

**T. C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FARKLI SOLUNUM YOLU HASTALARINDA
GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI SIKLIĞI
VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Özge YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Erhun KASIRGA

Manisa, 2007

ÖNSÖZ

Pediatric eğitimim süresince her konuda bana destek olan Anabilim dalı başkanımız sayın *Prof. Dr. Ali Onağ*'a, tezimin her aşamasında görüşleri ve değerli önerileri ile bana yol gösteren tez danışmanım sayın *Prof. Dr. Erhun Kasırğa*'ya, hem insan hem de doktor olmanın felsefesi adına bana çok şeyler kattığına inandığım sayın *Doç. Dr. Hasan Yüksel*'e, kendilerinden aldığım tıp eğitimi yanında aileden biri gibi hissetmemi sağlayan sayın *Doç. Dr. Şenol Coşkun* ve *Yrd. Doç. Dr. Muzaffer Polat*'a, profesyonel meslek yaşantımın bu ilk basamaklarında öğreneceğim çok şey olduğunu bana anımsatan sayın *Prof. Dr. Betül Ersoy*, *Doç. Dr. Nermin Tansuğ*, *Doç. Dr. İpek Akil*, *Doç. Dr. Pelin Ertan*, *Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Gülen*'e, asistanlığım süresince her başım sıkıştığında yanımda bulduğum uzmanımız sayın *Dr. Tarkan İkizoğlu*'na, eğitimimizde bize sabırla katkıda bulunan uzmanımız sayın *Dr. Dilek Y. Çiftdoğan*'a, yoğun nöbetler boyunca, yorulmaya bile fırsat bulamadan benimle çalışan *tüm asistan arkadaşlarıma*, deneyimleri ve hasta gözlemleri ile hep yanımda olan *hemşire hanımlara*, işlerin yürümesinde emeklerini esirgemeyen *tüm personele*,

Herşey ve herkesten çok yaşam görüşümün oluşmasında ve eğitimimdeki özverileri, sınırsız ve koşulsuz destekleri ve güvenleri için sevgili *Anne ve Babama*, her sendelediğimde yola devam etmemi sağlayan sevgili *Ablama* yürekten teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	ii
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Gastroözofageal Reflü Hastalığının Tanımı.....	2
2.2. Gastroözofageal Reflü Hastalığının Epidemiyolojisi	2
2.3. Gastroözofageal Reflü Hastalığının Sınıflandırması	3
2.4. Gastroözofageal Reflü Hastalığının Genetiği	4
2.5. Gastroözofageal Reflünün Patofizyolojisi.....	5
2.5.1. Üst Gastrointestinal Sistem Anatomisi	7
2.5.2. Gastroözofageal Reflü Hastalığının Embriyolojik Kökenleri.....	7
2.5.3. Gastroözofageal Reflü Hastalığında Üst Solunum Yolu Bulgularına Neden Olan Mekanizmalar.....	9
2.5.4. Gastroözofageal Reflü Hastalığında Alt Solunum Yolu Bulgularına Neden Olan Mekanizmalar.....	10
2.5.4.1. Alt Solunum Yolu Hastalıkları ve GÖRH.....	10
2.5.4.2. Üst Solunum Yolu Hastalıkları ve GÖRH.....	13
2.6. Gastroözofageal Reflü Hastalığının Kliniği	14
2.6.1. Üst Solunum Yollarını İlgilendiren Bulgular.....	15
2.6.2. Alt solunum yollarını ilgilendiren bulgular.....	16
2.7. Tanı.....	17
2.7.1. Endoskopi ve Özofagus Biyopsisi	17
2.7.2. Özofagusun Kontrastlı Radyolojik Tetkiki	18
2.7.3. Sintigrafik Çalışmalar	18

2.7.4. Özofageal Manometri.....	19
2.7.5. pH Monitorizasyonu.....	19
2.7.6. Multikanal İmpedans Ölçümleri	23
2.7.7. Balgam çalışmaları.....	23
2.7.8. Teröpötik Proton Pompa İnhibitörü ile Tedavi	24
2.8. Tedavi.....	24
2.8.1. Konservatif önlemler.....	24
2.8.2. Prokinetikler.....	25
2.8.3. H ₂ Reseptör Antagonistleri.....	26
2.8.4. Proton Pompa İnhibitörleri.....	26
2.8.5. Sürekli Nazogastrik Yolla Besleme	26
2.8.6. Cerrahi Tedavi.....	26
2.8.7. Endoskopik Tedavi.....	27
2.8.8. Anti-GÖR Tedaviye Astım Yanıtı	28
2.9. Yaşam Kalitesi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Çalışma Grubu.....	30
3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri	30
3.2.1. Grup 1. Hışıltılı Çocuk Grubu	30
3.2.2. Grup 2. Nonatopik Astım Grubu.....	30
3.2.3. Grup 3. Atopik Astım Grubu	30
3.2.4. Grup 4. Konstriktif Bronşiolitis Obliterans Grubu	31
3.2.5. Grup 5. Yineleyen Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Grubu.....	31
3.2.6. Grup 6. Kronik Öksürük Grubu	31
3.2.7. Grup 7. Yineleyen Otolaringolojik Semptomları Olan Grup	31
3.3. Çalışmaya Alınmama Kriterleri	32
3.4. Çalışma Planı.....	32
3.5. pH Monitorizasyonu	32
3.6. Hastalığın Ağırlığının Belirlenmesi	35
3.7. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi	36
3.8. İstatistiksel Analiz	36

4. BULGULAR	37
4.1. Çalışmaya Alınan Hasta Gruplarının Demografik Özellikleri.....	37
4.2. Çalışmaya Alınan İlk Dört Grupta Hastalık Ağırlığı ile İlgili Değişkenler.....	37
4.3. Çalışmaya Alınan Tüm Grupların 24 Saatlik pH Monitorizasyon Sonuçları.....	38
4.3.1. Hışıltılı Çocuk Grubu	38
4.3.2. Nonatopik Astım Grubu	40
4.3.3. Atopik Astım Grubu	41
4.3.4. Konstriktif Bronşiolitis Obliterans Grubu.....	42
4.3.5. Yineleyen Akciğer Enfeksiyonu Grubu	43
4.3.6. Kronik Öksürük Grubu	44
4.3.7. Yineleyen Otolaringolojik Semptomları Olan Grup.....	45
4.4. Tüm Gruplardaki Gastroözofageal Reflü Hastalığı Sıklığının Karşılaştırılması	46
4.5. İlk Dört Grupta Gastroözofageal Reflü Hastalığı Olan ve Olmayanların Hastalık Ağırlığı Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	47
4.6. Yaşam Kalitesi Değerlendirmelerinin Karşılaştırması.....	48
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	63
7. ÖZET	64
8. SUMMARY	66
Ek 1	68
Ek 2	72
KAYNAKLAR	76

KISALTMALAR

GÖR	:Gastroözofageal reflü
GÖRH	:Gastroözofageal reflü hastalığı
ALTE	:Akut yaşamı tehdit eden olay
PEF	:Pik ekspiratuar akım
KBO	:Konstriktif bronşiolitis obliterans
LFR	:Laringofaringeal reflü
RARS	:Respiratory associated respiratory syndrome
EPSGAN	:Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Derneği
SYK	:Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi
PE	:Parenteral
PAQOL	:Pediatric Asthma Quality of Life
H. Pylori	:Helicobacter Pulori

1. GİRİŞ

Gastroözofageal reflü (GÖR) çocukluk çağında sık görülen ve farklı klinik bulguları ile tanısız güçlükleri olan bir klinik durumdur. Tipik bulgular yanında solunum sistemine ait atipik ya da ekstraözofageal bulgularla ortaya çıktığında klinik şüphe ve ayrıntılı incelemeler ile tanı belirlenebilmektedir çünkü altın standart kabul edilen bir tanı yöntemi henüz geliştirilmemiştir. Astım gibi solunum sistemi hastalıklarında GÖR sıklığının arttığı birçok kez rapor edilmesine karşın bu ilişkinin neden-sonuç yönü henüz aydınlatılamamıştır. Çünkü GÖR solunum bulgularını arttırabileceği gibi, solunum hastalıkları ve onların tedavisinde kullanılan ajanlar da GÖR'ü arttırabilmektedir. Bu ilişkinin yönü ne olursa olsun iki grup hastalığın ilişkisinin ne sıklıkta olduğunun belirlenmesi tedavinin ve izlemin belirlenmesinde önem taşıyabilir. Sonuçta solunum hastalıkları da neden olsa GÖR ortaya çıktığı zaman bu hastalıkları arttırıcı rol oynamaktadır ve bu nedenle tedavi edilmesi gerekmektedir.

Hastalığın yaşantıya etkileri sadece klinik değişkenler ile değil hastanın algıladığı duygusal ya da fiziksel fonksiyon kayıpları ile de değerlendirilmelidir. Bu amaçla yaşam kalitesi anketleri kullanılmakta ve hastanın kendi algıladığı biçimi ile hastalığını ve yaşantısına etkilerini değerlendirmesi incelenmektedir.

Bu çalışmanın amacı immün yetmezlik, kistik fibrozis, immotil silia sendromu, konjenital solunum yolu anomalisi, üst ve alt solunum yolunda organik patoloji, nörolojik, metabolik, gastrointestinal hastalık gibi risk faktörleri olmamasına karşın konvansiyonel tedavi altında yineleyen solunum yolu hastalıkları olan hastalarda GÖR sıklığının belirlenmesi için pH monitorizasyon değişkenlerinin incelenmesi ve bu hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gastroözofageal Reflü Hastalığının Tanımı

Gastroözofageal reflü (GÖR), gastrik içeriğin özofagus ya da orofarinkse spontan geçişi olarak tanımlanabilir (1,2,3). Bu durum infantlarda sık olmasına karşın bu yaş grubunda çoğunlukla fizyolojik bir durumdur ve hayatın ikinci yılında spontan olarak düzelir (4, 5). Infant döneminde regürjitasyonu ve kusması olan çocukların %81'inde bulgular 1,5 yaşında geriler (2). GÖR, yangıyı gösteren histopatolojik değişikliklere neden olduğunda ya da yakınmalar ortaya çıkardığında Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) olarak adlandırılır (3,6,7,8). Ancak fizyolojik reflüden reflü özofajitine kadar uzanan bu sürekli tablonun hangi noktasında GÖRH'nın başladığının belirlenmesi güçtür (9). GÖRH, gastroduodenal içeriğin özofagus ve/veya komşu organlara retrograd olarak geçişi ile ilişkili; doku hasarı ile birlikte olabilen birçok yakınma ile ilişkili kronik bir hastalıktır (10). Uzun süreli asidik mide içeriği ile karşılaşma sonucunda özofagus mukozasında hasar ve erozif özofajit oluşur (1). Eroziyon özofajit ile birlikte özofagusta yapışıklıklar ve daha uzun dönemde Barrett özofagusu ortaya çıkabilir (4).

Laringofaringeal reflü alt ve üst özofageal sfinkterden geçerek üst solunum yollarına ulaşan gastrik içeriği tanımlamak için kullanılmaktadır (11). Özofagopulmoner reflü ise benzer şekilde akciğerlere ulaşan gastrik içeriği tanımlamaktadır.

Ağır GÖRH'nın kesin risk faktörleri nörolojik hastalıklar, trakeoözofageal fistül, primer yada sekonder özofagus motilite bozuklukları gibi konjenital malformasyonlardır ancak GÖRH olan çocukların çoğunda bunlar saptanmaz (4).

2.2. Gastroözofageal Reflü Hastalığının Epidemiyolojisi

GÖRH'nın ABD'de toplumun %10'unu etkilediği hatta erişkin popülasyonun 1/3'ünde GÖRH olduğu düşünülmektedir (4,12,13). Kuzey Amerika'da 1976'da

toplum verileri toplumun %15'inin en az ayda bir, %13'ünün haftada bir, %7'sinin her gün mide yanması yakınması olduğunu göstermektedir. 1988 yılı verilerine göre ise toplumun %44'ünde en az ayda bir mide yanması olmaktadır. En son 1997'deki verilere göre ise haftada bir mide yanması sıklığı toplumun %19.8'ine yükselmiştir (14). Çocuklar ve erişkinlerde genel GÖR sıklığı %8'dir.

Çocuklarda, özellikle de infantlarda GÖR en sık özofageal hastalıktır ve 4 aydan küçük bebeklerin %40-70'inde var olduğu düşünülmektedir (3,15). GÖRH ise infantların 1/300'de ortaya çıkar. Bu oran prematürel ya da hasta infantlarda %60'lara kadar çıkmaktadır (3). GÖR, ABD'de her yıl 75000 bebeği etkiler ve infantların doktora başvuru nedenlerinin %7'sini oluşturur (16). Infantların %1'inde reflü tarafından indüklenen apne olduğu düşünülmektedir ve yapılan çalışmalarda infantlarda akut yaşamı tehdit eden olayların (ALTE) %20'sinden reflünün sorumlu olabileceği gösterilmiştir (17).

GÖRH ve astım arasında anlamlı ilişki vardır ve astımı olan hastaların %45-89'unda GÖRH olduğu rapor edilmektedir (13). Astımlı çocuk ve erişkinlerde bu sıklığın sırası ile %50-60 ve %60-80 olduğu tahmin edilmektedir (18,19). Tedaviye dirençli astımlı çocuklarda sintigrafi ile saptanan GÖR sıklığının değerlendirildiği bir çalışmada GÖR ilişkili tipik yakınması olan çocukların %38.5'inde, tipik yakınması olmayan çocukların ise %26'sında GÖR bulunmuştur (14).

2.3. Gastroözofageal Reflü Hastalığının Sınıflandırması

GÖRH tıp pratiğinde sık karşılaşılan bir durum olduğundan birçok kez ulusal ve uluslararası konsensuslar açıklanmıştır. En son 2002 yılında Brazilya Konsensusunun önerdiği sınıflandırmada klinik, endoskopik ve pHmetrik kriterlerin kullanımı önerilmiştir (11). Bu sisteme göre her bir kriter X, 0, 1, 2, 3 olarak derecelendirilir. Klinik ve endoskopik bulgular ağırlaştıkça ve pH metri sonuçlarındaki asit maruziyeti arttıkça GÖRH derecesi de artar (Tablo 1).

Tablo 1. Brazilya konsensusun önerisine göre GÖRH sınıflandırması

Kriter	Derece				
	X	0	1	2	3
Klinik		Aseptomatik	Özofageal bulgular	Ekstraözofageal bulgular	Özofageal ve Ekstraözofageal bulgular
Endoskopi	Yok	Normal	Erozif özofajit	Özofajit ve Komplikasyonlar	
pHmetre	Yok	Normal	Normal asit maruziyeti ve Semptom indeksi	Anormal asit maruziyeti	

2.4. Gastroözofageal Reflü Hastalığının Genetiği

GÖRH ailelerde kümelenir. Bu nedenle de komplet ya da inkomplet otozomal dominant geçiş olabileceğini savunan yazarlar vardır (16). Yapılan anket çalışmaları, haftada en az bir kez reflü yakınmaları tarif eden kişilerin akrabalarında GÖRH'nin ya da buna ait yakınmaların normal toplumdan anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermektedir (20). İlk önerilen gen lokusu 13q14 üzerindedir (16,20). Bu lokus üzerinde spesifik bir gen bulma arayışı içinde miyogenez ve düz kas fonksiyonlarına etkili bir serotonin reseptörü olan 5-hidroksitriptamin reseptörü 2A'yı kodlayan gen üzerinde çalışmalar yapılmış ancak rolü olmadığı bulunmuştur (20). Orenstein ve ark. nin beş aile ile yaptığı çalışmada 13q14 gen lokusu ile GÖRH arasında ilişki bulunamamıştır (16,20). İnfantil GÖR olduğu kanıtlanmış beş ailede daha önceki çalışmada belirtilen 13q14 ile ilişki bulunmamış olması pediatrik GÖRH'nin otozomal dominant formlarında heterojenitenin ya da ayrı fenotiplerin olduğunun göstergesidir (16). GÖRH hem klinik bulguları hem de prognozu ile oldukça heterojen bir hastalıktır. Bu nedenle, genetik çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmesi beklenebilecek bir bulgudur. Bu araştırmaları farklı hasta gruplarındaki GÖRH'ye özgüleştirmek ve farklı klinik bulgularla seyreden GÖRH'ye kendi içinde genetik yönden incelemek, sonuçları daha homojenize edebilir. Bununla birlikte patogenez konusundaki bilgilerimizin artışı ile birlikte genetik araştırmalar da farklı bakış açıları kazanabilecektir.

2.5. Gastroözofageal Reflünün Patofizyolojisi

Normal gastroözofageal fonksiyon, özofagus motilitesinin etkinliği, bazal kontraktilite, senkronize alt özofagus sfinkterinin gevşemeleri, mide içindeki ortalama intraluminal basınç, gastrik boşalmanın etkinliği ve kolaylığına bağlıdır (21). Fizyolojik koşullarda, yutkunma refleksi, ani özofagus dilatasyonlarında larinksin refleks olarak kapanması, öksürme refleksi ve antireflü bariyerin etkinliği solunum sisteminin gastrointestinal içeriğe maruz kalmasını engeller (19).

GÖRH patofizyolojisinde birçok mekanizma rol oynamasına karşın, yutkunmadan bağımsız uygunsuz alt özofageal sfinkter gevşemelerinin (geçici alt özofageal sfinkter gevşemeleri) en önemli neden olduğu düşünülmektedir (21, 22). Geçici alt özofageal sfinkter gevşemeleri 3-35 saniye süreli ani komplet sfinkter gevşemeleridir ve genellikle normal sfinkter tonusu zemininde olur (2, 13, 21, 23). Diğer mekanizmalar arasında reflü materyalinin iritan etkisinin özofagus mukozasına hasar vermesi, etkin olmayan klerens mekanizmaları ve gecikmiş mide boşalması yer almaktadır (13). Postprandiyal motilite gastrik içeriğin dağılımını ve boşalmasını belirler. Yemeğin içeriği ve asit salgısı reflü miktarı ve özelliklerini etkiler (23).

Özofagusun motor disfonksiyonu proksimalde orofarinksin çizgili kaslarını, distalde ise alt özofageal sfinkteri de içeren düz kasları etkileyebilir (24). Özofageal manometri sonuçlarına göre GÖRH olan hastalarda peristalsizmin normal, inefektif ya da nonspesifik bozukluk gösterebileceği saptanmıştır. Motilite bozukluğu olan hastalarda reflü daha ağır, asit klerens daha yavaş, mukoza hasarı daha kötü olur ve tüm bunların sonucunda da solunum sistemine ait bulgular daha sık ortaya çıkar (23).

Alt özofageal sfinkter kaslarının etkilenmesi durumunda GÖR ortaya çıkar (24). Düşük bazal alt özofageal sfinkter tonusu da gastrik içeriğin retrograd olarak özofagusa geçmesine neden olur ancak bunun GÖR episodlarının daha azından sorumlu olduğu düşünülmektedir (21).

Özellikle otonomik nöropatisi olan serebral palsili hastalarda gecikmiş gastrik boşalma, mide basıncını ve geçici alt özofageal sfinkter gevşemelerini arttırarak GÖR'ü arttırır (21). Mide boşalmasındaki gecikme özofageal klerens fonksiyonlarındaki bozulmanın bir öncülü de olabilir. GÖRH'si olan hastaların yarısında mide boşalma zamanında gecikme saptanmasına karşın çalışmalar özofagus asit maruziyeti ve GÖRH ile mide boşalmasının gecikmesi arasında doğrudan bir ilişki göstermemektedir (23,25). Mide boşalmasındaki gecikmenin özellikle postprandiyal dönemde özofagusun asit maruziyetini arttırarak GÖRH'ye katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (25).

Özofagusun intraabdominal parçasının uzunluğu ve özofagusun mide ile birleştiği açı da GÖR gelişiminde önemlidir. Bebeklerde özofagusun intraabdominal parçasının gelişmemiş olması GÖR oluşumuna katkıda bulunur. Özofogogastrik bileşke açısının genişlemesi de GÖR'ü arttırır (21).

GÖRH'si olanların tümünde artmış asit salınımı saptanmamasına karşın asit dağılımı ve Helicobacter Pylori (H.Pylori) enfeksiyonunun GÖRH patogenezinde önemli rolü olabileceği düşünülmektedir. Özofageal asidite açısından GÖRH'nin iki alt tipi vardır: monofazik ve bifazik özofageal asidite. H.pylori enfeksiyonu, ağır reflü özofajitinden ve komplikasyonlarından korur ve erozif özofajit genellikle H. pylori enfeksiyonu yokluğunda ortaya çıkar. Bu enfeksiyonun varlığında ise reflü özofajiti daha sıklıkla gastrik hiposekresyonu olmayan hastalarda görülür (23).

Normalde özofagusa kaçan asit kısa sürede peristaltik hareketlerle temizlenir. Bu klerenste yavaşlama özofagusu asitin zararlı etkilerine daha uzun süre maruz bırakır. Özellikle geceleri hem yatma pozisyonuna, hem azalmış tükürük salınımına, hem de yutkunmaya bağlı peristaltizmde azalma olması nedeni ile klerens gecikir (21).

Üst özofageal sfinkter basıncı ise krikofaringeus kasının tonik kasılması ile oluşturulur ve yutkunma ile inhibe olarak gevşer (2). Özofagusun distansiyonuna

bağlı olarak üst özofageal sfinkterin geçici gevşemelerinin özofagofaringeal reflüye katkısı olabileceği düşünülmektedir (2).

2.5.1. Üst Gastrointestinal Sistem Anatomisi

Özofagogastrik bileşke, özofagus ile mide arasındaki statik, mural müsküler birleşim yeridir. Skuamokolumnar bileşke ise özofagusun skuamöz mukozası ile midenin kolumnar mukozasının yanyana geldiği çevresel sınırdır (26). Normal skuamokolumnar bileşke alt özofageal sfinkterin kaudal sınırında yerleşmiştir. Skuamokolumnar bileşkenin normal yeri yaklaşık olarak özofagogastrik mukoza düzeyine denk gelir. Özofagogastrik bileşke ise manometrik olarak belirlenmiş alt özofageal sfinkterin dış krural segmenti ile aynı düzeye denk gelir. Yutkunma ile gastrik kardiya hiatus seviyesine hareket ederken skuamokolumnar bileşke ve özofagogastrik bileşke yukarı kayar (26).

Alt özofageal sfinkter, özofagusun distal ucunda yerleşmiş olan müsküler bölgedir. Bu bölgedeki basınç mide doldukça ve karın içi basınç yükseldikçe artar. Bu basınç alt özofageal sfinkterin kasılmasını tetikleyerek asit gastrik mide içeriği ve özofagus arasında anatomik bariyer rolü oynar. Sfinkter arada gevşeyerek yutulan gıdaların mideye geçişine izin verir (3).

2.5.2. Gastroözofageal Reflü Hastalığının Embriyolojik Kökenleri

Aynı embriyolojik kökeni (ön bağırsak) paylaşımları, özofagus ve trakeobronşial ağaç arasında oldukça karışık bir ilişki olmasına neden olur (27). Özofagus, mide ve hava yolu, ön bağırsağın birbirine komşu bölgelerinden köken alır ve vagus siniri aracılığı ile benzer nöral regülasyona sahiptirler (18,27,28). Ön bağırsaktan köken alan tüm organlar vagus siniri tarafından inerve edilir. Bu organlarda parasempatik ve sempatik fiberler yanında, nitrik oksitin mediatör olabileceği nonadrenerjik-nonkolinerjik sistemin de var olduğu düşünülmektedir (28).

İnsanlarda GÖR ve bununla ilişkili solunum bulgularının sıklığının yüksek oluşunda iki ayak üzerinde durmanın gerektirdiği ekstrauterin değişikliklerin etkili olabileceği düşünülmüştür. Midenin dönüşü ile antrumun fundusa göre aşağıda olan pozisyonu değişir, dorsal mide sola, ventral mide sağa kayar. Bu valf mekanizmasını ve mide içeriğinin yerçekimine göre hareketini etkiler (28).

Diyafragmanın varlığı ile solunum işlevleri toraksa sınırlanır ve solunum sistemi sindirim sisteminden ayrılır (28). Memeli hayvanlar solunum fonksiyonlarının toraks boşluğuna sınırlandığı ve gastroözofageal sistemden diyafragma aracılığı ile ayrıldığı tek hayvan grubudur. Dört ayaklı hayvanlarda akciğer 8 lobdan oluşur. Ancak insanlarda önce 6 lob vardır. Kalbin basısına bağlı olarak sol orta lobun küçülerek sol üst lobla birleşmesi sonucunda bu 5 loba düşer (28).

Epiglottis hipobrankial çıkıntudan gelişir ve 7. hafta civarında dilden ayrılır. Epiglottun kökü iki lateral katlantı ile bağlanır ve distal uçta aritenoid kıkırdaklar gelişir. Bu lateral katlantıların pozisyonu nedeni ile larinksin T şeklinde bir kapanışı vardır. Aritenoidin çekilmesi ile vokal kordlar ve larinks açılır (28).

Ön bağırsaktan gelişen laringotrakeal tomurcuk önce larinks ve trakeayı oluşturur. Endodermin tomurcuklanma yolu ile daha da bölünmesi sonucu bronşlar oluşur ve çevredeki mezenşimal doku ile birleşerek akciğer parenkimini oluşturur (28).

Akciğerin embriyonik gelişimi dört basamaktan oluşur (28):

1- Psödoglandüler evre (5-17 hafta): Gaz değişimi için gereken elemanlar dışında akciğerin tüm ana parçaları oluşur.

2- Akciğerlerin olgunlaştığı koniküler evre (8 hafta sürer): Akciğere vasküler yapılar gelir ve terminal bronşiolardan respiratuar bronşioler oluşur.

3- Terminal kese dönemi (24. haftadan doğuma kadar): Terminal kese sayısı artar ve tek sıralı epitel ile örtülür. Sürfaktan sentezi artar ve akciğerler ekstrauterin hayata hazır hale gelir.

4- Alveoler dönem (doğumdan sonra 7-8 yaşa kadar): Alveol sayısı artar.

Diyafragma farklı yerlerden köken alır. En önemli kısmını 4. ve 5. servikal segmentlerin kas tabakası oluşturur. Bunlar frenik sinir tarafından inerve edilir. Lateral kısımlar intrakondriyal kaslardan, ön kısım ise sternum mezenşiminden köken alır (28). Özofagus mezenteri lateral diyafragma kruzlarını oluşturur ve alt özofageal sfinktere katkıda bulunur (28).

Özofagus, farinksin hemen arkasında gelişir. Çizgili kasları kaudal faringeal mezenşimden, düz kasları splanknik mezenşimden, glandüler doku ise primitif endodermden köken alır. Kaudal brankiofaringeal arkların vagal dalları ile inerve olur (28).

Mide ön bağırsağın en distal ucunun genişlemesi ile oluşur. Önce sagittal sonra ventrodorsal pozisyon alır, dorsal kenar ventralden daha hızlı gelişerek major ve minor kurvaturaları oluşturur ve son olarak 90 derece dönüşünü yaparak soldan (dorsal major kurvatur) sağa (ventral minor kurvatur) yerleşir. Bu dönüş mideye giriş ve çıkışın aynı düzlemde olmamasına neden olur, diğer bir deyişle fundus solda ve aşağıda yerleşirken, pilor sağda ve yukarıdadır. Fundusun bu değişmiş pozisyonu da gastroözofageal sfinkterin valv işlevini azaltabilir ve reflü riskini arttırabilir (28).

2.5.3. Gastroözofageal Reflü Hastalığında Üst Solunum Yolu Bulgularına Neden Olan Mekanizmalar

Farinks ve larinkste epitel ve çevre dokuların fonksiyonunda bir bozulma sonucunda kronik irritatif larenjit ortaya çıkar (29). Laringofaringeal reflü alt ve üst özofageal sfinkterden geçerek üst solunum yollarına ulaşan gastrik içeriği tanımlamak için kullanılmaktadır ve subglottik stenoz, yineleyici krup, laringomalazi, refleks apne ve alt solunum yolu bulgularının gelişimine neden olmaktadır. Reflü materyali az miktarlarda bile larinkste direkt asit-peptik hasar oluşturur ve larinks tükrük ile kaplı olmadığından asit kolay temizlenemez ve hasar artar (11). Hafif hasarda ilk olarak siliyalı epitelin siliyer klerens fonksiyonu bozulur ve bu, hastalar tarafından geniz akıntısı olarak hissedilir. Normal larinkste tüm trakeobronşial sekresyonlar siliyaların hareketi ile yukarı doğru itilir, bu fonksiyon

bozulduğunda trakeanın çıkışında sekresyonlar birikir. Laringeal sensoriyel ve motor nöral sistem hava yolunu aspirasyondan korumak için çalışır (29). Bu nedenle de distal özofagustaki asit içerik vagal refleksleri uyarak kronik geniz temizleme ve öksürük ortaya çıkarır. Bu da zamanla larinkse zarar verir (11). Anatomik olarak larinks özofagusun farinkse açıldığı noktanın hemen önündedir, bu nedenle de az miktarlardaki reflü bile bu içeriğin posterior farinkse ulaşmasına neden olabilir (29).

2.5.4. Gastroözofageal Reflü Hastalığında Alt Solunum Yolu Bulgularına Neden Olan Mekanizmalar

Gastroözofageal reflü hastalığının alt solunum yolu bulguları ile ilişkisinde olası patogenetik mekanizmalar birden fazladır. Öncelikle GÖR sonucunda özofagustan yukarı çıkan mide içeriğinin mikroaspirasyonları sonucunda akciğer bulguları ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, özofagus ve trakeobronşial ağacın aynı embriyonik köken ve vagal inervasyonu paylaşmasının GÖR nedeni ile refleks bronkospazm ortaya çıkarabileceği de öne sürülmektedir (13,17,18,19). Ayrıca özofagus mukozasında reflünün ortaya çıkaracağı kronik yangının, substans P aracılığı ile hava yollarında refleks bir yangı ortaya çıkmasına neden olabileceği öne sürülmektedir.

2.5.4.1. Alt Solunum Yolu Hastalıkları ve GÖRH

Astım büyük ve küçük hava yollarının spontan olarak ya da tedavi ile derecesi değişen obstrüktif hastalıdır. Alerji, çocukların %60-90'ında, erişkinlerin ise %50'sinde astımı tetikler. Semptomlar epizodik olmasına karşın, patogenezi kroniktir ve kalıcı yangı akciğer fonksiyonlarında ilerleyici bozukluk yaratır (30). Bu nedenle prognozun iyileştirilmesi açısından erken tanı ve tedavi önem taşır (30). Astım ve GÖRH ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Ancak astım ve GÖRH birlikteliği bu kadar sık çalışılmasına karşın neden-sonuç ilişkisinin hangi yönde olduğu net değildir. GÖR'ün astım bulgularını arttırabileceği gibi tetikleyici rol oynayabileceği de bilinmektedir (7,19). Bronkospazm sonucunda ortaya çıkan hava hapsinin diyafragmayı aşağı itmesine bağlı olarak alt özofagus sfinkterinin tonusu

azalır (19). Astımda ortaya çıkan kronik hiperinflasyon ve hava hapsi diyafragmanın düzleşmesi ve gerilmesine neden olur, bu da diyafragma kruzlarının fonksiyonlarında değişiklikler ortaya çıkarır (27). Ayrıca, intratorasik basınç daha negatif, intraabdominal basınç ise daha pozitif hale gelerek gradienti artırır. Ayrıca, astımlı hastalarda üst özofageal sfinkterin de basıncı düşüktür (19). Astım tedavisi de GÖR'ü tetikleyebilir ya da bulgularını artırabilir. Örneğin teofilinin alt özofagus sfinkter tonusunu azaltarak, gastrik asit salgısını ise artırarak GÖR'ü tetiklediği bilinmektedir (7). Benzer şekilde oral prednizolon tedavisinin de hem alt hem de üst özofagusun asite maruziyetini arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (7). Bronkodilatörler, horizontal pozisyon, yağ ve proteinden zengin diyet ve hiatus hernisinin varlığı astımlı hastalarda GÖR sıklığını artırır (19).

Astımlı hastada GÖRH gelişiminde rol oynayabilecek birçok olası faktör vardır (47):

- Özofagus ve trakeobronşial ağacın aynı embriyonik köken ve vagal inervasyonu paylaşması
- Otonomik disfonksiyon
- Astım ataklarında artmış torakoabdominal basınç
- Hiatal herni sıklığında artış
- Diafragmanın krura fonksiyonlarında değişiklikler
- Bronkodilatör ilaçlar

Özofageal asit bronkokonstriksiyon ile olduğu kadar ventilasyon ve solunum sayısının artırılması yolu ile de solunum bulgularına neden olur (18). Özellikle üst özofagusu ulaşan GÖR'ün astım ile belirgin ilişkisi olduğu rapor edilmektedir. Bunun birkaç nedeni vardır; ilki bu materyalin özofagusun daha büyük bir kısmına ulaşip daha uzun süre kalarak hasar vermesi, diğeri ise farinks ve larinkste yangıya yol açarak refleks bronkospazma neden olmasıdır. Yine astımlı hastalarda özofagusun aside maruz kalması sonrası ortaya çıkan bronkospazmın astımı olmayan bireylere göre daha uzun sürdüğü saptanmıştır. Bununla birlikte direkt bronkospazm

yapmasa da GÖRH'nin bronşial hiperreaktiviteyi arttırıcı olduğu yönünde raporlar vardır (31). GÖR ve astım ilişkisinde üç temel mekanizmadan söz edilmektedir:

1- *Direkt yol:* Asidik gastrik içeriğin hava yollarına aspire edilmesi sonucunda ortaya çıkan ağır yangı ve bronkospazm (reflü teorisi) (13,19,31). Ayrıca aspire edilen gastrik içerikteki besin alerjenlerinin peribronşial lenfoid dokudaki T lenfositleri duyarlılaştırması sonucunda, aynı besinle karşılaştığında mast hücrelerin IgE aracılı degranülasyonu, T lenfosit ve eozinofillerin aktivasyonu ile yangı oluşabileceği öne sürülmektedir (19).

2- *İndirekt yol:* GÖR'e bağlı olarak özofagusta ortaya çıkan iritasyonun vagal yollar aracılığı ile refleks bronkospazma yol açması (refleks teorisi) (13,19,31). Özofageal asitin FEV1 ve oksijen saturasyonunda azalma yaptığı ve bunun asit öncesinde atropin verilmiş hastalarda gözlenmemiş olmaması vagal refleksi desteklemektedir (18). Benzer şekilde mikroaspirasyon bulgusu olmaksızın GÖR saptanan hastalarda pik ekspiratuar akımın (PEF) azalması ve bu azalmanın özofageal asit klerensinden sonra da sürmesi vagal refleks aracılığı ile ortaya çıkan bronkokonstriksiyon yönündedir (18). GÖR'ü olan astımlı hastalarda otonomik disfonksiyon olduğu ve bunun daha düşük alt özofageal sfinkter basıncı ve daha sık sfinkter gevşemelerine yol açtığı da öne sürülmektedir (13,18,27). Astım ve GÖR birlikteliği olan hastalarda artmış vagal yanıt özofagustaki asite karşı respiratuar yanıtı arttırmaktadır (27). Ayrıca, özofageal reflü bronşial reaktivitenin nöral artışına neden olarak diğer uyaranlara bronkomotor yanıtı da arttırmaktadır (18,27). Atropinin bu yanıtı azalttığı saptandığından bu etkinin de vagus yolu ile ortaya çıktığı düşünülmektedir ancak kesin veriler henüz yoktur (18). Trakeal asit, akciğer resistansında artış ve pik ekspiratuar akımda azalma yaratmaktadır. Bu etki bilateral servikal vagotomi sonrasında kaybolmaktadır. Bu nedenle, mikroaspirasyonların da vagus aracılığı ile GÖR ve astım ilişkisinde rol oynadığı öne sürülmektedir. Larinks ve farinksin sürekli olarak aside maruz kalması sonucunda hava yolunu koruyan mekanizmalar bozulmakta ve mikroaspirasyon riski artmaktadır (18).

3- *Nöropeptidlerin etkisi:* Özofagus mukozasına zarar veren durumlar SSS'ne giden sensoriyel lifleri ve antidromik eferent ileti yolunu da uyarmaktadır (19). Hayvan deneylerinde özofageal asitin substans P aracılı bir aksonal refleksi aktive ederek hava yollarında ödeme yol açtığı görülmüştür; bu da özofageal asitin yol açtığı taşikinin salınımının total akciğer rezistansını arttırmaya katkıda bulunuyor olabileceğini göstermektedir (18). Substans P, kan damarlarının tonusunu azaltır ve geçirgenliğini artırır, immunokompetan hücrelerin aktivitesini değiştirir, bronş düz kaslarının tonusunu artırır, mast hücrelerden histamin, lökotrien ve kemotaktik faktörler gibi mediyatörlerin salınımını uyarır, T lenfosit proliferasyonu ve sitokin reseptör ekspresyonunu (IL1, IL2, IL6) artırır (19).

Bronkokonstriksiyon olmaksızın, minute ventilasyon ve solunum sayısında artış olması da GÖR ile ilişkili solunum semptomlarını ortaya çıkarabilmektedir (18). Yukarıda anlatılan üç temel mekanizma, GÖRH ile sadece astım değil hışıltılı çocuk, yineleyen alt solunum yolu enfeksiyonları ve konstriktif bronşiolitis obliterans (KBO) ilişkisini de açıklamaktadır. Hışıltılı çocuklarda GÖRH direkt mikroaspirasyonlar, substans P ile ilişkili kronik yangı ya da refleks bronkokonstriksiyon yolu ile yineleyen bronşiolitlere ve hışıltı ataklarına neden olabilir. Bununla birlikte, sürekli yangı ve mukozal hasar, alt solunum yolu enfeksiyonlarını kolaylaştırabileceği gibi tüm bunlar uzun dönemde peribronşial fibrozis ve KBO gelişimine neden olabilir. Bununla birlikte neden sonuç ilişkisinde akılda tutulması gereken diğer nokta astımlı hastalarda olduğu gibi tüm diğer yineleyen alt solunum yolu hastalıkları olan çocuklarda intraabdominal basınç artışı, kullanılan tedaviler gibi nedenlerle GÖRH'nın sekonder olarak artabileceğidir (18,19).

2.5.4.2. Üst Solunum Yolu Hastalıkları ve GÖRH:

Laringeal (ya da faringeal ve hatta özofageal) reflüye karşı korunma mekanizmalarından biri laringospazmdır. Laringospazm bazen mikroaspirasyonlara sekonder olarak bazense refleks mekanizma şeklinde ortaya çıkar. Bu kendini genellikle obstrüktif apne olarak gösterir. Ancak bazen spazmodik krup olarak da

ortaya çıkabilir. Reflüye karşı olan mekanizmaların aşırı olması uzamış glottik kapanma ve laringospazm olarak kendini gösterirken, yetersiz yanıtta mikroaspirasyonlara neden olur (17). Bunların sonucunda yineleyen krup, rinosinüzit gibi üst solunum yolu bulguları ortaya çıkar.

2.6. Gastroözofageal Reflü Hastalığının Kliniği

GÖR çocuklarda daha çok yatar pozisyonda ortaya çıkar. Bu yaş gurubunda beslenme güçlükleri, büyüme geriliği, kusma ve disfaji sık görülen GÖRH semptomlarıdır (21). İnfantlarda huzursuzluk da bir GÖRH bulgusu olabilir ancak bu öznel bulgunun değerlendirilmesi güçtür (32). Yenidoğanlarda GÖRH'nın tek bulgusu huzursuzluk bile olabilir. 1-6 aylık huzursuzluğu olan bebeklerde yapılan bir çalışmada, bunların %66'sında pH monitorizasyonu ile GÖR saptanmış, %43'ünde ise histolojik olarak özofajit bulunmuştur (33).

GÖRH olan hastaların %50'sinde atipik (ekstraözofageal) bulgular ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (12). Tipik GÖR semptomları mide yanması, bulantı, kusma, disfaji ve farinkste asit tadıdır. (19).

Ekstraözofageal GÖR komplikasyonları asit reflünün nazal kavite, farinks, larinks ve akciğerlere ulaşması sonucunda ortaya çıkabilir (21). Bunlar arasında ise akut yaşamı tehdit eden olay, boğulma, yineleyen öksürük, hışıltı, bronkopulmoner displazi ekzesarbazasyonu, astım bulgularında kötüleşme, yineleyen aspirasyon pnömonileri yer almaktadır (21). GÖRH, tedaviye yanıtız astım, kronik bronşit, yineleyen alt solunum yolu enfeksiyonları gibi birçok farklı solunum yolu hastalıkları ile birlikte olabilir. Bu hastalar regürjitasyon ya da kusma gibi tipik şikayetlerle değil kronik aspirasyona bağlı gece artan solunum sistemi bulguları ile başvurabilir (34).

Kronik GÖR'ü olan adölesanlarda özellikle *H. pylori* enfeksiyonu varsa alt özofagusta Barret'in kolumnar mukozal değişiklikleri ortaya çıkabilir (21).

2.6.1. Üst Solunum Yollarını İlgilendiren Bulgular

GÖR ile ilişkili tipik otolaringolojik bulgular larinks ve farinkste yangıya bağlı interaritenoid eritem, ödem; kronik laringeal iritasyona bağlı granülom, nodülerite ve ülserasyonlardır (12,21,29,32). Yukarıda belirtildiği gibi buna laringofaringeal reflü (LFR) denir. Klasik semptomlar arasında geniz temizleme, öksürük ve globus faringeus sayılabilir (12,32). Çocukluk çağında GÖRH, sinüzit ve larenjit için anlamlı bir risk faktörüdür (4).

Farinkste sekresyon birikimi ve vokal kordlar etrafında mukus olması, bilinci kapalı hastada öksürük ve laringospazm, bilinçli hastada boğaz temizleme hareketi ortaya çıkarır. Kronik farenjitin en sık diğer bulguları ise kronik boğaz ağrısı ve ses kalitesinde bozulmadır (29).

Otolaringolojik semptomlarla başvuran çocuklarda GÖRH sıklığı %73 olarak rapor edilmektedir. Bu oran iki yaşın altındakilerde %87'e yükselmektedir (35).

Ayrıca, GÖR kronik sinüzit ile de ilişkili olabilir ve sinüs cerrahisinin başarısızlığına neden olan faktörler arasında önemli yer tutmaktadır (12).

Reflü ile ilişkili apnenin infantların %1'inde görüldüğü ve infantlarda akut yaşamı tehdit eden olayların %20'sinden reflünün sorumlu olduğu rapor edilmektedir (17). Bunun nedeni laringeal reflünün koruyucu mekanizma olarak laringospazma neden olması ve solunum çabası sürerken apne ortaya çıkmasıdır (17). Yineleyen makroaspirasyonlar nörolojik olarak normal çocuklarda nadir olmasına karşın mikroaspirasyonlar siktir ve apne ya da stridor ile gelen infantlarda etiolojinin mikroaspirasyon mu yoksa özofageal reflüye karşı oluşturulan koruma mekanizması mı olduğunun belirlenmesi güçtür (17). Apne ve GÖR ilişkisinin belirlenmesinde kardiyovasküler monitorizasyon ile birlikte pH monitorizasyonu kullanılmıştır ancak hem bu olayların 24 saatte yakalanamaması hem de GÖR'nün genellikle nötral beslenme sonrasında ortaya çıkması nedeni ile bu teknikler yeterli değildir (17).

2.6.2. Alt solunum yollarını ilgilendiren bulgular

GÖR ile ilişkili olabilecek pulmoner semptomlar arasında öksürük, wheezing (hışıltı) ve astım sayılabilir (32). Öksürük, hışıltı ve dispne GÖR ile ilişkili olabilen respiratuar bulgulardır ve RARS (reflex associated respiratory syndrome) olarak adlandırılır (19). Çocukluk çağında GÖRH, astım, pnömoni ve bronşiektazi için anlamlı bir risk faktörüdür (4). Yineleyen alt solunum yolu enfeksiyonları da GÖRH'nin bulgusu olabilir. Bu özellikle nörolojik hastalığı ya da anatomik anomalileri olup hava yolu koruma mekanizmaları yetersiz çocuklarda sorun oluşturmaktadır (32). Hatta bazı çalışmalarda hastaların %75'inin GÖR semptomu olarak yalnızca öksürük ile başvurduğu rapor edilmektedir (12). Yineleyen ya da persistan solunum yolu hastalıkları da çocuklarda GÖRH'nin bulguları olarak ortaya çıkabilmektedir (6). Yineleyen bronkopnömoni, reaktif hava yolu hastalığı ya da kronik öksürüğü olan çocuklarda yapılan bir çalışmada GÖRH sıklığı %35 bulunmuş ve bunlarda anti-GÖR tedavisi ile anlamlı klinik yanıt olduğu ve bulguların azaldığı ya da kaybolduğu görülmüştür (6).

Astımlı erişkinlerin %60-70'inde GÖRH ile ilişkili semptomlar olduğunu bildiren çalışmalar vardır (18). Tedaviye dirençli astımlı çocuk ve adölesanlarda yapılan bir çalışmada, pH monitorizasyonu ile distal özofagusa ulaşan anormal GÖR sıklığı %73, proksimal özofagusa ulaşan anormal GÖR sıklığı %64 olarak belirlenmiştir. Bu nedenle de tedaviye dirençli astımı olan çocuklarda proksimal GÖR'ün bronkospazmı artırıcı etkisi olduğu düşünülmüş. Bu hastalarda 11'inde H2 reseptör blokerleri ile tedavi yanıtı pH monitorizasyonu ile değerlendirildiğinde birinde tamamen gerilediği, dördünde azaldığı ancak altısında değişmediği saptanmış ve asit supresör tedaviyi de içeren daha yoğun tedavi gerekebileceği düşünülmüş (31). Erişkin astımlı hastalarda yapılan bir çalışmada, 24 saatlik pH monitorizasyon sırasında ortaya çıkan solunum bulgularının %78'inin GÖR epizodları ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu da GÖRH'nin astımı tetikleyebileceğini düşündürmektedir. Aynı çalışmada pirozis ve mide bulantısı gibi özofageal semptomların da %84.6'sının asit reflü ile ilişkili olduğu bulunmuştur. GÖR semptomları tarif eden astımlı erişkinlerin %72'sinde, semptomu olmayanların ise %29'unda 24 saatlik pH

monitorizasyonu ile GÖR saptanmıştır (36). Yine farklı çalışmalara bakıldığında pH monitorizasyonu ile astımlı hastaların %70'ine yakınında GÖRH olduğu, bu rakamın klinik olarak GÖRH bulguları olmayanlarda bile %25'e yakın olduğu bildirilmektedir (18). Özellikle artan astım süreci ya da tedavi direnci olanlarda; tipik ya da atipik GÖR semptomları rapor eden; uyku, bronkodilatör tedavi ve yemek sonraları yatar pozisyonda semptomlarında artış tarif eden astımlı hastalarda, erişkin dönemde başlayan intrinsik astımda GÖRH'den şüphelenilmelidir (19).

Bunun yanında infantlarda reflü ile ilişkili olarak ortaya çıkabilen bronkospazm bronkopulmoner displaziye arttırıcı rol oynayabilir (17).

2.7. Tanı

GÖR tanısına ulaşmada kullanılan 24 saatlik pH monitorizasyonu, endoskopik değerlendirme, baryumlu grafileri de içeren birçok teknik vardır (21). Yutkunmanın endoskopik olarak değerlendirilmesinin alternatif bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür. Bu yöntem ile ekstraözofageal reflü dışında laringeal mukozadaki değişiklikler ve aritenoidler üzerindeki ödem de gözlenebilir (37).

2.7.1. Endoskopi ve Özofagus Biyopsisi

Tipik bulguları olan hastaların %25-50'sinde endoskopi negatif sonuç vermektedir, bu nedenle sadece endoskopi sonucuna göre karar verilmemelidir (10). Özofagoskopinin duyarlılığının %30-68, özgüllüğünün %100 olduğu bildirilmektedir (35,38). Klinik bulgular endoskopik ya da histolojik özofajit varlığının zayıf bir göstergesidir. Özofagusun makroskopik görüntüsü de histolojik inceleme bulguları ile korele olmamaktadır. Bu nedenle özofajit açısından incelenen çocuklara biyopsi yapılması önemlidir. Özofajitin histolojik değişiklikleri arasında eozinofillerin varlığı oldukça özgül bir bulgu olmasına karşın yeterince duyarlı değildir (2).

Hava yolu endoskopisi GÖRH'ye bağlı bulguların gösterilmesinde kullanılabilir (39). Pediatrik yaş grubunda GÖRH olanların neredeyse

tümünde posterior laringeal patolojik bulgular saptanmıştır. Bu bulgular arasında büyük lingual tonsil, postglottik ödem, aritenoid ödem, ventrikül obliterasyonu, gerçek vokal fold ödemi vardır. Bu yöntem tanının belirlenmesinde yararlı olmasına karşın ekarte edilmesinde bu kadar yararlı değildir çünkü GÖRH'ye bağlı solunum bulguları olan hastalarda reflü materyali larinkse kadar ulaşmıyor da olabilir (39). Benzer şekilde bronkoskopide de difüz trakeal ödem ve küntleşmiş karina GÖRH ile ilişkili bulunmuştur ancak bu yöntem laringoskopi kadar karlı değildir (39).

2.7.2. Özofagusun Kontrastlı Radyolojik Tetkiki

Bu tetkikin duyarlılığı özellikle hafif özofajit olgularında düşüktür ancak anatomik bozuklukların tanısında yararlı olabilmektedir (10). Özellikle hiatal herni varlığını da belirlemede kullanılabilir olan baryumlu grafinin sensitivitesini %46-86, spesifitesini ise %69-82 arasında bildiren çalışmalar vardır (19,31,35)

2.7.3. Sintigrafik Çalışmalar

Pulmoner aspirasyondan şüphelenilen ve pH monitorizasyonunu tolere edemeyen hastalarda ve gecikmiş mide boşalma zamanını belirlemek için endikedir (10). Otolaringolojik semptomlarla başvuran çocuklarda yapılan bir çalışmada gastrik sintigrafinin sensitivitesi %79, spesifitesi %93 olarak bildirilmektedir (35).

Teknesyum 99m izotop-sülfür kolloid sintigrafik monitorizasyon gastrik içeriğin akciğerlere aspirasyonunu göstermede kullanılabilen diğer bir yöntemdir. Ancak bulguların ortaya çıkmasına neden olacak aspirasyon miktarı güncel sintigrafi yöntemleri ile yakalanamayacak kadar az ve sporadik olabileceği, mukosilyer aparat tarafından hızlı temizlenebileceği ve aspirasyon dışındaki nedenler bronkospazm yapabileceği için bu yöntem de çok kullanışlı değildir (18,19). 24 saatlik pH monitorizasyonu altın standart kabul edilerek yapılan bir çalışmada sintigrafinin sensitivitesi %15, spesifitesi %72 olarak rapor edilmektedir (31).

2.7.4. Özofageal Manometri

Manometrinin GÖRH'de kullanımı sınırlıdır. Özellikle cerrahi öncesi özofagus motilitesinin belirlenmesinde ve pH monitorizasyonu çalışmalarında alt özofageal sfinkterin tam yerinin belirlenmesinde kullanılabilir (10). Ancak özellikle alkali GÖR'de pH monitorizasyonunun tanısal yararı olamadığından manometrinin önemi vardır. Bununla birlikte, manometri, GÖR patogenezinde önemli yeri olan geçici alt özofageal sfinkter gevşemelerinin belirlenmesinde de yararlı olabilir.

2.7.5. pH Monitorizasyonu

İlk olarak 1896'da Kaufner ve Wiener farinkse pH sensörü yerleştirerek reflünün saptanabileceğini öne sürmüştür (21). 24 saatlik pH monitorizasyonu ilk kez 30 yıl önce Spencer tarafından kullanılmıştır (21).

Amerikan Gastroenteroloji Derneğinin belirlediği endikasyonlar arasında cerrahi olarak reflü onarımı düşünülen endoskopi negatif hastalarda asit maruziyetinin saptanması, cerrahi sonrası anormal reflünün devam ettiği düşünülen hastaların değerlendirilmesi, endoskopisi normal ya da arada sonuç vermiş olan ancak reflü semptomları devamlı antireflü tedavi gerektiren hastaların değerlendirilmesi, dört haftalık proton pompa inhibitör tedavisine karşın süren ve GÖR ile ilişkili olduğu düşünülen otolaringolojik semptomları olan hastaların değerlendirilmesi ve erişkin dönemde başlayan alerjik olmayan astımda GÖRH birlikteliğinin belirlenmesi yer almaktadır (9). Diğer endikasyonlar, ses kısıklığı, öksürük gibi atipik semptomların varlığı, asit süpresyona yanıtız tipik semptomlar, özofajit olmadan tipik semptomlar, GÖRH tarafından oluşturulabilecek olan disfaji ya da motilite bozuklukları, semptomlarını tam anlatamayan hastalar (çocuklar gibi) yer almaktadır (38). Astım ile ilişkili GÖR tanısında da 24 saatlik pH monitorizasyonu kullanılabilir (18).

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Derneği (EPSGAN) tarafından önerilen standart bir protokol vardır. Bu yöntemde mobilizasyonu

engellemeyecek küçük bir cihaz kayıt için kullanılır ve hastaların aktivite ve diyetlerinde kısıtlama yapılmaz (21). 24 saat boyunca kayıt yapılır ve sonunda bu kayıtlar analiz yapılabilmesi için bir bilgisayara aktarılır. Kayıt süresince hastalara yemek yeme ve vücut pozisyonunun değişimini kayıt cihazı üzerinde düğmelere basarak belirlemeleri söylenir (21). Cam ya da monokristalin antimon pH kateterleri kullanılabilir (21). Elektrodlar da pH monitorizasyon sonuçlarını etkileyebilmektedir (21). Kateterin sonuçlarında stabil ve gerçeğe en yakın olması, kısa yanıt vermesi, sensitif, küçük ve dispozabl olması aranan özelliklerdir (9). Uzun ömürlü olan (iyi bakımla 40-50 ölçüm) cam elektrodların sonuçlarında gerçekten sapma oldukça düşüktür ve hızlı yanıt verirler ancak büyük olmaları sert kateterlere bağlı olmaları ve pahalı olmaları dezavantajdır (9). Antimon elektrodlar ise küçük olduklarından birkaç tanesi tek katetere boyut ve sertliğini değiştirmeden yerleştirilebilir (9). Cam elektrodların sonuçlarının gerçek değerden farkı antimon kateterlere göre daha düşüktür (linear drift). Elektrodlar H⁺ duyarlı olmayabilir ve pH değerini 1 yüksek okuyabilirler. Antimon kateterin doğruluğu kalibrasyonda kullanılan sıvı vücut sıcaklığına getirilerek artırılabilir ancak yine de 0.5 gibi bir yanılma payı vardır. Antimon kateterler kullanıldığında sıcak içecekler kateterin duyarlılığını artırarak, soğuk içecekler ise azaltarak sonucu etkileyebilir (21). Son dönemde iyon duyarlı alan etkili transistör elektrodlar (ion sensitive field effect transistor electrodes) üzerinde çalışılmaktadır (9). Standardizasyon için işlem öncesinde kateterlerin kalibrasyonu yapılır (21).

Standart kayıt için pH elektrodu burundan girilerek erişkinlerde alt özofageal sfinkterin üst sınırının 5 cm üzerine koyulur (9,21). Beş cm'nin nedeni elektrodun mide içine kaymasını engellemektir (9). Çocuklarda alt özofageal sfinkterin yaklaşık yerini belirlemede Strobel formülü kullanılmaktadır. Elektrod yerleştirilirken alt özofageal sfinkterin yerinin manometrik olarak belirlenmesi en güvenilir yöntemdir ancak bu pH monitorizasyon işlemi öncesinde manometrik çalışma gerektireceğinden zordur (9). Bu nedenle probun yerini kontrol etmede en yararlı yöntem floroskopidir ve kateterin alt ucunun diyafragma üzerindeki 3. vertebrada olmasına dikkat edilir (21).

İşlem öncesinde prokinetik ajanlar (en az 48 saat önce), H₂ antagonistler (3-4 gün önce), antiasitler (en az 1 gün önce) kesilmelidir (21). Ayrıca, kayda kateter takıldıktan en az 30 dakika sonra başlanmalıdır çünkü farinkste yabancı cisim olması tükürük salgısını arttırarak pH'ın nötralize olmasına neden olur (21).

Dual problu sistemlerin kullanılması proksimalde kaydedilen olayların distal asidifikasyonla ilişkili olup olmadığını belirler. Bu özellikle distal özofagusta pH monitorizasyonu normal olan ekstraözofageal bulgularla başvuran atipik olguların tanısında yararlıdır (21). Ancak proksimal prob için çocuklarda hala normal değerler yoktur. Semptomatik GÖRH olup, pH monitorizasyonları normal olan hastaların %53'ünde özofageal biyopside belirgin patolojiler saptandığını bildiren çalışmalar vardır (35). En az 18 saat süreli pH monitorizasyonunun anormal GÖR'ü saptamada en kesin yöntem olduğu düşünülmektedir. Daha kısa süreli pH monitorizasyonları üzerine çalışılmaktadır ancak konsensus yoktur (21).

Anormal GÖR'ün belirlenmesinde sınır pH değeri olarak 4 kullanılmaktadır. Hesaplanan standart değişkenler pH'ın 4'ün altında olduğu epizodların sayısı, pH'ın 4'ün altına 5 dakikadan uzun süreli düştüğü epizodların sayısı, pH'ın 4'ün altına düştüğü sürenin total kayıt süresine oranıdır (reflü indeksi). Reflü indeksi GÖR belirlenmesinde en önemli kriterdir (9,21).

GÖR fizyolojik bir olay olduğundan normal ve anormal değerler çakışmaktadır. Bunun değerlendirilmesinde Vandenas tarafından önerilmiş olan persentil eğrileri kullanılabilir (21). Daha yakın dönemde kullanılmaya başlanan pH 4'ün altındaki alan hesabı özofajitin belirlenmesinde reflü indeksinden daha spesifiktir (%88'e %50) ancak sensitiviteyi yakındır (%96'a %93) (21).

Değerlendirmede sadece bu sonuçların değil tüm kaydın incelenmesi önemlidir. Bunun dışında GÖR oluşumunda sadece asite maruz kalınan süre değil, özofagus mukozasının asit sensitivitesi, yangıya direnci ve reflü materyalinin içeriğinin de önemli olması yorumlamayı daha da güçleştirmektedir (21).

Özellikle otolaringolojik semptomları nedeni ile pH monitorizasyonu yapılan hastaların sonuçlarının değerlendirmesinde klasik gastroenterolojik kriter olan reflü indeksi %4 sınır olarak alındığında duyarlılığın düştüğü saptanmıştır çünkü otolaringolojik semptomların ortaya çıkışında kısa süreli fazla sayıda gündüz reflü epizodlarının önemi vardır (40). Ayrıca sadece distal prob monitorizasyonu otolaringolojik semptomları olan infant ve çocukların önemli bir kısmında yanlış negatif sonuçlar verebileceğinden üst özofageal reflünün belirlenmesi için proksimal monitorizasyon da yapılmalıdır (41).

pH monitorizasyonunun sensitivitesi ve spesifitesinin sırası ile %87-96 ve %93-98 olduğu rapor edilmektedir (33,38). Huzursuz infantlarda endoskopi ile karşılaştırmalı değerlendirmede reflü indeksini %5 ve üzerinde patolojik kabul eden pH monitorizasyonunun duyarlılığı %69.2, özgüllüğü %35.3 olarak saptanmıştır (33). Erişkinlerde sonuçların yinelenebilirliği %77-85 arasında bulunmuştur. Ancak çocuklarda yinelenebilirliği ile ilgili yeterli bilgi yoktur (33). Yinelenebilirlik üzerinde etkisi olan en önemli faktörler asid reflü miktarındaki günlük değişiklikler ve özofageal prob yerleştirildikten sonra bikarbonat içerikli tükürük salgılamasında olan değişikliklerdir (21).

İnfanlarda olan reflü epizodlarının önemli bir kısmı pH monitorizasyonu ile saptanamaz. Bu yöntem özofagustaki tüm reflüleri değil asidite varlığı ve süresini değerlendirebilir. İmpedans ölçümü ile karşılaştırıldığında pH monitorizasyonunun reflü saptamada yetersiz kalması en sık olarak asit reflü epizod süresinin azlığına bağlıdır. Yanlış pozitiflik ise önceki asit reflü epizodunun klerensinin yeni bir epizod olarak değerlendirilmesi sonucunda ortaya çıkar (42). Bu nedenle tanının daha güvenilir konulmasında pH monitorizasyonunun impedans ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir ancak bu da pratikte zordur (42).

2.7.6. Multikanal İmpedans Ölçümleri

İmpedans yan yana elektrodlar arasındaki akıma direnci ölçer. İntraözofageal impedans, özofagus lümeni içinde birbirine yakın yerleştirilmiş elektrodlarla elektrik akımını ölçer. Akımın geçmesi gereken maddenin kesitsel alanı ve iletkenliğine dayanır. Özofagus boyunca iletken halkalar yerleştirilerek içeriden geçen madde ile ortaya çıkan intraluminal impedans değişiklikleri ölçülebilir. Özofagus kas duvarı, hava ve gıda maddeleri impedansta farklı değişiklikler yaratacağından intraluminal olayların ayrıntılı belirlenmesi olasıdır (35). Özofagusta birden fazla segmentin değerlendirilmesi ile bolusun hangi yöne hareket ettiği belirlenebilir (43). Yutkunma ve gıda alımı ile impedansta hızlı bir artış olur ancak özofageal kontraksiyonun özofagus lümenini kapatması ve bolusu temizlemesi ile başlangıç değerine geri dönülür (35). Bu yöntem ile GÖR'ün pH değişikliklerinden bağımsız olarak belirlenmesi olası olduğundan asit olmayan GÖR saptanabilir (35,44). Bu nedenle özellikle postprandiyal dönem ve asit baskılayıcı tedavi sırasında ortaya çıkan gastrik hipoasidite durumlarında GÖR saptanmasında önemlidir (43).

Özellikle persistan solunum bulguları olan hastalarda asit olmayan ya da mikst olan ve tüm özofagusu tutan reflü olması durumunda semptomların daha sık ortaya çıktığı bulunmuştur. Bu hastalarda pH ve impedans ölçümü birlikte yapılarak toplam reflü epizodlarının %45'inin asit olmadığı belirlendiğinden iki yöntemin beraberliğinde daha iyi değerlendirme yapılabileceği düşünülmüştür (45).

2.7.7. Balgam çalışmaları

Çocuk yaş grubunda tipik GÖR semptomları olmayabileceğinden ve bu yaş grubu yakınmalarını yeterince anlatamayabileceğinden dolayı özellikle solunum yolu bulguları ile başvuran ve GÖRH düşünülenlerde önerilen tanısal yöntemlerden biri balgamın lipid yüklü makrofajlar açısından incelenmesidir. Ancak spesifitesi oldukça düşük olan bu yöntemin klinik kullanılabilirliği yoktur (18).

2.7.8. Terapötik Proton Pompa İnhibitörü ile Tedavi

GÖRH tanısında altın standart kabul edilebilecek bir tetkik yoktur. Bu nedenle de bazen tanısal yöntemler GÖRH lehine yorumlanmasa da klinik uyumlu olduğu için tanıya gidilmesi gereken olgular karşımıza çıkmaktadır. Kliniğin güçlü bir şekilde GÖRH düşündürdüğü, özellikle de klasik GÖRH bulgu ve semptomları olan çocuklarda ampirik proton pompa tedavisine yanıtın değerlendirilmesi tanıda kullanılabilir (46).

2.8. Tedavi

GÖRH tedavisinin temel amacı semptomları gidermek ve özofajiti iyileştirmektir (22). İdeal tedavi planının alt özofageal sfinkterin geçici gevşemelerini azaltacak bir ilacı içermesi gerektiği önerilmektedir ancak henüz böyle bir ilaç bulunmamaktadır (2). Bu konservatif önlemler, farmakolojik ajanların kullanımı ve antireflü cerrahi ile başarılıdır (Tablo 2).

Tablo 2. GÖR’de Tedavi Yaklaşımları (2):

Genel önlemler	Pozisyon verme Koyu beslenme
İlaç tedavisi	Antasidler Prokinetik ajanlar H2 reseptör antagonistleri Proton pompa inhibitörleri
Diğer yöntemler	Sürekli nazogastrik beslenme
Endoskopik yöntemler	
Cerrahi yöntemler	Fundoplikasyon

2.8.1. Konservatif önlemler

İnfanlarda supraözofageal GÖR semptomlarının tedavisinde en önemli yöntem konservatif önlemlerin alınmasıdır. Yüz üstü yatar pozisyon verilmesi

infantlarda GÖR sıklığını %80'e varan oranlarda azaltmaktadır ancak ani bebek ölümü ile ilişkili bulunduğundan bu yöntem ancak GÖR'e bağlı apne riski ani bebek ölümü riskini aşıyorsa kontrollü bir şekilde denenebilir (17). Bunun dışında koyulaştırılmış mamalar da GÖR'ün azaltılmasında kullanılabilir ancak bunların da enerji yükü fazla olacağından volümün ayarlanması gereklidir (17).

GÖRH tanısı alan hastalarda tedavinin ilk basamağını konservatif önlemler oluşturmaktadır. Öğün miktarlarının küçük tutulması, ideal vücut ağırlığının korunması, akşam yemeklerinin yatmadan en az 3 saat önce yenmesi, yemeklerden sonra en az 2 saat yatar pozisyon alınmaması, yüksek yastık kullanılması konservatif önlemler arasında yer alır. Bunun dışında sitrik asit içeren gıdalar, domates, gazlı içecekler, kahve, yağlı gıdalar, çikolata tüketimi alt özofageal sfinkter tonusunu azaltır ve kaçınılmalıdır (13).

2.8.2.Prokinetikler

Prokinetik ve asid süpresör tedaviler de GÖR'ün supraözofageal semptomları için kullanılmaktadır. Prokinetik ajanlar içinde betanekol, metoklopromid ve cisaprid yer almaktadır. Tümünün yan etkileri vardır ve kardiyak toksisite riski nedeni ile cisaprid kullanımdan kaldırılmıştır (17). Metoklopramid bir dopamin antagonistidir ve yüzde spazm, trismus, opistotonus ve parkinsonizm benzeri sendrom gibi yan etkiler hastaların %1'inde gözlenir (13). Cisaprid, solunum sistemi bulguları ile ilişkili infantil GÖRH'da başarılı bir şekilde kullanılmış ve bazı hastalarda tek başına iyileştirici olduğu rapor edilmiştir. Ancak özellikle p450 enzimini inhibe eden ketokonazol gibi ilaçlarla birlikte kullanımında QT süresini uzatabildiğinden kullanımdan kaldırılmıştır (13).

Eritromisin motilin analogudur ve mide boşalmasını uyarır. İntestinal dismotilitesi olan infantlarda kullanılmaktadır. Teorik olarak mide boşalmasının gecikmesinin rol oynadığı GÖR epizodlarında kullanılabilir ama kontrollü çalışmalar yoktur (2).

2.8.3. H2 Reseptör Antagonistleri

H2 reseptör antagonistleri arasında simetidin, ranitidin, nizatidin, famotidin yer almaktadır. Bu grup ilaçların mukozayı iyileştirici etkisi olduğunu rapor eden ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda tek başına kullanımla bile erozif özofajitte %50 'ye varan iyileşme oranları rapor edilmektedir. Ancak terapötik dozun tam olarak alınması önerilmekte ve daha düşük dozların kullanılması durumunda tedavinin yetersiz kalacağı belirtilmektedir (13).

2.8.4. Proton Pompa İnhibitörleri

Klasik olarak lansoprozol ve omeprazolü içeren bu grubun antisekretuar etkileri olduğu, özofajiti iyileştirme oranlarının H2 reseptör blokerlerine göre daha yüksek olduğu bilinmektedir (13). Daha yeni proton pompa inhibitörleri rabeprazol ve esomeprazoldür (23). Reflü özofajitinde önemli yeri olan asid süpresör tedavilerin GÖR'e bağlı infantil apnede yeri tartışmalıdır çünkü infantlarda mide pH'ı nötral mama ile beslenme sonrasında 2 saat nötral kalmaktadır ve reflülerin çoğu beslenme sonrasında olmaktadır (17). Bebek yaş grubunda proton pompa inhibitörlerinin H2 reseptör blokerlere üstünlüğü bilinmemektedir (17).

2.8.5. Sürekli Nazogastrik Yolla Besleme

Bu yöntemin sürekli kusması olan nörolojik hastalığı olmayan infantlarda kullanılabileceği düşünülmektedir. Kusma azaldıktan ve kilo alımı başladıktan sonra yavaş yavaş normal beslenmeye geçilebilecektir. Bu yöntemin diğer tedavi yönteminden yarar görmeyen çocuklarda da kullanılabileceği önerilmektedir (8).

2.8.6. Cerrahi Tedavi

Fundoplikasyon, ciddi GÖR ilişkili supraözofageal semptomların tedavisinde kullanılabilir ancak doğal seyirde bu bulguların 1 yıl içinde düzelebileceği akılda

tutularak cerrahi kararı ancak cerrahi dışı tedavi bu sürede ciddi problemleri engelleyemezse verilmelidir (17) (Tablo 3).

Tablo 3. Cerrahi Tedavi endikasyonları (2):

Kesin	Akut hayatı tehdit eden olay / aspirasyona bağlı kronik solunum yolu hastalığı Ağır nörolojik hastalığı olan çocuklar Ağır özofajit ya da özofageal ülser varlığı GÖR'e sekonder özofageal striktür Medikal tedaviye yanıtız ve büyüme geriliğine neden olan kusma
Göreceli	Özofajit ve büyüme geriliği ile birlikte kalıcı GÖR bulguları Tedaviye dirençli ağır solunum hastalığı ya da astım

2.8.7. Endoskopik Tedavi

Cerrahi yolla GÖRH tedavisinin başarılı sonuçları olmuştur. Ancak hem hastanede kalmayı gerektirmesi, hem de bazı cerrahilerden sonra yanıtın zaman içinde azalarak yeniden ilaç tedavisi ya da ikinci bir cerrahiye gerek duyulabileceği bilinmektedir. Bu nedenle endoskopik GÖRH tedavi yöntemleri geliştirilmiştir (23,47). Farklı yöntemler kullanılmasına karşın tümü endoterapi olarak adlandırılır. Bu yöntemlerde ana hedef, reflü oluşumunda önemli rolü olan gastroözofageal bileşkedir (48). Bunlar arasında özofagogastrik bileşkeyi sıkılaştırmak için sütür konması, radyofrekans kullanarak özofagogastrik bileşkede termal hasar oluşturup skatrizasyon yapmak, distal özofagusa hacim yaratan maddeler enjekte etmek yer almaktadır. Tüm bu yöntemler ile GÖRH'nın endoskopik tedavisi başlamış ve gelişmektedir. Ancak halen hangi yöntemin yeterince güvenli ve etkili olacağı bilinmemektedir. Bu nedenle hasta seçimi önem taşımaktadır (47,48,49).

İlaç kullanma gereksinimini ortadan kaldırırken cerrahiye gidiş riskini arttırmayan tedavi arayışı içinde GÖRH'nın endoskopik tedavisi üzerinde durulmaktadır. Bazı çalışmalarda gastroözofageal bileşkeye endoluminal yolla radyofrekans enerji verilmesinin GÖRH olan hastalarda yararlı olabileceği

bildirilmiştir. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada, semptom skorları ve antiasit gereksiniminde belirgin iyileşme saptanırken özofagus motilite değişkenlerinde anlamlı değişim saptanmamış ancak geçici alt özofageal sfinkter gevşemelerinin azaldığı görülmüştür. Bunun yanında pH monitorizasyonu değişkenleri de azalmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (22).

2.8.8. Anti-GÖR Tedaviye Astım Yanıtı

Medikal anti-GÖR tedaviye astımın yanıtını değerlendiren çalışmalar hem sınırlıdır hem de teknik yetersizlikleri vardır. Ancak tüm bu sınırlılıklara karşın, birçok çalışmada astım semptomlarında ortalama bir iyileşme ve bazılarında pulmoner fonksiyonlarda objektif iyileşme gösterilmiştir (18,50). Sadece antiasitler ve H2 blokerler ile bile astım semptomlarında bir miktar iyileşme olduğunu bildiren çalışmalar vardır (19). Özellikle proton pompa inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda hem klinik bulgularda hem de FEV1 ve PEF'te iyileşme olduğunu gösteren yayınlar vardır (18). Benzer şekilde prokinetik ajanlar da solunum bulgularını azaltmada etkili olabilir (19). Özellikle proksimal özofageal reflüsü olan hastaların anti-GÖR tedaviden yarar göreceği düşünülmektedir (18).

Astımlılardaki yüksek GÖR sıklığı göz önüne alınca, ampirik anti-reflü tedavinin denenebileceği düşünülmektedir. En uygun seçimin üç aylık omeprazol tedavisi ve sonrasında yanıt vermeyenlerde GÖR varlığının belirlenmesi ya da ekarte edilmesi amacı ile 24 saatlik pH monitorizasyonudur (18). Anti-GÖR tedavi ile astımlıların %70'inde yanıt alınabileceği düşünülmektedir (18).

2.9. Yaşam Kalitesi

Dünya sağlık örgütü, sağlığı sadece hastalık ya da bedensel güçsüzlüğün olmaması değil, tam bir fiziksel, mental ve sosyal iyilik hali olarak tanımlar. Klinik tıpta yaşam kalitesi, hastalık ve onun tedavisinin hastanın algıladığı şekilde kendi üzerindeki etkisidir. Yaşam kalitesi ölçümü ise hastanın yararlı ve tatmin edici bir yaşam sürme yeteneğini algılaması üzerine hastalık ve tedavinin net sonuçlarını

bilimsel olarak analiz edilebilir koşullarda kantifiye etme çabasıdır. Yaşam kalitesi değişkenlerinin dört önemli özelliği multifaktöriyel, hasta tarafından uygulanır, zaman içinde değeri değişken ve öznel olmasıdır. Yaşam kalitesi kavramı bu verileri elde etmek için genellikle beş temel alanı kapsar. Bunlar, fizik durum ve fonksiyonel yetenekler, psikolojik durum ve iyilik hali, sosyal ilişkiler, ekonomik faktörler ve dini durumdur. Böylece hastanın hastalık açısında değerleridirilen organik boyutuna psikososyal boyutu da katarak sağlığın değerlendirilmesi kavramını tamamlar.

Terminolojide farklılıklar olsa da yaşam kalitesi yapısının dört geniş parçası vardır. Bunlar, fiziksel ve mesleki fonksiyon, psikolojik durum, sosyal ilişkiler ve somatik duyuları kapsar. Fiziksel ve mesleki fonksiyon, sonuçları değerlendirmede doktorların geleneksel olarak en sık kullandıkları yöntemdir. Güç, enerji ve beklenen normal aktiviteleri yapma yetisi sorulur. Yaşam kalitesi çalışmalarında, psikolojik durum duygudurum, anksiyete ve depresyonu doğrudan soran sorular ya da sofistike psikometrik ölçüm kullanılabilir. Sosyal ilişki ise hastanın toplum yaşamı içinde kişisel ilişkilerini yürütebilme yetisidir. Bu aile, arkadaşlar, iş ilişkileri ve genel toplum ile ilişkileri kapsar. Somatik duyular ya da semptomlar kişinin yaşam kalitesini azaltabilecek tatsız fiziksel duyuları çevreler. Bunlar arasında ağrı, bulantı ve nefes darlığı sayılabilir (51).

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (SYK) genel yaşam kalitesi kavramının bir alt grubudur (52,53). Bu terim yaşam kalitesinin doğrudan kişinin sağlığı ile ilişkili kısımlarını anlatır (54,55). Bu gözle bakılınca sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi hastalıkla ilgili biyomedikal etmenleri tamamlayıcı bir bakış açısı sağlar. Bu açıdan SYK ölçekleri, kişiyi global olarak değerlendiren “genel (generic) yaşam kalitesi ölçekleri” ve hastalığın kişi üzerine etkisini ölçen “hastalık spesifik SYK ölçekleri (disease specific)” olarak sınıflandırılabilir. Genel yaşam kalitesi ölçekleri arasında “KINDL”, “PedsQL” ve “Quality of life questionnaire for children”, hastalık spesifik SYK ölçekleri arasında ise “Pediatric asthma QOL questionnaire”, “Cystic Fibrosis Questionnaire”, “Pediatric cancer QOL inventory” ve “Quality of life in children with Crohn’s disease” sayılabilir. Genel kural olarak, aynı olguya hem jenerik hem de hastalık spesifik ölçek aynı anda uygulanmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Mart 2005-Mart 2006 arasında yürütülen bu çalışmaya yaşları 9-180 ay arasında olan toplam 99 çocuk (58 erkek, 41 kız) alındı. Çalışmaya alınan çocuklar hışıltılı çocuk, yineleyen alt solunum yolu enfeksiyonu, nonatopik astım, atopik astım, yineleyen otolaringolojik semptomlar, kronik öksürük, obliteratif bronşiolit tanısına göre yedi grupta incelendi.

3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri

3.2.1. Grup 1. Hışıltılı Çocuk Grubu

Bu gruba yineleyen bronşiolitleri olan yaşları 9-54 ay arasında değişen 12 erkek 2 kız toplam 14 hasta alındı. Bu gruptaki tüm çocukların immünglobulin düzeyleri normal, PPD'leri negatif, ter testleri normaldi.

3.2.2. Grup 2. Nonatopik Astım Grubu

Yineleyen hışıltı, nefes darlığı, öksürük epizodları ve bu epizodlar yaygın ancak değişken ve spontan olarak ya da tedavi ile geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu olan IgE değerleri normal olup inhalan alerjenlerle yapılan deri testi negatif saptanan, yaşları 18-178 ay arasındaki toplam 17 çocuk (11 erkek, 6 kız) nonatopik astım grubunu oluşturdu.

3.2.3. Grup 3. Atopik Astım Grubu

Yineleyen hışıltı, nefes darlığı, öksürük epizodları ve bu epizodlar yaygın ancak değişken ve spontan olarak ya da tedavi ile geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu olan, IgE değerleri yüksek olup inhalan alerjenlerle yapılan deri testi

pozitifliği saptanan, yaşları 61-180 ay arasındaki toplam 13 çocuk (9 erkek, 4 kız) atopik astım grubuna alındı.

3.2.4. Grup 4. Konstriktif Bronşiolitis Obliterans Grubu

Konstriktif bronşiolitis obliterans tanısı akut bronşiolit bulguları ile başvurup semptomların sürmesi üzerine çekilen HRCT’de konsolidasyon yokluğunda hava hapsi ve oligemi birlikteliğinin yol ağtığı tipik oligemik mozaik paternin saptanması ile konuldu. Bu gruba yaşları 15-156 ay arasında değişen 10 erkek 4 kız, toplam 14 hasta alındı.

3.2.5. Grup 5. Yineleyen Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu Grubu

Bir yılda 2 ve ya daha fazla epizod ya da hayat boyunca 3 veya daha fazla epizod ve epizodlar arasında radyolojik olarak dansitelerin kaybolduğu gözlenen yaşları 54-180 ay arasındaki toplam 12 çocuk (2 erkek 10 kız) bu gruba alındı.

3.2.6. Grup 6. Kronik Öksürük Grubu

Sekiz haftanın üzerinde süren öksürüğu olan yaşları 51-173 ay arasındaki 14 hasta (6 erkek 8 kız) kronik öksürük grubunda yer aldı.

3.2.7. Grup 7. Yineleyen Otolaringolojik Semptomları Olan Grup

Bu grup, yineleyen larenjit, ses kısıklığı, otitis media ve krup bulguları olan yaşları 56-168 ay arasındaki 15 hastadan (8 erkek, 7 kız) oluştu.

Kronik sinüzit paranazal sinüslerde 90 günden uzun süren kronik enflamasyon, yineleyen akut rinosinüzit ise paranazal sinüslerin 30 günden kısa süren bakteriyel enfeksiyonunun aralarında en az 10 gün süreli asemptomatik dönemlerle yinelemesi olarak tanımlanmıştır.

3.3. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

Tüm hastaların altta yatan diğer patolojilere yönelik olarak Mantoux testi, ter testi, Ig A, G, M ölçümleri yapıldı. Mantoux testi pozitif olan, Ig düzeylerinde düşüklük saptanan hastalar ya da ter testi sonucu 50 mmol/Lt'nin üzerinde olup kistik fibrozis ön tanısı ile tetkikleri planlanan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

3.4. Çalışma Planı

Yineleyen üst solunum yolu bulguları, kronik öksürük, atopik ve nonatopik astım, yineleyen alt solunum yolu enfeksiyonları, hışıltılı çocuk tanısı ile izlenmekte olup çalışmaya alınma kriterlerine uyan çocukların tümüne 24 saatlik pH monitorizasyonu uygulandı.

Hışıltılı çocuk, nonatopik astım, atopik astım ve KBO gruplarına alınan çocukların yakınmalarının şiddeti belirlendi. Hastaların tümü için Kindl Yaşam Kalitesi anketi ve aileleri için SF36 formu dolduruldu.

3.5. pH Monitorizasyonu

Tüm hastalara EPSGAN'ın önerilerine uygun bir standart protokole göre 24 saatlik pH monitorizasyonu uygulandı. İşlemden en az bir hafta önce prokinetik ajanlar, H₂ antagonistler, antiasitler, proton pompa inhibitörleri ve bronkodilatör tedaviler kesildi.

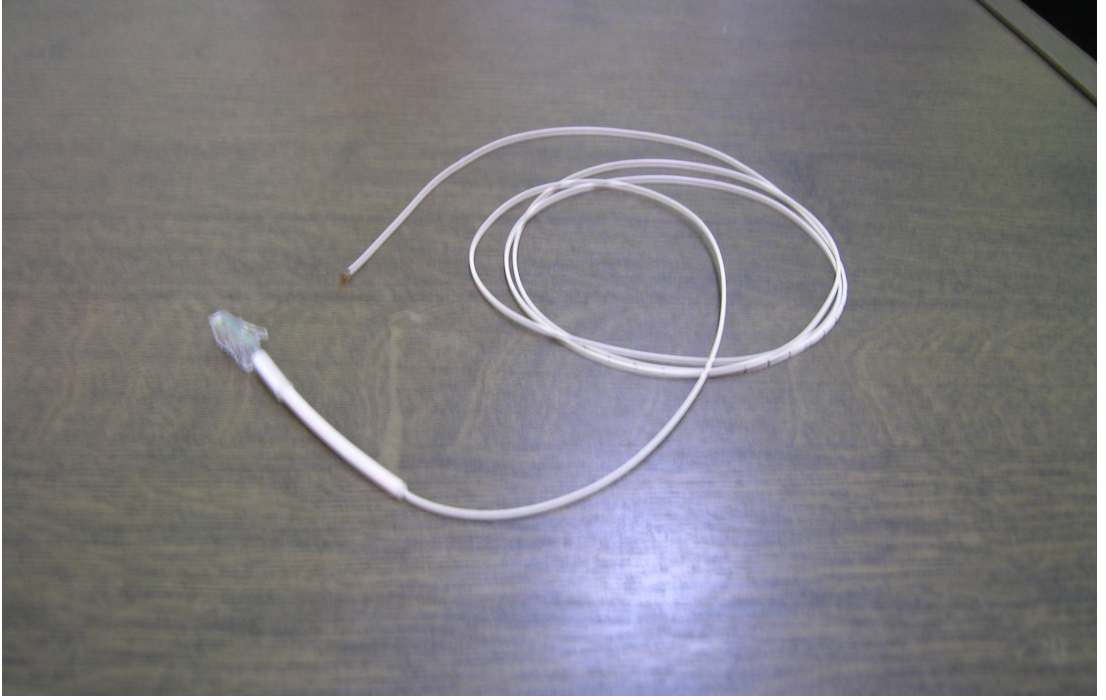
Kayıt için ambulatuar pH ölçüm sistemi Orion II (Medical Measurement Systems, MMS, Netherlands) kullanıldı (Resim 1). Tetkik süresince hastaların aktivite ve diyetlerinde kısıtlama yapılmadı. Hastaların kendilerine ve hastanede onlarla birlikte kalan annelerine yemek yeme ve yatma durumunu kayıt cihazı üzerinde düğmelere basarak belirlemeleri öğretildi (Resim 2). Antimon pH kateterleri kullanıldı (Resim 3). İşlem öncesinde standardizasyon için kateterler pH=1 ve Ph=7 solüsyonlar kullanılarak kalibre edildi (Resim 4).



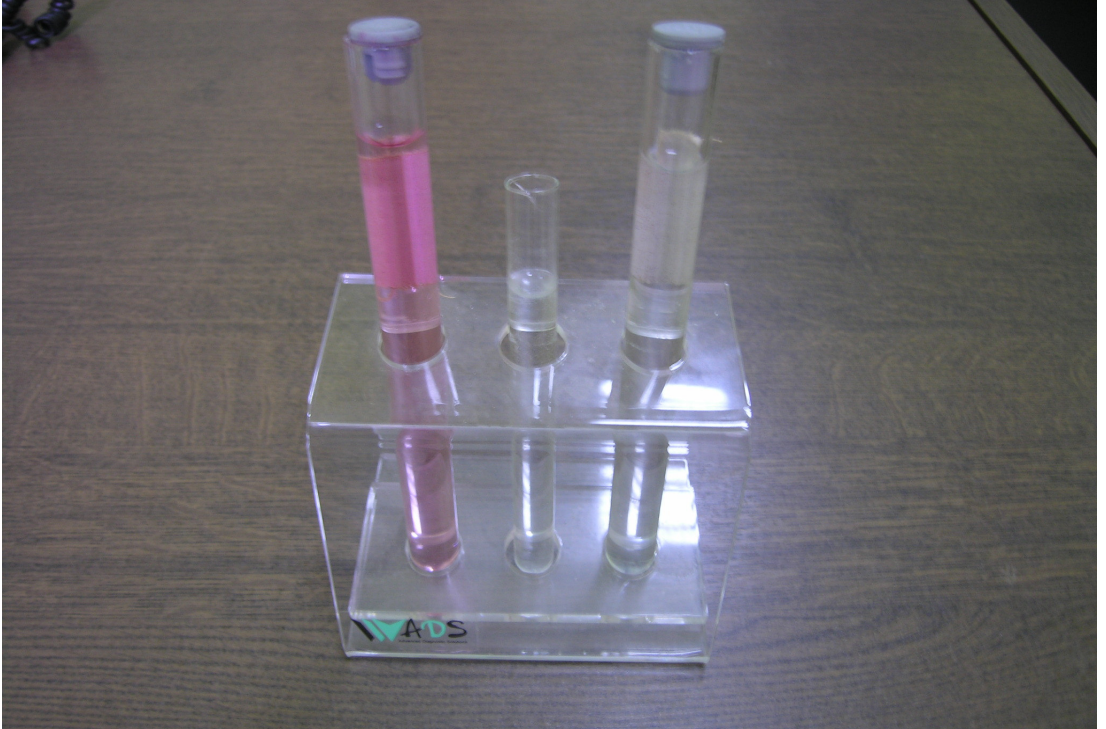
Resim 1. pH monitorizasyon kayıt cihazı



Resim 2. pH monitorizasyonu yapılan bir çocuk



Resim 3. 24 saatlik pH monitorizasyonunda kullanılan antimon pH kateteri



Resim 4. 24 saatlik pH monitorizasyonu kateterlerinin kalibrasyonunda kullanılan sıvılar

Çapı 2.1 mm'nin altında olan dual sensörlü antimon kateterler bir gecelik açlığı takiben nazal yolla yerleştirildi ve alt özofageal sfinkterin üst sınırının 2-3 cm üzerine koyuldu. Alt özofageal sfinkterin yaklaşık yerini belirlemede Strobel formülü $[(0.257 \times \text{boy}) / 100 \times 82 + 5]$ kullanıldı. Proben yerini kontrol etmek için ön arka ve yan akciğer grafileri çekildi ve kateterin alt ucunun diyafragma üzerindeki yeri kontrol edildi. Bu süre içinde kateter takıldıktan sonra kayda başlamadan 30 dakika geçmesi de sağlanmış oldu.

Kayıt sonrasında pH data IBM uyumlu bilgisayar aktarıldı ve cihaza uygun bir yazılı MMS software programı ile analiz yapıldı. Anormal GÖR'ün belirlenmesinde sınır pH değeri olarak 4 kullanıldı. Hesaplanan standart değişkenler pH'ın 4'ün altında olduğu epizodların sayısı, pH'ın 4'ün altına 5 dakikadan uzun süreli düştüğü epizodların sayısı, pH'ın 4'ün altına düştüğü sürenin total kayıt süresine oranıdır (reflü indeksi). Proksimal ve distal özofagus için sırası ile %1 ve %4 reflü indeksi değerleri patolojik kabul edildi.

3.6. Hastalığın Ağırlığının Belirlenmesi

Hastalığın ağırlığının belirlenmesi için hastaların solunum semptom skoru kullanıldı (Tablo 4). Son 3 aydaki bronkodilatör gereksinimi, parenteral steroid gereksinimi olan gün sayısı, inhale steroid dozu, atak sayısı ve hastanede yatış gün sayısı kaydedildi (56).

Tablo 4: Solunum semptomlarının şiddetini değerlendirmede kullanılan skorlama

Skor	0	1	2	3
Sıkışıklık hissi	yok	hafif	Orta	Ağır
Nefes darlığı	yok	hafif	Orta	Ağır
Hırıltı (gündüz)	yok	hafif	Orta	Ağır
Hırıltı (gece)	yok	hafif	Orta	Ağır
Günlük performans	Çok iyi	iyi	Orta	Kötü

Hastalık ağırlığını belirlemede kullanılan bu skala atopik-nonatopik astım, hışıltılı çocuk ve KBO olgularında uygulanabildi. Yineleyen üst solunum yolu bulguları, kronik öksürük ve yineleyen akciğer enfeksiyonu olan çocuklarda uygulanmadı.

3.7. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Şimdiye kadar Türkçe'ye valide edilmiş ya da orijinal olarak Türkçe dışındaki dillerde oluşturulmuş pediatrik GÖRH da kullanılan bir SYK ölçeği yoktur. Aynı şekilde, GÖRH'lü hastaların ebeveynlerinde kullanılmak üzere geliştirilmiş (caregiver specific QOL) bir ölçek de yoktur. Bu nedenle çocuklar için daha önce Türkçe'ye valide edilmiş bir jenerik SYK olan KINDL (Ek 1) yaşam kalitesi ölçeği, ebeveynler için ise SF 36 (Ek 2) yaşam kalitesi jenerik ölçekleri kullanıldı. Bu SYK ölçeklerinin toplam ve alt puanları tüm gruplar için ayrı ayrı toplandı. Başta belirtilen nedenle aynı olguda hem jenerik hem de hastalık spesifik ölçek kullanılmadı.

3.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 11.0 (Chicago IL) bilgisayar programı ile yapıldı. 24 saatlik pH monitorizasyonu değişkenlerinin farklı gruplar arasında karşılaştırılması için non-parametrik Kruskal Wallis analizi kullanıldı. GÖRH sıklığının gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi, GÖRH olan ve olmayanların hastalık ağırlığının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, yaşam kalitesi ölçeklerinin sonuçlarının GÖRH olan ve olmayanlar arasında karşılaştırılmasında student's t testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Alınan Hasta Gruplarının Demografik Özellikleri

Bu çalışmaya yaşları 9-180 ay arasındaki (ortalama \pm standart sapma: 84.6 ± 45.6 ay) toplam 99 çocuk (58 erkek, 41 kız) alındı. Tüm hastalar 7 grupta incelendi. 1. gruba hışıltılı çocuk, 2. gruba nonatopik astım, 3. gruba atopik astım, 4. gruba KBO, 5. gruba yineleyen akciğer enfeksiyonu, 6. gruba kronik öksürük, 7. gruba yineleyen üst solunum yolu problemleri nedeni ile izlenen hastalar alındı.

1. gruptaki 14 hastanın (12 erkek, 2 kız) yaş ortalaması 31.9 ± 14.5 ay, 2. gruptaki 17 hastanın (11 erkek, 6 kız) yaş ortalaması 96.3 ± 50.6 ay, 3. gruptaki 13 hastanın (9 erkek, 4 kız) yaş ortalaması 103.4 ± 34.1 ay, 4. gruptaki 14 hastanın (10 erkek, 4 kız) yaş ortalaması 54.4 ± 39.5 ay, 5. gruptaki 12 hastanın (10 erkek, 2 kız) yaş ortalaması 102.4 ± 41.7 ay, 6. gruptaki 14 hastanın (6 erkek, 8 kız) yaş ortalaması 107.4 ± 38.9 ay, 7. gruptaki 15 hastanın (8 erkek, 7 kız) yaş ortalaması 97.4 ± 32.9 ay bulundu (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışmaya alınan tüm grupların yaş ortalamaları

Grup	Yaş ortalamaları (ortalama \pm standart sapma) (ay)	n
Grup 1	31.9 ± 14.5	14
Grup 2	96.3 ± 50.6	17
Grup 3	103.4 ± 34.1	13
Grup 4	54.4 ± 39.5	14
Grup 5	102.4 ± 41.7	12
Grup 6	107.4 ± 38.9	14
Grup 7	97.4 ± 32.9	15

4.2. Çalışmaya Alınan İlk Dört Grupta Hastalık Ağırlığı ile İlgili Değişkenler

Solunum yakınmalarının ağırlığını değerlendirmede grup 1, 2, 3 ve 4 için semptom skorlaması, kısa etkili bronkodilatör ve parenteral (PE) kortikosteroid

gereksinimi olan gün sayısı, atak sayısı ve hastanede yatış gerektiren gün sayısı kullanıldı. Semptom skoru grup 4 için ortalama 7.5 ± 4.3 ile diğer gruplardan daha yüksekti (grup 1,2 ve 3 için sırası ile ortalama 4.6 ± 2.7 , 5.8 ± 3.7 , 4.3 ± 1.89). Semptom skorları açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.19$). Bronkodilatör gerektiren gün sayısı grup 3 için ortalama 10.3 ± 12.9 bulundu. Bu grup 1, 2 ve 4 için olan sırası ile ortalama 6.6 ± 9.8 , 6.8 ± 6.5 , 9.4 ± 9.3 günden daha yüksekti ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.64$). Parenteral steroid gereksinimi olan gün sayısı grup 4 için ortalama 6.2 ± 7.4 gündü. Bu değer diğer gruplardan daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (grup 1, 2 ve 3'te sırası ile ortalama 3.3 ± 5.1 , 3.9 ± 4.9 , 3.0 ± 2.9 , $p=0.78$). Atak sayısı grup 4 için 1.2 ± 1.2 ile ilk 3 gruptan daha yüksekti (grup 1, 2 ve 3 için sırası ile 0.8 ± 0.7 , 1.2 ± 0.9 , 0.9 ± 0.7 , $p=0.57$). Hastanede yatış gün sayısı ise grup 3 için diğer gruplardan daha yüksek bulundu (grup 1, 2, 3, 4 sırası ile 5.7 ± 8.9 , 5.5 ± 7.1 , 7.1 ± 9.3 , 6.7 ± 8.1 ; $p=0.89$) (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışmaya alınan hışıltılı çocuk, atopik astım, nonatopik astım, KBO tanılı çocukların hastalık ağırlığının karşılaştırılması

Değişken	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P**
Semptom skoru*	4.6 ± 2.7	5.8 ± 3.7	4.3 ± 1.8	7.5 ± 4.3	0.19
Bronkodilatör* (gün)	6.6 ± 9.8	6.8 ± 6.5	10.3 ± 12.9	9.4 ± 9.3	0.64
PE steroid* (gün)	3.3 ± 5.1	3.9 ± 4.9	3.0 ± 2.9	6.2 ± 7.4	0.78
Hastanede yatış (gün)*	5.7 ± 8.9	5.5 ± 7.1	7.1 ± 9.3	6.7 ± 8.1	0.89
Atak sayısı*	0.8 ± 0.7	1.2 ± 0.9	0.9 ± 0.7	1.2 ± 1.2	0.57

* ortalama gün \pm standart sapma

**Kruskal Wallis testi

4.3. Çalışmaya Alınan Tüm Grupların 24 Saatlik pH Monitorizasyon Sonuçları

4.3.1. Hışıltılı Çocuk Grubu

Hışıltılı çocuk grubundaki çocukların 24 saatlik pH monitorizasyon proksimal özofageal değişkenlerine bakıldığında reflü indeksinin ortalama 1.9 ± 1.3 olduğu

görüldü. Dik ve yatar pozisyonlardaki reflü indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırası ile 3.4 ± 2.9 , 1.0 ± 1.2 ; $p=0.01$). Reflü epizodlarının sayısı toplamda 38.4 ± 36.4 iken dik pozisyonda yatar pozisyona göre anlamlı yüksek bulundu (sırası ile 38.5 ± 37.6 'e 4.8 ± 4.0 ; $p=0.00$). Bunun tersine beş dakikadan uzun süren reflü sayısı dik pozisyonda yatar pozisyona göre anlamlı düşüktü (0.0 ± 0.0 'e 0.4 ± 0.7 ; $p=0.01$). En uzun reflü epizodu ise proksimal özofagusta ortalama 6.4 ± 5.1 bulundu (Tablo 7).

Hışiltılı çocuk tanısı ile izlenen grubun distal özofagustaki 24 saatlik pH monitorizasyon sonuçlarında toplam reflü epizodu ve uzun süren reflü epizodu sayısının sırası ile ortalama 91.5 ± 73.9 ve 2.6 ± 4.4 olduğu saptandı. Dik ve yatar pozisyonlara bakıldığında toplam reflü epizodu sayısının dik pozisyonda anlamlı daha fazla olduğu görüldü ($p=0.00$). Reflü indeksi ise toplamda ortalama 5.6 ± 4.2 iken dik pozisyondaki reflü indeksinin yatar pozisyona göre daha yüksekti olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu (sırası ile 7.3 ± 5.5 'e 4.0 ± 4.1 , $p=0.08$) (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışmaya alınan hışiltılı çocukların 24 saatlik pH monitorizasyon sonuçları (ortalama gün \pm standart sapma)

<i>Proksimal özofagus</i>	Dik	Yatar	Total	p*
Reflü epizodlarının sayısı	38.5 ± 37.6	4.8 ± 4.0	38.4 ± 36.4	0.00
>5 dk reflü epizodu sayısı	0.0 ± 0.0	0.4 ± 0.7	0.3 ± 0.6	0.03
Reflü indeksi	3.4 ± 2.9	1.0 ± 1.2	1.9 ± 1.3	0.01
En uzun reflü epizodu	2.8 ± 1.4	5.6 ± 6.3	6.4 ± 5.1	0.77
<i>Distal özofagus</i>				
Reflü epizodlarının sayısı	76.9 ± 69.5	15.4 ± 10.9	91.5 ± 73.9	0.00
>5 dk reflü epizodu sayısı	1.0 ± 2.0	1.9 ± 3.1	2.6 ± 4.4	0.19
Reflü indeksi	7.3 ± 5.5	4.0 ± 4.1	5.6 ± 4.2	0.08
En uzun reflü epizodu	18.5 ± 52.9	15.9 ± 27.5	21.2 ± 47.6	0.29

* dik ve yatar pozisyonlardaki sonuçların karşılaştırılması

4.3.2. Nonatopik Astım Grubu

Nonatopik astımlı çocukların oluşturduğu grup 2’de proksimal özofagustaki total reflü indeksi ve reflü epizodlarının sayısı sırası ile ortalama 1.9 ± 1.5 ve 54.7 ± 39.2 bulundu. Dik pozisyondaki reflü indeksi ve reflü epizod sayısı yatar pozisyona göre anlamlı yüksekti (Reflü indeksi sırası ile 2.9 ± 2.1 ’e 0.3 ± 1.0 , $p=0.00$. Reflü epizodu sayısı sırası ile 49.0 ± 40.8 ’e 5.9 ± 6.2 , $p=0.00$). En uzun reflü epizodu ortalama 4.5 ± 5.2 saptandı ve dik pozisyonda anlamlı uzun bulundu (3.1 ± 1.8 ’e 2.8 ± 5.8 , $p=0.01$) (Tablo 8).

Nonatopik astım tanısı ile izlenen çocuklarda distal özofagustaki reflü epizodu sayısı ortalama 145.9 ± 111.0 ’dı. Dik pozisyondaki reflü epizodu sayısı yatar pozisyona göre anlamlı yüksekti ($p=0.00$). Reflü indeksi ise toplamda 7.0 ± 6.2 iken dik pozisyonda 9.0 ± 6.4 , yatar pozisyonda ise 4.9 ± 7.2 bulundu. Dik ve yatar pozisyonlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.01$). Nonatopik astımlılarda distal özofagusta uzun süren reflü sayısı toplamda ortalama 2.7 ± 4.8 , en uzun reflü epizodu süresi ile ortalama 8.3 ± 7.6 idi (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışmaya alınan nonatopik astımlı çocukların 24 saatlik pH monitorizasyon sonuçları (ortalama gün \pm standart sapma)

<i>Proksimal özofagus</i>	Dik	Yatar	Total	p*
Reflü epizodlarının sayısı	49.0 \pm 40.8	5.9 \pm 6.2	54.7 \pm 39.2	0.00
>5 dk reflü epizodu sayısı	0.3 \pm 0.6	0.3 \pm 1.0	0.6 \pm 1.5	0.68
Reflü indeksi	2.9 \pm 2.1	0.9 \pm 2.2	1.9 \pm 1.5	0.00
En uzun reflü epizodu	3.1 \pm 1.8	2.8 \pm 5.8	4.5 \pm 5.2	0.01
<i>Distal özofagus</i>				
Reflü epizodlarının sayısı	124.6 \pm 101.5	25.1 \pm 22.9	145.9 \pm 111.0	0.00
>5 dk reflü epizodu sayısı	1.2 \pm 2.7	2.4 \pm 4.7	2.7 \pm 4.8	0.69
Reflü indeksi	9.0 \pm 6.4	4.9 \pm 7.2	7.0 \pm 6.2	0.01
En uzun reflü epizodu	4.6 \pm 2.7	6.9 \pm 8.7	8.3 \pm 7.6	0.50

*dik ve yatar pozisyondaki sonuçların karşılaştırılması

4.3.3. Atopik Astım Grubu

Atopik astımlı çocukların alındığı grup 3'te proksimal özofagusta saptanan toplam reflü epizodu sayısı ortalama 42.5 ± 34.1 idi. Dik pozisyonda ortaya çıkan reflü epizodu sayısı yatar pozisyona göre anlamlı fazlaydı (34.1 ± 20.1 'e 16.4 ± 29.2 , $p=0.04$). Reflü indeksi toplamda ortalama $\%2.8 \pm 4.7$, uzun reflü epizodu sayısı ortalama 1.1 ± 2.5 iken en uzun reflü epizodu süresi 6.4 ± 10.8 dakika saptandı. Dik ve yatar pozisyonlar arasında bu değişkenler açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 9).

Atopik astımlı çocuklarda distal özofagustaki toplam reflü epizodu sayısı ortalama 161.0 ± 126.5 bulundu. Reflü indeksi ortalama $\%17.6 \pm 24.8$ idi. Uzun süreli reflü epizodu sayısı ortalama 6.1 ± 11.3 iken en uzun reflü epizodu süresi ortalama 60.4 ± 124.8 olarak belirlendi. Reflü epizodu sayısı, reflü indeksi ve uzun süren reflü epizodu sayısı dik pozisyonda yatar pozisyona göre daha fazla iken, en uzun reflü epizodu süresinin yatar pozisyonda daha yüksek olduğu bulundu ancak farklar hiçbir değişken için istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışmaya alınan atopik astımlı çocukların 24 saatlik pH monitorizasyon sonuçları (ortalama gün \pm standart sapma)

	Dik	Yatar	Total	P*
<i>Proksimal özofagus</i>				
Reflü epizodlarının sayısı	34.1 ± 20.1	16.4 ± 29.2	42.5 ± 34.1	0.04
>5 dk reflü epizodu sayısı	0.1 ± 0.4	1.1 ± 3.2	1.1 ± 2.5	0.93
Reflü indeksi (%)	3.1 ± 2.5	3.0 ± 7.1	2.8 ± 4.7	0.07
En uzun reflü epizodu	3.6 ± 4.3	6.2 ± 13.7	6.4 ± 10.8	0.49
<i>Distal özofagus</i>				
Reflü epizodlarının sayısı	123.5 ± 99.3	76.5 ± 67.7	161.0 ± 126.5	0.35
>5 dk reflü epizodu sayısı	0.5 ± 0.8	1.9 ± 1.9	6.1 ± 11.3	0.11
Reflü indeksi	11.4 ± 6.3	8.5 ± 7.7	17.6 ± 24.8	0.43
En uzun reflü epizodu	6.9 ± 6.5	23.1 ± 25.8	60.4 ± 124.8	0.14

*dik ve yatar pozisyonundaki sonuçların karşılaştırılması

4.3.4. Konstriktif Bronşiolitis Obliterans Grubu

Konstriktif bronşiolitis obliterans tanısı ile izlenen çocukların alındığı grup 3'te proksimal özofagusta toplam reflü epizodu sayısı ortalama 59 ± 96.5 bulundu. Dik pozisyondaki reflü epizodu sayısı yatar pozisyonda gözlenene göre anlamlı daha fazlaydı (46.3 ± 63.7 'e 19.9 ± 45.8 , $p=0.00$). Toplam reflü indeksi ortalama $\%2.6 \pm 2.4$ iken dik pozisyondaki reflü indeksi yatar pozisyondakine göre anlamlı yüksekti (3.6 ± 3.3 'e 1.1 ± 2.2 , $p=0.00$). Uzun süren reflü epizodu sayısı ve en uzun süreli reflü epizodu süresi toplamda ortalama 0.6 ± 1.3 ve 4.7 ± 7.1 dakikaydı ve dik ve yatar pozisyonlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 10).

Konstriktif bronşiolitis obliterans tanısı ile izlenen çocuklarda distal özofagusta ortalama reflü epizodu sayısı 111.0 ± 154.2 iken reflü indeksi ortalama 4.8 ± 2.8 bulundu. Her iki değişken de dik pozisyonda yatar pozisyona göre anlamlı daha fazlaydı ($p=0.00$). Uzun süreli reflü epizodu sayısı toplamda ortalama 0.6 ± 1.3 iken en uzun süren reflü epizodu süresi ortalama 6.0 ± 6.7 idi ve her iki değişken de dik ve yatar pozisyonlar arasında anlamlı değişiklik göstermedi ($p=$ sırası ile 0.57 ve 0.17) (Tablo 10).

Tablo 10. Çalışmaya alınan bronşiolitis obliteranslı çocukların proksimal özofagustaki 24 saatlik pH monitorizasyon sonuçları (ortalama gün \pm standart sapma)

<i>Proksimal özofagus</i>	Dik	Yatar	Total	P*
Reflü epizodlarının sayısı	46.3 ± 63.7	19.9 ± 45.8	59 ± 96.5	0.00
>5 dk reflü epizodu sayısı	0.3 ± 0.9	0.2 ± 0.4	0.6 ± 1.3	0.62
Reflü indeksi	3.6 ± 3.3	1.1 ± 2.2	2.6 ± 2.4	0.00
En uzun reflü epizodu	2.3 ± 1.3	1.4 ± 2.1	4.7 ± 7.1	0.05
<i>Distal özofagus</i>				
Reflü epizodlarının sayısı	90.3 ± 96.9	27.8 ± 71.4	111.0 ± 154.2	0.00
>5 dk reflü epizodu sayısı	0.3 ± 0.6	0.5 ± 1.0	0.6 ± 1.3	0.57
Reflü indeksi	7.4 ± 3.9	2.1 ± 1.8	4.8 ± 2.8	0.00
En uzun reflü epizodu	3.4 ± 1.2	5.4 ± 7.8	6.0 ± 6.7	0.17

*dik ve yatar pozisyondaki sonuçların karşılaştırılması

4.3.5. Yineleyen Akciğer Enfeksiyonu Grubu

Yineleyen akciğer enfeksiyonu nedeni ile izlenen çocukların alındığı grup 5'te proksimal özofagusta toplam reflü epizodu sayısı ortalama 33.4 ± 25.6 iken reflü indeksi ortalama 1.4 ± 0.9 bulundu. Reflü indeksi dik pozisyonda yatar pozisyona göre anlamlı yüksekti ($p=0.02$). Uzun süren reflü epizodu sayısı ve en uzun reflü epizodu süresi sırası ile ortalama 0.3 ± 0.6 ve 5.2 ± 6.5 dakika bulundu. Bu iki değişken dik ve yatar pozisyonlar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p=$ sırası ile 0.94 ve 0.23) (Tablo 11).

Yineleyen akciğer enfeksiyonu olan çocukların distal özofagustaki toplam reflü epizodu sayısı ortalama 11.2 ± 104.9 bulundu. Reflü indeksi ise ortalama $\% 6.5 \pm 7.8$ idi. Uzun süren reflü epizodu sayısı ve en uzun reflü epizodu süresi sırası ile ortalama 2.8 ± 6.5 ve 12.1 ± 15.1 dakika bulundu. Tüm değişkenler dik pozisyonda yatar pozisyona göre yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 11).

Tablo 11. Çalışmaya alınan yineleyen akciğer enfeksiyonlu çocukların 24 saatlik pH monitorizasyon sonuçları (ortalama gün \pm standart sapma)

	Dik	Yatar	Total	P*
<i>Proksimal özofagus</i>				
Reflü epizodlarının sayısı	29.9 ± 26.9	4.6 ± 6.4	33.4 ± 25.6	0.01
>5 dk reflü epizodu sayısı	0.2 ± 0.6	0.1 ± 0.3	0.3 ± 0.6	0.94
Reflü indeksi	1.7 ± 1.1	1.0 ± 2.4	1.4 ± 0.9	0.02
En uzun reflü epizodu	2.9 ± 2.4	3.4 ± 7.8	5.2 ± 6.5	0.23
<i>Distal özofagus</i>				
Reflü epizodlarının sayısı	82.5 ± 67.8	38.2 ± 74.7	111.2 ± 104.9	0.09
>5 dk reflü epizodu sayısı	2.0 ± 5.3	1.3 ± 2.1	2.8 ± 6.5	0.83
Reflü indeksi	8.2 ± 11.9	5.8 ± 7.5	6.5 ± 7.8	0.49
En uzun reflü epizodu	5.9 ± 7.4	12.0 ± 17.8	12.1 ± 15.4	0.45

*dik ve yatar pozisyonundaki sonuçların karşılaştırılması

4.3.6. Kronik Öksürük Grubu

Kronik öksürük tanısı ile izlenmekte olan ve grup 6'ı oluşturan çocukların distal özofagusa olan toplam reflü epizodu sayısı ortalama 68.4 ± 71.4 idi ve dik pozisyonda 72.0 ± 57.1 ile 14.2 ± 25.0 olan yatar pozisyondan anlamlı yüksekti ($p=0.01$). Reflü indeksi toplamda ortalama $\%3.2 \pm 3.7$ bulundu. Uzun süreli reflü epizodu sayısı ve en uzun reflü epizodu süresi sırası ile 0.5 ± 1.3 ve 5.7 ± 10.4 idi. Reflü epizodlarının sayısı dışındaki değişkenler açısından dik ve yatar pozisyonlar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

Kronik öksürüğü olan çocukların distal özofagusta saptanan toplam reflü epizodu sayısı ortalama 155.5 ± 198.4 idi. Bu sayısının dik pozisyonda yatar pozisyona göre anlamlı yüksek olduğu belirlendi (sırası ile 156.8 'e 26.6 ± 41.0 , $p=0.02$). Reflü indeksi toplamda ortalama $\%7.2 \pm 7.7$ idi ve pozisyonlar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Ortalama uzun süreli reflü epizodu sayısı toplamda sırası ile 1.9 ± 3.2 iken en uzun reflü epizodu süresi 7.6 ± 10.2 dakika idi. Bu değişkenler açısından da dik ve yatar pozisyonlar açısından anlamlı fark olmadığı belirlendi (Tablo 12).

Tablo 12. Çalışmaya alınan kronik öksürüklü çocukların proksimal özofagustaki 24 saatlik pH monitorizasyon sonuçları (ortalama gün \pm standart sapma)

	Dik	Yatar	Total	p*
<i>Proksimal özofagus</i>				
Reflü epizodlarının sayısı	72.0 ± 57.1	14.2 ± 25.0	68.4 ± 71.4	0.01
>5 dk reflü epizodu sayısı	0.5 ± 1.3	0.7 ± 1.5	0.5 ± 1.3	0.96
Reflü indeksi	3.9 ± 3.3	2.7 ± 5.9	3.2 ± 3.7	0.05
En uzun reflü epizodu	2.9 ± 2.0	6.2 ± 12.8	5.7 ± 10.4	0.45
<i>Distal özofagus</i>				
Reflü epizodlarının sayısı	156.8 ± 193.2	26.6 ± 41.0	155.5 ± 198.4	0.02
>5 dk reflü epizodu sayısı	1.7 ± 3.0	0.4 ± 0.9	1.9 ± 3.2	0.28
Reflü indeksi	9.8 ± 11.5	2.8 ± 4.4	7.2 ± 7.7	0.06
En uzun reflü epizodu	2.9 ± 1.9	4.3 ± 5.6	7.6 ± 10.2	0.97

*dik ve yatar pozisyonundaki sonuçların karşılaştırılması

4.3.7. Yineleyen Otolaringolojik Semptomları Olan Grup

Yineleyen üst solunum yolu bulguları olup grup 7'e alınan çocukların proksimal özofagustaki toplam reflü epizodu sayısı ortalama 53.0 ± 29.4 iken dik pozisyonda yatar pozisyona göre anlamlı yüksekti (42.0 ± 23.3 'e 16.6 ± 24.6 , $p=0.01$). Uzun süreli reflü epizodu sayısı ve en uzun reflü epizodu süresi sırası ile ortalama 0.6 ± 1.1 ve 11.8 ± 23.4 dakikaydı. Reflü indeksi ise toplamda ortalama $\%3.1 \pm 3.2$ bulundu. Reflü indeksinin de dik pozisyonda yatar pozisyona göre anlamlı yüksek olduğu belirlendi ($\%5.4 \pm 5.5$ 'e $\%2.3 \pm 4.0$, $p=0.01$) (Tablo 13).

Yineleyen üst solunum yolu bulguları olan çocukların distal özofagusta saptanan toplam reflü epizodu sayısı ortalama 96.3 ± 41.3 iken bu sayı dik pozisyonda yatar pozisyona göre anlamlı yüksekti (83.1 ± 41.9 'a 25.9 ± 18.9 , $p=0.00$). Benzer şekilde reflü indeksinin toplamda ortalama $\%5.2 \pm 3.3$ olduğu bulunurken dik pozisyonda yatar pozisyona göre anlamlı yüksek saptandı ($\%6.9 \pm 2.9$ 'e $\%3.1 \pm 3.9$, $p=0.00$). Uzun süreli reflü epizodu sayısı ve en uzun reflü epizodu süresi ise sırası ile ortalama 1.1 ± 1.6 ve 8.7 ± 14.2 dakikaydı ve bu iki değişkenin dik ve yatar pozisyonlarda anlamlı değişmediği bulundu (Tablo 13).

Tablo 13. Çalışmaya alınan yineleyen üst solunum yolu bulguları olan çocukların 24 saatlik pH monitorizasyon sonuçları (ortalama gün \pm standart sapma)

	Dik	Yatar	Total	P*
<i>Proksimal özofagus</i>				
Reflü epizodlarının sayısı	42.0 ± 23.3	16.6 ± 24.6	53.0 ± 29.4	0.01
>5 dk reflü epizodu sayısı	0.4 ± 0.9	0.2 ± 0.6	0.6 ± 1.1	0.39
Reflü indeksi	5.4 ± 5.5	2.3 ± 4.0	3.1 ± 3.2	0.01
En uzun reflü epizodu	5.8 ± 8.0	8.8 ± 24.9	11.8 ± 24.3	0.07
<i>Distal özofagus</i>				
Reflü epizodlarının sayısı	83.1 ± 41.9	25.9 ± 18.9	96.3 ± 41.3	0.00
>5 dk reflü epizodu sayısı	0.9 ± 1.5	0.7 ± 1.6	1.1 ± 1.6	0.33
Reflü indeksi	6.9 ± 2.9	3.1 ± 3.9	5.2 ± 3.3	0.00
En uzun reflü epizodu	5.7 ± 5.9	6.2 ± 14.5	8.7 ± 14.2	0.15

*dik ve yatar pozisyonadaki sonuçların karşılaştırılması

4.4. Tüm Gruplardaki Gastroözofageal Reflü Hastlığı Sıklığının Karşılaştırılması

Proksimal özofagusta GÖR sıklığı gruplar arasında anlamlı farklı bulunmadı ancak yineleyen üst solunum yolu bulguları olan çocuklarda %86.7 ile en yüksek, atopik astımı olan çocuklarda ise %57.1 ile en düşük olduğu belirlendi (p=0.61) (Tablo 14).

Tablo 14. Çalışmaya alınan tüm gruplarda pH monitorizasyonu sonuçlarına göre proksimal özofagusta GÖR sıklığının karşılaştırması

GÖRH varlığı		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	Grup 7	P*
GÖRH (+)	n	10	10	8	8	9	9	13	0.61
	%	71.4	58.8	61.5	57.1	75	64.3	86.7	
GÖRH (-)	n	4	7	5	6	3	5	2	
	%	28.6	41.2	38.5	42.9	25	35.7	13.3	

* Pearson ki kare testi

Distal özofagusta GÖR sıklığına bakıldığında, en yüksek değerler %76.9 ile nonatopik astım grubunda saptandı. Kronik öksürüğü olan gruptaki distal GÖR sıklığı %42.9 bulundu ve bu tüm gruplar içindeki en düşük değerd. Ancak gruplar arasındaki distal GÖR sıklığı farkı anlamlı değildi (p=0.53) (Tablo 15).

Tablo 15. Çalışmaya alınan tüm gruplarda pH monitorizasyonu sonuçlarına göre distal özofagusta GÖR sıklığının karşılaştırması

GÖRH varlığı		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	Grup 7	P*
GÖRH (+)	n	7	12	10	7	7	6	9	0.53
	%	50	70.6	76.9	50	58.3	42.9	60	
GÖRH (-)	n	7	5	3	7	5	8	6	
	%	50	29.4	23.1	50	41.7	57.1	40	

* Pearson ki kare testi

Distal ya da proksimal ayrımı yapılmaksızın GÖR sıklığının hışıltılı çocuklarda %78.6, nonatopik astımlı çocuklarda %82.4, atopik astımlı çocuklarda %76.9, bronşiolitis obliteranslı çocuklarda %64.3, yineleyen akciğer enfeksiyonu olan çocuklarda %91.7, kronik öksürüğü olan çocuklarda %71.4, yineleyen üst solunum yolu bulguları olan çocuklarda %93.3 olduğu belirlendi. Bu değerler gruplar arasında anlamlı farklı bulunmadı (p=0.47) (Tablo 16).

Tablo 16. Çalışmaya alınan tüm gruplarda pH monitorizasyonu sonuçlarına göre total GÖR sıklığının karşılaştırması

GÖRH varlığı		Grup	Grup	Grup	Grup	Grup	Grup	Grup	p*
		1	2	3	4	5	6	7	
GÖRH	n	11	14	10	9	11	10	14	0.47
(+)	%	78.6	82.4	76.9	64.3	91.7	71.4	93.3	
GÖRH (-)	n	3	3	3	5	1	4	1	
	%	21.4	17.6	23.1	35.7	8.3	28.6	6.7	

* Pearson ki kare testi

4.5. İlk Dört Grupta Gastroözofageal Reflü Hastalığı Olan ve Olmayanların Hastalık Ağırlığı Parametrelerinin Karşılaştırılması

Hışıltılı çocuk, nonatopik astım, atopik astım ve bronşiolitis obliterans tanısı ile izlenen çocuklarda hastalık ağırlığını değerlendirmede kullanılan değişkenlerden semptom skoru gastroözofageal reflüsü olan ve olmayanlar arasında anlamlı farklı değildi (p=0.57). Bronkodilatör, parenteral steroid gereksinimi olan gün sayısı, hastanede yatış günü ve atak sayısının da gastroözofageal reflüsü olan ve olmayan çocuklar arasında anlamlı değişmediği bulundu (p= sırası ile 0.62, 0.36, 0.88, 0.83) (Tablo 17).

Tablo 17. Çalışmaya alınan hışıltılı çocuk, atopik astım, nonatopik astım, bronşiolitis obliterans tanılı hastaların tümünün GÖRH varlığına göre semptom skoru ve son üç ay içindeki bronkodilatör ve parenteral (PE) steroid gereksinimlerinin karşılaştırması

Değişken	GÖRH (+) (n=13)	GÖRH (-) (n=43)	p**
Semptom skoru*	5.4±3.5	5.9±3.2	0.57
Bronkodilatör* (gün)	8.4±9.7	7.0±8.6	0.62
PE steroid* (gün)	4.5±5.6	2.4±3.3	0.36
Hastanede yatış (gün) *	6.2±8.0	6±8.6	0.88
Atak sayısı*	1.0±0.9	1.0±0.6	0.83

*ortalama gün ± standart sapma

** Mann Whitney U testi

4.6. Yaşam Kalitesi Değerlendirmelerinin Karşılaştırması

Çalışmaya alınan tüm çocuklardan GÖRH olan ve olmayanların KINDL yaşam kalitesi anket sonuçları değerlendirildiğinde GÖRH varlığının toplam puan ya da alt puanlarda anlamlı değişiklik göstermediği saptandı. (Tablo 18).

Tablo 18. Çalışmaya alınan tüm çocuklar arasında GÖR (+) ve (-) olanların KINDL Çocuk anketi sonuçlarının karşılaştırması (ortalama ± standart sapma)

Değişken	GÖRH (+)	GÖRH (-)	p*
Toplam	65.8±12.7	65.5±11.6	0.76
Fiziksel iyilik hali	66.9±21.2	65.3±17.6	0.69
Psikolojik iyilik hali	66.8±22.0	64.3±20.5	0.48
Özgüven	55.0±26.8	46.9±30.3	0.29
Aile	66.5±17.9	68.4±17.1	0.68
Arkadaş	73.4±19.8	79.7±15.6	0.28
Okul	64.9±21.8	65.6±21.2	0.87
Kronik-genel	56.3±20.9	44.6±13.6	0.43

Tüm gruptaki çocukların annelerine uygulanan SF36 anketinin değerlendirmesinde GÖR'ü olan ve olmayan çocukların anneleri arasında anlamlı farklılığın yalnızca ağrı alt grubunda olduğu farkedildi (p=0.02). Fiziksel fonksiyon, rol

güçlüğü (fiziksel), genel sağlık, vitalite (enerji), sosyal fonksiyon, rol güçlüğü (emosyonel) alt puanları GÖR'ü olan çocukların annelerinde olmayanlara göre yüksek olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Mental sağlık alt puanı ise GÖR'ü olan çocukların annelerinde olmayanlara göre hafif düşüktü (p=0.59) (Tablo 19).

Tablo 19. Çalışmaya alınan tüm grupların SF 36 sonuçlarının karşılaştırması (ortalama \pm standart sapma)

Değişken	GÖR (+)	GÖR (-)	P
Fiziksel fonksiyon	87.8 \pm 18.2	80.5 \pm 28.0	0.57
Rol güçlüğü (fiziksel)	65.4 \pm 39.7	57.5 \pm 44.5	0.46
Ağrı	71.6 \pm 27.2	54.9 \pm 26.6	0.02
Genel sağlık	62.2 \pm 24.8	55.2 \pm 27.5	0.25
Vitalite (enerji)	54.7 \pm 25.3	53.0 \pm 23.4	0.81
Sosyal fonksiyon	74.2 \pm 30.2	60.0 \pm 34.3	0.09
Rol güçlüğü (emosyonel)	45.3 \pm 38.7	40.0 \pm 38.4	0.59
Mental sağlık	57.9 \pm 21.8	61.0 \pm 23.2	0.67

Çalışmaya alınan tüm çocuklara uygulanan KINDL yaşam kalitesi anketi incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 20). Çalışmaya alınan çocukların annelerine uygulanan SF36 anketi sonuçlarında da ağrı alt puanı dışında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Ağrı alt puanının ise grup 3'te en yüksek, grup 5'te en düşük olduğu belirlendi (Tablo 21).

Tablo 20. Çalışmaya alınan tüm grupların SF 36 anketi sonuçlarının karşılaştırması (ortalama \pm standart deviasyon)

Parametre	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	Grup 7	p*
Fiziksel fonksiyon	89.6 \pm 15.4	85.3 \pm 19.1	95.0 \pm 4.8	80.7 \pm 25.8	90.4 \pm 11.8	82.5 \pm 24.9	82.7 \pm 28.8	0.63
Rol güçl (fiziksel)	67.9 \pm 31.7	69.1 \pm 41.9	87.5 \pm 31.1	55.4 \pm 38.2	54.2 \pm 42.4	48.2 \pm 48.5	65.0 \pm 43.1	0.23
Ağrı	60.4 \pm 30.0	78.6 \pm 30.4	83.9 \pm 15.0	65.3 \pm 29.3	53.5 \pm 19.5	58.2 \pm 29.9	73.3 \pm 26.1	0.04
Genel sağlık	58.0 \pm 34.2	66.4 \pm 25.0	76.8 \pm 12.9	51.6 \pm 25.3	61.3 \pm 23.7	56.4 \pm 24.8	56.5 \pm 22.9	0.13
Vitalite (enerji)	54.3 \pm 23.6	57.9 \pm 23.9	54.2 \pm 27.8	54.6 \pm 25.4	61.3 \pm 17.7	45.0 \pm 23.7	53.3 \pm 31.1	0.77
Sosyal fonksiyon	74.1 \pm 31.6	77.2 \pm 31.3	69.8 \pm 33.5	66.1 \pm 28.8	70.8 \pm 33.9	64.3 \pm 35.6	75.0 \pm 30.3	0.84
Rol güçl (emosyonel)	28.6 \pm 34.2	49.0 \pm 39.3	63.9 \pm 36.1	35.7 \pm 30.6	44.4 \pm 43.4	45.2 \pm 36.1	44.4 \pm 46.6	0.38
Mental sağlık	57.7 \pm 19.9	62.8 \pm 24.5	62.3 \pm 24.7	53.4 \pm 26.2	63.7 \pm 15.8	52.0 \pm 17.9	58.1 \pm 23.9	0.69

*Kruskal-Wallis analizi

Tablo 21. Çalışmaya alınan tüm grupların KINDL Çocuk anketi sonuçlarının karşılaştırması (ortalama \pm standart deviasyon)

Parametre	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	Grup 7	p*
Toplam	67.8 \pm 16.2	66.7 \pm 11.3	68.4 \pm 10.4	62.3 \pm 15.5	66.8 \pm 14.1	61.1 \pm 12.9	66.9 \pm 9.8	0.89
Fiziksel iyilik hali	66.9 \pm 23.4	64.3 \pm 19.2	62.9 \pm 17.0	69.6 \pm 16.9	63.0 \pm 28.1	65.2 \pm 16.9	73.3 \pm 22.6	0.74
Psikolojik iyilik hali	66.2 \pm 23.8	77.6 \pm 15.5	70.7 \pm 20.5	60.1 \pm 20.9	63.5 \pm 28.9	55.8 \pm 22.8	67.5 \pm 15.9	0.14
Özgüven	62.5 \pm 26.1	51.1 \pm 26.9	59.6 \pm 29.9	39.1 \pm 31.8	63.0 \pm 27.4	39.7 \pm 23.2	59.2 \pm 24.1	0.19
Aile	69.2 \pm 21.4	62.1 \pm 17.0	74.5 \pm 15.6	64.3 \pm 16.5	65.6 \pm 17.6	69.6 \pm 11.7	64.6 \pm 22.1	0.57
Arkadaş	80.1 \pm 17.4	78.7 \pm 21.7	74.5 \pm 17.2	66.5 \pm 26.7	73.4 \pm 15.6	74.1 \pm 20.6	76.3 \pm 10.1	0.74
Okul		65.1 \pm 27.2	68.3 \pm 17.2	62.5 \pm 22.4	71.3 \pm 18.2	63.5 \pm 27.2	60.4 \pm 18.6	0.88
Kronik-genel	50	59.9 \pm 22.6	75	45.0 \pm 18.8	56.3 \pm 2.9	29.17	58.3 \pm 35.4	0.62

*Kruskall Wallis analizi

KINDL çocuk anketi sonuçlarının klinik değişkenlerle ilişkisi değerlendirildiğinde, kısa etkili bronkodilatör gereksinimi ile KINDL toplam puanı ve özgüven-arkadaş alt puanları arasında anlamlı ilişkili olduğu görüldü (sırası ile $r=0.32, 0.31, 0.27$; $p=0.03, 0.04, 0.05$). Bronkodilatör gereksinimi yükseldikçe puanlarda da artış olduğu saptandı. Parenteral steroid gereksinimi ile ise KINDL toplam puanı ve fiziksel aktivite alt puanı arasında anlamlı ilişki vardı (sırası ile $r=0.33, 0.27$; $p=0.03, 0.05$). Hastaneye yatış gereksinimi ile özgüven alt puanı arasında anlamlı ilişki bulundu ($r=0.3, p=0.05$). Astım semptom skoru ve atak sayısı ile KINDL puanları arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığı görüldü.

KINDL çocuk anketi ve aile SF36 sonuçlarının ilişkisinin değerlendirmesi sonucunda SF36 rol güçlüğü (fiziksel) puanı ve KINDL kronik hastalık puanı arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu görüldü ($r=0.66, p=0.01$). Benzer şekilde SF36 ağrı puanı ile KINDL aile puanı arasında anlamlı ilişki bulundu ($r=0.23, p=0.04$). Bununla birlikte SF36 genel sağlık puanı ile KINDL toplam puanı ve aile alt puanı arasında anlamlı ilişki saptandı (sırası ile $r=0.22, 0.24$; $p=0.04, 0.02$). SF36 mental sağlık alt puanı ile KINDL arkadaş puanı arasındaki ilişkinin de anlamlı olduğu bulundu ($r=0.24, p=0.02$).

5. TARTIŞMA

Mide içeriğinin retrograt olarak özofagusa kaçıışı olarak tanımlanan GÖR, infant ve oyun çağı çocuklarında sık görülür, çoğunlukla patolojik sonuçlara yol açmayarak fizyolojik olarak nitelendirilir ve 12-18 ay civarında spontan olarak geriler. Ancak yangının histolojik bulgularını ortaya çıkaracak şiddette seyrettiğinde GÖRH olarak adlandırılır. GÖRH bulguları değişkendir ve tipik gastrointestinal sistem bulguları ile seyredebileceği gibi nörodavranışsal ya da solunum bulguları ile de ortaya çıkabilir (6). İki yaş ve altındaki çocuklarda hava yolu semptomları ve beslenme güçlükleri, iki yaş üstündeki çocuklarda ise hava yolu iritasyonuna bağlı bulgular daha sık olarak GÖRH başvuru tablolarını oluşturabilmektedir (35). GÖRH olan hastaların %50'sinde atipik (ekstraözofageal) bulgular ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (12). Tipik GÖR semptomları mide yanması, bulantı, kusma, disfaji ve farinkste asit tadıdır. Atipik GÖR semptomları ise ses kısıklığı, boğazda kuruma hissi, artmış salivasyon, otalji, boğaz ağrısı, sinüzit, boğulma ve nefes darlığı olarak sıralanabilir (19). Kronik solunum yolu hastalığı olan çocukların %50'sinde sessiz GÖR olabileceği düşünülmektedir (19). GÖRH ve yineleyen solunum sistemi bulguları arasındaki ilişki tartışmalı bir konudur. Birçok çalışma ile bu birliktelik gösterilmiş olsa da neden sonuç ilişkisinin hangi yönde olduğunu belirlemek güçtür. GÖRH mikroaspirasyonlar, vagal sinir uyarımı gibi mekanizmalarla bronkokonstriksiyona neden olabilirken, astma tedavisi için kullanılan birçok ilacın da GÖR'ü arttırdığı bilinmektedir. Bu, neden sonuç ilişkisinin yönü ne olursa olsun pediatrik yaş grubunda farklı solunum yolu hastalıklarındaki GÖRH sıklığının belirlenmesi, bu hastaların izlemi ve tedavisinin planlanmasında önem taşımaktadır.

İnfant ve küçük çocuklarda hışıltı sık karşılaşılan bir problemdir ve sıklığının % 4-32 arasında olduğu rapor edilmektedir (57). Bu yaş grubunda hışıltının sık görülmesi kollateral ventilasyon kanallarının yetersiz, havayolu düz kasının fazla olması ve diyafragmanın horizontal yerleşimi gibi anatomik faktörler yanında, periferik havayolu ve nazal direncin yüksek olması ve elastik geri çekilme basıncının düşük olması gibi fizyolojik faktörlerle ilişkilidir (57). İnfant döneminde hışıltı nedenleri arasında yangının, enfeksiyon, GÖRH, konjenital malformasyonlar ve

ekstratorasik nedenler yer alabilir. Periferik hava yolu obstrüksiyonu olup bronkodilatör tedaviye yanıtı yetersiz olan çocuklarda GÖRH tanısına yönelik 24 saatlik pH monitorizasyonu ya da sintigrafi gibi çalışmalar yürütülmelidir (57). Yineleyici ağır hışıltılı nedeni ile 3. basamak sağlık merkezine sevk edilen 3ay – 5 yaş arasındaki çocuklarda 24 saatlik pH monitorizasyonu ile GÖRH'nın sıklığı %68 bulunmuştur (58). Ailede atopi öyküsü olup 1-5 yaş arasında çocuklarda, uyku öncesi beslenme ile 5 yaşındaki kalıcı hışıltı ve astma sıklığı ilişkili olduğu ve bu durumun GÖRH ile ilişkili olabileceği rapor edilmektedir (59). Çalışmamıza alınan ve tedaviye karşın yineleyen hışıltı atakları olan çocuklarda proksimal ya da distal özofagusta GÖRH sıklığı %78.6 olduğu saptanmıştır. Bu değer daha önceki çalışmalardan anlamlı yüksektir. Yineleyen hışıltı yakınması olan çocuklarda yapılan bir çalışmada sintigrafi ile GÖRH saptanma sıklığının %21.9 olduğu bildirilmektedir. Bu fark, çalışmamıza solunum yakınmalarına yönelik tedaviye karşın yineleyen bulguları olup başka bir risk faktörü olmayan çocukların alınmış olmasına bağlı olabileceği gibi 24 saatlik pH monitorizasyonunun duyarlılığının yüksek olmasına da bağlı olabilir. Sintigrafinin GÖRH tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü düşük bir yöntem olduğu bildirilmektedir (35,60).

Astım birçok hücre ve hücresel elemanın rol oynadığı kronik yangısal bir bozukluktur. Bu kronik yangı, havayolu hiperreaktivitesinde artış ve bunun sonucunda özellikle gece ve sabahın erken saatlerinde yineleyici hışıltı, nefes darlığı ve öksürük epizodlarına neden olur. Bu epizodlar genellikle spontan ya da tedavi ile reverzibl yaygın ancak değişken obstrüksiyon ile ilişkilidir (30,61). Astımlı çocukların %60-90'ı atopiktir (30). Nonatopik grupta bulguların ortaya çıkmasına neden olan temel neden çevresel alerjenlere maruziyet değil, viral enfeksiyonlar, çevresel iritanlar ve GÖRH gibi endojen risk faktörleridir (62,63). Astımlı çocuklarda yapılan çalışmalar, bazılarında özofagustaki peristaltik dalga amplitüdlerinin düşük olduğunu ve sekonder peristalsis adı verilen anormal özofageal peristaltik dalga gidişi olduğunu saptamıştır (19). Astımlı çocuklarda yapılan farklı çalışmalar GÖR sıklığının %50-60'lara ulaşabileceğini bildirmektedir (19). Astımlı çocuklarda GÖRH sıklığını %59- 76 arasında rapor eden çalışmalar vardır (34,64,65). Ancak çocukluk çağı astımının %90'ının atopik olduğu

düşünülünce bu sıklığın alerjen duyarlılığı gibi belirgin bir risk faktörü olmayan nonatopik grupta daha sık olabileceği düşünülür. Distal reflü indeksinin %4 olmasının GÖRH tanısında kullanıldığı daha önceki bir çalışmada bu sıklığın %76 olduğu ve proton pompa inhibitör tedavisi ile yakınmalarda belirgin iyileşme olduğu bildirilmektedir (49). Aynı yayında sağlıklı çocuklarda aynı kriterlerle %48 GÖRH saptandığı belirtilmektedir. Ayrıca astımlı çocukların %59’unda GÖRH saptanan bir başka çalışmada, GÖRH saptananlarda antireflü tedavi ile bronkodilatör ve inhale steroid gereksiniminde azalma olduğu ve bu azalmanın GÖRH saptanmayanlarda gözlenmediği bildirilmektedir (66). GÖRH tanısının sintigrafi ile belirlendiği bir çalışmada astımlı çocuklardan klinik olarak GÖRH bulguları olanlarda %38.5, olmayanlarda ise %23 GÖRH saptanmıştır. Bu nedenle de tipik GÖRH bulguları olsun olmasın konvansiyonel astım tedavisine yanıtız çocukların bu açıdan tetkik edilmesi önerilmektedir (14). Benzer şekilde hasta grubumuzun çoğunda, analize alınmasa da klinik gözlemlerimiz gastrointestinal yakınmaların olmadığını göstermektedir. 24 saatlik pH monitorizasyonu ile zor astımlı çocuklarda distal özofagustaki asidifikasyonun %55, proksimal özofagustaki asidifikasyonunun %34.6 olduğu erişkin çalışmalarında bildirilmektedir. Bu bizim çalışmamızdaki hastalarla benzerlik göstermektedir çünkü çalışmamızda nonatopik çocuklarda proksimal özofagusta patolojik reflü sıklığı %58.8, distal özofagusta patolojik reflü sıklığı %70.6 iken toplam GÖRH’nın %82.4 olduğu bulunmuştur.

Literatürde atopik astımlı çocuklardaki GÖRH sıklığı ile ilgili bilgi bulunamamıştır. Bu çalışmada ise atopik astımlı çocuklarda GÖRH sıklığı proksimalde %61.5, distalde %76.9 iken her iki lokalizasyon değerlendirildiğinde %76.9 bulunmuştur. Astım için alerjen duyarlılığı gibi bir risk faktörü olmasına karşın nonatopik astıma yakın olan bu sıklık patogenezin açılanması açısından önemli bir bilgi sağlar. Bilindiği gibi astım ve GÖRH neden-sonuç ilişkisinde hangisinin neden, hangisinin sonuç olduğu açık değildir. Atopik astımlı çocuklarda GÖRH sıklığının yüksek olması bu çocuklarda gerek astıma yönelik ilaç kullanımı gerekse astıma bağlı bulgular nedeni ile GÖRH sıklığının yüksek olabileceği; ancak GÖRH ortaya çıktığında astım bulgularını arttırıcı rol oynayarak bir kısır döngü oluşumuna neden olabileceği düşünülmüştür.

Çocukluk çağında KBO, bronşiler hasarın sık olmayan bir komplikasyonudur. Klinik olarak KBO tanısı akut bir alt solunum yolu enfeksiyonunu takiben obstrüktif solunum yakınmalarının devam etmesi ile konur. Histolojik olarak değişken derecelerde yangı, bronşiler fibrozis ve hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize bir konstriktif patern ile kendini gösterir (67,68). Daha önceki bir literatürde KBO'da GÖRH sıklığı %60 olarak rapor edilmekte ve gastrik içerik aspirasyonunun KBO gelişiminde rol oynayabileceği belirtilmektedir (69). KBO patogenezinde süregelen bir yangının rol oynadığı düşünüldüğünde, yineleyen GÖR'ler sonucunda ortaya çıkan mikroaspirasyonların kronik bir yangısal olayın başlaması ve devam etmesine neden olarak etiyolojide rol oynaması beklenen bir bulgudur. Çalışmamızda da KBO'lu çocuklarda GÖRH sıklığı hem proksimal hem de distal GÖRH değerlendirildiğinde %64.3 bulunmuştur. Bu da daha önce sağlıklı çocuklarda bildirilen %48'den belirgin yüksektir (50).

Yineleyen alt solunum yolu enfeksiyonu 1 yılda aralarında radyolojik düzelme olan 2 epizotdan daha sık ya da toplamda 3'ten fazla epizot olarak tanımlanır. GÖRH bu hastaların %15'inde rapor edilmektedir (70). Yineleyen akciğer enfeksiyonu birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir ve pnömoni tanısı ile hastaneye yatırılan çocukların %9'unda yineleyen pnömoni olduğu bildirilmektedir (71). Bu nedenle de altta yatan patolojilerin ayrıntılı olarak incelenmesi izlem, tedavi ve yinelemelerin önlenmesinde önem taşır. Bu hastaların %85'inde altta yatan bir etiyolojik faktörün belirlenebileceği belirtilmektedir. Bu nedenler arasında ilk sırada astım yer alır. Bunu GÖRH, immün yetersizlikler ve kardiyak problemler izlemektedir. Aynı çalışmada GÖRH sıklığının hastaneye yatan yineleyen pnömonisi olan çocuklarda %15 olduğu bildirilmektedir (71). Bu sıklığın bizim çalışmamızda saptanmış olan %91.7 toplam reflü sıklığından belirgin düşük olması bizim çalışmamıza alınan hastalarda immün yetmezlik, astım gibi önde gelen diğer nedenlerin ekarte edilmiş olmasına bağlanabilir. Bunun dışında çalışmamıza alınan hastalar hastaneye yatırılanlar içinden seçilmemiştir. Bu da sıklıkta farklılığa neden olmuş olabilir. Ayrıca çalışmamızda tüm GÖRH tanıları 24 saatlik pH monitorizasyonu ile konulmuş olmasına karşın yukarıda belirtilen çalışmada sintigrafi, Baryumlu özofagus grafisi de kullanılan hastalar vardır. Ekstraözofageal

reflünün tanısında sıklıkla klinik değerlendirme yanında 24 saatlik pH monitorizasyonu ve baryumlu grafi kullanılmaktadır. Baryumlu grafi ve sintigrafinin duyarlılığının düşük olduğu bilinmektedir. 24 saatlik pH monitorizasyonu için bile duyarlılığın %80'i aşmadığını belirten yayınlar vardır (26). Thomas ve ark tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise yineleyen pnömonisi olan çocuklarda sintigrafi ile saptanan reflü sıklığının %34.6 olduğu belirlenmiştir (72). Bu sayının da bizim çalışmamızdaki sıklıktan düşük olmasının tanıda kullanılan yöntem farklılığından ve hasta grubu özelliklerinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Kronik öksürük genel polikliniğe en sık başvuran yakınmalardan biridir ve etiolojisinde çok sayıda etken sıralanabilir. Öksürük solunum yollarındaki reseptörlerin iritan uyanlarla karşılaşması ile aktive olması sonucunda oluşan ve solunum yollarını yabancı cisim ve sekresyonlardan temizleyen bir mekanizmadır. Öksürük sekiz haftadan uzun sürdüğünde kronik olarak sınıflandırılır. Çocuklarda alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, astım ve GÖRH en sık rastlanan etiolojilerdir (73). Kronik öksürük nedenleri arasında GÖR, astım ve sinopulmoner sendromdan sonra 3. sırada yer almaktadır (19). GÖRH ve öksürük arasındaki ilişki aspirasyon ve duyuşal sinir stimülasyonuna dayanır. Birliktelik sık saptanmasına karşın neden sonuç ilişkisi astım ve GÖRH birlikteliğinde olduğu gibi netleşmiş değildir. Yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre öksürük ve GÖR birlikteliğinde özofajit sıklığı artmış değildir. Bununla birlikte hava yolu nötrofil infiltrasyonu da kronik öksürüğü olanlarda özofajitten çok bakteriyel enfeksiyonlar ile ilişkili bulunmuştur (74). GÖRH tedavisinin öksürük yakınmasına etkisi de tartışmalıdır. Çocuklarda kontrollü randomize çalışma yoktur ancak bazı çalışmalarda öksürük yakınmasında iyileşme olduğu bildirilirken bazılarında etkisiz olduğu bulunmuştur (74). Bizim çalışmamızda kronik öksürük grubunda GÖRH sıklığı proksimal özofagusta %64.3, distal özofagusta %42.9, toplamda ise %71.4 bulunmuştur. Proksimal özofagustaki GÖRH sıklığının distale göre belirgin yüksek olduğu görülmektedir.

Laringofaringeal reflü, üst özofageal sfinkterden farinkse olan gastrik asit reflüsüdür ve proksimal özofageal pH probu yerleştirilerek tanınabilir. Bu durumun çocuklarda farklı üst solunum yolu bulguları ile kendini gösterebileceği bilinmektedir

(75). Boğazda rahatsızlık hissi, ses değişiklikleri, öksürük, disfaji ve sekresyonların birikimi, enfeksiyon, toksik iritanlara maruziyet gibi yangıya neden olan birçok durumda görülebilir. Larinks ve farinkteki enflamasyon bulguları, posterior larinksin hafif eriteminden ülserasyon ve granülasyon dokusu oluşumuna varan ağır mukozal değişiklikleri içerir (29). GÖRH'nın sinüzit ve larenjit için önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (sırası ile OR: 2.3 ve 2.6) (4). Üst solunum yolu yakınmaları olan çocuklarda 24 saatlik pH monitorizasyonu ile GÖRH sıklığının %56 olduğunu rapor eden bir çalışmada eğer reflü indeksi yerine reflü epizodu sayısı kullanırsa bu sıklığın %76'lara vardığı ve anti reflü tedavi ile pH monitorizasyonu pozitif hastaların %80'inde klinik yanıt olduğu belirtilmektedir (40). Bununla birlikte, üst solunum yolu bulguları olan çocukların %54'ünde özofageal reflü asit maruziyetinin artmış olduğunu bildiren bir çalışmada, bu hastaların %60'ında pH anormalliklerinin üst özofagusa lokalize olduğu belirtilmektedir (41). Posterior larenjiti olan hastalarda 24 saatlik pH monitorizasyonu ile asit reflü sıklığı bazı çalışmalarda %17.5 olarak bulunmuşken, çift problu kateterler ile yapılan bir çalışmada bu sıklık tipik posterior larenjiti olan hastalarda %70, subglottik stenozu olanlarda %90'ın üzerinde saptanmıştır (12). Ancak proksimal reflüde standart bir reflü indeksi sınırı yoktur ve bir tek reflüyü bile anlamlı kabul edenler vardır (12). Bu da pH monitorizasyon sonuçlarının proksimal reflüde değerlendirilmesinde güçlükler ortaya çıkmaktadır (12). Orta kulak iltihabı olan çocuklarda yapılan bir çalışmada orta kulak sıvısının incelenmesi ile GÖRH sıklığının %77'lerde olduğu sonucuna varılmıştır (76). Kronik rinosinüzit sinüs mukozasının persistan enflamatuvar ödemi, sinüs ostiumlarının obstrüksiyonu ve etkin olmayan mukosilyer klerens ile karakterizedir ve etiyolojisinde alerji, çevresel kirlilik ve gastroözofageal reflünün rol oynayabileceği belirtilmektedir. GÖRH ve rinosinüzit birlikteliğinin belirlenmesi için nazofaringeal pH değerlerinin izlenmesi kullanılabilmeyle birlikte normal değerler kesin olarak belirlenmemiş olduğundan bunun yorumlanması zordur (77). Yineleyen ya da kronik rinosinüziti olan 10 hasta ile yapılan bir çalışmada patolojik GÖRH sıklığının %10 bulunduğu bildirilmektedir (78). Bu sayının çalışmamızda saptanan %93.3'ten daha düşük olması hasta sayısının az olmasına bağlanabilir. Çalışmamızda proksimal özofagusta saptanan patolojik GÖR sıklığı %86.7 iken distal özofagusta saptanan patolojik GÖR sıklığı %60'dır.

Proksimal reflünün yineleyen üst solunum yolu yakınmaları olan çocuklarda daha sık olması bu hastalarda üst solunum yollarının GÖRH'dan daha çok etkilendiğini göstermekte olduğundan nedensel ilişkiye götürebilecek bir bulgudur. Üst hava yollarına olan GÖR hem pH'ı düşürüp yineleyen enfeksiyonlara, hem de kronik yangıya yol açabileceği gibi mukozadaki kronik yangı mukosilyer klerensi de bozabilir. Bununla birlikte GÖRH tedavisinin bu bulgulara etkisinin belirlenmemiş olması neden sonuç ilişkisi üzerine yorum yapmayı güçleştirmektedir.

Hem hışıltılı çocuk hem de nonatopik-atopik astım grubunda distal GÖRH sıklığı proksimal GÖRH sıklığına göre fazla iken diğer gruplarda proksimal GÖRH sıklığının yüksek olması da patogeneze açısından anlamlı olabilir. Kronik alt solunum yolları ile GÖRH ilişkisinde en çok üzerinde durulan üç mekanizma vardır. Bunlar vagal sinir uyarımına bağlı bronkokonstriksiyon, mikroaspirasyonlara bağlı direkt doku hasarı ve nöropeptidlerin salınımına bağlı sonuçlardır. Sonuçlarımız hışıltılı çocuk ve astım ile GÖRH ilişkisinde indirekt mekanizmalara bağlı patogenetik faktörlerin daha çok rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Yineleyen alt solunum yolu enfeksiyonu, bronşiolitis obliterans, kronik öksürük ve yineleyici üst solunum yolu bulgularında ise proksimal özofagustaki GÖRH sıklığının distal GÖRH sıklığından daha yüksek olması direkt yol ile mikroaspirasyonların daha önemli rol oynuyor olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu indirekt çıkarımların kesinleşmesi fizyolojik ve histolojik incelemelerin yapılacağı ileri çalışmaları gerektirmektedir.

Benzer şekilde yineleyen üst solunum yolu bulguları olan hastalarda olduğu gibi distal reflüsü olmamasına karşın proksimal reflüsü olan hastaların varlığı daha çok üst özofagusta klerens ve koruyucu mekanizmaların bozukluğunun rol oynayabileceğini düşündürmüştür. İnefektif özofageal motilite GÖR ile ilişkili en sık özofageal fonksiyon bozukluklarından biridir. Bu hastalardaki uzamış özofageal klerens zamanı solunum sistemine ait bozuklukları artırır (19).

GÖRH semptomları olan hastalarda yatar pozisyonda reflünün dik pozisyondayakinden daha az olduğu gösterilmiştir. Yatar pozisyonda reflünün sadece özofajit ve patolojik reflüsü olan ağır GÖRH'si olanlarda dik pozisyondaya kadar

ağır olduğu bildirilmekte ve bu nedenle de pozisyonel konvansiyonel önlemlerin sadece bu hastalarda endike olduğu bildirilmektedir (79). Çalışmamızın sonuçlarında da reflü epizotu sayısının tüm gruplarda proksimal ve distal özofagusta dik pozisyonda anlamlı daha sık olduğu, reflü indeksinin ise daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ancak bu istatistiksel fark uzun süreli reflü sayısı ve en uzun süren reflü sayısı için saptanmamıştır. Daha da ötesi, en uzun reflü zamanı tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı ya da anlamsız olarak yatar pozisyonda daha uzundur. Benzer şekilde uzun reflü sayısı da tümünde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da çoğu grupta yatar pozisyonda daha yüksektir. GÖR'ün özofagus mukozasında oluşturduğu hasar asit ile temas süresine bağlı olduğundan bu bulgu önemlidir. Her ne kadar reflü sayısı ve reflü indeksi yatar pozisyonda daha düşük olsa da en uzun reflü süresi ve uzun reflü sayısı çoğu grupta yatar pozisyonda yüksek olduğundan klinik olarak pozisyonel önlemlerin yararlı olabileceği düşünölmüştür. Ayrıca, GÖRH bulgularının ortaya çıkışında sadece özofageal asidifikasyon zamanı değil klerens mekanizmaları da rol oynamaktadır ve bu koruyucu mekanizmalar yatar pozisyonda ve uyurken bozulmaktadır. Bu da yatar ve uyurken olan özofageal asidifikasyonun mukozada daha fazla hasara neden olabileceğini düşöndürmektedir. Bununla birlikte, yatar pozisyonda ortaya çıkan GÖR'ün, yer çekiminin koruyucu etkisi de ortadan kalktığı için daha yukarılara ulaşarak daha yoğun solunum bulgularına neden olabileceği düşünölmüştür. Hafif astımı olan 36 çocukla yapılan bir çalışmada GÖRH sıklığı %75 olarak belirlenmiş ve 24 saatlik pH monitorizasyonu sonuçlarına göre GÖR sıklığı ayakta daha sıkken yatarken olan GÖRlerin daha uzun sürdüğu saptanmıştır (34).

Distal ve proksimal reflü indekslerinin karşılaştırmasında distal özofagus reflü indeksi yükseldikçe proksimal özofagus reflü indeksinin de yükseldiğinin bildiren çalışmalar vardır (80). Ancak alışmamızda distal özofagusta patolojik reflü saptanmamasına karşın proksimal özofagusta patolojik reflü saptanan hastalar olabileği göröldü. Benzer şekilde, bebeklerde yapılan bir çalışmada üst özofagusa olan gastroözofageal reflünün yineleyen solunum bulguları olanlarda daha sık olduğu bulunmuştur (81) Bunun da özellikle kronik öksürüğu olan ve yineleyen üst solunum yolu bulguları olan hastalarda olduğu belirlendi. Bunun üst özofageal koruyucu

mekanizmalarının yetersizliğine bağlanabileceği düşünöldü. Bu hastalarda alt özofagusa olan reflünün klerens mekanizmaları tarafından engellendiği ya da daha kısa sürede nötrale edildiği, üst özofagusa ulaşan reflünün yetersiz koruyucu mekanizmalar nedeni ile daha uzun süre kaldığı bu nedenle de özellikle üst solunum yolları ile ilişkili bulguları olan hastalarda görölebileceği düşünöldü.

Yaşam kalitesi birçok alt grubu ile birlikte genel iyilik halinin değerlendirilmesidir; sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ise bunun bir alt grubunu yansıtır (82). Dünya sağlık örgütü SYK'yi kişinin içinde yaşadığı kültür ve değerler sistemi içinde, amaç, beklenti, standart ve endişeleri ile ilişkili olarak yaşamdaki yerini algısı olarak tanımlar (83). Yaşam kalitesi ölçeklerinin açık ve kullanılabilir bir yaşam kalitesi tanımına dayanması, yaşam kalitesi teorisinden temel alması, hayatın çocuklar için önemli kısımlarını içermesi ve iyi düzenlenmiş parçaları olması gerekir (82). Jenerik sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçekleri fiziksel, psikolojik, sosyal durum ve iyilik halini ölçtükleri için hastalık etkileri ve tedavinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Kronik hastalıkların tedavisinde amaçlar semptom ve hastalık ağırlığının azaltılarak fonksiyonun iyileştirilmesi ve hastalığın ilerlemesinin engellenmesidir. Bu nedenle de yaşam kalitesinin değerlendirilmesi fiziksel değerşkenlerin değerlendirilmesi kadar önem taşımaktadır. İlk 12 yaşdaki çocuklar için toplam 14 tane jenerik, 25 tane ise spesifik yaşam kalitesi ölçeği vardır (82). Bu çalışmada kronik ve yineleyici solunum yolu hastalığı ile birlikte GÖRH olan ve olmayan çocuklara KINDL yaşam kalitesi ölçeği uygulanmıştır. KINDL yaşam kalitesi ölçeği psikolojik iyilik hali, sosyal ilişkiler, fiziksel fonksiyon ve günlük aktiviteleri içeren alt grupları ile 8-12 yaşları arasındaki çocuklar için kullanılabilen bir jenerik yaşam kalitesi ölçeğidir (82). Bu ölçek altı boyutu olan 24 sorudan oluşur. Bunlar, fiziksel sağlık, genel sağlık, aile fonksiyonları, özgüven, sosyal fonksiyonlar ve okul fonksiyonlarını içerir. Toplam puan 0-100 arasında bir skalaya yerleştirilir ve daha yüksek puanlar daha iyi yaşam kalitesini gösterir (83).

Genel topluma oranla GÖRH olan hastalarda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde azalma olduğu bildirilmiştir. Bu etkinin özellikle ağrı, mental sağlık ve sosyal fonksiyonlarda belirgin olduğu belirtilmiş ve GÖRH'nın etkin tedavisi ile

sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde belirgin iyileşme olduğu saptanmıştır (84). Çalışmaya alınan çocuklardan GÖRH olan ve olmayanların aileleri karşılaştırılmasında ağrı alt gurubu dışında anlamlı fark bulunmamıştır. Ağrı alt puanı da GÖRH olan hastaların ailelerinde daha yüksek bulunmuştur. Bu beklenen bir bulgu değildir. Ancak solunum yolu hastalığı olan çocukların ailelerinde GÖRH dışında birçok faktörün yaşam kalitesi skorlarını etkiliyor olmasına bağlanabilir. Çalışmamıza alınan tüm gruplardaki çocukların, nedeni ve tanısı ne olursa olsun yineleyen solunum bulguları olduğundan yaşam kalitelerini olumsuz etkileyecek faktörleri mevcuttur. Bu da jenerik yaşam kalitesi ölçeği ile gruplar arasında ya da GÖRH olan ve olmayanlar arasında anlamlı fark bulunmayışını açıklayabilir. Farklı nedenlerle burun tıkanıklığı olan hastalarda Rhinoconjunctivitis Quality of Life anketi ve Rhinosinusitis Disability indeks kullanılarak yapılan bir yaşam kalitesi değerlendirmesinde özellikle yaşam kalitesinin bu hastalarda daha düşük olduğu belirlenmiştir (85). Yineleyen üst solunum yolu bulguları olan çocuklarda burun tıkanıklığı önemli bir yakınma nedenidir. Bunun ağırlığını belirlemekte birçok klinik veri kullanılabilmesine karşın burun tıkanıklığının ağırlığından çok hastanın algıladığı rahatsızlık hissi klinik olarak daha önemlidir. Bu nedenle de yaşam kalitesi ölçekleri hastaya etkilerinin belirlenmesi açısından daha önemlidir. Bu çalışmada tüm diğer gruplara uygulanan KINDL yaşam kalitesi ölçeği yineleyen üst solunum yolu bulguları olan çocuklara da uygulanmıştır ve diğer gruplardan farklı olmadığı görülmüştür. Bu da yineleyen solunum yakınması ve klinik ağırlığı ne olursa olsun kronik hastalığı olan çocuklarda yaşam kalitesinin bozulmuş olduğunun bir göstergesi olarak yorumlanabilir. Ancak unutulmamalıdır ki hastalığa özgü yaşam kalitesi ölçeklerinin kullanılması ile daha özellikli sonuçlar elde olunabilir.

Daha önce kronik öksürüğü olan erişkinlerde yapılan bir çalışmada öksürük spesifik yaşam kalitesi anketi ve Leicester Öksürük anketi sonuçlarının semptom skoru ile anlamlı ilişkili olduğu ve tedavi ile belirgin iyileştiği saptanmış ancak jenerik yaşam kalitesi ölçeklerinden SF-36'nın semptom skoru ile ilişkisinin anlamlı olmadığı bulunmuştur (86). Çalışmamızda da yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılan jenerik yaşam kalitesi ölçeği KINDL kronik öksürüğü olanlarda diğer gruplardan anlamlı fark bulmamıştır. Daha önce erişkinlerde bildirilen bu çalışma da

göz önüne alınarak hastalığa spesifik ölçekler kullanılmış olsaydı farkın anlamlı olabileceği düşünöldü.

GÖRH tanısı alan astımlı çocukların proton pompa inhibitör tedavi ile değeriendirildiği bir çalışmada Pediatric Asthma Quality of Life (PAQOL) anketi sonuçlarında tedavi ile plaseboya göre anlamlı farklılık gözlenmediği belirlenmiştir (87). Ancak aynı çalışmada klinik değışkenlerde de iyileşme gözlenmemiş olması yaşam kalitesindeki iyileşmeyi etkilemiş olabilir. Daha önce özellikle seçilmiş hastalarda astım ile ilgili klinik değışkenlerde iyileşmenin saptandığı göz önüne alındığında yaşam kalitesinin değeriendirildiği daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu görölmektedir. Bizim çalışmamızda tedavi yanıtı değeriendirilmemiştir.

Alt solunum yolu bulguları olan çocuklarda (ilk 4 grup) klinik ağırlık ile KINDL değışkenlerinin ilişkisi değeriendirildiğinde toplam KINDL puanı ile bronkodilatör ve parenteral steroid gereksinimleri arasında anlamlı ilişki bulunmuş olması önemlidir. Bronkodilatör gereksinimi ve parenteral steroid gereksinimi hastalık ağırlığının ve yineleyen ağır atakların önemli bir göstergesidir. Bu değışkenlerdeki kötüleşmenin yaşam kalitesindeki artış ile pozitif korele olması şaşırtıcıdır. KINDL yaşam kalitesi ölçeğinin özgüven alt puanı ile bronkodilatör gereksinimi ve hastaneye yatış arasındaki anlamlı ilişki çocukların ilaç kullanımı ya da hastaneye yattıkları için özgüvenlerinde bir azalma olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Kronik hastalığı olan çocukların gerek ilaç almak için gerekse hastaneye yattıkları dönemde birçok aktivitelerinde kısıtlanma olduğundan onların kendi erklerini sorgulamaları ve bunun sonucunda ise özgüvenlerinin azalması beklenebilirdi ancak çalışmamızın sonucunda böyle bir etki olmadığı görölmekte. Hatta bu çocukların özgüven puanlarının daha yüksek olduğu belirlenmektedir. Bu yükselme belki de hastalığı ile başetmeye çalışan çocuğun reaktif olarak özgüveninin arttığı şeklinde yorumlanabilir. Bronkodilatör gereksinimindeki artış çocukları günlük aktivitelerinden ayırabilmekte olduğundan bu gereksinim ile arkadaş alt puanının ters ilişkili olması beklenirdi. Ancak çalışmamızda anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu belki de bizim hastane ortamımızda çocukların birbiri ile arkadaşlık kurmasına bağlı olabilir. Günlük aktivitelerden daha çok kısıtlanan çocuk,

dışarıdaki arkadaşlarından daha uzak kalacak ve hem arkadaşlık ilişkisi kurma hem de bu ilişkinin devamında sorunlar yaşayabilecektir. Ancak belki de bu hastanede yatan ve kendi hastalığı benzeri kronik hastalığı olan diğer çocuklarla yakın ilişki kurması nedeni ile engellenmektedir. Bu sonuçlar hastane ortamında çocuklara sosyal bir çevre sağlanması için önemini vurgulamaktadır.

Daha önce okul çocuklarında yapılan bir çalışmada astım varlığının yaşam kalitesi skorlarını etkilemediği bildirilmiştir (88). Bizim çalışmamızda KINDL sonuçları farklı solunum yolu hastalıkları olan çocuklar arasında karşılaştırılmış, kontrol grubu alınmamıştır. Bu nedenle sağlıklı kontrollerden farkı belirlemek olası değildir. Ancak solunum bulgularının ağırlığını gösteren bazı değişkenler ile ilişki bulunmuş, bazıları ile bulunmamış olması önceki çalışmada belirtildiği gibi yaşam kalitesini etkileyen farklı faktörler olmasına bağlanabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, bu çalışmada çocukluk çağında görülen hemen hemen bütün kronik üst ve alt solunum yolu hastalıklarında GÖRH sıklığı ve yaşam kalitesi ile ilişkisi belirlenmeye çalışılmıştır. Her bir gruptaki olgu sayısı az olmakla birlikte bu alanda yapılmış olan ilk çalışmadır. Bu konuda kesin ve epidemiyolojik bir veri sağlamasa da genel pediatri ve pediatrik solunum yolu hastalıkları açısından GÖRH sıklığı hakkında önemli bilgi vermektedir. Bununla birlikte kronik solunum yolu hastalıkları olan çocuklarda ve ailelerinde yaşam kalitesi ve bunun eşlik eden GÖRH ile ilişkisiyle ilgili veriler elde olunmuştur.

7. ÖZET

FARKLI SOLUNUM YOLU HASTALARINDA GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI SIKLIĞI VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Gastroözofageal reflü (GÖR), gastrik içeriğin spontan olarak özofagus ya da orofarinkse retrograd geçişidir. Çocukluk çağında özellikle de bebeklikte fizyolojik olabilen ve spontan gerileyebilen bu durum patolojik bulgulara neden olduğu zaman gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) olarak adlandırılır. GÖRH'nın tipik yani gastrointestinal sistem ile ilişkili bulguları olabileceği gibi atipik bulguları da olabilir. Özellikle yakınmalarını anlatamayan çocukluk yaş grubunda atipik bulgular tek klinik belirti olabilir. GÖRH'nın birçok kronik solunum yolu hastalığı ile birlikteliği daha önce bildirilmiştir. Bu durumdan sorumlu mekanizma ve patogenetik ilişkinin neden-sonuç yönü hala net olarak bilinmemesine karşın sorumlu tutulan temel mekanizmalar refleks bronkospazm, mikroaspirasyonlar ve kronik mukozal yangıdır.

Bu çalışmanın amacı immün yetmezlik, kistik fibrozis, immotil silia sendromu, konjenital solunum yolu anomalisi, üst ve alt solunum yolunda organik patoloji, nörolojik, metabolik, gastrointestinal hastalık gibi risk faktörleri olmamasına karşın konvansiyonel tedavi altında yineleyen solunum yolu hastalıkları olan çocuklarda GÖR sıklığının belirlenmesi için pH monitorizasyon değişkenlerinin incelenmesi ve bu hastalarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesidir.

Mart 2005-Mart 2006 arasında yürütülen bu çalışmaya yaşları 9-180 ay arasında olan toplam 99 çocuk (58 erkek, 41 kız) alındı. Çalışmaya alınan çocuklar hışıltılı çocuk, yineleyen alt solunum yolu enfeksiyonu, nonatopik astım, atopik astım, yineleyen otolaringolojik semptomlar, kronik öksürük, konstriktif bronşiolitis obliterans tanısına göre yedi grupta incelendi. Çalışmaya alınma kriterlerine uyan çocukların tümüne 24 saatlik pH monitorizasyonu uygulandı. Çocukların tümü için Kindl Yaşam Kalitesi anketi ve aileleri için SF36 formu dolduruldu.

Proksimal özofagusta GÖR sıklığı gruplar arasında anlamlı farklı bulunmadı ancak yineleyen üst solunum yolu bulguları olan çocuklarda en yüksek (86.7%), atopik astımı olan çocuklarda ise en düşük olduğu belirlendi (57.1%) (p=0.61). Distal özofagusta GÖR sıklığına bakıldığında, en yüksek değerler nonatopik astım grubunda saptandı (76.9%). Kronik öksürüğü olan gruptaki distal GÖR sıklığı %42.9 bulundu ve bu tüm gruplar içindeki en düşük değeri. Ancak gruplar arasındaki distal GÖR sıklığı farkı anlamlı değildi (p=0.53). Distal ya da proksimal ayrımı yapılmaksızın GÖR sıklığının hışıltılı çocuklarda %78.6, nonatopik astımlı çocuklarda %82.4, atopik astımlı çocuklarda %76.9, bronşiolitis obliteranslı çocuklarda %64.3, yineleyen akciğer enfeksiyonu olan çocuklarda %91.7, kronik öksürüğü olan çocuklarda %71.4, yineleyen üst solunum yolu bulguları olan çocuklarda %93.3 olduğu belirlendi. Bu değerler gruplar arasında anlamlı farklı bulunmadı (p=0.47).

Çalışmaya alınan tüm çocuklardan GÖRH olan ve olmayanların KINDL yaşam kalitesi anket sonuçları değerlendirildiğinde GÖRH varlığının toplam puan ya da alt puanlarda anlamlı değişiklik göstermediği saptandı. Tüm gruplardaki çocukların annelerine uygulanan SF36 anketinin değerlendirmesinde GÖR'ü olan ve olmayan çocukların anneleri arasında anlamlı farklılığın yalnızca ağrı alt grubunda olduğu fark edildi (p=0.02). Çalışmaya alınan tüm çocuklara uygulanan KINDL yaşam kalitesi anketi incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Çalışmaya alınan çocukların annelerine uygulanan SF36 anketi sonuçlarında da ağrı alt puanı dışında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Ağrı alt puanının ise atopik astım grubunda en yüksek, yineleyen alt solunum yolu enfeksiyonu grubunda en düşük olduğu belirlendi.

Sonuç olarak, çocukluk çağında bütün kronik üst ve alt solunum yolu hastalıklarında GÖRH sıklığının yüksek olduğu bulunmuştur. Bu konuda kesin ve epidemiyolojik bir veri sağlamasa da genel pediatri ve pediatik solunum yolu hastalıkları açısından GÖRH sıklığı hakkında önemli bilgi vermektedir. GÖRH'nın, kronik hastalıkları nedeni ile yaşam kaliteleri zaten bozuk olduğu düşünülen bu çocuklar üzerinde belirgin etkisi olmadığı görülmüştür.

8. SUMMARY

FREQUENCY OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN PATIENTS WITH DIFFERENT RESPIRATORY TRACT DISEASES AND ITS IMPACT ON QUALITY OF LIFE

Gastroesophageal reflux (GER) is spontaneous retrograde movement of gastric contents into the esophagus or oropharynx. This condition that may regress spontaneously during childhood especially infancy, is termed as gastroesophageal reflux disease (GERD) when it leads to pathological findings. GERD can have typical findings associated with gastrointestinal system as well as atypical findings. Atypical findings can be the sole clinical manifestation especially in children who can not express their complaints. Coexistence of GERD with many chronic respiratory diseases have been reported many times before. Although the exact direction of the mechanism and pathogenetic relationship is not known yet, main mechanisms thought to be involved include reflex bronchospasm, microaspirations and chronic mucosal inflammation.

The aim of this study was to evaluate pH monitoring parameters to determine the frequency of GERD in children without immune deficiency, cystic fibrosis, immotile cilia syndrome, congenital airway abnormalities, organic pathology in upper or lower airways, neurologic, metabolic or gastrointestinal factors, who have respiratory diseases that recur despite conventional treatment and to assess quality of life in these children and their mothers.

Total of 99 children (58 male, 41 female) aged between 9-180 months were included in this study between March 2005 and March 2006. Children included in the study were grouped into 7 according to their diagnosis as wheezy child, recurrent lower respiratory tract infection, nonatopic asthma, atopic asthma, recurrent otolaryngological symptoms, chronic cough, constrictive bronchiolitis obliterans (CBO). Children that fulfilled the criteria to be included in the study underwent 24 hour pH monitoring. Kindl quality of life and SF 36 questionnaires were filled in for all the children and their families respectively.

Frequency of GER in proximal esophagus was not different between the groups. It was found to be highest in recurrent otolaryngological symptoms group

(86.7%) and lowest in the atopic asthma group (57.1) ($p=0.61$). Evaluation of GER frequency in distal esophagus revealed the highest value in the nonatopic asthma group (76.9%). Frequency of distal GER were found to be 42.9% in chronic cough group and this was the lowest value among all the groups. However, frequency of distal GER was not significantly different between the groups ($p=0.53$). Frequency of GER without discrimination of distal or proximal, was 78.6% in wheezy children group, 82.4% in nonatopic asthma group, 76.9% in atopic asthma group, 64.3% in CBO group, 91.7% in recurrent lower respiratory tract infection group, 71.4% in chronic cough group and 93.3 % in recurrent otopyngologic symptoms group ($p=0.47$).

Evaluation of the KINDL quality of life questionnaire results revealed that total score or subscores were not significantly different between children with and without GERD. When SF36 questionnaire was evaluated, it was found that significant difference between the groups with and without GERD, was found only in the pain subscore of the mothers ($p=0.02$). Assessment of the KINDL quality of life questionnaire, that was filled in for all the children included in the study, did not show a significant difference between the groups. There was no significant difference between mothers with and without an asthmatic child according to the results of the SF36 questionnaire. Moreover, it was detected that, pain subscore was highest in group 3 and lowest in group 5.

In conclusion, frequency of GERD was detected to be high in all chronic upper and lower respiratory tract diseases during childhood. Although it does not provide exact and epidemiological value about this issue gives very important information about the frequency of GERD associated with general pediatric and respiratory diseases. It was detected that GERD does not have much impact on the quality of life in children with chronic respiratory diseases in whom quality of life is thought to be already impaired due to their chronic diseases.

Ek 1

Hasta adı soyadı:

Tarih:

SF 36

1. Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

a) Mükemmel b) Çok iyi c) İyi d) Orta e) Kötü

2. Bir yıl öncesine karşılaştığınızda, şimdi genel olarak sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?

- a) Bir yıl öncesine göre çok daha iyi
b) Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi
c) Bir yıl öncesine hemen hemen aynı
d) Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü
e) Bir yıl öncesinden çok daha kötü

3. Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığınız etkinliklerle ilgilidir. Sağlığınız şimdi bu etkinlikleri kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

	Evet, oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler			
Bir masayı çekmek, elektrik süpürmesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler			
Günlük alışverişte alınanları kaldırma veya taşıma			
Merdivenle çok sayıda kat çıkma			
Merdivenle bir kat çıkma			
Eğilme veya diz çökme			
Bir iki kilometre yürüme			
Birkaç sokak öteye yürüme			
Bir sokak öteye yürüme			
Kendi kendine banyo yapma veya giyinme			

4. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?		
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?		
İş veya diğer etkinliklerinizde kısıtlanma oldu mu?		
İş veya diğer etkinlikleri yaparken güçlük çektiniz mi? (rneğin daha fazla çaba gerektirmesi)		

5. Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (rneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
İş veya diğer etkinlikler için harcadığınız zamanı azalttınız mı?		
Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız?		
İşinizi veya diğer etkinliklerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz?		

6. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi
- b) Biraz etkiledi
- c) Orta derecede etkiledi
- d) Oldukça etkiledi
- e) Ařırđ etkiledi

7. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?

- a) Hiç b) ok hafif c) Hafif d) Orta e) Őiddetli f) ok Őiddetli.

8. Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem evişlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi
- b) Biraz etkiledi
- c) Orta derecede etkiledi
- d) Oldukça etkiledi
- e) Aşırı etkiledi

9. Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını gözönüne alarak, seçiniz.

	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi?						
Çok sinirli bir insan oldunuz mu?						
Sizi hiçbir şeyin neşelendiremeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi?						
Kendinizi sakin ve uyumlu hissettiniz mi?						
Kendinizi enerjik hissettiniz mi?						
Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi?						
Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?						
Kendinizi mutlu hissettiniz mi?						
Kendinizi yorgun hissettiniz mi?						

10. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınıv veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

- a) Her zaman
- b)Çoğu zaman
- c) Bazen
- d)Nadiren
- e) Hiçbir zaman

11. Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır?

Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
Diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim.					
Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım.					
Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum.					
Sağlığım mükemmel.					

Ek 2.

SIRA NO: _____




Merhaba!

Senden geçen hafta boyunca neler hissettiğini öğrenmek istiyoruz ve bu amaçla yanıtlamanı istediğimiz bir kaç soru hazırladık.

- ⇒ Lütfen her bir soruyu dikkatle oku.
- ⇒ Geçen hafta boyunca seninle ilgili olan şeyleri düşün.
- ⇒ Sana en uygun gelen yanıtı seç ve altındaki kutucuğa çarpı işareti koy.

Doğru veya yanlış yanıt yoktur. Sadece senin ne düşündüğün önemli.

Örneğin: 	hiçbir zaman	nadiren	bazen	sıklıkla	her zaman
Geçtiğimiz hafta boyunca canım dondurma yemek istedi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Doldurma tarihi: __ / __ / 2003 (gün / ay / yıl)

Lütfen bize biraz kendinden söz et.

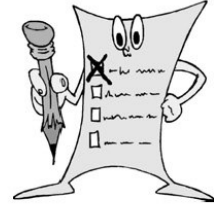
Ben bir kızım oğlanım

Yaşım: _____

Kaç kardeşin var? 0 1 2 3 4 5 5 den fazla

Hangi okula gidiyorsun? _____

Kaçıncı sınıftasın? _____ sınıftayım.



1. Öncelikle bedensel sağlığınla ilgili bir şeyler öğrenmek istiyoruz...

Geçen hafta boyunca...	hiçbir zaman	nadiren	bazen	sıklıkla	her zaman
1. ... Kendimi hasta hissettim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ... Baş ağrım veya karın ağrım oldu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ... Yorgun ve bitkinim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ... Kendim güçlü ve enerji dolu hissettim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. ... ve genel olarak neler hissettiğin hakkında bir kaç şey...

Geçen hafta boyunca...	hiçbir zaman	nadiren	bazen	sıklıkla	her zaman
1. ... Eğlendim ve çok güldüm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ... Canım sıkıldı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ... Kendimi yalnız hissettim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ... Korktum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. ...ve kendin hakkındaki duyguların...

Geçen hafta boyunca...	hiçbir zaman	nadiren	bazen	sıklıkla	her zaman
1. ... Kendimle gurur duydum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ... Kendimi her şeyin üstünde hissettim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ... Kendimden hoşnutluk duydum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ... Birçok güzel düşüncem vardı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Aşağıdaki sorular ailen ile ilgilidir ...

Geçen hafta boyunca...	hiçbir zaman	nadiren	bazen	sıklıkla	her zaman
1. ... Annem babamla aram iyiydi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ... Evde kendimi iyi hissettim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ... Evde tartıştık	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ... Annem babam bazı şeyleri yapmamı engellediler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. ... ve arkadaşların hakkında...

Geçen hafta boyunca...	hiçbir zaman	nadiren	bazen	sıklıkla	her zaman
1. ... Arkadaşlarımla oynadım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ... Diğer çocuklar benden hoşlandılar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ... Arkadaşlarımla iyi geçiniyordum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ... Kendimi diğer çocuklardan farklı veya önemsiz hissettim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Hepsinden sonra, okul hakkında bazı şeyler öğrenmek istiyoruz.

Geçen hafta boyunca...	hiçbir zaman	nadiren	bazen	sıklıkla	her zaman
1. ... Okul ödevimi yapmak kolaydı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ... Derslerden hoşlandım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ... Önümüzdeki haftaların gelmesini dört gözle bekledim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ... Zayıf notlar almaktan korktum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Őu anda hastanede mi kalıyorsun veya uzun süreli bir hastalığın var mı?

Evet ise,

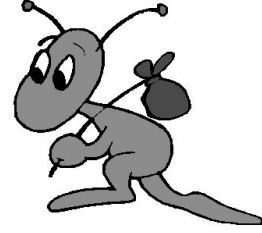
lütŕfen aşağıdaki 6 soruyu
yanıtla

Hayır ise,

anket bitmiŐtir.

Geçen hafta boyunca...	hiçbir zaman	nadiren	bazen	sıklıkla	her zaman
1. ... Hastalığımın kötüleŐmesinden korktum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ... Hastalığım nedeniyle üzüldüm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ... Hastalığımla çok iyi baŐa çıkabildim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ... Annem babam bana hastalığım nedeniyle bir bebek gibi davrandılar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ... Diğer insanların hastalığımı fark etmelerinden çekindim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ... Hastalığım nedeniyle okulda bazı Şeyleri kaçırdım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bize yardım ettiğin için teŐekkür ederiz !



KAYNAKLAR

- 1- Gold BD. Gastroesophageal reflux disease: could intervention in childhood reduce the risk of later complications? *Am J Med* 2004; 117: 23S-29S.
- 2- Davidson GP, Omari TI. Reflux in children. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 839-55.
- 3- Henry SM. Discerning differences: gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease in infants. *Adv Neonatal Care* 2004; 4: 235-47.
- 4- El-Serag HB, Gilger M, Kuebler M, Rabeneck L. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology* 2001; 12: 1294-9.
- 5- Di Lorenzo C, Orenstein S. Fundoplication: friend or foe? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 117-24.
- 6- Jain A, Patwari AK, Bajaj P, Kashyap R, Anand VK. Association of gastroesophageal reflux disease in young children with persistent respiratory symptoms. *J Trop Pediatr* 2002; 48: 39-42.
- 7- Field SK. Asthma and gastroesophageal reflux: another piece in the puzzle? *Chest* 2002; 121: 1024-7.
- 8- Spechler SJ. Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 1998; 1: 40-48.
- 9- American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on the use of esophageal pH recording. *Gastroenterology* 1996; 110: 1981
- 10- Moraes-Filho J, Ceconello I, Gama-Rodrigues J, Castro L, Henry MA, Meneghelli UG, Quigley E; Brazilian Consensus Group. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 241-8.
- 11- Tolia V. Gastroesophageal reflux and supraesophageal complications: really true or ballyhoo? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 269-73.

- 12- Shaw GY. Application of ambulatory 24-hour multiprobe pH monitoring in the presence of extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2000; 184: 15-7.
- 13- Theodoropoulos DS, Lockey RF, Boyce HW Jr, Bukantz SC. Gastroesophageal reflux and asthma: a review of pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Allergy* 1999; 54: 651-61.
- 14- Thomas EJ, Kumar R, Dasan JB, Kabra SK, Bal CS, Menon S, Malhotra A. Gastroesophageal reflux in asthmatic children not responding to asthma medication: a scintigraphic study in 126 patients with correlation between scintigraphic and clinical findings of reflux. *Clin Imaging* 2003; 27: 333-6.
- 15- Lin YC, Ni YH, Chang MH. Gastroesophageal reflux disease beyond infancy. *Pediatr Int* 2004; 46: 516-20.
- 16- Orenstein SR, Shalaby TM, Finch R, Pfuetzer RH, DeVandry S, Chensny LJ, Bannada MM, Whitcomb DC. Autosomal dominant infantile gastroesophageal reflux disease: exclusion of a 13q14 locus in five well characterized families. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2725-32.
- 17- Orenstein SR. An overview of reflux-associated disorders in infants: apnea, laryngospasm, and aspiration. *Am J Med* 2001; 111: 60S-63S.
- 18- Harding SM, Sontag SJ. Asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: S23-32.
- 19- Wasowska-Krolikowska K, Toporowska-Kowalska E, Krogulska A. Asthma and gastroesophageal reflux in children. *Med Sci Monit* 2002; 8: RA64-71.
- 20- Orenstein SR, Shalaby TM, Barmada M, Whitcomb DC. Genetics of gastroesophageal reflux disease: a review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 506-10.
- 21- Tong TF, Ng DKK. A review of esophageal pH monitoring for the diagnosis of gastroesophageal reflux in children. *HK J Paediatr* 2002; 7: 112-7.

- 22- DiBaise JK, Brand RE, Quigley EM. Endoluminal delivery of radiofrequency energy to the gastroesophageal junction in uncomplicated GERD: efficacy and potential mechanism of action. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 833-42.
- 23- Sifrim D, Zerbib F. Gastroesophageal reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18: 447-53.
- 24- Prakash C, Clouse RE. Esophageal motor disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 19: 379-86.
- 25- Estevao-Costa J, Campos M, Dias JA, Trindade E, Medina AM, Carvalho JL. Delayed gastric emptying and gastroesophageal reflux: a pathophysiologic relationship. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 471-4.
- 26- Boyce HW. Endoscopic definitions of esophagogastric junction regional anatomy. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 586-92.
- 27- Harding SM. Gastroesophageal reflux, asthma, and mechanisms of interaction. *Am J Med* 2001; 111: 8S-12S.
- 28- Mansfield LE. Embryonic origins of the relation of gastroesophageal reflux disease and airway disease. *Am J Med* 2001; 111: 3S-7S.
- 29- Hanson DG, Jiang JJ. Diagnosis and management of chronic laryngitis associated with reflux. *Am J Med* 2000; 108: 112S-119S.
- 30- Li JT, Pearlman DS, Nicklas RA, Lowenthal M, Rosenthal RR, Bernstein IL, Berger WE, Dykewicz MS, Fineman S, Lee RE, Portnoy JM, Spector SL. Algorithm for the diagnosis and management of asthma: a practice parameter update: Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 415-20.
- 31- Balson BM, Kravitz EK, McGeady SJ. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in children and adolescents with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 159-64.

- 32- Rudolph CD. Are proton pump inhibitors indicated for the treatment of gastroesophageal reflux in infants and children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: S60-4.
- 33- Vandenplas Y, Badriul H, Verghote M, Hauser B, Kaufman L. Oesophageal pH monitoring and reflux oesophagitis in irritable infants. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 300-4.
- 34- Ay M, Sivasli E, Bayraktaroglu Z, Ceylan H, Coskun Y. Association of asthma with gastroesophageal reflux disease in children. *J Chin Med Assoc* 2004; 67: 63-6.
- 35- Carr MM, Nguyen A, Nagy M, Poje C, Pizzuto M, Brodsky L. Clinical presentation as a guide to the identification of GERD in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 54: 27-32.
- 36- Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-h esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest* 1999; 115: 654-9.
- 37- Aviv JE, Parides M, Fellowes J, Close LG. Endoscopic evaluation of swallowing as an alternative to 24-hour pH monitoring for diagnosis of extraesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2000; 184: 25-7.
- 38- Sarani B, Gleiber M, Evans SR. Esophageal pH monitoring, indications, and methods. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 200-6.
- 39- Carr MM, Nguyen A, Poje C, Pizzuto M, Nagy M, Brodsky L. Correlation of findings on direct laryngoscopy and bronchoscopy with presence of extraesophageal reflux disease. *Laryngoscope*. 2000; 110: 1560-2.
- 40- van den Abbeele T, Couloigner V, Faure C, Narcy P. The role of 24 h pH-recording in pediatric otolaryngologic gastro-esophageal reflux disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67: S95-100.
- 41- Rabinowitz SS, Piecuch S, Jibaly R, Goldsmith A, Schwarz SM. Optimizing the diagnosis of gastroesophageal reflux in children with otolaryngologic symptoms. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67: 621-6.

- 42- Wenzl TG, Moroder C, Trachterna M, Thomson M, Silny J, Heimann G, Skopnik H. Esophageal pH monitoring and impedance measurement: a comparison of two diagnostic tests for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 519-23.
- 43- Wenzl TG. Evaluation of gastroesophageal reflux events in children using multichannel intraluminal electrical impedance. *Am J Med* 2003; 115: 161S-165S.
- 44- Sondheimer J. Expanding the definition of GE reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 511-2.
- 45- Rosen R, Nurko S. The importance of multichannel intraluminal impedance in the evaluation of children with persistent respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2452-8.
- 46- Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, Gerson WT, Werlin SL; North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 1-31.
- 47- Schembre DB. Endoscopic therapeutic esophageal interventions. *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 18: 479-85.
- 48- Hogan WJ. Endoscopic therapy for gastroesophageal reflux disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5: 206-12.
- 49- Chen YK. Endoscopic treatments for GERD: are they ready for prime time? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 109-10.
- 50- Yuksel H, Yilmaz O, Kirmaz C, Aydogdu S, Kasirga E. Frequency of gastroesophageal reflux disease in nonatopic children with asthma-like airway disease. *Respir Med* 2006; 100: 393-8.
- 51- Spilker B. Introduction. In: Spilker B(ed). *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven publishers;1996. p.1-10.

- 52- Berg RL, Hallauer DS, Berk SN. Neglected aspects of the quality of life. *Health Serv Res* 1976; 11: 391-5.
- 53- Kaplan RM, Bush JW, Berry CC. Health status: types of validity and the index of well-being. *Health Serv Res* 1976; 11: 478-507.
- 54- Endicott J, Nee J, Yang R, Wohlberg C. Pediatric quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire (PQ-LES-Q): reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 401-7.
- 55- Helseth S, Lund T. Assessing health-related quality of life in adolescents: some psychometric properties of the first Norwegian version of KINDL. *Scand J Caring Sci* 2005; 19: 102-9.
- 56- Yuksel H, Tanac R, Gousseinov A, Demir E. Sublingual immunotherapy and influence on urinary leukotrienes in seasonal pediatric allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999; 9: 305-13.
- 57- Eid NS, Morton RL. Rational approach to the wheezy infant. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: S77-9.
- 58- Saglani S, Nicholson AG, Scallan M, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Payne DN, Bush A. Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit? *Eur Respir J* 2006; 27: 29-35.
- 59- Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. Bottle feeding in the bed or crib before sleep time and wheezing in early childhood. *Pediatrics* 2002; 110: e77.
- 60- Okudan B, Selcuk NA. Pediatrik gastroenterolojide sintigrafik tanı yöntemleri. *Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Dergisi* 2004; 1: 161-9.
- 61- <http://www.ginasthma.com/workshop.pdf>. Definition.1-11.
- 62- Hest A, Halcken S. The role of allergy in childhood asthma. *Allergy* 2000; 55: 600-8.
- 63- Goldenhersh MJ, Ament M. Asthma and gastroesophageal reflux in infants and children. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001; 21: 439-48.

- 64- Cinquetti M, Micelli S, Voltolina C, Zoppi G. The pattern of gastroesophageal reflux in asthmatic children. *J Asthma* 2002; 39: 135-142.
- 65- Freston JW. Therapeutic choices in reflux disease: defining the criteria for selecting a proton pump inhibitor. *Am J Med* 2004; 117: 14S-22S.
- 66- Khoshoo V, Le T, Haydel RM Jr, Landry L, Nelson C. Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma. *Chest* 2003; 123: 1008-13.
- 67- Mauad T, Dolhnikoff M; Sao Paulo Bronchiolitis Obliterans Study Group. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 466-74.
- 68- Mauad T, van Schadewijk A, Schrupf J, Hack CE, Fernezlian S, Garippo AL, Ejzenberg B, Hiemstra PS, Rabe KF, Dolhnikoff M; Sao Paulo BO Study Group. Lymphocytic inflammation in childhood bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 233-9.
- 69- Yalçın E, Doğru D, Haliloğlu M, et al. Postinfectious Bronchiolitis obliterance in Children: Clinical and Radiological Profile and Prognostic Factors. *Respiration* 2003; 70: 371-5.
- 70- Panitch HB. Evaluation of recurrent pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 265-266.
- 71- Ciftci E, Gunes M, Koksall Y, Ince E, Dogru U. Underlying causes of recurrent pneumonia in Turkish children in a university hospital. *J Trop Pediatr* 2003; 49: 212-5.
- 72- Thomas EJ, Kumar R, Dasan JB, Bal C, Kabra SK, Malhotra A. Prevalence of silent gastroesophageal reflux in association with recurrent lower respiratory tract infections. *Clin Nucl Med* 2003; 28: 476-9.
- 73- Holmes RL, Fadden CT. Evaluation of the patient with chronic cough. *Am Fam Physician* 2004; 69: 2159-66.
- 74- Chang AB, Cox NC, Faoagali J, Cleghorn GJ, Beem C, Ee LC, Withers GD, Patrick MK, Lewindon PJ. Cough and reflux esophagitis in children: their co-existence and airway cellularity. *BMC Pediatr* 2006; 6: 4.

- 75- Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, Connor FL, Gaffney JT, Garske LA. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ* 2006; 332: 11-7.
- 76- Rosbe KW, Kenna MA, Auerbach AD. Extraesophageal reflux in pediatric patients with upper respiratory symptoms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 1213-20.
- 77- Lieu JE, Muthappan PG, Uppaluri R. Association of reflux with otitis media in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133: 357-61.
- 78- Steele RW. Chronic Sinusitis in Children. *Clin Pediatr* 2005; 44: 465-471.
- 79- Monteiro VR, Sdepanian VL, Weckx L, Fagundes-Neto U, Morais MB. Twenty-four-hour esophageal pH monitoring in children and adolescents with chronic and/or recurrent rhinosinusitis. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 215-20.
- 80- Ouatu-Lascar R, Lin OS, Fitzgerald RC, Triadafilopoulos G. Upright versus supine reflux in gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 1184-90.
- 81- Bagucka B, Badriul H, Vandemaele K, Troch E, Vandenplas Y. Normal ranges of continuous pH monitoring in the proximal esophagus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 244-7.
- 82- Arana A, Bagucka B, Hauser B, Hegar B, Urbain D, Kaufman L, Vandenplas Y. PH monitoring in the distal and proximal esophagus in symptomatic infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 259-64.
- 83- Davis E, Waters E, Mackinnon A, Reddihough D, Graham HK, Mehmet-Radji O, Boyd R. Paediatric quality of life instruments: a review of the impact of the conceptual framework on outcomes. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 311-8.
- 84- Wee HL, Lee WW, Ravens-Sieberer U, Erhart M, Li SC. Validation of the English version of the KINDL generic children's health-related quality of life instrument for an Asian population--results from a pilot test. *Qual Life Res* 2005; 14: 1193-200.

- 85- Revicki DA, Wood M, Maton PN, Sorensen S. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Am J Med* 1998; 104: 252-8.
- 86- Rhee JS, Book DT, Burzynski M, Smith TL. Quality of life assessment in nasal airway obstruction. *Laryngoscope* 2003; 113: 1118-22.
- 87- Kalpaklioglu AF, Kara T, Kurtipek E, Kocyigit P, Ekici A, Ekici M. Evaluation and impact of chronic cough: comparison of specific vs generic quality-of-life questionnaires. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 581-5.
- 88- Stordal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, Knudsen PK, Carlsen KC, Closs O, Handeland M, Holm HK, Sandvik L. Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease. *Arch Dis Child* 2005; 90: 956-60.