

Çocuklarda Gastroözofageal Reflü ve Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Eylem SEVİNÇ¹, H. Haluk AKAR², Nergiz SEVİNÇ³

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Çocuk Gastroenteroloji Kliniği, Kayseri

Batman Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, ²Çocuk İmmünoloji Allerji Kliniği, Batman

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, ³Halk Sağlığı Bilim Dalı, Kayseri

GİRİŞ

Gastroözofageal reflü (GÖR) gastrik içeriğin istemsiz olarak özofagus içerisine geri kaçışı, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ise gastrik içeriğin özofagusa kaçışı sonucu semptom ve komplikasyonların ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır (1). Regürjitasyon, reflüsü olan infantlarda karakteristik semptomdur ve bulantı, öğürme, retrograd üst intestinal kontraksiyonların olmamasıyla kusmadan ayırt edilir. GÖR sağlıklı infantlarda son derece sık görülen fizyolojik olaydır ve reflü epizotlarının çoğunluğu kısa süreli, asemptomatik ve distal özofagusla sınırlı olmaktadır (2). Bu derlemede çocukluk yaş grubundaki GÖR ve GÖRH'nin tanısı, klinik bulguları ve tedavisi güncel çalışmalar ışığında tartışılmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ VE GENETİK FAKTÖRLER

GÖR, dört aylık bebeklerde pik yapmaktadır (%60-70) ve 11-12 aylıkta bu sıklık %5'lere düşmektedir. Özellikle reflü sıklığının beslenme şeklinin değiştiği (anne sütünün yanında tamamlayıcı beslenmeye geçişin başladığı) 6. aydan itibaren belirgin azaldığı bilinmektedir. GÖRH prevalansının infantlarda %12.3, büyük çocuklarda %1 oranında olduğu bildirilmiştir (3). Monozigot ikizlerde GÖR sıklığının dizigot ikizlere nazaran daha sık görüldüğü, ciddi GÖRH olan ailelerin bireylerinde 13. kromozomunun uzun kolu D13S171 ve D 13S263

lokalisasyonunda mutasyon olduğu saptanmış (4). 2011 yılında Ghosgal ve arkadaşları 2. kromozomda lokalize IL 1B ve IL-1RN genlerindeki mutasyonların başta Barrett özofagusu olmak üzere GÖRH bağlı komplikasyonlara neden olabileceğini bildirmişlerdir (5).

FİZYOPATOLOJİ

Süt çocuğu ve çocuklarda GÖR'nün ana mekanizması geçici alt özofageal sfinkter (AÖS) gevşemeleridir. AÖS'nin esas görevi, yutmanın olmadığı zamanlarda gastrik içeriğin alt özofagusa geçişini engellemektir. İstirahat esnasında AÖS basıncı prematür ve yeni doğanlarda 5-10 mmHg iken yaşla birlikte bu değerler 20-30 mmHg'a kadar artar (6). Gastrik distansiyon, hyatus hernisi, AÖS'nin anormal pozisyonu, yağlı yiyeceklerin tüketilmesi, gastrotomi, myotomi, uzun süreli nazogastrik entübasyon, ilaçlar, gastrik boşalmada uzama, intrakranial ve intraabdominal basınç artışının olduğu durumlar, AÖS basıncını olumsuz yönde etkileyerek GÖR oluşumuna katkıda bulunurlar (7,8). *Helikobakter pilori* enfeksiyonunun geçici AÖS gevşemelerine neden olmadığı ve GÖR ile ilişkisi olmadığı bildirilmesine rağmen literatürde GÖR ile *Helikobakter pilori* enfeksiyonu arasında ilişki olduğuna dair hala tartışmalı yayınlar bulunmaktadır (9).

SEMPTOM VE BULGULAR

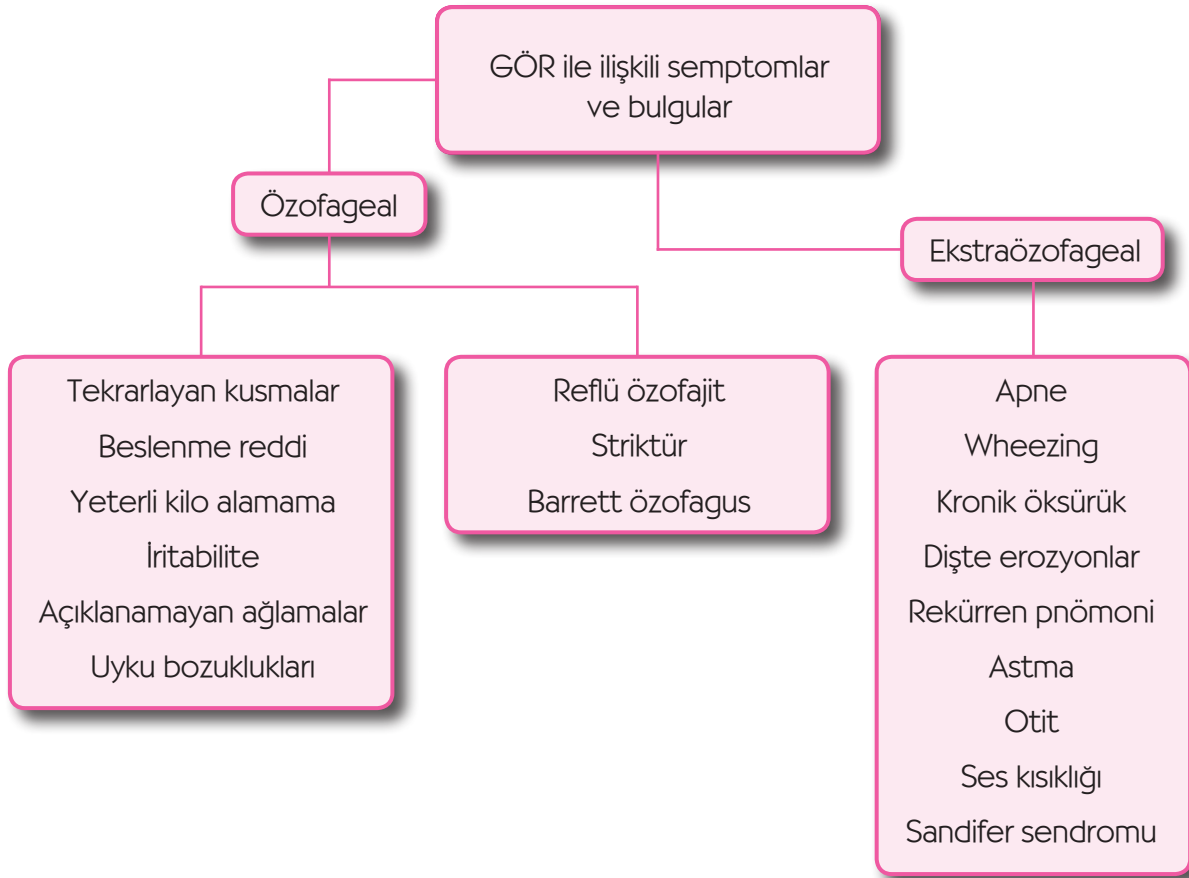
Bir çok reflü epizodu asemptomatik olup kendi kendisini sınırlayan bir seyir izler. 3-4 aylık süt çocuklarına 5 dakika süreyle yapılan floroskopik incelemede 3-4, 24 saatlik gastroözofageal monitorizasyonda 31 ± 21 asid reflü epizotunun meydana geldiği gösterilmiştir (1,8). GÖR/GÖRH'nın semptomları özofagusla ilişkili ve ekstraözofageal olarak sınıflanabilir (Şekil 1).

Süt çocuklarında reflü semptomları anatomik, metabolik, infeksiyöz, inek sütü alerjisi, merkezi sinir sistemi anomalisi gibi çok sayıda hastalığa bağlı olabileceğinden bu nedenler ekarte edildikten sonra GÖR/GÖRH tanısı konulması daha doğru bir yaklaşım olacaktır. GÖR/GÖRH büyük çocuk ve adölesanlarda semptomlar, kronik öksürük, astım, sinüzit, dental erozyonlar, açıklanamayan anemi gibi ekstraözofageal bulgularla karakterize olabileceği gibi özofajitin neden olduğu göğüs ağrısı, yanma gibi yakınmalarla da bulgu verebilir

(2,8). Reflü epizotlarıyla birlikte safralı kusma, gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, yaşamın 6. ayından sonra başlayan kusma, gelişme geriliği, tekrarlayan otit, akciğer enfeksiyonu, hepatosplenomegali ve apne gibi semptom ve bulguları bulunan süt çocukları ve çocukların GÖR/GÖRH açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Kusma ve regürjitasyonu olan çocuklarda alarm bulguları

Safralı kusma
Yaşamın 6. ayından sonra başlayan kusma
Tekrarlayan zorlu kusma
Gastrointestinal kanama
Büyüme geriliği
Nöbet-Epilepsi
Şüpheli genetik ve metabolik hastalık



Şekil 1. GÖR/GÖRH'nda özofageal ve ekstraözofageal semptom ve bulgular.

TANI

GÖR/GÖRH tanısında bir çok yöntem kullanılmakla birlikte günümüzde bu hastalıkların tanısında hala en geçerli yol iyi bir anamnezdir. Özellikle süt çocukluğu döneminde regürjitasyon ve kusmanın sık gözlenmesi ve iyi bir anamnez ve fizik muayene ile fizyolojik reflü (happy spitter) tanısı kolaylıkla konabilmektedir (10). Oreste ve arkadaşları tarafından regürjitasyon ve kusma semptomları olan süt çocuklarının ailelerine yönelik hazırlanmış infant GÖR-anketleri çocuk hekimleri için GÖR tanısını koymada kolaylık sağlamıştır. Deal ve arkadaşları ise hem infantları hem de daha büyük çocukları kapsayan 2 farklı GÖR anketi geliştirerek tanı esnasında anamnez ve ankete dayalı bir yöntem geliştirmişlerdir (11). 2014 yılında Quitadamo ve arkadaşlarının 567 Avrupalı pediatriğin katılımıyla yaptıkları ankette hekimlerin %46'sının çocuğun yaşından bağımsız, klinik semptomları dikkate alarak reflü tanısı koyduklarını saptamışlar (12). GÖR tanısında kullanılan yöntemlerin duyarlılıkları ve özgünlükleri farklı olmakla birlikte özofajitin eşlik ettiği GÖRH'da endoskopik incelemenin özgünlüğü diğer yöntemlere göre daha yüksektir (Tablo 2).

Baryumlu özofagus pasaj grafileri GÖR/GÖRD tanısında duyarlılığı ve özgünlüğü düşük olduğundan ilk basamak yöntem olarak tercih edilmeleri önerilmemektedir. Pasaj grafileri malrotasyon, duodenal web, pilor stenozu ve akalazyza gibi anatomik anomalileri göstermede yardımcı bir yöntemdir (13).

24 saatlik özofageal pH ölçümü asid reflünün sıklığını ve süresini saptamada yardımcıken çok kanallı impedans ölçümü tüm reflü epizotlarını tespit eden ülkemizde de belli merkez-

lerde kullanıma girmiş bir yöntemdir. Süt çocuklarında reflünün %89'unun $pH > 4$ üzeri olduğundan çok kanallı impedans ölçümü GÖR tanısında 24 saatlik özofageal pH ölçümünden daha üstün bir yöntemdir (14). Erişkinlerde anatomik nedenlere bağlı oluşmuş GÖRH tanısında MR görüntülemesi yapılmakla birlikte çocuklarda bu konuda henüz bir çalışma yapılmamıştır (15). Son yıllarda GÖR/GÖRH tanısında yeni yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan ilki özofagus içerisine burundan geçirilerek yerleştirilen pH kateterine gerek kalmadan radyo dalgaları yoluyla reflüyü tespit etmeye çalışan kapsül pH monitörizasyonu, ikincisi ise alkalin reflüyü saptamaya yönelik geliştirilen Bilitec 2000 metodudur (16,17).

Sintigrafik çalışmalar mide boşalma zamanı ve pulmoner aspirasyonu saptaması dışında GÖR/GÖRH'nin tanısında yeri yoktur. Özofajit, erozyonlar, ülser, striktürler gibi GÖRH'nin makroskopik lezyonlarını ve sliding hernisini göstermede endoskopik incelemenin özgünlüğü %95'lere ulaşır. Semptomatik GÖR'lü hastaların üçte ikisinde mukozal hasar olmadığından bu tip hastalar endoskopi negatif GÖRH grubu olarak sınıflandırılmasına rağmen endoskopik normal bir görünüm özofajit olasılığını dışlamaz. Bir çok merkezde GÖRH'nin tanısında pH metre, endoskopi ve histopatolojik değerlendirme birbirini tamamlayan yöntemler olarak kabul edilmektedir (18).

TEDAVİ

GÖR/GÖRH'nin tedavisinde, yaşam düzeni değişikliği, medikal tedavi ve cerrahi seçenekler vardır (Tablo 3).

Yaşam düzeni değişiklikleri içinde; kafein, gazlı içeceklerden uzak durma, sık ve düşük hacimli beslenme, uyku sırasında

Tablo 2. GÖR/GÖRH tanısında kullanılan yöntemler

Konvansiyonel	Modern
- Anamnez	- MR görüntüleme*
- Baryumlu özofagus grafisi	- Impedans
- GÖR sintigrafisi	- Kapsül pH monitorizasyonu
- Özofageal manometri	- Bilitec 2000
- 24 saatlik özofagus pH monitörizasyonu	
- Üst GIS endoskopisi ve histopatolojik inceleme	
- KBB konsültasyonu	

* Çocuklarda yapılmış çalışma yok.

Tablo 3. GÖR/GÖRH'ında tedavi seçenekleri

1. basamak	Yaşam düzeni değişikliği Pozisyonel değişiklik
2. basamak	Diyet değişikliği - Kıvam arttırıcılar ve formulalar - Hidrolize ya da amino asit bazlı mamalar
3. basamak	- Aljinatlar - Antasidler (büyük çocuklarda)
4. basamak	- Proton pompa inhibitörleri - H ₂ reseptör antagonistleri
5. basamak	Prokinetikler
6. basamak	Laparoskopik cerrahi

sol yanına yatma, pasif sigara içiciliğinden korunma sayılabilir. Büyük çocuklarda yemeklerden sonra şekersiz sakız çiğnenmesinin reflüyü azalttığı gösterilmiştir (19). Woodland ve arkadaşları 2014 yılında infantlarda yaptıkları bir çalışmada sol yan yatma pozisyonunun GÖR'yü engellediğini fakat semptomlarda herhangi bir değişikliğe neden olmadığını saptamışlardır (20).

Aljinatlar ve antiasitler, noneroziv gastriti olan çocuklarda ve erişkinlerde hızlı semptomatik rahatlama sağlayan mukozal koruyuculardır. Sıvı ve toz formu olan ürünün beslendikten sonra alınması önerilmektedir. Alüminyum içeren antasidlerin osteopeni, rikets, mikrositik anemi ve nörotoksisite gibi ciddi yan etkileri olduğundan çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. Sodyum karbonat içeren antasitler, süt çocuklarında ve büyük çocuklarda güvenle kullanılmasına rağmen prematür bebeklerde hipernatremi yapma olasılığı olduğundan düşük tartılı bebeklere kullanımı önerilmemektedir. Sukralfat büyük çocuklarda ve erişkinlerde kullanılan gastrik mukus ve bikarbonat üretimini artırarak etki gösteren diğer bir mukozal bariyer koruyucudur (21).

H₂ reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri (PPI) gastrik asit sekresyonunu azaltarak özofagusun mide asidine maruziyetini azaltmaktır. H₂ reseptör antagonistleri, özofajitli GÖRH olan çocuklarda kullanımı önerilmekle birlikte fizyolojik reflüsü olan süt çocuklarında, gastrik asit sekresyonunun baskılanması enfeksiyon riskini artırabileceğinden tavsiye edilmemektedir. Ranitidin süt çocuklarında ve çocuklarda günde 3 kez 2 mg/kg/dozda kullanılan sıvı formdaki tek H₂ reseptör antagonistidir. Taşiflaksi önemli bir yan

etkisidir. PPI'ların ana görevi HCl asit sentezi ve salgılanması olan parietal hücrelerde Na⁺/K⁺ATPaz inhibisyonu yaparak asit salgısını baskılamaktır. Maksimum asit süpresyon etki süreleri H₂ reseptör antagonistlerine göre daha uzun olduğundan günlük pratikte sabahları tek doz aç karna alınması önerilmektedir. PPI'ların 1 yaş altı kullanımıyla ilgili farklı bilgiler olmasına rağmen son yıllarda 6 aydan daha büyük GÖRH olan süt çocuklarında güvenle kullanılabilirliğine dair çalışmalar yapılmıştır. Omeprazol, lansoprazol ve esomeprazol çocuk olgularda en sık kullanılan PPI'lar olup, omeprazol ve esomeprazolün İ.V. formları da bulunmaktadır. GÖRH'da esomeprazolün 0.3 – 1 mg/kg/gün, omeprazol 0.73 mg/kg/gün, lansoprazolün ise 30 kg altındaki çocuklarda 15 mg/gün, 30 kg üstü çocuklarda 30 mg/gün dozunda 8-12 hafta süreyle kullanımı tavsiye edilmektedir. PPI'ların başlıca yan etkileri arasında diyare, baş ağrısı, konstipasyon, hipokloremi, hiper-gastrinemidir. Asit baskılayıcı tedaviler ince bağırsakta anormal gastrointestinal flora oluşumuna, yenidoğan bebeklerde kandida kolonizasyonuna, bakteriyel aşırı çoğalmaya ve bakteriyel gastroenteritlerde artışa neden olabilmektedir (22).

Avrupalı pediatristlerde yapılan bir çalışma çocuk GÖR/GÖRH tanısı koydukları çocuklara antiasitleri %49.22, H₂ reseptör antagonistlerini %22.3, PPI'ni %22 ve prokinetik ajanları %7.5 oranında reçete ettikleri saptanmış. Yine aynı çalışmada pediatristlerin yaklaşık %10'nu ilk seçenek farmakolojik ajan olarak PPI tercih ederken, %24'ü ilk seçenek olarak H₂ reseptör antagonistlerini tercih ettikleri ve fayda görmeyen vakalara PPI reçete ettikleri tespit edilmiş. (23)

Metoklorpropamid, domperidon, eritromisin, sisaprid motilite ve AÖS basıncı üzerine etkili olan prokinetik ajanlardır. Metoklopramid, endokrin ve merkezi sinir sistemine yönelik yan etkileri nedeniyle çocuklarda kullanımı sınırlıyken, domperidon daha az merkezi sinir sistemi yan etkileri olduğundan süt çocukları ve çocuklarda daha güvenle kullanılmaktadır. Baklofen, tegaserod, cleboride, ondansetron erişkinlerde kullanılan diğer prokinetiklerdir. Bu ajanların çocuk olgularda kullanımlarıyla ilgili yeterli bilgi yoktur (22).

GÖRH'na bağlı pulmoner aspirasyon, rekürren pnömoni, Barrett özofagusu, ülser ve striktür gelişen olgularda, ciddi nörolojik sekelli reflülü çocuklarda ve medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda cerrahi tedavi düşünülmelidir (24).

KOMPLİKASYONLAR

Barrett özofagus, striktürler ve özofageal adenokarsinom, kronik ciddi GÖRH olan olgularda görülebilen başlıca komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlar nörolojik sekelli çocuklarda, kistik fibrozislilerde, özofagus atrezisi olan olgularda daha sık görülmektedir (25).

KAYNAKLAR

1. Vakil, N, Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20.
2. Bhatia J, Parish A. GERD or not GERD: the fussy infant. *J Perinatol* 2009; 29:7-11.
3. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54:710-7.
4. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, et al. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut* 2003;52:1085-9.
5. Ghoshal UC, Chourasia D. Genetic factors in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Indian J Gastroenterol* 2011;30:55-62.
6. Vandenplas Y, Hassall E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:119-136.
7. Castell DO, Murray JA, Tutuian R, et al. The pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease-oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:14-25.
8. Kahrilas PJ. GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations. *Cleve Clin J Med* 2003;70:S4-19.
9. Raghunath AS, Hungin AP, Wooff D, et al. Systematic review: the effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:733.
10. Gold BD. Outcomes of pediatric gastroesophageal reflux disease: in the first year of life, in childhood, and in adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:33-9.
11. Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux, In: Wyllie R, Hyams J, Kay M, Editors. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 4th ed. Philadelphia. Saunders 2011;240.
12. Quitadamo P, Papadopoulou A, Wenzl T, et al. European pediatricians' approach to children with GER symptoms: Survey of the implementation of 2009 NASPGHAN-ESPGHAN guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:505-9.

SONUÇ

GÖR süt çocuklarında sık rastlanan fizyolojik bir durumdur. Süt çocukluk dönemindeki reflülerin çoğu nonasid reflü olması nedeniyle tedavide mümkün olduğunca asid baskılayıcı tedavilerden uzaklaşıp nonfarmakolojik yöntemlere başvurulması, büyük çocuklarda ve adolesanlarda ise klinik öykü reflü tanısını koymada yeterli olduğundan ampirik tedavi başlanması önerilmektedir.

13. Simanovsky N, Buonomo C, Nurko S. The infant with chronic vomiting: the value of the upper GI series. *Pediatr Radiol* 2002;32:549-51.
14. Korszun K, Dyrła P, Wójcun S, et al. The diagnostic impact and limitations of 24 hour pH monitoring with multichannel intraluminal impedance. *Pol Merkur Lekarski* 2014;37:73-6.
15. Zhang S, Joseph AA, Gross L, et al. Diagnosis of gastroesophageal reflux disease using real-time magnetic resonance imaging. *Sci Rep* 2015;5:12112.
16. Penagini R, Sweis R, Mauro A, et al. Inconsistency in the diagnosis of functional heartburn: usefulness of prolonged wireless pH monitoring in patients with proton pump inhibitor refractory gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21:265-72.
17. Koek GH, Vos R, Flamen P, et al. Oesophageal clearance of acid and bile: a combined radionuclide, pH, and bilitec study. *Gut* 2004;53:21-6.
18. Salvatore S, Hauser B, Vandemaele K. Gastroesophageal reflux disease in infants: how much is predictable with questionnaires, pH-metry, endoscopy and histology? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:210-5.
19. Lightdale JR, Gremse DA. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics* 2013;131:1684-95.
20. Woodland P, Sifrim D. GERD: body position affects infant GER but not symptoms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:397-8.
21. Ruigomez A, Hungin AP, Lundborg P, et al. Treatment patterns in paediatric patients with a new diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:232-7.
22. Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux, In: Wyllie R, Hyams J, Kay M, Editors. *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 4th ed. Philadelphia. Saunders 2011;243-6.
23. Park KY, Chang SH. Gastroesophageal reflux disease in healthy older children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;15:220-8.
24. Spechler SJ. Surgery for gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1264-5.
25. El-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:17-26.