade I reflü bulunan bir hastanın zaman aktivite eğrisi



Resim 12: Radyonüklid sintigrafi ile grade II reflü bulunan bir hastanın zaman aktivite eğrisi

pH monitorizasyonu yapılan 12 hastanın ise 7'sinde (%58,3) reflü belirlendi (Şekil 4,5).

Distal sensör'den elde edilen verilerin I. gruptaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edildi ($P < 0,05$) (Tablo 12).

I. gruptaki hastalarda proksimal sensör RI'nin istatistiksel olarak yüksek olduğu (Tablo 11'de 3, 4, 5, 7, 11. ve 12. hastalarda) belirlendi ($P < 0,05$), diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P > 0,05$) (Tablo12).

Reflü ile ilgili şikayet, pH monitorizasyonu yapılan 12 hastanın 6'sında (%50) vardı ve şikayeti olan hastaların sadece 1'inde (%16,6) reflü tespit edildi (Tablo 11). pH monitorizasyonu bulguları ile şikayetler arasında istatistiksel olarak uyumluluk yoktu ($P>0,05$).

Tablo 11: 24 saat pH monitorizasyonu yapılan hastalara ait bulgular

Hasta			Şikayet		24-saat reflü takibi	
No	Yaş	Cins	Reflü	Kulak	Distal RI	Proksimal RI
1.	13	k	-	ia, ka	11.8	1.6
2.	7	k	kö	-	4.2	2.0
3.	6	k	-	ia	16.2	7.5
4.	12	e	-	ia	16.6	2.5
5.	9	k	-	ia, ka	7.3	5.6
6.	11	k	dka	ia	3.8	1.1
7.	8	k	kö	ia, ka	8.2	2.9
8.	7	e	kö, p, dea	ia	0.8	0.1
9.	13	e	kö, p, rg	ia	1.7	0.2
10.	7	e	kö	ia	2.6	1.7
11.	12	e	-	ia	20.9	2.9
12.	9	k	-	ia	5.0	4.2

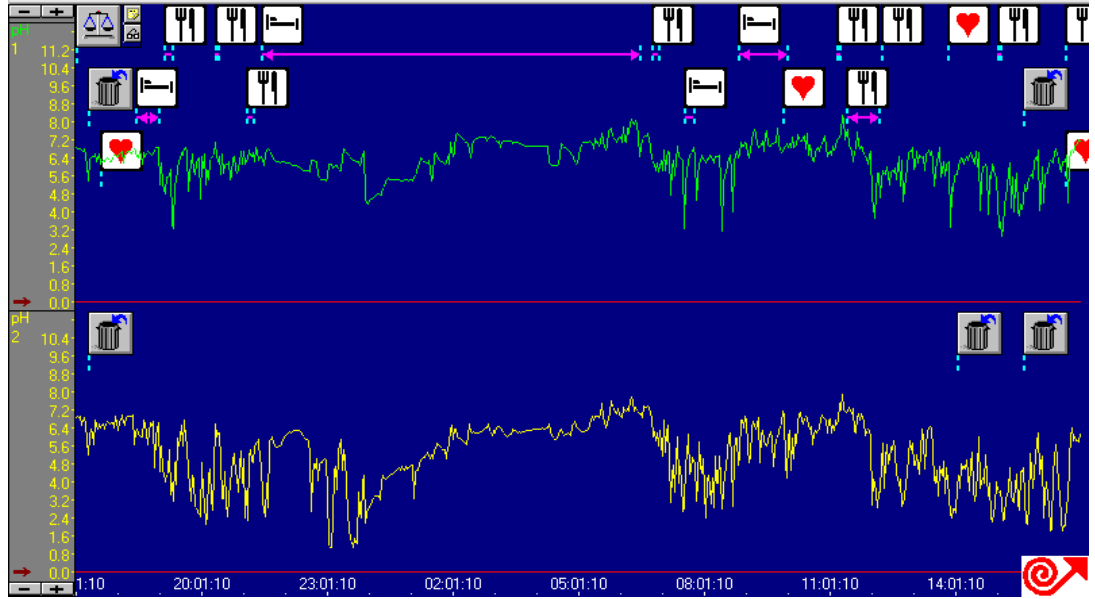
RI: reflü indeksi, k: kız, e: erkek, kö: kronik öksürük, dka: düşük kilo alımı, p: pirozis, dea: Demir eksikliği anemisi, rg: regürjitasyon, ia: işitme azlığı, ka: kulak ağrısı

Tablo 12: 24 saat pH monitorizasyonu yapılan hastalarda gruplara göre distal ve proksimal sensörlerden elde edilen veriler.

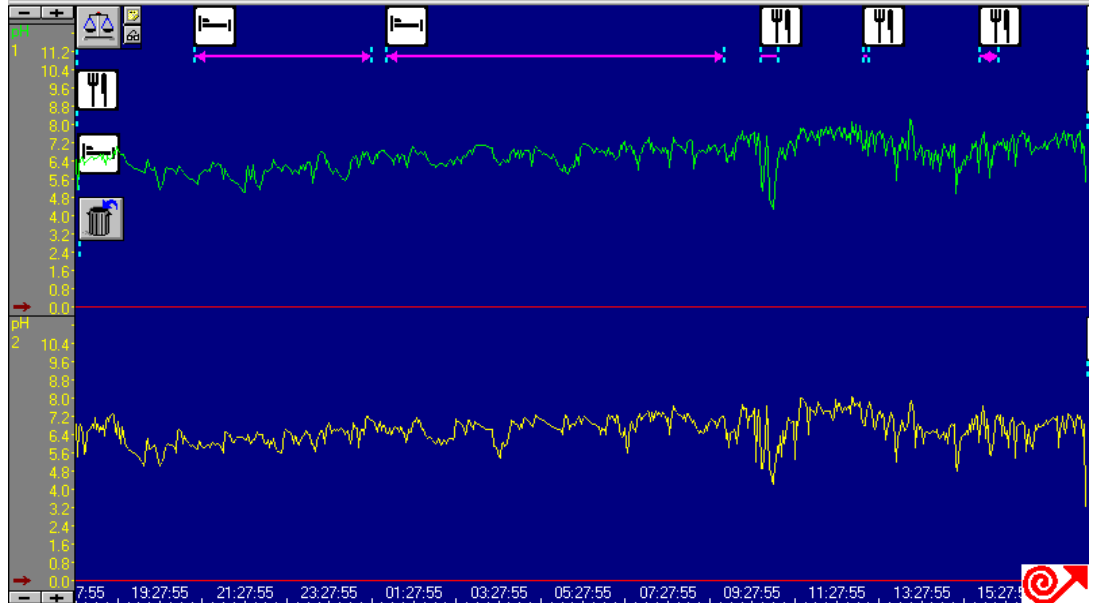
	I. grup	II. grup	P
	Mean±SD	Mean±SD	
Reflü indeksi (RI)			
Distal sensör	12,3±5,8	2,6±1,4	0,00
Proksimal sensör	3,9±2,0	1,0±0,8	0,01
Reflü epizodları sayısı			
Distal sensör	314,0±158,3	111,0±42,2	0,18
Proksimal sensör	87,4±70,9	40,4±29,4	0,26
En uzun reflü epizodu süresi			
Distal sensör	20,7±18,2	8,00±6,59	0,20
Proksimal sensör	16,6±13,6	4,2±3,8	0,10
5 dakikadan uzun reflü sayısı			
Distal sensör	3,6±1,6	0,8±0,8	0,00
Proksimal sensör	1,4±1,1	0,4±0,5	0,14

Radyonüklid sintigrafi testinin daha kısa süreli olması ve invaziv olmaması nedeniyle hastaların daha fazla uyum sağladığı görüldü ve 24 saat pH monitorizasyonu ile karşılaştırıldığında %35 oranında daha ucuz olduğu belirlendi.

Genel olarak 24 saat pH monitorizasyonu yapılan hastaların gün içerisinde hareketlerini kısıtladıkları, yiyecek alışkanlıkları ve öğünlerini değiştirdikleri, verilerin cihaza ve takip formuna kaydında zorlandıkları görüldü.



Şekil 4: 24 saat pH monitorizasyonu ile distal sensörde reflü pozitif değerlendirilen hastanın zaman-pH eğrisi

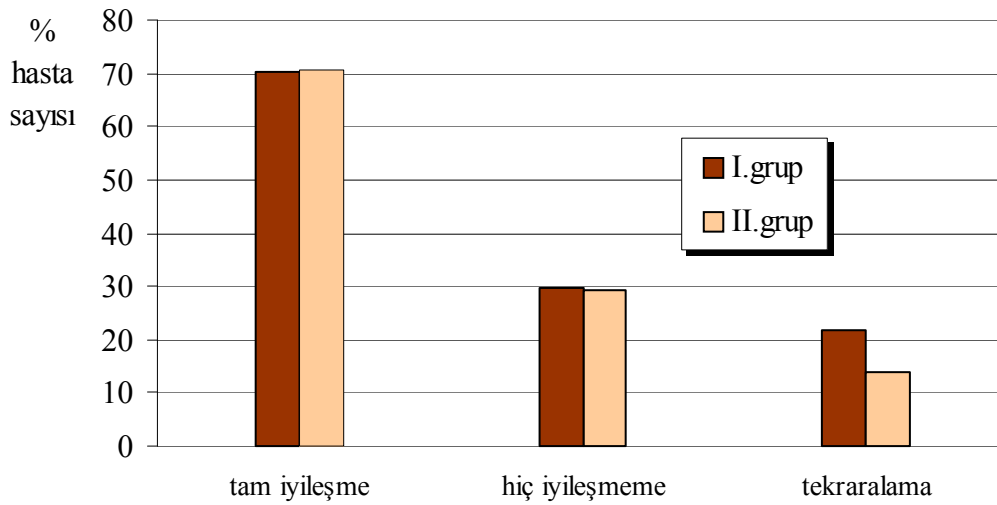


Şekil 5: 24 saat pH monitorizasyonu ile normal olarak değerlendirilen hastanın zaman-pH eğrisi

4.3-Tedavi sonrası değerlendirme:

Otoskopik muayene ve timpanometri ile I. gruptaki hastaların 26'sında (%70,3) ve II. gruptaki hastaların ise 24'ünde (%70,6) tam iyileşme tespit edildi. Her iki grup arasında tedaviye cevap açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0,05$) (Şekil 6) (Tablo13).

İşitme kaybı olan I. grup'taki 31 hastanın 18'inde (%58,0) ve II. grup'taki 27 hastanın ise 18'inde (%52,9) PTO ve/veya ERA ile tam iyileşme tespit edildi (Tablo 13). Her iki grup arasında tedaviye cevap açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0,05$).



Şekil 6: EOM'da tedavi öncesi ve tedavi sonrası cevabın gruplara göre dağılımı

Sinofarenjiti olan I. grup'taki 20 hastanın 17'sinde (%85) ve II. grup'taki ise 12 hastanın 9'unda (%75) tam iyileşme tespit edildi ($P>0,05$) (Tablo 13).

Reflü ile ilgili şikayeti olan I. gruptaki 25 hastanın 19'unda (%76) ve II. gruptaki 24 hastanın ise 19'unda (%79,2) bu şikayette tam iyileşme vardı. I. grupta yeme problemlerinin (disfaji, odinofaji vb.), II. grupta ise regürjitasyonun tedaviye istatistiksel olarak anlamlı oranda daha iyi cevap verdiği tespit edildi ($P<0,05$).

Reflü ile ilgili diğer şikayetlerin tedaviye cevapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0,05$) (Tablo 14).

I. gruptaki hastaların 11'inde (%29,7), II. gruptaki hastaların ise 10'unda (%29,4) EOM'da hiç iyileşme olmadığı görüldü ve bu hastalara adenoidektomi ve ventilasyon tüpü takılması ameliyatı yapıldı Her iki gruptaki EOM'da hiç iyileşme görülmeyen hastaların oranında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0,05$) (Şekil 6).

EOM'da hiç iyileşme görülmeyen hastalarda I. grupta sinofarenjitin II. gruptaki hastalara göre tedaviye daha iyi cevap verdiği belirlendi (P<0,05).

Tablo 13: Fizik muayene ve laboratuvar bulgularının tedavi öncesi ve sonrası dağılımı

Fizik muayene ve laboratuvar bulguları		T Ö		P	T S		P
		Grup I n (%)	Grup II n (%)		Grup I n (%)	Grup II n (%)	
EOM	var	37 (100)	34 (100)	0,71	11 (29,7)	10 (29,4)	0,99
	yok	-	-		26 (70,3)	24 (70,6)	
sinofarenjit	var	20 (54)	12 (35,2)	0,04	3 (8,1)	3 (8,8)	1,00
	yok	17 (46)	22 (64,8)		34 (91,9)	31 (91,2)	
İTİK	var	31 (83,8)	27 (79,4)	0,43	13 (35,1)	9 (26,5)	0,72
	yok	6 (16,2)	7 (20,6)		24 (64,9)	25 (73,5)	
TipB	var	37 (100)	34 (100)	0,71	11 (29,7)	10 (29,4)	0,99
	yok	-	-		26 (70,3)	24 (70,6)	

EOM: efüzyonlu otitismedia, TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası, İTİK: İletim Tipi İşitme Kaybı, %: I. ve II. grupların kendi içinde hesaplanmıştır.

I. gruptaki hastaların 8'inde (%21,6) ortalama 6±4,1 ay sonra EOM'nın tekrarladığı belirlendi (Şekil 6). Yeniden başlanan antireflü tedavi ile 5 (%13,5) hastada tam iyileşme görüldü. İyileşme görülmeyen veya sık sık tekrarlayan 3 (%8,1) hastaya ise adenoidektomi ve ventilasyon tüpü takılması ameliyatı yapıldı.

II. gruptaki hastaların ise 5'inde (%14) ortalama 4,5±3,6 ay sonra EOM'nın tekrarladığı görüldü (Şekil 6). Tekrar verilen antibiyotik tedavisi ile iyileşmeyen bu hastaların tümüne adenoidektomi ve ventilasyon tüpü takılması ameliyatı uygulandı.

Her iki gruptaki hastalarda EOM'nın tekrarlama oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (P>0,05). Ancak tekrarlama sonrası yeniden verilen tedaviyle I. gruptaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla iyileşme görüldü (P<0,05).

EOM'nın tekrarladığı hastalarda tedavi öncesi otoskopik muayenede kulak zarında vaskülarizasyon (I. grupta %50, II. grupta %60) ve hiperemi (I. grupta %37,5, II. grupta %20) tam iyileşen ve hiç iyileşmeyen hastalara göre daha fazla olduğu görüldü (P<0,05). Tekrarlayan EOM olan hastalarda sinofarenjitin antireflü tedaviye daha iyi cevap verdiği belirlendi (P<0,05).

Tablo 14: Şikayetlerin tedavi öncesi ve sonrasında gruplar arasında dağılımı

Şikayetler		TÖ			T S		
		Grup I		P	Grup I		P
		n	%		n	%	
İşitme azlığı	Var	31 (83,8)	27 (79,4)	0,43	13 (35,1)	9 (26,5)	0,72
	Yok	6 (16,2)	7 (20,6)		24 (64,9)	25 (73,5)	
Kulak ağrısı	Var	6 (16,2)	6 (17,6)	0,56	3 (8,1)	1 (2,9)	0,34
	Yok	31 (83,8)	28 (82,4)		34 (91,9)	33 (97,1)	
Kronik öksürük	Var	19 (51,4)	18 (52,9)	0,54	3 (8,1)	5 (14,7)	0,30
	Yok	18 (48,6)	16 (47,1)		34 (91,9)	29 (85,3)	
Regürjitasyon	Var	3 (8,1)	2 (5,9)	0,54	2 (5,4)	-	0,26
	Yok	34 (91,9)	32 (94,1)		35 (94,6)	34 (100)	
Pirozis	Var	4 (10,8)	4 (11,8)	0,59	1 (2,7)	-	0,52
	Yok	33 (89,2)	30 (88,2)		36 (97,3)	34 (100)	
Yeme problemleri	Var	4 (10,8)	3 (8,8)	0,54	-	1 (2,9)	0,47
	Yok	33 (89,2)	31 (91,2)		37 (100)	33 (97,1)	
Hırıltılı solunum	Var	4 (10,8)	1 (2,9)	0,20	-	-	-
	Yok	33 (89,2)	33 (97,1)		37 (100)	34 (100)	
Akciğer enfeksiyonu	Var	4 (10,8)	2 (5,9)	0,37	-	-	-
	Yok	33 (89,2)	32 (94,1)		37 (100)	34 (100)	
Düşük kilo alımı	Var	7 (18,9)	7 (20,6)	0,54	6 (16,2)	4 (11,8)	0,42
	Yok	30 (81,1)	27 (79,4)		34 (83,8)	30 (88,2)	
Demir eksikliği anemisi	Var	1 (2,7)	2 (5,9)	0,46	-	-	-
	Yok	36 (97,3)	32 (94,1)		37 (100)	34 (100)	
Davranış değişikliği	Var	6 (16,2)	10 (29,4)	0,14	1 (2,7)	1 (2,9)	0,73
	Yok	31 (83,8)	24 (70,6)		36 (97,3)	33 (97,1)	

TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası, %: I. ve II. grupların kendi içinde hesaplanmıştır.

Bu çalışmada amaç EOM'da GÖRH'nin etyolojide ve tedavide yerini araştırmak olduğu için tedavi sonrasında GÖRH'da iyileşme olup olmadığı araştırılmadı.

5-TARTIŞMA

Efüzyonlu otitis media ateş, kulak ağrısı gibi akut enfeksiyon belirtileri olmadan orta kulakta sıvı bulunmasıdır (61,62). Akut otitis media'nın bir sekeli veya kendisi bir rahatsızlık olarak ortaya çıkabilir (61). Orta kulakta efüzyonun oluşmasında, östaki tüpünün fonksiyon bozukluğu ve orta kulak mukozasının enflamasyonu başlatıcı etkenlerdir. Östaki tüpü fonksiyonu viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, yarık damak, adenoid vejetasyon gibi rahatsızlıklarla bozulabilmektedir (114,115). Gastroözefageal reflü hastalığının da efüzyonlu otitis media nedenleri arasında bulunduğu bilinmektedir. Reflü sonucu mide içeriği nazofarenkse ulaşır ve östaki tüpü fonksiyonunun bozulmasına neden olabileceği gibi östaki tüpü fonksiyon bozukluğu nedeniyle orta kulak içine de ulaşabilir ve sonrasında bakteriyel enfeksiyona zemin hazırlayabilir (106,108,110). Çocukluk çağında orta kulak enfeksiyonları ve GÖRH sık görülen rahatsızlıklardır (85,86,88,93) ve her iki rahatsızlık arasında neden sonuç ilişkisini ortaya koymak çoğu zaman zor olmaktadır.

GÖRH ve EOM arasında ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan çalışmalarda orta kulak mukozasının mide içeriği benzeri sıvılara maruziyetiyle östaki tüpü fonksiyonu ve mukosilier aktivitenin bozulduğu belirlenmiştir (109,111). Miringotomi sonrası toplanan orta kulak sıvısında pepsin/pepsinojen konsantrasyonunun serumda bulunan seviyesinden fazla olduğu, orta kulak mukozasının pepsin salgılama özelliğinin olmadığı ve bu maddelerin kaynağının

nazofarenksten orta kulağa ulaşan mide sıvısı olduğunu bildirilmiştir (110). Klinik çalışmalarla ise EOM'lı çocukların önemli bir kısmında GÖRH bulunduğu ve GÖRH olan hastalarda ise EOM sıklığının arttığı tespit edilmiştir. Rozmanic ve ark. (116), EOM'lı çocukların %55,6'sında GÖRH olduğunu bildirmişlerdir. Velepici ve ark. (24), kronik tubotimpanik rahatsızlığı bulunan çocukların %60'ında GÖRH bulmuşlardır. Van Den Abbeele ve ark. (117), otitli çocukların %62'sinde GÖRH belirlemişlerdir. Keleş ve ark. (118), EOM'lı çocukların %64'ünde kontrol grubunun ise %25'inde GÖRH tespit etmişlerdir. Gibson ve ark. (108), çalışmaya aldıkları otitis medialı çocukların tümünde GÖRH olduğunu saptamışlardır. Carr ve ark. (119) ise GÖRH belirlenen çocukların %10'unda, reflü olmayanların ise %5'inde otitis media olduğunu bildirmişlerdir.

EOM'lı çocuklarda GÖRH tanısında sadece anamnez, fizik muayene yeterli olmamakta ve laboratuvar incelemelerinin yapılması gerekmektedir. GÖRH tanısında en sık kullanılan, sensitivite ve spesifitesi en yüksek iki test 24 saat pH monitorizasyonu ve radyonüklid sintigrafi'dir (81,82,88-91,94,95). Özefagus içine mide asiti reflüsünün belirlenmesinde pH monitorizasyonu testi "altın standart" olarak kabul edilir (105,69,95) ancak radyonüklid sintigrafi kısa süreli olması ve kolay tolere edilebilmesi, özefagus dışında özellikle üst ve alt solunum yollarını etkileyen GÖR'ün de değerlendirilmesine imkan sağlaması nedeniyle çocuklar ve yetişkinlerde GÖRH tanısında genellikle ilk başvuru olan yöntemdir (88-91,103).

Bu çalışmada en az 3 aydır EOM tanısı ile takip edilen 71 çocuk hastanın tümüne radyonüklid sintigrafi yapıldı ve literatürde bildirilen oranlara benzer şekilde hastaların 37'sinde (%52,1) değişik derecede GÖRH olduğu tespit edildi (Tablo 13). pH monitorizasyonu yapılan 12 hastanın ise yine literatürle uyumlu olarak 7'sinde (%58,3) reflü belirlendi (Şekil 4,5) (Tablo 11). Gastroözefageal reflü 0-3 aylık infantların %50'sinde, 4-6 aylık infantların %67'sinde, bir yaş ve üstündeki çocukların ise %5'inde bulunur ve fizyolojik reflü olarak kabul edilir (69,80). Bu çalışmaya alınan hastalar bir yaşın üzerindedir (Tablo 8) ve her iki testle belirlenen reflü oranları bir yaş ve üzeri çocuklar için belirlenen fizyolojik reflü değerinin (%5) üzerinde olduğu görüldü. Ayrıca EOM'lı hastalarda reflünün üst özefagusa ve nazofarenkse ulaşarak hastalığa neden olduğu düşünülür bu nedenle üst özefagusta ve nazofarenkste reflünün gösterilmesi önemlidir. Bu çalışmada pH monitorizasyonu

yapılan ve reflü olan hastalarda distal ve proksimal RI değerlerinin reflü olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edildi ($P<0,05$) (Tablo 11,12). GÖRH'nın, EOM'lı hastalarda birlikte daha sık görüldüğü ve EOM etyolojisinde rolü olabileceği düşünüldü.

EOM'lı hastalarda GÖR tanısında kullanılan testlerle elde edilen bilgiler, sadece antibiyotik tedavisi, sadece antireflü tedavi veya her iki tedavinin birlikte verilmesi gibi farklı tedavi şekilleri ile belirlenen klinik yanıtlarla desteklenebilir. Çocuklarda EOM'nın kendiliğinden gerileme oranı yüksek (%20-50) olmasına rağmen hastaların tanı konmadan önce ne kadar süredir hastalığa sahip oldukları, hangi hastaların bekleme ile iyileşebileceği ve hangi hastalarda komplikasyon veya sekel gelişebileceği bilinmediği için bütün hastalara ilaç tedavisi verilmelidir (61-67,120-129). EOM'da orta kulak sıvısında en sık tespit edilen etkenler H. İnfluenza, M. Catarrhalis ve S. Pnomonia gibi bakteriler olduğu için EOM tedavisinde antibiyotikler kullanılmaktadır (31-36).

EOM tedavisinde en çok tercih edilen antibiyotikler amoksisilin, amoksisilin-klavulonik asit, trimetoprim-sulfometaksazol ve sefaklor 'dur (123). Antibiyotikler bir kez ve en az 10 gün boyunca verilmelidir. Daha uzun süreli, tekrarlayan veya profilaktik rejimlerin ise hastalığın iyileşmesi ve tekrarın önlenmesinde faydası tespit edilememiştir (123). EOM'lı hastalara verilen tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi sıvı temizlenmesine zaman tanımak için tedavi bitiminden sonra en az 3-4 hafta sonra yapılmalıdır. EOM'lı çocuklarda farklı sürelerde ve farklı antibiyotikler verilerek çeşitli iyileşme oranları bildirilmiştir. Thomsen (124), EOM'lı çocuklarda 10 günlük amoksisilin-klavulonik asit tedavisi ile 4 hafta sonra %61 oranında iyileşme olduğunu saptamıştır. Chan ve ark (125), EOM'lı çocuklarda 10 günlük amoksisilin-klavulonik asit (40 mg/kg/gün 3 eşit doza bölünerek) tedavisi ile 4 hafta sonra %51 oranında iyileşme tespit etmişlerdir. Otten (126) 10 günlük amoksisilin (250mg günde 3 kez) tedavisi ile 3 ay sonunda %43 iyileşme belirlemiştir. Mandel ve ark (127) amoksisilin (40 mg/kg/gün 3 eşit doza bölünerek) tedavisi ile %31,6 oranında iyileşme olduğunu bildirmiştir. Healy (128) EOM'lı çocuklarda bir aylık trimetoprim-sulfometaksazol (8-40 mg/kg/gün 2 eşit doza bölünerek) tedavisi ile %58, tedavi verilmeyen kontrol grubunda ise %6 iyileşme belirlemiştir. Ernston ve ark. (129) EOM'lı çocuklarda 10 günlük sefaklor (20

mg/kg/gün 2 eşit doza bölünerek) tedavisi ile %52 ve tedavi verilmeyen kontrol grubunda ise %11 iyileşme tespit etmiştir. Amoksisilin-klavulonik asitin, amoksisilin ve diğer antibiyotiklere oranla daha fazla etkili olduğu görülmektedir. Elde edilen tedavi sonuçları ve dirençli bakterilerin de olabileceği göz önüne alınarak, uzun süredir devam eden ve sık tekrarlayan EOM tedavisinde amoksisilin-klavulonik asit en sık tercih edilen antibiyotiktir.

Bu çalışmada GÖRH tespit edilmeyen 34 çocuk hastaya, 10 gün süreyle sadece amoksisilin-klavulonik asit (40 mg/kg/gün 2 eşit doza bölünerek) tedavisi verildi. Hastalarda orta kulaktan efüzyonun tam temizlenebilmesi için 3 aylık bir süre tanındı ve her ay kontrol muayeneleri yapıldı. Hastaların 3. ayın sonunda yapılan muayenelerinde bütün şikayet ve bulgularda %70,6 oranında tam iyileşme tespit edildi (Tablo 13) (Şekil 6). Bu çalışmada amoksisilin-klavulonik asit ile on günlük antibiyotik tedavisi verilerek EOM'da anlamlı oranda tam iyileşme sağlandığı ve iyileşme oranının literatürde tedavi bitiminden 4 hafta sonra bildirilen oranların biraz üzerinde olduğu görüldü.

Çocuklarda GÖRH'nın başlangıç aşamasındaki tedavisini reflü önleyici öneriler ve ilaç tedavisi oluşturmaktadır (Tablo 7). Reflü önleyici önerilerle hafif reflü semptomları sıklıkla kontrol altına alınabilmektedir. Antireflü ilaç tedavisi ise GÖRH'dan şüphelenilen ve testlerle reflü olduğu gösterilen hastalara verilmekte ve hafiften şiddetli dereceye kadar reflü tedavi edilebilmektedir (71,81). GÖRH bulunan efüzyonlu otitis media'lı hastalarda sadece antireflü tedavi verilerek çeşitli çalışmalar yapılmıştır (130-132). Gibson ve ark. (108), otitis media tanısı koydukları çocukların tümünde antireflü tedavi ile tekrarlayan otitis media ataklarının görülmediğini saptamışlardır. Halstead (133), EOM bulunan hastaların %55'inde antireflü tedavi ile iyileşme bildirmiştir. Antireflü tedaviye cevap vermeyen bir çocukta ise antireflü cerrahisi sonrası düzelme rapor etmiştir. Van Den Abbeele ve ark. (117), reflü olan otitli hastalarda 1-3 ay boyunca verdikleri antireflü tedavi sonucu %70 başarı elde etmişlerdir. Bouchard (134), GÖR tespit ettiği EOM'lı hastaların hepsinde antireflü tedavi ile tam iyileşme olduğunu bildirmiştir. Poelmans ve ark (106,135), bildirdikleri iki ayrı çalışmada otitli hastaların tümünde antireflü tedaviyle hastalığın tam iyileştiğini tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada reflü olan hastalara 3 ay verilen antireflü tedavi ve reflü önleyici önerilerle EOM'nın literatürle uyumlu olarak %70,2 oranında tam iyileştiği tespit edildi (Tablo 13) (Şekil 6). GÖRH bulunan hastalara verilen antireflü tedavinin, GÖRH bulunmayan hastalara verilen antibiyotik tedavisi kadar etkili olduğu görüldü ve tam iyileşme oranları arasında istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 13) (Şekil 6). Antireflü tedaviye cevap oranı EOM ile GÖRH arasında bir neden sonuç ilişkisinin varlığını ve EOM tedavisinde antireflü tedavinin bir seçenek olabileceğini desteklemektedir.

Çocuklarda EOM kendiliğinden veya antibiyotik tedavisi ile yüksek oranda iyileşmesine rağmen, ilk 3 ayda %33 ve 12 ayda %50 tekrarlamaktadır (15,136,137). EOM'nın erken yaşta başlaması, EOM'lı çocukların kardeşlerinde de EOM bulunması, çocukların kreşe gitmeleri, doğumsal risk faktörlerinin varlığı, bilateral EOM olması ve çocuklarda GÖR bulunması tekrarlama ihtimalini arttırmaktadır (5,24,116). EOM'lı hastalarda iyileşme sonrası farklı takip süreleri ile farklı tekrarlama oranları bildirilmektedir. Chen ve ark. (125), amoksisilin-klavulonat ile tedavi edilen hastaların 4 hafta sonra %36,4'ünde tekrarlama olduğunu saptamışlardır. Doner ve ark. (138), EOM'lı çocukların %11'inde tekrarlama tespit etmişlerdir. Mandel ve ark (142), amoksisilin ile tedavi ettikleri hastaların 4 hafta sonra yaklaşık %50'sinde tekrarlama olduğunu belirlemişlerdir. Teele ve Zielhuis (136,140), EOM'lı çocukların %50'sinde bir yıl içinde tekrarlama olduğunu saptamışlardır. EOM'lı hastalarda %70-80'e varan tekrarlama oranları da bildirilmektedir (39,141). GÖRH gibi risk faktörlerinin varlığı EOM'da tekrarlama oranını arttırmaktadır. Poelmans ve ark. (106,135) antireflü tedavi ile kontrol altına aldıkları orta kulak enfeksiyonu bulunan hastaların antireflü tedaviyi kesmelerinden kısa süre sonra orta kulak enfeksiyonunun tekrarladığını saptamışlardır. Tekrarlama görülen EOM'lı çocuklarda, yeniden verilen medikal tedavinin yetersiz olması halinde adenoidektomi ve uzun süreli ventilasyon tüpü takılması işitme ve orta kulak mukozasının iyileşmesinde oldukça faydalı olmaktadır (143,144).

Bu çalışmada hastalar en az 3, en fazla 18 ay (ortalama $6,6\pm 3,0$ ay) takip edildi. Reflü olmayan ve antibiyotikle tedavi edilen hastaların %14'ünde en az 3, en fazla 9 ay (ortalama $4,5\pm 3,6$ ay) sonra EOM'nın tekrarladığı görüldü (Şekil 6). Tekrar verilen antibiyotik tedavisine cevap vermeyen hastaların tümüne

adenoidektomi ve ventilasyon tüpü takılması ameliyatı yapıldı. Reflü olan, antireflü tedavi ve reflü önleyici önerilerle iyileşen hastaların %21,6'sında en az 3, en fazla 11 ay (ortalama $6\pm 4,1$ ay) sonra EOM'nın tekrarladığı belirlendi (Şekil 6). Yeniden başlanan ve 3 ay süreyle verilen antireflü tedavi ile 5 hastada tam iyileşme görüldü. EOM'da iyileşme görülmeyen veya sık tekrarlayan 3 hastaya ise adenoidektomi ve ventilasyon tüpü takılması ameliyatı yapıldı. Her iki grupta belirlenen EOM'nın tekrarlama oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($P>0,05$). Ancak reflü olan grupta hastalığın daha fazla tekrarladığı görüldü. Tekrarlama sonrası yeniden verilen tedavi ile reflü olan hastalarda daha fazla iyileşme belirlendi ($P<0,05$). Bu çalışmada GÖRH'nin, EOM'nın tekrarlama oranlarında bir etken olabileceği görüldü. Hastalarda tekrarın önlenmesi için profilaktik olarak uzun süreli antireflü tedavi verilebilmektedir. Bu çalışmada tekrarlama sonrası iyileşme görülmeyen hastalara işitme ve diğer gelişimle ilgili problemleri göz önüne alarak cerrahi tedavi uygulandı, iyileşen hastalar ise profilaktik tedavi yerine sık ve uzun süreli takibe alındı.

EOM'nın tam iyileşme ve tekrarlama oranınının yüksek olmasına rağmen hastaların bir kısmı her türlü tedaviye rağmen iyileşmemektedir. İlaç tedavisinden fayda görmeyen, işitme, denge, konuşma gibi gelişimle ilgili problemlerin olduğu belirlenen hastalarda tekrarlayan EOM sıklığını azaltmak, komplikasyon ve sekelleri önlemek amacıyla uygulanan cerrahi tedavi ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir (122). EOM, sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren, 30 dB ve üzerinde işitme kaybı, bilateral EOM'sı, gelişimsel riski ve atopi öyküsü olan çocuklarda daha az iyileşmektedir ve bu çocuklar cerrahi tedavi adaydırlar (62,145). EOM cerrahisinde en etkili yöntem adenoidektomili veya adenoidektomisiz ventilasyon tüpü takılması ameliyatıdır (146-150). Van Heerbeek ve ark (143) 3 aydan fazla devam eden ve tedaviyle düzelmeyen EOM'lı çocuklara ventilasyon tüpü takılması gerektiğini bildirmiştir. GÖRH bulunan EOM'lı çocuklarda ise antireflü cerrahi, hiatal herni gibi anatomik rahatsızlığı olan, şiddetli reflü semptom ve bulguları olan ve ilaç tedavisiyle iyileşme görülmeyen hastalara uygulanmaktadır (134,151-153). Ancak antireflü cerrahi uygulanacak çocuklar çok dikkatli seçilmeli ve cerrahi tedavinin morbiditesi ve olası komplikasyonları göz önünde bulundurulmalıdır. EOM'lı hastalarda hiç iyileşmeme, EOM cerrahisi ve antireflü cerrahiye gereksinimle ilgili farklı takip süreleri ve oranlar bildirilmektedir. Xenellis ve ark (154), EOM'lı

antibiyotik kullanan hastaların %28'inde 16 aylık takip sonrasında hastalığın devam ettiğini saptamışlardır. Chan ve ark. (125), EOM'lı çocukların %49'unda antibiyotik tedavisi sonrası iyileşme olmadığını belirlemişlerdir. Maw ve ark. (155), kronik EOM'lı hastaların %40'ının tedaviye rağmen düzelmediğini, işitme ve gelişimle ilgili nedenlerden dolayı cerrahiye ihtiyaç duyduğunu tespit etmişlerdir. Paradise ve ark (150), EOM'lı çocukların 9 aylık takip sonunda %54'üne ventilasyon tüpü takılması ameliyatı gerektiğini bildirmişlerdir. Van Den Abbeele ve ark (117), GÖRH bulunan EOM'lı hastalarda 3 aylık antireflü tedavi sonrası %30 oranında iyileşmeme belirlemişlerdir. Halstead ve Suskind (133,156), EOM bulunan ve antireflü tedaviye cevap vermeyen hastalarda antireflü cerrahi sonrası tam düzelme olduğunu tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada reflü olan 37 hastanın 11'inde (%29,7) ve reflü olmayan 34 hastanın ise 10'unda (%29,4) tedavinin 3. ayında yapılan kontrolde hiç iyileşme olmadığı görüldü (Tablo 13). Her iki grupta EOM'nın iyileşmeme oranı arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($P>0,05$) (Şekil 6). Hiç iyileşme olmayan her iki gruptaki hastalara adenoidektomi ve ventilasyon tüpü takılması ameliyatı yapıldı. Reflü olan ve hiç iyileşme görülmeyen hastalara antireflü cerrahi yapılmadı. Bu çalışmada hastaların ilk üç ayda aylık takibinin tedaviye uyumu arttırdığı ve iyileşmeme oranının literatürle karşılaştırıldığında biraz daha düşük olduğu görüldü.

EOM'lı çocukların %28-%49'unda birlikte sinofarenjit gibi bir üst solunum yolu rahatsızlığı bulunmakta ve bu rahatsızlıkların EOM'ın oluşması, tekrarlama ve tedaviye direncinde etkili olduğu bilinmektedir (60,157,158). Ayrıca sinofarenjit gibi üst solunum yolu rahatsızlığı olan ve tedavi ile iyileşmeyen çocukların %56-%100'ünde GÖRH bulunmuş ve etyolojide GÖRH'nin rolü olduğu tespit edilmiştir (117,119,130,131). GÖRH olan çocuklarda ise farenjit (%86-96), rinosinüzit (%4,2-%78), kuru öksürük (%33), akciğer enfeksiyonu (%7,3), astım (%13,2) sık görülen rahatsızlıklardır (135). Çocuklarda GÖRH'la ilgili en sık şikayetlerin epigastrik ağrı, regürjitasyon ve yanma hissi, bulantı, kusma, odinofaji, hırıltılı solunum, kuru öksürük olduğu bildirilmiştir (119,135). Üst solunum yolu rahatsızlığı olan ve GÖRH ile ilgili şikayeti olmayan hastaların ise %56-100'ünde "gizli GÖR" olduğu tespit edilmiştir (24,118,135).

Bu çalışmada reflü olan hastaların %54'ünde ve reflü olmayan hastaların ise %35,2'sinde sinofarenjit tespit edildi. Reflü olan hastalarda sinofarenjitin istatistiksel olarak daha fazla olduğu görüldü ($P>0,05$) (Tablo 13). Sinofarenjitin her iki grupta EOM'da tekrarlama görülen, tam iyileşen ve hiç iyileşme görülmeyen hastalarda tedavi öncesi bulunma sıklığında fark yoktu. Reflü olan hastalardaki en sık şikayetlerin kuru öksürük (%51,4), düşük kilo alımı (%18,8), davranış değişikliği (%16,2), akciğer enfeksiyonu (%10,8), hırıltılı solunum (%10,8), pirozis (%10,8), yeme problemleri (disfaji, odinofaji vb.) (%10,8), regürjitasyon (%8,1) olduğu belirlendi (Tablo 14). Reflü olmayan hastalarda ise reflü olan hastalarla karşılaştırıldığında şikayetlerin sıklığında istatistiksel olarak fark yoktu ($P>0,05$) (Tablo 14). Ayrıca bu çalışmada tüm hastaların %32,5'inde "gizli GÖR" bulunduğu görüldü.

EOM'lı hastalarda bulunan ek solunum yolu rahatsızlıklarının tedavi cevapları da etyolojileri hakkında fikir verebilir. Üst solunum yolu enfeksiyonlarında antireflü tedavi ile %40-%89 oranında iyileşme bildirilmiştir (130-133). Bu çalışmada sinofarenjitin tedaviye cevap oranı, reflü olan hastalarda %85, reflü olmayan hastalarda ise %75 olduğu görüldü, reflü olan hastalarda daha fazla cevap vardı fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($P>0,05$) (Tablo 13). EOM'da hiç iyileşme görülmeyen ve tekrarlayan EOM'lı hastalarda sinofarenjitin antireflü tedavi ile anlamlı oranda daha fazla iyileştiği belirlendi. GÖRH'nin sinofarenjit sıklığını arttırdığı ve bu hastalığın etyolojisinde ve tedavisinde rolü olabileceği düşünüldü. Reflü ile ilgili şikayetlerin ise reflü olan hastalarda %76 ve reflü olmayan hastalarda ise %79,2 oranında azaldığı tespit edildi. Şikayetlerin ise her iki grupta tedavi cevapları arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($P>0,05$) (Tablo 14). EOM'lı hastalarda reflü ile ilgili şikayetlerin sıklığı gibi tedaviye cevap oranlarının da reflü olup olmadığı hakkında sağlıklı bilgi vermediği düşünüldü.

Uygun süre ve dozda verilen medikal tedaviye rağmen iyileşmeyen veya tekrarlayan EOM veya diğer üst solunum yolu rahatsızlığı bulunan hastalarda etyolojide GÖRH olabileceği düşünülmelidir. Şikayetlerle her zaman GÖRH bulguları uyumlu olmayabilir. Bu nedenle şikayetlere bakarak GÖR varlığı konusunda karar vermemeli ve tanı testlerine başvurulmalıdır. GÖRH bulunan

EOM'lı hastalarda antireflü tedavi ile hastalık önemli oranda iyileşmektedir. En az 3 ay verilen antireflü tedaviden de fayda sağlanamazsa cerrahi tedavi veya başka bir tedavi önerilmelidir. Sonuç olarak GÖRH ve EOM arasında bir ilişkiden söz edilebilir ancak EOM'lı hastalarda reflü içeriğinin ve Helikobakter pilori'nin orta kulak sıvılarında saptanmasına yönelik ve antireflü tedavinin etkinliğinin gösterildiği kontrol grubu olan daha geniş hasta serilerinden oluşan çalışmalarla bu iki hastalık arasındaki ilişki daha somut bir biçimde gösterilebilir.

6-SONUÇLAR

1. Bu çalışmanın sonucunda çocuklarda gastroözefageal reflü hastalığının kronik ve tekrarlayan EOM etyolojisinde rolü olduğu bulundu.

2. GÖRH tespit edilen EOM'lı çocuk hastalarda antireflü tedavinin, GÖRH belirlenmeyen hastalara verilen antibiyotik tedavisi kadar etkili olduğu tespit edildi.

3. Çocuklarda radyonüklid sintigrafi yönteminin gastroözefageal reflü hastalığı tanısında 24 saat pH monitorizasyonuna göre daha kolay uygulanan, daha ucuz ve hastalar tarafından daha iyi tolere edilen bir yöntem olduğu görüldü.

4. GÖRH bulunan EOM'lı hastalarda sinofarenjitin daha sık olduğu belirlendi.

5. EOM'lı çocuk hastalarda GÖRH ile ilgili şikayetlerin sıklığının reflü bulunan ve bulunmayan hastalar arasında anlamlı oranda farklı olmadığı gözlemlendi.

6. EOM'lı çocuk hastalarda GÖRH ile ilgili şikayetlerin reflü bulunanlarda verilen antireflü tedavi ve reflü bulunmayanlarda verilen antibiyotik tedavisine eşit oranda cevap verdikleri saptandı.

7. Sonuç olarak EOM'lı çocuklarda reflü içeriğinin ve Helikobakter pilori'nin orta kulak sıvılarında saptanmasına yönelik ve antireflü tedavinin etkinliğinin gösterildiği kontrol grubu olan daha geniş hasta serilerinden oluşan çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998.
2. Hızalan Mİ. Efüzyonlu otitis media. In: Onur Çelik (ed). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun cerrahisi, İstanbul, Turgut Yayıncılık, 2002, syf:116-142.
3. Tong MC, Yue V, Ku PK, at al. Screening for otitis media with effusion to measure its prevalence in Chinese children in Hong Kong. ENT 2000;79(8):626-630.
4. Alles R, Parikh A, Hawk L, at al. The prevalence of atopic disorders in children with chronic otitis media with effusion. Ped. Allergy immunol 2001;12(2):102-106.
5. Van Balen FA, de Melker RA. Persistent otitis media with effusion: can it be predicted? J Fam Pract 2000; 49(7): 605-609
6. Engel J, Anteunis L, Volovics A, at al. Prevalence rates of otitis media with effusion from 0 to 2 years of age: healthy-born versus high risk born infants. Int J Ped. ORL 1999;47(3):243-51
7. Casselbrant ML, Brostoff LM, Flaherty MR, et al. Otitis media with effusion in preschool children. Laryngoscope 2000; 95:428-436
8. Birch L, Elbrond O. Prospective epidemiological study of secretory otitis media in children not attending kindergarten: an incidence study. Int J Ped. ORL 1986;11:183-190
9. Kaya S, Akdaş F, Belgin E, ve ark. Ankara ili ve çevresinde okul dönemi çocuklarında orta kulak hastalıkları insidansı. Türk ORL Arşivi 1987; 25:184-8
10. Özür MZ, Topuz B, Kara CO ve ark. Denizli merkez anaokullarında sekretuar otitis media prevalansı. KBB İhtisas Dergisi 1999; 6:63-5.
11. İnanlı S, Özer E, Öztürk O, ve ark. İstanbul'da okul öncesi ve okul çağındaki çocuklarda sekretuar otitis media prevalansı ve risk faktörleri. Türk ORL Arşivi 2000; 38: 9-16
12. Egeli E, Kırış M, Kutluhan A, ve ark. Van'da ilkokullarda yapılan KBB tarama sonuçları. Van Tıp Dergisi 1995; 2: 19-3

13. Okur E, Yıldırım İ, Kılıç MA, ve ark. prevalence of otitis media with effusion among primery school children in Kahramanmaraş, in Turkey. *Int J Ped. ORL* 2004;68(5):557-562.
14. Göksu A. Park eğitim sağlık ocağı bölgesine bağlı ilkokullarda sekretuar otitis media prevalans araştırması. Uzmanlık tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, 1992.
15. American academy of Family Physicians; Amercan Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; American Academy of Pediatrics Subcommittee on Otitis Media With Effusion: Otitis media with effusion. *Pediatrics* 2004;113(5):1412-1429.
16. Kepekçi AH, Dadaş B, Atay ÖF, ve ark. Efüzyonlu otitis media gelişiminde adenoid vejetasyonun yeri. *KBB İhtisas Dergisi* 1999; 6: 301-4
17. Ulualp SO, Şahin D, Yılmaz N, et al. Increased adenoid mast cells in patients with otitis media with effusion. *Int J Ped. ORL* 1999;49:107-14
18. Ataoğlu H, Göksu N, Kemaloğlu Y, et al. Preliminary report on L-Forms: possible role in the infectious origin of secretory otitis media. *Ann ORL* 1994;103:434-8.
19. Sassen MI, Brand H, Grote JJ. Risk factors for otitis media with effusion in children 0 to 2 years of age. *Am J Otolaryngol* 1997;18:324-30
20. Ilıcalı OC, Keleş N, Değer K, et al. Relationship of passive cigarette smoking to otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:758-62.
21. Cüreoğlu S, Osma Ü, Akkuş Z, ve ark. Sekretuar otitis media frekansı ile meteorolojik parametreler arasındaki ilişki. *Otoskop* 2000;1:25-28.
22. Sade J, Fuchs C, Luntz M. The pars flaccida, middle ear pressure and mastoid pneumatization index. *Acta Otolaryngol* 1996;116:284-7.
23. Öztürk O, Harputluoğlu U, Egeli E, ve ark. ilkokul çağındaki çocuklarda kulak burun boğaz hastalıkları tarama sonuçlarının sosyoekonomik seviyeye göre değerlendirilmesi. *Türk ORL Arşivi* 2002; 40(1).53-57.
24. Velepici M, Rozmanic V, Velepici M, et al. Gastroesophageal reflux, allergy and chronic tubotympanal disorders in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000 Oct 16;55(3):187-90.
25. Akyıldız N, Kemaloğlu Y. Otitis media. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2000.
26. Jung TTK, Hanson JB. Classification of otitis media and surgical principles. *Otolaryngologic Clin of Nort America* 1999;32:369-383.

27. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, et al. Is Gastric Reflux a Cause of Otitis Media With Effusion in Children? *Laryngoscope* 2002;112:1930–1934.
28. Juhn SK, Garvis WJ, Lees CJ, et al. Determining otitis media severity from middle ear fluid analysis. In: Giebink GS, ed. *Recent Advances in Otitis Media Treatment*. *Ann ORL* 1994;103(suppl 163):43-5.
29. Bluestone CD, Klein JO: Otitis media and eustachian tube dysfunction. Bluestone CD, Stool SE (ed): *Pediatric Otolaryngology* 4th ed Philadelphia, WB Saunders, 2003,s.474-687.
30. Hurst DS, Amin K, Seveus L, et al. Mast cells and tryptase in the middle ear of children with otitis media with effusion. *Int J Ped ORL* 1999;1(suppl 49):275-8.
31. Ogra PL, Barenkamp SJ, Mogi G, et al. Microbiology, immunology, and vaccination. In: Lim DJ, ed. *Recent Advances in Otitis Media (Report of the sixth research conference)*. *Ann ORL* 1998;107(suppl 174):29-49.
32. Bernstein JM, Dryja D, Neter E. The role of coagulase- negative staphylococci in chronic otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982;90:837-43.
33. Hinton A, Herdman RCD, Hartley C, et al. The incidence of bacteria in middle ear effusions. *Clin Otolaryngol* 1996; 21: 158-161.
34. Canafax DM, Giebink GS, Bernstein JM, et al. Panel Discussion. In: Giebink GS, ed. *Recent Advances in Otitis Media treatment*. *Ann ORL* 1994;103(suppl 163):31-3.
35. Hotomi M, Tabata T, Kakiuchi H, et al. Detection of *Haemophilus influenzae* in middle ear of otitis media with effusion by polymerase chain reaction. *Int J Ped ORL* 1993;27:119-22.
36. Rayner MG, Zhang Y, Gorry MC, et al: Evidence for bacterial activity in culture negative otitis media with effusion. *JAMA* 1998;273:1598-1604.
37. Fergie N, Batston R, Pearson JP, et al. Is otitis media with effusion a biofilm infection? *Clin Otolaryngol* 2004;29(1):38-46.
38. Shaw CB, Obermyer N, Wetmore SJ et al. Incidence of adenovirus and respiratory syncytial virus in chronic otitis media with effusion using the polymerase chain reaction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;13:234-241.
39. Mogi G, Chaen T, Tomonaga K: Influence of nasal allergic reactions on the clearance of middle ear effusions. *Arc Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;116:331-334.
40. Kubba H, Pearson JP, Birchall JP. The aetiology of otitis media with effusion: a review. *Clin Otolaryngol*. 2000;25:181-194.

41. Caffarelli C, Savini E, Giordano S, et al. Atopy in children with otitis media with effusion. *Clin. Exp Allergy* 1998;28:59-596.
42. Pospiech L, Jaworska M, Kubacka. Soluble L-selectin and interleukin-8 in otitis media with effusion. *Auris Nasus Larynx* 2000;27:213-7.
43. Maxwell KS, Fitzgerald JE, Burleson JA, et al. Interleukin 8 expression in otitis media. *Laryngoscope* 1994;104:989-995.
44. Johnson IJM., Brooks T, Hutton DA. et al. Compositional differences between bilateral middle ear effusions in OME: evidence for a different aetiology. *Laryngoscope* 1997;107:684-689.
45. Rose AS, Prazma J, Randell SH, et al. Nitric oxide mediates mucin secretion in endotoxin induced otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:308-316.
46. Demaria TF, Murwin DM. Tumor necrosis factor during experimental lipopolysaccharide-induced otitis media. *Laryngoscope* 1997;107:369-372.
47. Storgaard M, Larsen K, Blegvad S, et al. Interleukin 8 and chemotactic activity of middle ear effusions. *J Infect. Dis.* 1997;175:474-477.
48. Hotomi M, Samukawa T, Yamakana N. Interleukin 8 in otitis media with effusion. *Acta otolaryngol.* 1994;114:406-409.
49. Carrie S, Hutton DA., Birchall JP. et al. Otitis media with effusion: components which contribute to the viscous properties. *Acta Otolaryngol.* 1992; 112: 504-511
50. Hutton DA, Fogg FJJ, Green GGR. et al. Human middle ear mucins. *Glycoconjugate J* 1995;12:343
51. Iwano T, Kinoshita T, Hamada E, et al. Otitis media with effusion and Eustachian tube dysfunction in adults and children. *Acta Otolaryngol* 1993;500(suppl):66-9.
52. Bluestone CD. Otitis media. Current concepts. Michigan: Upjohn company 1993.
53. Sade J. The nasopharynx, eustachian tube and otitis media. *J Laryngol Otol* 1994;108:95-100.
54. Inagaki M, Sakakura Y, Shimizu T, et al. Ultra-structure of mucus blanket in otitis media with effusion. *Ann ORL* 1988;97:313-317.
55. Brown DT, Litt M, Marsh RR. et al. Mucociliary transport of human ear secretions in otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985;93:18-21.
56. Wright CG, Meyerhoff WL. Pathology of otitis media. In: Giebink GS, ed. *Recent Advances in Otitis Media treatment.* *Ann ORL* 1994;103(suppl 163):24-26.

57. Ökten G, Erişen L, Yırcalı G, ve ark. Kronik efüzyonlu otitis mediada aerobik bakterilerin rolü. KBB İhtisas Dergisi 1999;6:36-9.
58. Van Cauwenberge P, Watelet JB, Dhooge I. Uncommon and unusual complications of otitis media with effusion. Int J Ped ORL 1999;1(suppl49):119-25.
59. Golz A, Netzer A, Angel-Yeger B, et al. Effects of middle ear effusion on the vestibular system in children. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;119:695-9.
60. Karma PH, Penttila MA, Sipila MM, Kataja MJ. Otolaryngologic diagnosis of middle ear effusion in acute and non-acute otitis media. I. The value of different otoscopic findings. Int J Ped ORL 1989;17:37-49.
61. Takata GS, Chan LS, Shekelle P, et al. Diagnosis, natural history, and late effects of otitis media with effusion. evidence report/technology assessment: number 55. AHRQ Publication Number 02-E026, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD (2002).
62. Rovers MM, Schilder AGM, Zielhuis GA, et al. Otitis media. Lancet 2004;363:465-73.
63. Giebink GS, Berman S, Bluestone CD, et al. Treatment. In: Lim DJ ed. Recent Advances in otitis Media (report of the sixth research conference). Ann ORL 1998;107(suppl174):67-80.
64. Paparella MM, Schachern P. New developments in treating otitis media. In: Giebink Gs, ed. Recent Advances in Otitis Media Treatment. Ann ORL 1994;103(suppl163):7-10.
65. Daly KA, Hunter LL, Giebink GS. Chronic otitis media with effusion. Pediatr Rev. 1999;20:85-93.
66. Handler SD, Magardino TM. Otitis media with effusion. In: Canalis RF, Lambert PR, eds. The ear. Philadelphia: Lippincott W.W. 200:383-96.
67. Van Heerbeek N, Ingels KJ, Zielhuis GA. No effect of a nasal decongestant on östaki an tube function in children with ventilation tubes. Laryngoscope. 2002;112(6):1115-8.
68. Andreoli TE, Bennet JC, Carpenter CJ. Cecil Essential Of Medicine 3.ed Türkçesi (çev. Çalangu S, Gündoğdu AS, Paker T ve ark), Yüce Yayınları, Ekim 1995, s.285-286
69. Vandenplas Y, Sacre-Smits L. Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old. JPGN 1987;6:220-224.

70. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy: a pediatric practice-based survey. *Arch Ped Adolesc Med.* 1997;151:569—572.
71. Zalzal GH, Tran LP. Pediatric Gastroesophageal Reflux and Laryngopharyngeal Reflux. *Otolaryngol Clin of North America.* 33; 2000: 151-161.
72. Boix-Ochoa J, Rowe MI. Gastroesophageal reflux. *Pediatric Surgery, 5th Edition, Vol.1.* Ed. O'Neill JA, et al. Mosby 1998:1007-1023.
73. De Vita C, Berni CF, Cirillo B, Della RGM, et al. ["Silent" gastroesophageal reflux and upper airway pathologies in childhood] *Acta ORL Ital* 1996;16(5):407-11.
74. Jung AD. Gastroesophageal Reflux in Infant and Children. *J Am Fam Phys* 2001
75. DeVault KR. Gastroesophageal reflux disease: extraesophageal manifestations and therapy. *Semin Gastrointest Dis.* 2001;12(1):46-51. Review
76. Dipalma J, Colon AR. Gastroesophageal reflux in infants. *Am Fam Physician* 1991;43:857-64.
77. Cavataio F, Carroccio A, Lacono G. Milk-induced reflux in infants less than one year of age. *JPGN* 2000;30:36-44.
78. Blumhagen JD, Rudd TG, Christie DL. Gastroesophageal reflux in children: radionuclide gastroesophagography. *AJR* 1980;135:1001-4
79. Arasu TS, Wyllie R, Fitzgerald JF, et al. Gastroesophageal reflux in infants and children-comparative accuracy of diagnostic methods. *J Pediatr* 1980;96:798-803
80. Black DD, Haggitt RC, Orenstein SR, et al. Esophagitis in infants. Morphometric histological diagnosis and correlation with measures of gastroesophageal reflux. *Gastroenterol* 1990;98:1408-14
81. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *JPGN* 2001;32:S1–31.
82. Meyers WF, Roberts CC, Johnson DG, et al. Value of tests for evaluation of gastroesophageal reflux in children. *J Ped Surg* 1985;20:515-20.
83. Rothstein FC, Halpin TC. High-incidence of pulmonary symptoms in infants evaluated for esophageal disease. *Ann ORL* 1980;89:450-453.
84. Gülşen M, Doğanalp K, Gürbüz AK, ve ark. Gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) düşünülen kişilerde Bernstein testi ile endoskopik ve histopatolojik inceleme sonuçlarının karşılaştırılması. *Gastroenterol* 1994;5(1):49-53

85. Hillemeier AC, Lange R, McCallum R, et al. Delayed gastric emptying in infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1981;98:190-3.
86. Faubion WA, Zein NN. Gastroesophageal reflux in infants and children.1: *Mayo Clin Proc.* 1998 Feb;73(2):166-73.
87. Velesco N, Pope CE, Gannan RM, et al. Measurement of esophageal reflux by scintigraphy. *Dig Dis Sci.* 1984;29(11):977-82.
88. Seibert JJ, Byrne WJ, Euler AR, et al. Gastric emptying in children. *AJR* 1983;141:49-51.
89. Kuriloff DB, Chodosh P, Goldfarb, et al. Detection of gastroesophageal reflux in the head and neck: the role of scintigraphy. *Ann ORL* 1989;98(1):74-80.
90. O'Hara SM. Pediatric gastrointestinal nuclear imaging. *Radiol Clin Nort Am.* 1996 Jul;34(4):845-62
91. Galli J, Volante M, Parrilla C, et al. Oropharyngoesophageal scintigraphy in the diagnostic algorithm of laryngopharyngeal reflux disease: A useful exam? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132: 717-21.
92. Orenstein SR, Klein HA, Rosenthal MS. Scintigraphy versus pH probe for quantification of pediatric gastroesophageal reflux: a study using concurrent multiplexed data and acid feedings. *J Nucl Med.* 1993;34(8):1228-34.
93. Jamieson GG, Duranceau A: *Gastroesophageal reflux.* WB Saunders Co., Philadelphia,1988: s:281
94. Colletti RB, Christie DL, Orenstein SR. Statement of the North American Society for pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGN). Indications for pediatric esophageal pH monitoring. *JPGN* 1995;21:253-62.
95. Barabino A, Costantini M, Ciccione MO, et al. Reliability of short term esophageal pH monitoring versus 24 hour study. *JPGN* 1995;21:87-90.
96. Vandenplas Y, Goyvaerts h, Helven R, et al. Gastroesophageal reflux, as measured by 24 hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden death syndrome. *Pediatrics* 1991;88:834-40
97. Euler AR, Byrne WJ. Twenty-four esophageal intraluminal pH probe testing: a comparative analysis. *Gastroenterol* 1998;80:957-61.
98. Quigley EM. 24-h pH monitoring for gastroesophageal reflux disease. already standard but not yet gold? *Am J Gastroenterol* 1992;87:1071-5.
99. Bagucka B, Badriul H, Vandemaele K, et al. Normal ranges of continuous pH monitoring in the proximal esophagus. *JPGN* 2000;31:244-247

100. Frank M, Komisar A. Ambulatory pH monitoring in management of reflux. *Ann ORL* 1993;102:243-246
101. Katz PO. Ambulatory esophageal and hypopharyngeal pH monitoring in patients with hoarseness. *Am J Gastroenterol* 1990;85(1):38-40
102. Sondheimer JM, Gastroesophageal reflux: update on pathogenesis and diagnosis. *Ped Clin North AM* 1988;35:103-16
103. Vandenplas Y, Derde MP, Piepsz A. Evaluation of reflux episodes during simultaneous esophageal pH monitoring and gastroesophageal reflux scintigraphy in children. *JPGN* 1992;14(3):256-60.
104. Sondheimer JM, Haase GM. Simultaneous pH recordings from multiple esophageal sites in children with and without distal gastroesophageal reflux. *JPGN* 1988;7:46-51.
105. Burton DM, Pransky SM, Katz RM, et al. Pediatric airway manifestations of gastroesophageal reflux. *Ann ORL* 1992;101(9):742-9.
106. Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Chronic middle ear disease and gastroesophageal reflux disease: a causal relation? *Otol Neurotol*. 2001;22(4):447-50.
107. Contencin P, Maurage C, Ployet MJ, et al. Gastroesophageal reflux and ENT disorders in childhood. *Int J Ped ORL* 1995;32 Suppl:135-44.
108. Gibson WS Jr, Cochran W. Otolgia in infants and children--a manifestation of gastroesophageal reflux. *Int J Ped ORL* 1994;28(2-3):213-8.
109. Heavner SB, Hardy SM, White DR, et al. Transient inflammation and dysfunction of the eustachian tube secondary to multiple exposures of simulated gastroesophageal refluxant. *Ann ORL* 2001;110(10):928-34.
110. Tasker A, Dettmar PW, Panetti M, et al. Reflux of gastric juice and glue ear in children. *Lancet*. 2002;359:493
111. White DR, Heavner SB, Hardy SM, et al. Gastroesophageal reflux and eustachian tube dysfunction in an animal model. *Laryngoscope* 2002;112(6):955-61.
112. Yılmaz MD, Aktepe O, Çetinkol Y, et al. Does *Helicobacter pylori* have role in development of otitis media with effusion? *Int J Ped ORL* 2005;69:745-749.
113. Cüreoğlu S. Kronik farengolarenjitli hastalarda radyonüklid sintigrafi yöntemi ile farengolarengal reflü araştırılması. *Tıpta uzmanlık tezi*.1994:s22
114. Winther B, Hayden FG, Arruda E, et al. Viral respiratory infection in schoolchildren: effects on middle ear pressure. *Pediatrics* 2002;109:826-832

- 115.** Chonmaitree T. Viral and bacterial interaction in acute otitis media. *Ped Inf Dis J* 2000;19:24–30.
- 116.** Rozmanic V, Velepik M, Ahel V, et al. Prolonged esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux in children with chronic tubotympanic disorders. *JPGN* 2002;34(3):278-80.
- 117.** Van Den Abbeele T, Couloigner V, Faure C, et al. The role of 24 h pH-recording in pediatric otolaryngologic gastroesophageal reflux disease *Int J Ped ORL* 2003;67(S1):95-100.
- 118.** Keles B, Ozturk K, Gunel E, et al. Pharyngeal reflux in children with chronic otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol.* 2004;124(10):1178-81 (abstract).
- 119.** Carr MM, Nguyen A, Nagy M, et al. Clinical presentation as a guide to the identification of GERD in children. *Int J Ped ORL* 2000;54:27–32.
- 120.** Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. *Laryngoscope* 2003;113(10):1645-57.
- 121.** Karkos PD, Assimakopoulos D, Issing WJ. Pediatric middle ear infections and gastroesophageal reflux. Review article. *Int J Ped ORL* 2004;68:1489-1492.
- 122.** Mandel EM, Casselbrant ML. Antibiotics for otitis media with effusion. *Minerva Pediatr.* 2004;56(5):481-95.
- 123.** Williams RL, Chalmers TC, Stange KC, et al. Use of antibiotics in preventing recurrent acute otitis media and in treating otitis media with effusion: a meta-analytic attempt to resolve the Brouhaha. *JAMA* 1993;270:1344–1351.
- 124.** Thomsen J, Sederberg-Olsen J, Balle V, et al. Antibiotic treatment of children with secretory otitis media. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;115(4):447-51.
- 125.** Chan KH, Mandel EM, Rockette HE, et al. A comparative study of amoxicillin-clavulanate and amoxicillin. Treatment of otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988;114(2):142-6.
- 126.** Otten FW, Grote JJ. Otitis media with effusion and chronic upper respiratory tract infection in children: a randomized, placebo-controlled clinical study. *Laryngoscope.* 1990;100(6):627-33.
- 127.** Mandel EM, Rockette HE, Paradise JL, et al. Comparative efficacy of erythromycin-sulfisoxazole, cefaclor, amoxicillin or placebo for otitis media with effusion in children. *Ped Inf Dis J* 1991;10(12):899-906.

- 128.** Healy GB. Antimicrobial therapy of chronic otitis media with effusion. *Int J Ped ORL* 1984;8(1):13-7.
- 129.** Ernstson S, Anari M. Cefaclor in the treatment of otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1985;424:17-21.
- 130.** Andze GO, Brandt ML, Vil DS, et al. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in 500 children with respiratory symptoms: The value of pH monitoring. *J Ped Surg* 1991;26(3):295-300.
- 131.** Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children A prospective analysis. *Arc Otolaryngol. Head Neck Surg* 2000;126:831-836.
- 132.** Gustafsson PM, Kjellman NIM, Tibbling L. A trial of ranitidine in asthmatic children and adolescents with or without pathological gastroesophageal reflux. *Eur Respir J* 1992;5:201-208.
- 133.** Halstead LA. Role of gastroesophageal reflux in pediatric upper airway disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120(2):208-14.
- 134.** Bouchard S, Lallier M, Yazbeck S. The otolaryngologic manifestation of gastroesophageal reflux: When is pH study indicated? *J Ped Surg* 1999;34(7):1053-1056.
- 135.** Poelmans J, Tack J, Feenstra L. Prospective study on the incidence of chronic ear complaints related to gastroesophageal reflux and on the outcome of antireflux therapy. *Ann ORL* 2002;111(10):933-8.
- 136.** Zielhuis GA, Rach GH, Van Den Broek P. The natural course of otitis media with effusion in preschool children. *Eur Arch ORL* 1990;247:215–221.
- 137.** Rosenfeld RM and Bluestone CD, Clinical efficacy of surgical therapy. In: RM Rosenfeld and CD Bluestone, Editors, *Evidence-based otitis media* (2nd edn.), BC Decker, Hamilton, ON (2003), pp. 227–240.
- 138.** Doner F, Yarıktaş M, Demirci M. The role of allergy in recurrent otitis media with effusion. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2004;14(2):154-8.
- 139.** Engel JAM, Straeteman M, Zielhuis GA. Birth characteristics and recurrent otitis media with effusion in young children. *Int J Ped ORL* 2005;69;533-540.
- 140.** Teele DW, Klein JO, Rosner B. Epidemiology of otitis media during first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J Infect Dis* 1989;160:83–94.

- 141.** Mandel EM, Casselbrant ML, Rockette HE, Fireman P, Kurs-Lasky M, Bluestone CD. Systemic steroid for chronic otitis media with effusion in children. *Pediatrics* 2002;110:1071-80.
- 142.** Mandel EM, Rockette HE, Bluestone CD, et al. Efficacy of amoxicillin with and without decongestant-antihistamine for otitis media with effusion in children. Results of a double-blind, randomized trial. *N Engl J Med.* 1987;316(8):432-437. (abstract)
- 143.** Van Heerbeek N, De Saar GMAC, Mulder JJS. Long-term ventilation tubes: results of 726 insertions. *Clin. Otolaryngol* 2002;27:378–383.
- 144.** Rosenfeld RM. Surgical prevention of otitis media, *Vaccine* 2001;19:134-139.
- 145.** Tong MCF, Yue V, Ku PKM, Lo PSY, et al. Risk factors for otitis media with effusion in Chinese schoolchildren: A nested case—control study and review of the literature. *Int J Ped ORL* 2005 [article in press]
- 146.** Bluestone CD. Studies in otitis media: Children's Hospital of Pittsburgh-University of Pittsburgh progress report--2004. *Laryngoscope* 2004;114(Suppl 105):1-26. Review.
- 147.** Paradise JL, Bluestone CD, Rogers KD et al. Efficacy of adenoidectomy for recurrent otitis media in children previously treated with tympanostomy-tube placement: results of parallel randomized and nonrandomized trials. *JAMA* 1990;263:2066–2073.
- 148.** Casselbrant ML, Kaleida PH, Rockette HE et al. Efficacy of antimicrobial prophylaxis and of tympanostomy tube insertion for prevention of recurrent acute otitis media: results of a randomized clinical trial. *Ped Inf Dis J* 1992;11;278–286.
- 149.** Mandel EM, Rockette HE, Bluestone CD, et al. Efficacy of myringotomy with and without tympanostomy tubes for chronic otitis media with effusion. *Ped Inf Dis J* 1992;11:270–277.
- 150.** Paradise JL, Feldman HM, Campbell TF, et al. Effect of early or delayed insertion of tympanostomy tubes for persistent otitis media on developmental outcomes at the age of three years. *N Engl J Med* 2001;344:1179–1187.
- 151.** Zamir D. Gastroesophageal reflux Review article. *Eur J Int Med* 2005;16:391-401.
- 152.** Hinder RA, Perdakis G, Klinger PJ, et al. The surgical option for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med.* 1997;103(5A):144-148. Review

- 153.** Faubion WA Jr, Zein NN. Gastroesophageal reflux in infants and children. 1: Mayo Clin Proc. 1998;73(2):166-73.
- 154.** Xenellis J, Paschalidis J, Georgalas C, et al. Factors influencing the presence of otitis media with effusion 16 months after initial diagnosis in a cohort of school-age children in rural Greece: A prospective study. Int J Ped ORL 2005;69:1641-1647.
- 155.** Maw R, Stewart I, Schilder A, et al. Surgical treatment of chronic otitis media with effusion. Int J Ped ORL 1999;49(Suppl 1):239–241.
- 156.** Suskind DL, Zeringue GP, Kluka EA, et al. Gastroesophageal reflux and pediatric otolaryngologic disease: the role of antireflux surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127(5):511-514.
- 157.** Mills RP, Irani BS, Vaughan-jones RJ, et al. Maxillary sinusitis in children with otitis media with effusion. J Laryngol Otol. 1994;108(10):842-4.
- 158.** Miura M, Takahashi H, Honjo I, et al. Influence of the upper respiratory tract infection on tubal compliance in children with otitis media with effusion. Acta Otolaryngol 1997;117(4):574-577.

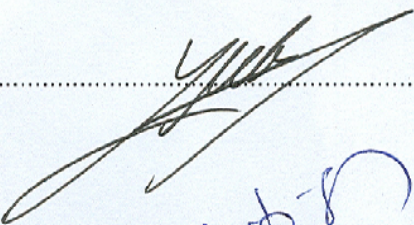
TC.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

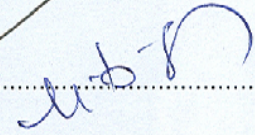
Dr FATİH YÜKSEL'e ait "Gastroözefageal reflü hastalığı'nın efüzyonlu otitis media etyolojisi ve tedavisindeki rolü" adlı çalışma, jürimiz tarafından KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI'nda Tıpta Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

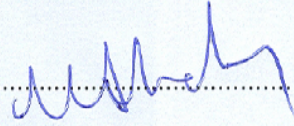
Tarih :14.02.2006

Başkan: Prof. Dr. Ercihan GÜNEY..... İmza

Üye: Prof. Dr. İsmail KÜLAHLI..... İmza

Üye: Prof. Dr. Yaşar ÜNLÜ..... İmza

Üye: Prof. Dr. Hakkı Doğan..... İmza

Üye: Yrd. Doç. Dr. Mehmet A. SOMDAŞ..... İmza