

Çocuklarda Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Fulya G. DEMİRÇEKEN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kırıkkale

Gastroözofageal reflü (GÖR) çocuklarda bütün yaş gruplarında çok sık rastlanılan, mide içeriğinin özofagusa, hatta farinks ve ağıza kadar geri gelmesi halidir. Regürjitasyon ve kusma eşlik edebilir. Bu durum daha sık aralıklarla ve sürekli bir şekilde devam ediyor, endişe verici belirtilere ve istenmeyen sonuçlara yol açıyorsa gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) adını alır. Özellikle özofajit veya başka özofageal belirtiler ya da solunum sistemi sekelleri ile sonuçlanır. GÖRH'nın belirti ve komplikasyonlarının çeşitliliği çocuklarda yaşla birlikte değişir.

TANIMLAR

Mide içeriğinin özofagus içine geri gelmesi, yani GÖR aslında sağlıklı bebek, çocuk ve erişkinlerde olabilen fizyolojik bir durumdur. Genellikle çok kısa epizotlarda (< 3 dakika) ve postprandial dönemde hiçbir semptomla, özofageal hasara veya komplikasyona yol açmadan ya da çok hafif bir rahatsızlık hissi ile gerçekleşir. Eğer bu reflü süreçleri endişe verici belirti ve istenmeyen durumlara sebep oluyorsa GÖRH söz konusudur (1,2).

“Regürjitasyon” reflünün orofarinkse olduğunu ifade ederken, “kusma” mide içeriğinin ağızdan dışarı çıkmasını tanımlar. Tekrarlaması ve herhangi bir zorlama ile olması gerekmez. Klinik pratiğinde bu terimlerin kullanımları iç içe geçmiş olup, kesin bir ayırım yapılmamaktadır. Aynı sürecin farklı durumları olarak algılanırlar. Pekçok sebeple oluşan semptomlardır (Tablo 1).

PATOFİZYOLOJİ

GÖR'nün özofageal belirtilerini oluşturan faktörler reflü materyalinin zedeleyici (kostik) etkisi ve reflü epizodları sırasında özofagusun bu materyale maruz kalma sıklığı ve süresidir. Bunlar özofagusun hasar görme riskini artırırlar. Alt özofageal sfinkter (AÖS; lower esophageal sphincter, LES) ise özofagogastrik bileşkede valf benzeri işlevi ile reflüyü önleyici en önemli bariyer olup, diyaframın krural kasları ile desteklenir (Resim 1). Günlük yaşamda normal intra-abdominal basıncın desteğine rağmen yetersiz AÖS tonüsü varsa, AÖS gevşemelerinin sıklığı uygunsuzsa ve hiatus hernisi varlığında bu işlevi güçlendirici düzenli abdominal kasılmalara rağmen reflüyü önleyici AÖS basıncı sağlanamaz. Normal intra abdominal basıncın güçlendirici etkisi herhangi bir zorlanma ve solunum eforu ile de artabilir. Reflü epizodlarının süresi de özellikle uyku sırasında yutkunmanın olmaması ve özofageal peristaltizmin yetersiz olması nedeni ile artar. Kronik özofajitin oluşturduğu özofageal peristaltik disfonksiyon (düşük amplitüdlü dalgalar, yaygın bozukluklar), azalmış AÖS tonüsü ve inflamatuvar özofageal kılmanın sebep olduğu hiatal herniasyon bir kısır döngü oluşturarak reflüyü daha da kötüleştirirler (1).

Geçici AÖS gevşemeleri (Transient LES relaksasyonu, TLESR) reflüye neden olan en önemli mekanizmadır. Bu geçici gevşemeler yutma işlevinden bağımsız olarak, AÖS basıncının mide üzerinde 0-2 mm Hg düşük olması ve 10 sn'nin üzerinde devam etmesi sonucunda oluşur. 26. gebelik haftasından sonra görülür. Vagovagal refleks mide proksimalinde yer alan

Tablo 1. Kusan bebek ve çocuklarda ayırıcı tanı

KUSMA NEDENLERİ

Gastrointestinal obstrüksiyon

Pilor stenozu
Intermitan volvulus ile malrotasyon
İntestinal duplikasyon
Hirschsprung hastalığı
Antral/duodenal web
Yabancı cisim
İnkarsere herni

Diğer gastrointestinal hastalıklar

Akalazya
Gastroparezis
Gastroenteritis
Peptik ülser
Eozinofilik özofajitis/gastroenteritis
Besin alerjisi
İnflamatuvar barsak hastalığı
Pankreatitis
Appendisit

Nörolojik

Hidrosefali
Subdural hematoma
İntrakranyal hemoraji
İntrakranyal kitle
İnfant migreni
Chiari malformasyonu

İnfeksiyöz

Sepsis
Menenjit
Üriner infeksiyon
Pnömoni
Otitis media
Hepatit

Metabolik/endokrin

Galaktozemi
Herediter fruktoz intoleransı
Üre siklus defektleri
Amino ve organik asidemiler
Konjenital adrenal hiperplazi

Renal

Obstrüktif üropati
Renal yetmezlik

Toksik

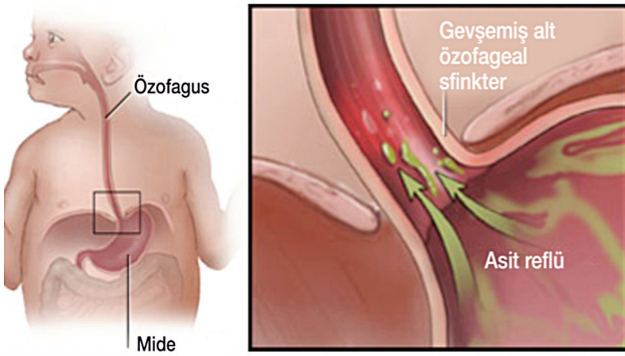
Kurşun
Demir
Vitamin A ve D
İlaçlar—ipeka, digoksin, teofilin, vd

Kardiak

Konjestif kalp yetmezliği
Vasküler ring

Diğerleri

Pediyatrik yanılma bozuklukları
(Munchausen syndrome by proxy)
Çocuk istismarı ve ihmali
Kendini indükleyerek kusma
Siklik kusma sendromu
Otonomik disfonksiyon



Resim 1. Küçük çocukta gastroözofageal anatomi.

afferent mekanoreseptörler, beyin sapı merkezi ve AÖS'ye gelen efferent yollarla geçici AÖS gevşemelerini düzenler. Gastrik distansiyon (postprandiyal veya anormal gastrik boşalmaya veya hava yutmaya bağlı olarak gelişen) geçici AÖS gevşemelerini uyaran başlıca faktördür. GÖRH'nın mı fazla sıklıkta geçici AÖS gevşemelerinden olduğu, yoksa geçici AÖS gevşemeleri sırasında mı daha fazla sıklıkta reflü olması halen tartışmalı bir konu olup, farklı kişilerde her biri de olası olabilir. Geçici AÖS gevşemeleri sırasındaki "gerilme" reflüyü daha da olası hale getirir, gastroözofageal bileşkenin mide hava-sıvı boşluğunun altında yer alacak şekilde pozisyon değiştirmesi ile etkili olur. Gastrik basınç-hacim dinamiklerini

etkileyen artmış gastrointestinal hareketlilik, özofagusun gerilerek zorlanması, obezite, fazla miktarda büyük hacimli ya da hiperosmolar gıda alımı ve öksürük, hıslıltı gibi artmış solunumsal iş yükü vb faktörler de aynı etkiyi yapabilirler (2).

EPİDEMİYOLOJİ

Süt çocukluğu reflüsü (infant reflüsü) hayatın 1. ayından itibaren görülmeye başlar, 4. ay civarında görülme sıklığı doruk noktaya ulaşır, bir yaşından sonra çoğu, iki yaşında hemen tamamı düzelir. Ancak daha büyük çocuklardaki GÖR kronikleşmeye eğilimlidir ve erişkinlerdeki reflüye benzer. Çoğunda tamamen düzelme olmaz, dalgalanmalarla seyrederek (3). GÖRH'nda genetik yatkınlık da söz konusudur. GÖRH belirtileri yanı sıra, endoskopik özofajit, hiatus hernisi, Barrett özofagusu ve adenokarsinom gelişme sıklığı gösteren aileler tanımlanmıştır. Değişken ve sık olarak devam eden bu bozuklukta çoklu genetik etkileşim ve çevresel faktörlerin rol oynadığı karmaşık bir kalıtsal geçiş olduğu düşünülmektedir (4,5). Özellikle otolaringolojik ve solunum sistemi belirtilerinin baskın olduğu pediatrik otozomal dominant formda kromozom 13q14 sorumlu bulunmuştur (2-5).

Prevalans

Geniş toplum tabanlı çalışmalarda GÖR sıklığı çok geniş bir

dağılımda %1,8-8,2 olarak bildirilmiştir. Adölesanlarda göğüs- te yanma hissi veya epigastrik ağrı yakınması %3-5 arasında olup, %1-2'si antasid veya asit baskılayıcı tedavi kullanmakta- dır (2,6).

Öykü

Bebeklerde regürjitasyon siktir. Ancak bir yaş civarında tipik olarak azalır veya tamamen düzelir. Süt çocukluğunun son dö- nemlerinde bu durum genellikle geçerken yaşamın daha son- raki dönemlerinde ortaya çıkan GÖRH ile arasında zayıf bir ilişki vardır. Örneğin bebeklik döneminde sık regürjitasyon ve annede de (babada değil) GÖRH öyküsü olması çocukluk dö- neminde reflü ile ilişkili semptomların görülmesini arttıran risk faktörleridir (3). Ayrıca annenin çocuğunu besleme şekli- ni de belirleyen psikopatolojik kişilik özelliklerinin bebeğin yeme davranışını olumsuz yönde etkilediği ve GÖR gelişme- sinde etkili olduğu son yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (7). Prospektif bir saha çalışmasında ilk iki yaşta 90 günden fazla sık regürjitasyonu olan çocukların 9 yaş civarında erişkin tipi reflü semptomlarını daha fazla gösterdikleri saptanmıştır (4).

Erken çocukluktaki GÖRH semptomları nispeten daha az oranda adölesan ve erişkin dönemlerinde de devam eder. Ortalama 5 yaş civarında çocukluk çağında endoskopik ince- leme ile GÖRH tanısı alan 207 hastanın uzun süreli takibinde (yaklaşık 15 yıl sonraki) 1/3'ünün genç erişkin dönemlerinde de belirgin GÖRH belirtilerinin devam ettiği gösterilmiştir. En az %10'unda haftalık reflü semptomları saptanmıştır. İz- lemdeki hastaların %30'u da düzenli olarak H₂RA veya proton pompası inhibitörü (PPI) gibi antasid etkili ilaçlar almakta olup, %24'ü de fundoplikasyon operasyonu geçirmişti. Başka çalışmalar da benzer sonuçlar vermekle birlikte, ileriye dö- nüük çalışmaların eksikliği bu gözlemlerin güvenilirliğini sınır- lamaktadır (3,5,8).

GÖRH'nın büyük çocuklar ve adölesanlardaki gerçek sıklığı- nın ve doğal öyküsünün daha az bilinmesine rağmen adöle- sanlardaki reflü sıklığının erişkinlerdekinden daha az olduğu kanısı hakimdir. Müsküler distrofi, serebral palsy gibi nöro- müsküler hastalıkları olan ya da Down sendromlu çocuklar dışında gençlerdeki reflü oluşma nedenleri tam kesin olarak açıklanamamıştır, ancak giderek artan bir görülme sıklığı söz konusudur. Böyle hastalıkları olan çocuklar ise GÖRH ya da diğer özofagus motor bozuklukları gelişmesi yönünden daha fazla bir risk altındadırlar. Bu çocuklarda ayrıca GÖR ile ilişki- li solunum sistemi hastalıklarının gelişme riski de daha fazla

olup, antireflü cerrahisi için başvuran hastaların çoğunluğu- nu oluşturmaktadırlar. GÖRH benzer şekilde kistik fibrozisli hastalarda da daha sık olarak gözlenir. Bu çocukların öyküle- rinde bulantı hissinden kusma veya kusmanın farklı prezan- tasyonlarına (regürjitasyon, ruminasyon gibi), olası özofage- al kanamalar sonucunda hematemez ve melenaya kadar ya- kınmalar olabilir (9,10).

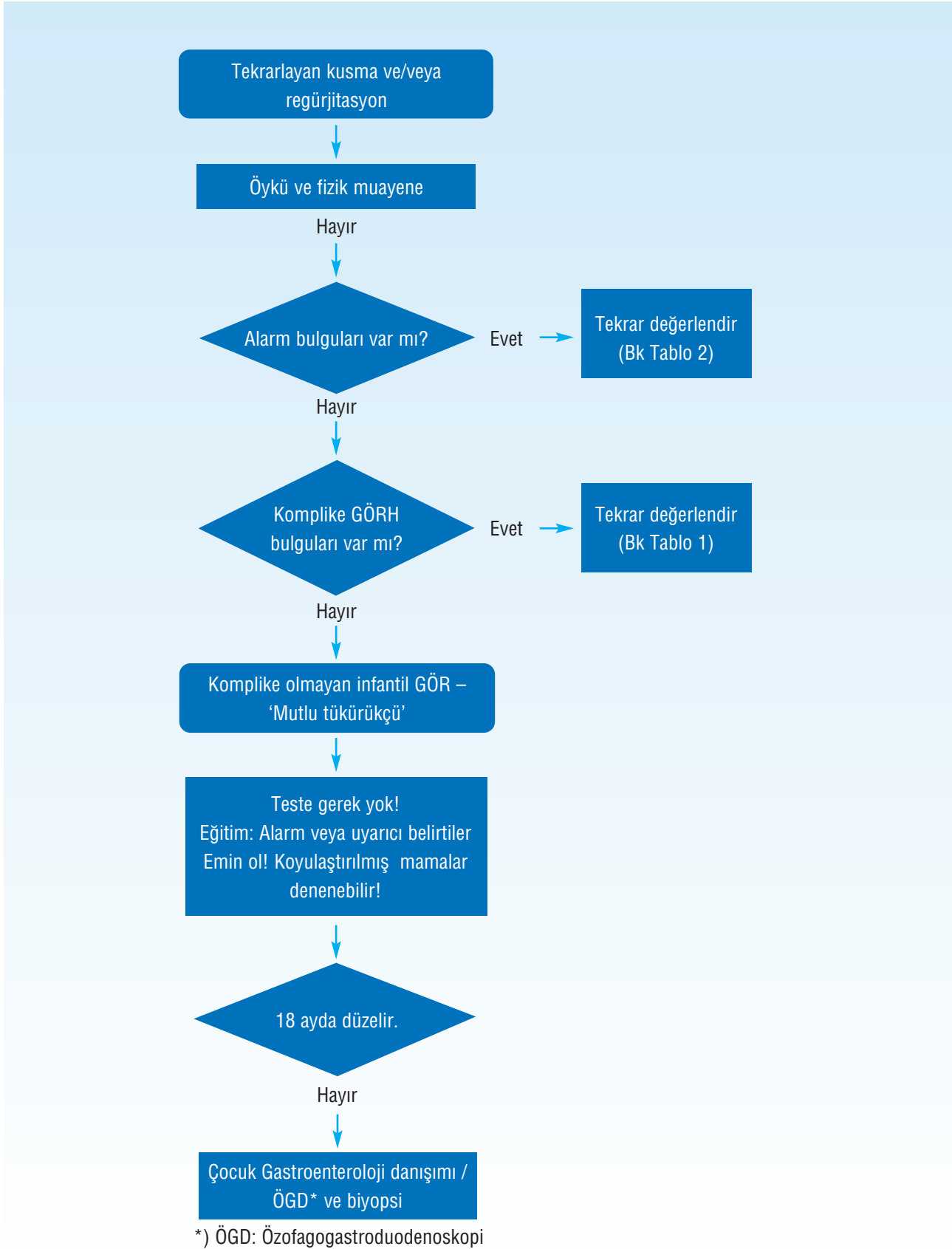
Çocuklardaki GÖRH'nın sıklığı ve ortaya çıkış öyküsü ile ilgi- li henüz cevaplanmamış birçok soru vardır. Sağlık merkezleri tarafından bu durumun tanınması, tedavisi ve aile üyelerini üzerindeki etkilerinin yönetimi, yaşam kalitesinin düzeltil- mesi, reflü ile diğer özofagus dışı sistem belirtileri (astım, kronik öksürük ve tekrarlayan pnömoni) arasındaki ilişkinin ayrıntılı açıklaması, çocukluk çağı reflüsü ile erişkin dönm- deki reflü sıklığı ve ilişkili diğer komplikasyonların arasında- ki bağlantının açıklanması bunların başlıcalarıdır.

KLİNİK BULGULAR

Özofageal hastalık belirtilerinin birçoğunun olması GÖRH le- hinedir. Ancak GÖRH'nın en sık görülen semptomları yaşa göre değişkenlik gösterir. Bebeklik döneminde GÖR siktir, ancak bu durum genellikle patolojik değildir. Bebeklerin %60-70'inde regürjitasyon vardır ve 4 ay civarında doruk noktaya ulaşır, ancak 1 yaş civarında da tipik olarak geçer. Kü- çük bir grupta devam eden infantil reflü sıklıkla postprandial regürjitasyonla kendini gösterirken, huzursuzluk, vücudunu germe-bükülme hareketleri, tıkanma, öğürme ve beslenmeyi reddetme, hematemez gibi özofajit belirtileri ve sonuçta iş- tahsızlık, anemi gelişmesi gibi belirtiler de tabloya eşlik eder. Ancak bu olguların da çoğunluğu 12-24 aylık olunca kendili- ğinden düzelir. Dolayısıyla yaş büyüdükçe, başka bir deyişle gastrointestinal sistem (GIS) olgunlaştıkça reflü sürecinde de kendiliğinden bir düzelme söz konusudur (1, 2).

Sık regürjitasyon olduğu halde kilo alımı ve beslenmesi iyi olan, alarm bulguları olmayan, huzursuzluğu olmayan bebek- ler "mutlu tükürükçü" olarak adlandırılırlar. Böyle bebekler için özel bir uygulamaya gerek yoktur. Ailenin ikna edilmesi ve eğitilmesi esastır. Ancak kusma semptomuna alarm bulgu- ları eşlik ediyorsa o zaman durum değişir. Bu bebeklerin ti- tizlikle araştırılması ve ayırıcı tanı yapılması yaşamsal önem taşır (2) (Şekil 1) (Tablo 2).

GÖR olan büyük çocuklar ise okul öncesi yaşlarında aralıklı regürjitasyonu olan, daha sonraki çocukluk ve ergenlik dö-



Şekil 1. Rekürren (tekrarlayan) regürjitasyon ve kusması olan bebeğe yaklaşım.

Tablo 2. Regürjitasyon ve kusması olan bebeklerde ileri araştırma gerektiren alarm belirtileri

Biliöz (safralı) kusma
Gastrointestinal kanama
Hematemez
Hematokezya
Sürekli zorlu kusma
Hayatın 6. ayından sonra başlayan kusma
Gelişme geriliği
İshal
Kabızlık
Ateş
Letarji
Hepatosplenomegali
Kabank fontanel
Makro/mikrosefali
Nöbetler
Karında hassasiyet veya şişkinlik
Belirlenmiş veya kuşkulu genetik/metabolik sendrom

nemlerinde ise baskın olarak karın ve göğüs ağrısı yakınmaları ile dikkati çeken olgulardır. Bazı çocuklar ise tortikollis gibi belirgin boyun pozisyon bozuklukları (başı geriye atma, başı bir tarafa döndürme, çeneyi yukarı kaldırma gibi) ile GÖR olduğunu düşündürürler (Sandifer sendromu). Bu sendrom özellikle nöro-gelişimsel geriliği olan, ancak sadece vücut gelişimi geri kalan küçük çocuklarda da gözlenebilen bir tablodur (1).

GÖR'ye bağlı solunum sistemi yakınmaları da yaşa bağımlı olarak değişir: GÖRH bebeklerde obstrüktif apne, stridor veya alt solunum yolları hastalığı ile, ayrıca reflü birlikteliği ile daha komplike hale gelen laringomalazi veya bronkopulmoner displazi gibi primer solunum yolu hastalıklarının takibi sırasında tanı alabilir. İnatçı hışıltısı olan (persistan 'wheezing') küçük çocuklar mutlaka GÖR açısından da değerlendirilmelidirler. Otitis media, sinüzit, lenfoid hiperplazi, boğuk ses, vokal kord nodülleri ve laringeal ödem de GÖRH ile birlikte olabildiği durumlardır. Buna karşın büyük çocuklardaki GÖR'ye bağlı solunum sistemi belirtileri sıklıkla astım veya larenjit, sinüzit gibi otolaringolojik hastalıklar ile ilişkilidir (2).

Küçük çocuklarda başka hiçbir yakınma olmaksızın gıda alımının azalması bile özofajit belirtisi olabilir (Şekil 2). Ancak bütün bu semptomlar nonspesifik olup, GÖRH kesin tanısı koymak için yetersizdir (Tablo 3).

Büyük çocuklar ve adölesanlardaki belirti ve bulgular ise eriş-

kinlere benzerdir. Başlıca bulgular göğüs kemiği arkasında veya kalp bölgesinde yanma, ağrı ve/veya regürjitasyondur. GÖRH komplikasyonları olan özofajit, striktürler, Barrett özofagusu ve reflü larenjitine bağlı ses kabalaşması da görülebilir. Büyük çocuklar sıklıkla bulantı hissi ve/veya epigastrik ağrıdan yakınır (9) (Şekil 3) (Tablo 3).

GÖRH ile ilişkili göğüs ağrısı küçük çocuklarda tam olarak tanımlanmamıştır. Ancak büyük çocuklarda buruntu ya da yanma hissi, göğüs kemiği arkasına lokalize, bazen sırta yayılan şekilde ağrı tanımlanır. Bu ağrı birkaç dakikadan saatlere kadar sürebilir, kendiliğinden veya antasid tedavi ile geçebilir. Genellikle yemeklerden sonra, hastayı uykusundan uyandıran, emosyonel streslerle ortaya çıkabilen ya da artabilen bir ağrı niteliğindedir (1, 2, 9).

Özofagus dışı rahatsızlıklar da büyük çocuklarda ve adölesanlarda GÖRH'nın bir komponenti olarak karşımıza çıkabilir (Tablo 4). Nörolojik defekti olmayan çocuklardan oluşan büyük çaplı bir vaka kontrol çalışmasında sinüzit, larenjit, astım, pnömoni ve bronşektazi gibi hastalıkların gelişmesi sırasında GÖRH bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (10).

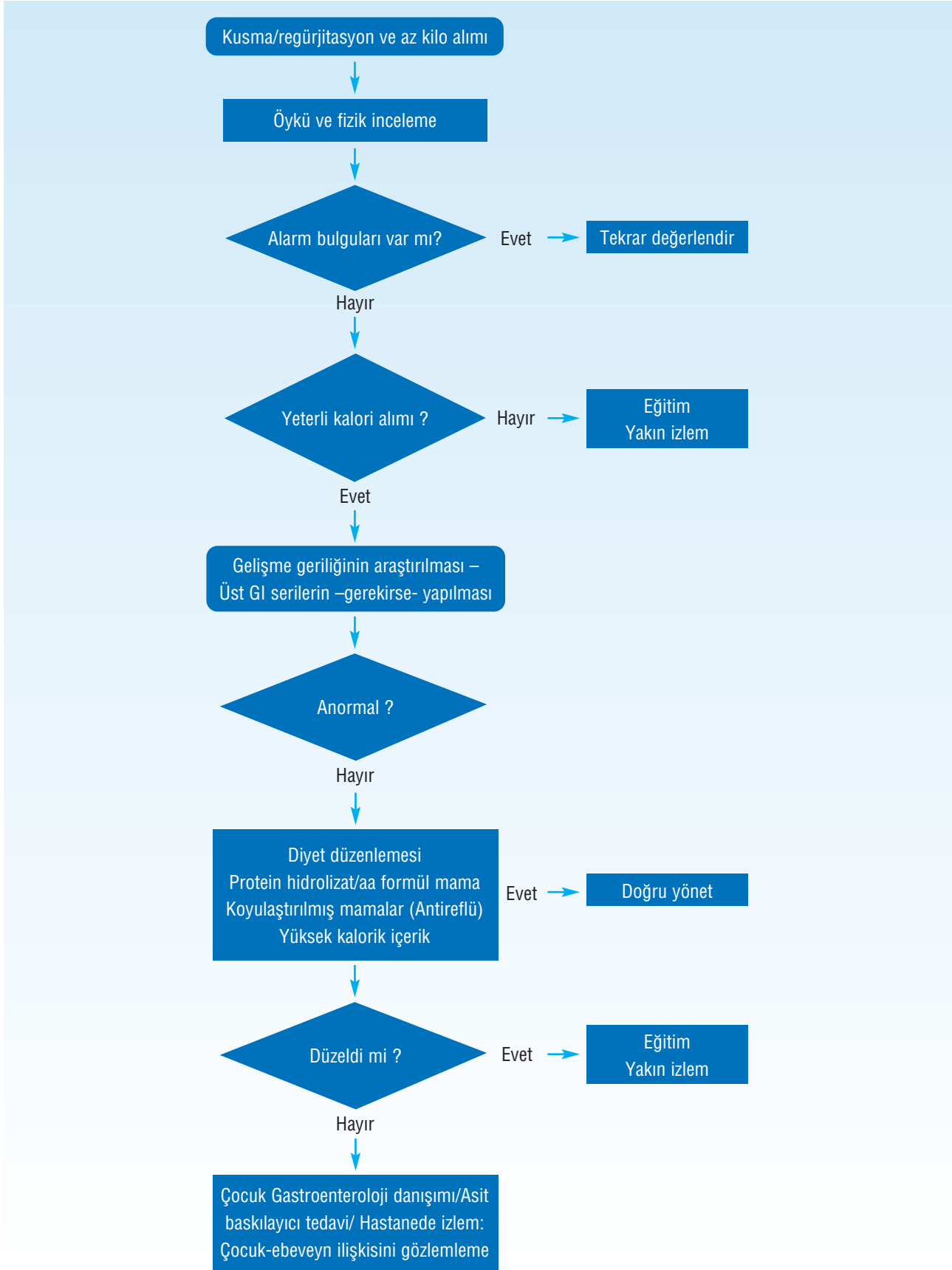
Tablo 3. GÖR ile birlikte olabildiği semptom ve bulgular

Semptomlar

Kusma ile olan/olmayan rekürrent regürjitasyon
Beslenmenin reddi
Kilo kaybı veya az ağırlık artışı
Bebeklerde huzursuzluk
Geviş getirme davranışı
Mide yanması/ekşimesi
Göğüs ağrısı
Hematemez
Disfaji, odinofaji
Hışıltı (Wheezing)
Stridor
Öksürük
Boğuk, kaba ses

Bulgular

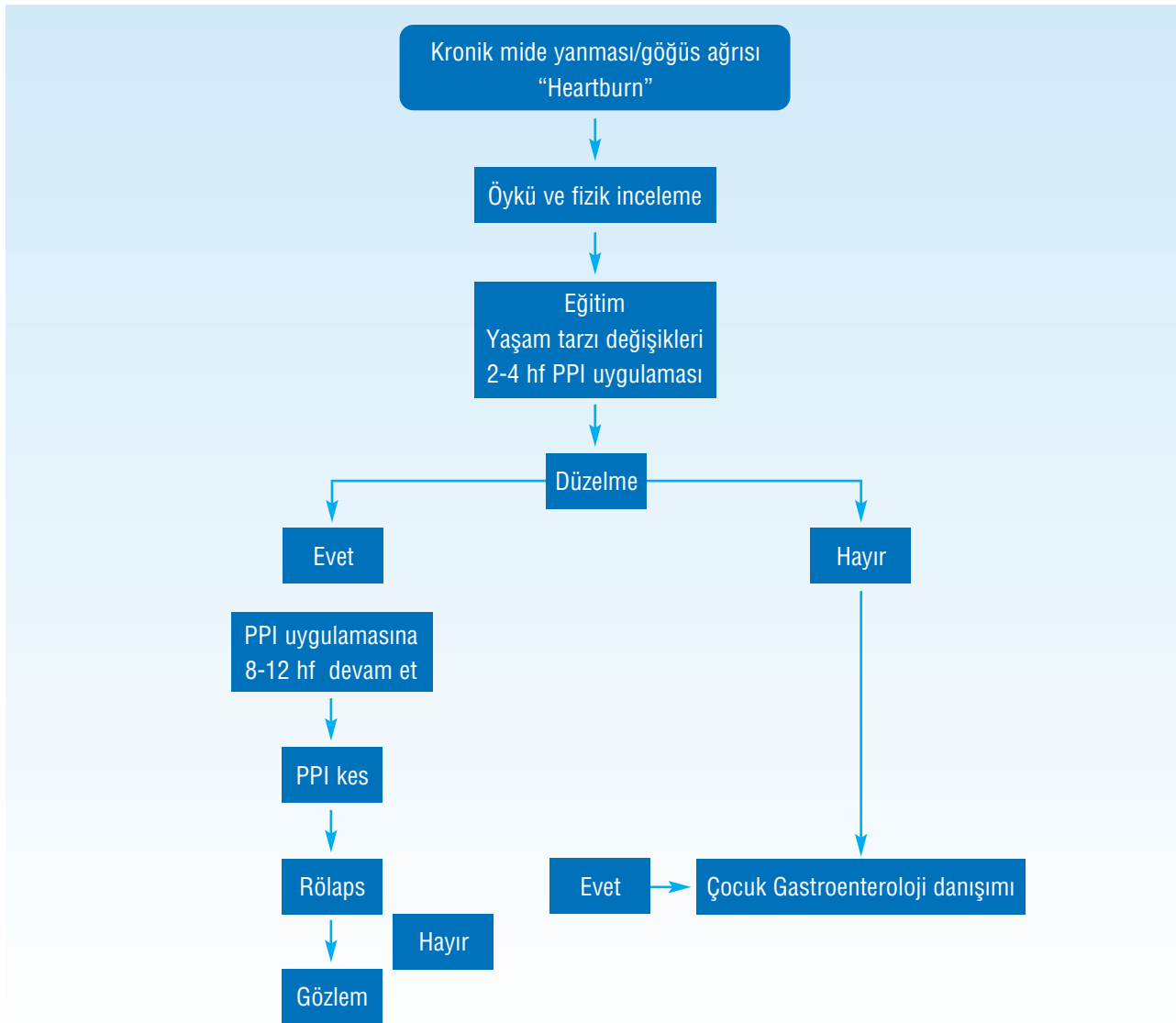
Özofajit
Özofageal striktür
Barrett özofagusu
Laringeal/faringeal inflamasyon
Rekürrent pnömoni
Anemi
Dental erozyon
Distonik boyun pozisyonu (Sandifer sendromu)
Apne nöbetleri
Yaşamı tehdit eden görünür olaylar



Şekil 2. Rekürren regürjitasyon ve kilo kaybı olan bebeğe yaklaşım.

Tablo 4. GÖRH'nın atipik (GIS dışı) bulguları.

KBB	Akciğer	Diğerleri
Uyurken kaba, boğuk ses	Aspirasyon pnömonisi	Apne
Kronik öksürük	Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu	Yaşamı tehdit eden olay (ALTE)
Tekrarlayan otit	İnatçı hışıltı (persistan wheezing)	Ani bebek ölümü sendromu (SIDS)
Tekrarlayan farenjit	Bronşektazi	
Tekrarlayan larenjit		



Şekil 3. Mide yanması, göğüs ağrısı olan büyük çocuk ve ergene yaklaşım.

TANI – DEĞERLENDİRME

Çocuklarda GÖRH'nın ayırıcı tanısı oldukça geniş bir spektrumdadır. Özellikle birincil yakınma regürjitasyon, kusma veya karın ağrısı ise bu daha da belirgindir (Tablo 1). Genel kural olarak tanı, çocuğun yaşı ve semptomları göz önüne al-

arak mümkün olduğunca dar bir çerçeveye çekilmeli ve tıbbi öyküsü ile desteklenmelidir.

Tipik GÖRH olgularının çoğunda sadece doğru alınmış öykü ve fizik inceleme ile bile tanı konulabilir. Bu ilk başlangıç değerlendirmesi hastanın GÖRH ve komplikasyonları tanısını pozitif

yönde desteklerken diğer olası tanılardan da uzaklaştırır. Öykü, çocukluk çağına özel hazırlanmış belli formdaki sorularla kolaylaştırılıp “GÖR soru formu” şeklinde standardize edilebilir. Belirli kantitatif skorlarla tanısal değerlendirme ve semptomların daha kötüye gidip gitmediği değerlendirilebilir. Bir diğer önemli konu da kronik kusma yakınması olan çocukların ayırıcı tanı yönünden değerlendirilmesi sırasında süt ve diğer besinallerleri, pilor stenozu, intestinal obstrüksiyon (özellikle aralıklı volvulus ile seyreden malrotasyon), özofagus dışı inflamatuvar hastalıklar, infeksiyonlar, doğuştan metabolizma bozuklukları, hidronefrozu, intrakraniyal basınç artışı, ruminasyon ve bulimia gibi diğer hastalıkların da dikkate alınmasıdır (Tablo 2). Bu amaçla başlangıç muayenesine ek olarak şüphelenilen hastalığa özgü odaklanmış tanısal testlerin yapılması önem kazanmaktadır.

Fonksiyonel kabızlık sıklıkla GÖR, göğüste yanma ve bulantı hissi ile kendini gösteren dispeptik yakınmalara eşlik eder (11, 12). Birçok olguda dispeptik belirtiler ön planda ve hastanın asıl yakınması iken, kabızlık farkına varılamayan bir durumdur (11). Olasılıkla kabızlık “kologastrik fren” olarak adlandırılan intestinal refleks yol ile gastrik boşalmayı geciktirir (12). Dolayısıyla bu çocuklar gizli veya farkına varılamamış kabızlık yönünden dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Altta yatan kabızlığın etkin tedavisi dispeptik semptomları azaltacak, gereksiz girişimler ve uzun süreli GÖR önleyici ilaç tedavisinden çocuğu koruyacaktır.

Özgül testler, belirtiler ve onların ağırlığına göre seçilir. Bu testlerin kullanılabilirliği hastanın yaşına ve klinik tablosuna göre belirlenir.

Ampirik Tedavi

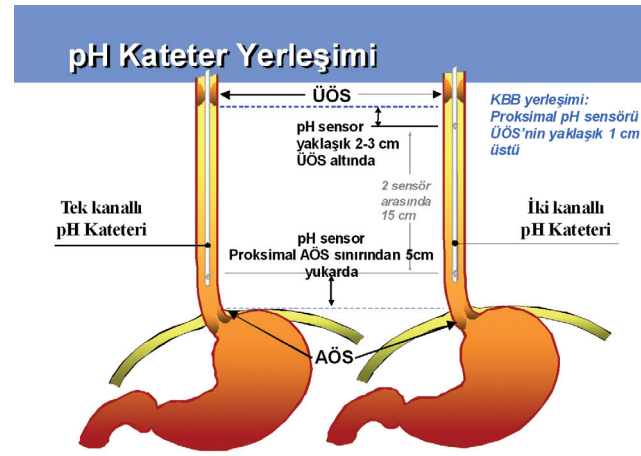
Deneme amaçlı asit baskılayıcı tedavi tanısal amaçlı olarak sıklıkla kullanılır ve basit göğüs kemiği arkası yanması ya da ağzına acı su gelme yakınması olan çocuklar için önerilir (1). Ancak bu yöntem daha az özgün belirti gösteren (yani non-spesifik belirtileri olan) GÖRH olan küçük çocuklar ve bebekler için değerli bir tanı yöntemi değildir. Erişkinlerdeki çalışmalar her ne kadar seçilmiş hastalarda bunun tanı maliyetini düşüren bir yöntem olduğunu düşündürse de özellikle küçük çocuklardaki sonuç henüz belirsizdir (13-15). Büyük çocuk ve ergenlerde uygulanabilir.

Özofageal pH izlemi

Özofageal pH İzlemi özofageal asit maruziyetinin süresi ve sıklığını belirlemek, semptomlarla ilişkisini göstermek ama-

cıyla yapılır. Bununla beraber semptomların şiddeti ve endoskopideki objektif bulgular ile uyumluluk göstermeyebilir (1). Dolayısıyla pH monitorizasyonu GÖRH şüphesini azaltır veya artırır. Bu nedenle de kesin bir tanısal test olarak kabul edilmemekte ve pek çok klinik tabloda kullanışlı olamamaktadır. Bazı çocuklarda GÖRH ile eozinofilik özofajit tablosunu birbirinden ayırmak zor olabilir. Böyle durumlarda normal intraözofageal pH izleminin gösterilmesi ya da asit supresyon tedavisi denemesi eozinofilik özofajit tanısını kesinleştirmeden önce gereklidir (1, 16, 17).

24 saatlik pH ölçüm testi alt özofageal sfinktere ulaşan bir pH alıcısı mikroeletrotu olan kateterin transnazal pasajı ile gerçekleştirilir. Burada önemli olan nokta, pH elektrotunun özellikle küçük bebeklerde çocuğun boyunun esas alındığı bir formül ile hesaplanarak yerleştirilmesidir. Bu formül “Strobel formülü” adıyla bilinir ve “Özofageal uzunluk = 5 + 0,252 x Boy” olarak hesaplanır. Burun deliğinden AÖS’e kadar olan mesafeyi gösterir (18). Ancak alıcının ucunun doğru yerde olup olmadığını doğrulamak için radyolojik veya manometrik tetkik yapmaya gerek yoktur. Endoskopik doğrulama çok gerekli durumlarda yapılabilir. Cihaz, hastada takılı olduğu sürece özofageal asit maruziyetini kaydeder. Çift alıcılı pH metre kateterleri de vardır (Resim 2). Bunlarla da üst özofageal sfinkterden kaçışlar saptanır. Böylece farin-golaringeal reflüleri de (FLR) tanı konabilir. Uygulama son derece güvenlidir, fakat alıcı ucun doğru yerde tutulması küçük veya koopere olmayan çocuklarda zor olabilir. Bu sakıncayı ortadan kaldıran özofageal mukozaya 24 saat süre ile klips ile tutturularak yerinden oynamayan ve transnazal katetere gereksinim göstermeyen yeni cihazlar da mevcuttur

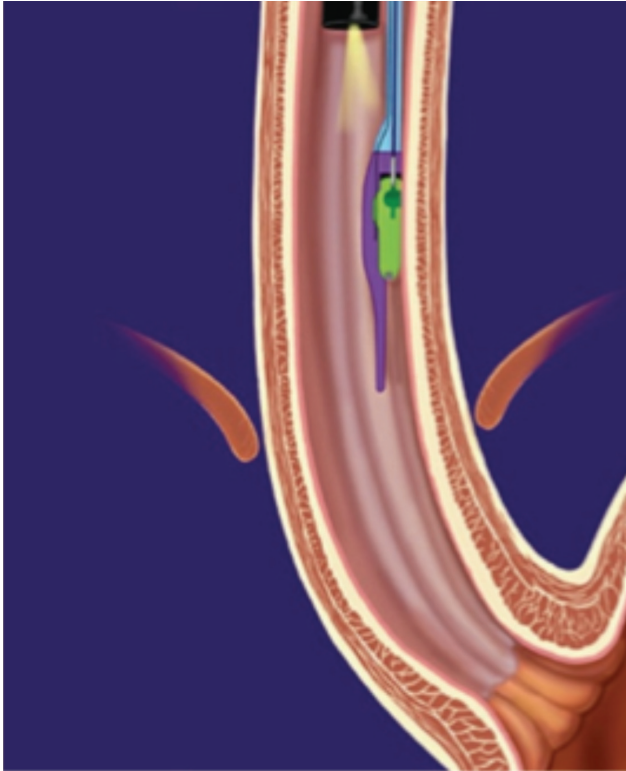


Resim 2. Tek ve çift alıcılı (üst / alt ÖS) pHmetre kateterleri.

(kablesiz pH metre kapsül, Bravo sistem) (Resim 3). Bu teknoloji özellikle otistik ya da pH izlemi yapmanın zor olduğu diğer nörolojik sorunlu çocuklarda da özellikle kullanışlıdır (1, 19, 20).

pH ölçüm sonuçları kayıt cihazının tipine, özofagusun pozisyonuna, diyet, hastanın pozisyonuna ve test sırasındaki aktivasyonuna bağlı olarak değişiklikler gösterebilir. Dolayısıyla 24 saatlik değerlendirme uygulamada bazı zorluklar taşısada daha kısa süreli değerlendirmelerden daha anlamlıdır (21-26).

Asit reflü epizodları asemptomatik bebekler, küçük çocuklar, ergenler ve erişkinlerde olur. Reflü indeksi (RI; özofageal pH'nın 4'ün altında olduğu sürenin toplam zamana oranı) genellikle bütüncül özofageal asit maruziyetini gösteren en değerli ölçüm olarak değerlendirilir. Bebeklerde %7'nin üstü anormal, %3-7 arası şüphelidir. Erişkin ve büyük çocuklarda yapılan birçok çalışmada RI'nin üst sınırı %4-7 olarak alınır. Bununla beraber RI ile klinik semptomlar, hastalık ya da tedaviye yanıt arasındaki ilişki zayıftır. Özofageal pH izlemi sonuçları tüm bunların ve diğer klinik bilgilerin ışığında yorumlanmalıdır (1, 27).



Resim 3. Distal özofageal mukozaya yerleştirilmiş kablesiz pH-metre kapsül (Bravo sistem, Medtronic, USA) (Lazarescu A. Can J Gastroenterol 2008;22:903-8.)

Kullanım Alanları

- Atipik reflü semptomları – laringeal semptomları, ağır veya atipik astımı olan ya da konuşamayan çocuklarda semptomlarla reflü epizodları arasındaki ilişkinin gösterilmesi açısından kullanışlıdır. Laringeal semptomlar reflüye bağlı noktürnal stridor veya öksürük olabilir ki bu durum da FLR olarak tanımlanır. Böyle durumlarda çift alıcılı, üst özofageal sfinkter asit maruziyetini de ölçen pH metre testi uygulamak daha anlamlıdır. Elektrotlar hem proksimal, hem de distal özofagusa yerleştirilirler. Ancak bu testin değerlendirilmesinde –özellikle patolojik reflüyü tanımlamada- henüz net oluşmuş bir fikir birliği yoktur. Bir çalışmada farinkste pH derecesinin 2 üniteden fazla düşmesi, bunu özofageal asidifikasyon sırasında olması ve 30 sn'den kısa sürede pH 4 derecesine ulaşamaması şüpheli regürjitasyonu olan hastaların sağlıklı kontrol olgulardan ayırt edilmesi için optimal bulunmuştur (28, 29).
- Ağır veya atipik astım olan hastalarda da özofageal pH izleminde semptomlar ile reflü arasında belirgin bir ilişki gösterilmiş olmakla beraber, böyle olgularda ampirik anti reflü tedavisi verilerek de tanı doğrulanabilir (30).
- Tekrarlayan pnömoniler çocuklarda ağır GÖRH'nin sonucu olabilir. Reflü sonucu olan aspirasyon sıklıkla proksimal özofagusa ulaşacağı için bu sonuç beklenebilirse de tanının videofloroskopik yutma değerlendirmesi, bronkoskopi ve/veya endoskopi gibi diğer tetkiklerle pekiştirilmesi daha anlamlı olacaktır (31, 32).
- Konuşmayan ya da otizmlili çocuklarda davranış değişiklikleri ve kendine zarar verme gibi davranışlar GÖRH'nin tek belirtisi olabilir. Bu gibi durumlarda özofageal pH izlemi taniya yardımcı olabilir (20).
- Reflü semptomları tıbbi veya cerrahi tedaviye yanıt vermiyorsa yine özofageal pH izlemi çalışması, PPI ile tedavi edilen ya da cerrahi tedavi sonrası asit baskılamasının yeterli olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılabilir. Sonuca göre yeni bir yol belirlenir (33).
- Bu tetkik apne ya da yaşamı tehdit eden bir olay geçiren yenidoğan ve prematürelerde uygulanarak nedenin GÖRH olup olmadığının belirlenmesini sağlar. Ancak tanıyı kesinleştirmek için pH monitorizasyonu dışında yöntemler de birlikte veya ardı sıra uygulanmalıdır (34, 35).

Sınırlamalar

Özofageal pH izlemi anatomik anormallikleri ayırt ettirmez ya da özofajitin varlığı veya derecesini doğrudan göstermez. Ayrıca asit olmayan reflü içeriğini de gösteremez. Bu nedenlerle şu durumların açıklanmasında kullanışlı bir yöntem değildir:

- Tipik reflü belirtileri gösteren, göğüs ağrısı, yanma ve epigastrik ağrısı olan hastaların çözülmesinde – Böyle hastalarda doğrudan asit baskılayıcı tedavi verilmesi veya endoskopi yapılması klinik tanı ve tedavi açısından daha kesin bilgi verecek ve anlamlı olacaktır.
- Alkalen reflü – Pilonik yetmezliği veya başka anormallikleri olan hastalarda standart özofageal pH ölçümü yerine özofageal impedans-pH ölçümü nötral ya da alkalen reflüyü belirlemek için kullanılmalıdır.
- Sık regürjitasyonu olan bebekler – Böyle bebeklerde özofageal pH ölçümü reflünün basit GÖR ve özofajit olup olmadığının ya da GÖRH'nın başka patolojik belirtilerinin saptanmasında kullanım için pek uygun değildir. Özellikle iştahsızlık ve patolojik GÖRH'ni düşündüren olgular daha kapsamlı bir inceleme gerektirirlerse de özellikle reflü ile ilişkili olduğu düşünülen belirtiler söz konusu ise gizli reflü epizodlarını ve bunların asıl belirtiler ile ilişkisini saptamada kullanılabilir.

Çok Kanallı İntraluminal İmpedans (MII)

Sadece pH metrenin yeterli olmadığı durumlarda kullanılmak üzere geliştirilmiş, özofagusa asit reflü yanı sıra alkalen sıvı, katı ve gaz reflüleri de göstermeye yarayan yöntemdir. Özofageal katater boyunca yerleştirilmiş çok sayıda elektrot arasındaki elektriksel farklılıkların ya da direncin ölçümüne dayanır (Resim 4). Distal kanaldaki bolusa ait impedansı proksimal kanallardaki elektriksel değişikliklerinin izlemesi ters yöndeki pasaj hareketini gösterir ki bu yöntemle en ufak volümdeki boluslar bile saptanabilir. MII ve pH elektrotları aynı katater üzerinde birlikte yerleştirilebilirler ki böyle olması, yani MII'nin pH metre ile birlikte kullanımı idealdir. Böylece aynı işlemde asidik, zayıf asidik ve asidik olmayan reflüler kolayca gösterilebilir. Ancak bu yöntemle normal değerler henüz tüm yaş grupları için oluşturulamamıştır. Ancak özellikle küçük bebeklerdeki ve her yaşta çocuklarda post prandiyal reflülerin gösterilmesinde ve asidik olmayan mide içeriğinin reflüsünde çok kullanışlı bir yöntem olarak değer-

lendirilmektedir. Riskleri ve yan etkileri pH monitorizasyonu ile aynı olup, çok düşüktür. Tanı koyma şansını arttırmak için birlikte kullanımları önerilmektedir (kombine impedans-pH sistemi) (1, 36-38).

Özofageal Manometri

Tanıdaki yeri sınırlıdır. Özellikle antireflü cerrahisi düşünülen hastalarda peristaltik fonksiyonları değerlendirerek GÖRH'ni taklit eden diğer motor bozuklukları dışlamak amacıyla kullanılır. Ancak son çalışmalarda da fundoplikasyon sonrasında seyredeceği hakkında bir öngörü rolü olmadığı gösterilmiştir. Disfaji ile başvuran çocuklarda akalazyaya gibi primer motilite bozukluklarından şüpheleniliyorsa özofageal motilitenin değerlendirilmesi yönünden değerli bir yöntemdir. Asit baskılayıcı tedavinin başarılı olmadığı ve yapılan endoskopinin sonuç vermediği olası bir motilite bozukluğu düşünülen hastalarda yararlı olabilir ya da pH alıcısının AÖS'e doğru yerleştirilmesi için kullanılabilir. Dolayısıyla bozuk özofageal motilite ve disfajisi olan GÖRH olgularında “kombine impedans-manometri” sisteminin kullanılması da söz konusudur (1, 39, 40).

Endoskopi ve Biyopsi (Histoloji)

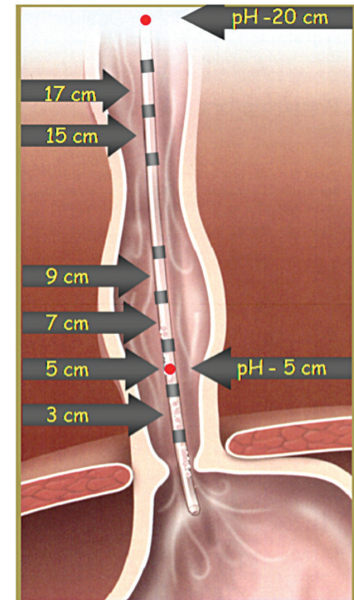
Üst GİS'in endoskopik incelemesi özofajit ve gastrit olduğundan şüphelenilen seçilmiş hastalarda endikedir. Bu durum özellikle göğüs kemiği arkasında yanması veya epigastrik bölgede karın ağrısı olan çocuk ve ergenlerde verilen tedaviye

İmpedans - pH sistemi

6 impedans kanalı



2 pH kanalı



Resim 4. Kombine çok kanallı intraluminal impedans-pH kateteri.

yanıt yoksa veya ampirik tedavinin hemen arkasından tekrar aynı yakınmalar oluyorsa geçerlidir. Ek olarak tekrarlayan regürjitasyonları olan 2 yaş üstü çocukların değerlendirilmesinde, disfaji ve odinofaji gibi durumların aydınlatılmasında da değerli bir yöntemdir. Boğuk ses ya da stridor gibi GÖR'nün neden olduğu düşünülen üst hava yolları semptomları varsa bunların özofagoskopiden çok laringoskopi ile değerlendirilmeleri önerilir (1, 2).

Özofageal pH monitorizasyon çalışmalarının aksine, endoskopi özofageal epitel dokusunun histolojik incelemesine de olanak verir, özofajitin olup olmadığını ve varsa ağırlık derecesinin, striktür veya Barret özofagusu gibi komplikasyonlarının belirlenmesini sağlar. Ayrıca allerjik veya infeksiyöz özofajit gibi rahatsızlıkların dışlanmasına da yardımcı olur. Ancak malrotasyon ve akalazya gibi durumlar endoskopi ile gösterilemeyebilir ki böyle durumlarda baryumlu radyografiler veya motilite çalışmaları daha yardımcıdır (1, 2, 41).

GÖRH ile birlikte olan makroskobik lezyonlar özofajit, erozyonlar, eksuda, ülserler, striktürler, hiatus hernisi, olası özofageal metaplazi alanları ve polipler olabilir. Ancak striktürlerin—özellikle çok az darlıkla seyredenlerin—saptanmasında da baryumlu grafler daha iyi sonuç verir (42).

Özofagusun normal görülmesi GÖRH varlığını ekarte ettirmez. Histolojik değerlendirme yapılmalıdır. En son kabul edilen uzlaş rehberlerinde özofageal mukozada veya gastro-özofageal bileşkenin hemen üstünde yer alan görünen çat-

laklar reflü özofajiti (RÖ) olarak tanımlanır. Mukozal eritem ya da düzensiz Z çizgisi RÖ'nin güvenilir göstergeleri değildir. Özofajitin endoskopik bir sınıflama sistemi ile derecelendirilmesi durumun şiddetini belirlemede ve tedaviye yanıtı değerlendirmede yararlıdır. Hetzel-Dent sınıflaması ve erişkinlerde kullanılan Los Angeles sınıflaması bu amaçla çocuklar için kullanılır (Tablo 5 ve 6) (43, 44). Duyarlılık mukozal biyopsilerle artar ki bu biyopsiler GÖRH ile uyumlu histolojik bulgular verebilirler. Hücresel hasar hücre proliferasyonunu uyarır, dolayısıyla bazal hücre katmanı kalınlaşır ve epitelin papiller uzantıları kıvrılır. Küçük çocuklarda bu şekilde oluşan bazal tabaka hiperplazisi nadirken, nötrofil ve eozinofillerin artışı ile karakterli lamina propria tabakasında bulunan dilate vasküler oluşumlar pediatrik yaş grubunda daha sık ve tipik olarak görülen patolojik bulgulardır (45). Ancak yine de bütün bu histolojik bulgular GÖRH için sadece orta derecede duyarlı veya özgün kabul edilirler ki histolojik olarak özofajit bulguları saptanan çocuklarda reflü dışındaki diğer nedenler de dikkate alınmalıdır (Tablo 7) (46, 47).

GÖRH belirtileri olan çocukların hepsinde bu tanının kanıtı olarak belirgin mukozal hasar bulguları olmayabilir. Böyle çocuklarda non-erozif (erozif olmayan) reflü hastalığı (NERH) söz konusudur. Yapılmış geniş bir çalışmada GÖRH bulguları nedeniyle endoskopi yapılmak üzere yönlendirilmiş ortalama yaşları 9,7 yıl olan 402 nörolojik olarak normal çocuğun sadece %35'inde erozif özofajit tanımlanmıştır. Barret özofagusu (BÖ) ise nadir saptanmıştır (47). Ancak endoskopik in-

Tablo 5. Endoskopik özofajit sınıflaması I: Hetzel-Dent sınıflaması

Endoskopik skor	
Derece 0	Mukozal değişiklik yok
Derece 1	Makroskobik lezyon yok, fakat eritem, hiperemi veya mukozal incelme/kıvrıklılık var
Derece 2	Özofageal yassı epitelin distal 5 cm'lik kısmında %10'dan az kısmi tutan yüzeysel erozyonlar
Derece 3	Distal özofagusun %10-50'sini tutan yüzeysel erozyon ve ülserasyonlar
Derece 4	Özofagusun her yerinde olabilen derin yerleşimli peptik ülserasyon veya distal özofagusun %50'sinden fazla kısmında yaygın birleşik erozyonlar

*Hetzel DJ, Dent J, Reed WD, et al. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988;95:903-12.

Tablo 6. Endoskopik özofajit sınıflaması II: Los Angeles sınıflaması

Derece A	Bir veya daha fazla alanda 5 mm'yi geçmeyen doku kaybı
Derece B	Bir veya daha fazla alanda 5 mm'yi geçen, fakat katlantılar arasında birleşmeyen doku kaybı
Derece C	İki veya daha fazla katlantıyı aşan, ancak lümeni tam daire olarak sarmayan bir veya daha fazla erozyon
Derece D	Tüm lümeni dairesel olarak saran doku kaybı (erozyon)

* Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-80.

Tablo 7. Özofajit nedenleri

Gastroözofageal reflü	Graft-versus host hastalığı
Eozinofilik özofajit	Kostik alımı
Enfeksiyonlar	Skleroterapi veya band sonrası
<i>Kandida</i>	Radyasyon, kemoterapi
<i>Herpes simpleks</i>	Bağ doku hastalığı
<i>Sitomegalovirüs</i>	Büllöz deri hastalıkları (Epidermolizis Büllöza)
Crohn hastalığı	
Kusma, bulimya	
İlaçların indüklediği	

celemenin çocuklarda da yaygınlaşması sonucunda bu tanı da beklenenden daha yüksek sıklıkta konmaktadır. Bunda GÖRH süresi kadar çevresel etkenlerin de rolü olduğu düşünülmektedir (48).

Endoskopi çocuklarda bebeklikten itibaren bütün yaş gruplarında yapılabilmektedir (49). Tanısal endoskopi ve biyopsi işlemlerine ait komplikasyonlar oldukça ender görülmektedir (50). Olan komplikasyonlar da daha çok anestezinin az veya fazla verilmesine bağlı bildirilmiştir. 295 serilik bir pediatrik endoskopi serisinde oksijen saturasyonunun %90'ın altına düştüğü bir, tedavi gerektiren vital bulgu değişikliği gösteren üç, döküntü olan iki, baş dönmesi, dalgalılık olan bir, hışıltı gelişen bir ve anesteziden uyanırken beklenmedik reaksiyon gösteren bir olgu tanımlanmıştır (51). 393 olguluk bir diğer seride (ortalama yaş 7,5 yıl, 3 ay – 21 yaş arası) ise endoskopik inceleme genel anestezi altında yapılmış ve en sık rastlanılan komplikasyon boğaz ağrısı veya boğuk ses olarak olguların %35'inde bildirilmiştir (52).

Gösterilen özofajiti olan bebekler veya çocuklar yaşam şekli düzenlemeleri ve asit baskılayıcı ilaçlar ile tedavi edilmelidirler. Hafif özofajiti ya da NERH olan hastalar semptomların düzelme derecesi ile değerlendirilirken, erozif özofajit veya sadece kardiya tipi mukozanın saptandığı ya da özofageal metaplazi olan BÖ olgularında 12 haftalık yoğun yüksek doz PPI tedavisinin ardından iyileşmeyi göstermek için tekrar endoskopi yapılmalıdır (47, 48).

Son zamanlarda gerek çocuklarda, gerekse erişkinlerde eozinofilik (allerjik) özofajit tanısı giderek artan sıklıkta konulmaktadır. Bu hastalığın tanısı ve histolojik bulguları da GÖRH ile karışabilmektedir. Dolayısıyla eozinofillerin sayısı ve dağılımları GÖRH'nın eozinofilik özofajitten ayırımında yardımcı-

dır (46, 53). Ek olarak eozinofilik özofajitli birçok hastada atopi öyküsü ve periferik eozinofili vardır ve bu hastalar antireflü tedaviye iyi yanıt vermezler. Olası veya saptanan allerjenin eliminasyonu ve antiinflamatuvar tedaviler başarılı olur (54-57).

Kontraslı Baryum Grafileri

Baryumlu çalışmalar GÖRH tanısı için duyarlı ve özgün değildir. Özellikle özofageal pH çalışmaları ile karşılaştırıldığı çalışmalarda duyarlılık, özgüllük ve pozitif prediktif (öngörü) değerleri oldukça düşük bulunmuştur (58).

Dolayısıyla radyolojik değerlendirme GÖRH'nı onaylamak veya dışlamak için uygun bir yöntem değildir. Ancak özellikle disfaji veya odinofaji gibi atipik ya da ağır bulguları olan seçilmiş olguların değerlendirilmesinde kullanılabilir. Böyle hastalarda akalazya, trakea özofageal fistül, özofageal striktür, hiatal herni, antral web, pilor stenozu, intestinal malrotasyon veya peptik striktürler gibi anatomik bozuklukların tanınmasını sağlar (1).

Bronkoalveolar Lavaj

Bronkoalveolar lavaj ile bronkoskopi bazen tekrarlayan küçük volümlü aspirasyonları göstermek, kanıtlamak amacıyla yapılabilir. Aspirat fazla miktarda lipid yüklü makrofaj içeriyorsa, aspirasyonun daha olası olduğu düşünülür. Bununla beraber bu yöntemin de duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Sonuçta GÖRH tanısında genel olarak kullanışlı bir yöntem değildir (1, 59).

Laringotrakeobronkoskopi

Ekstraözofageal GÖRH ile olan görülebilen hava yollarındaki posterior laringeal inflamasyon, vokal kord nodülleri gibi değişikliklerin görülmesini sağlar. Bronkoalveolar lavaj sıvısındaki lipid yüklü makrofajların hava yolu sekresyonlarında bulunmasını takiben yutkunma veya reflü sırasında gelişen sessiz aspirasyonun tanı almasına imkan verir (1, 60, 61).

Nükleer Sintigrafi

Nükleer sintigrafi teknesyum ile işaretli gıda veya mamanın yutulması ile özofagus, mide ve akciğerde izotopun yayılmasının gösterildiği bir yöntemdir. Özofageal pH çalışması ile karşılaştırıldığında potansiyel üstünlüğü asidik olmayan mide içeriğinin reflüsünü de göstermesi ve gastrik boşalma hızını belirlemesidir. Ancak bunun da duyarlılığı ve özgüllüğü pH çalışmasına göre düşüktür. Bu nedenle GÖRH tanısındaki yeri sınırlıdır, rutin olarak önerilmemektedir (1, 62, 63).

Özofageal ve Gastrik Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG) GÖRH tanısında önerilen bir yöntem değildir. Ancak gastroözofageal bileşkenin USG incelemesi sırasında kısa süreli sıvı hareketleri gözlenebilir ve asidik olmayan reflüler fark edilebilir. Asıl olarak hiatal herni, AÖS'in anatomik özellikleri –boyu, yerleşimi, diyafram ile ilişkisi, His açısının genişliği gibi- ile baryumlu grafiyle de saptanabilen patolojileri gösterebilir (64, 65). Erişkinlerde özofagus duvar kalınlığını ve kas kısalmasını inflamasyon, skarlaşma ve malignensi yönünden değerlendirmek üzere yapılan intraluminal USG'nin çocuklarda GÖRH tanısında şu an için yeri yoktur, ancak umut vadeden çalışmalar yapılmaktadır (1, 66).

Kulak, Akciğer ve Özofageal Sıvıların İncelenmesi

Son çalışmalar kronik otitis medyalı çocuklarda orta kulak efüzyon sıvılarında gastrik enzim olan pepsinin ve *Helikobakter pilori*'nin gösterilmesi etyolojide GÖR'nün rol oynayabileceğini düşündürmüştür (67, 68). Ancak bu yöndeki çalışmalar orta kulak sıvısındaki pepsinle GÖRH belirtileri arasında doğrudan bir ilişkiyi de açıklayamamıştır. Benzer şekilde bronkoalveoler lavaj sıvısındaki laktoz, glukoz, pepsin veya lipid yüklü makrofajların bulunması da bazı kronik pulmoner hastalıkların altında reflüye sekonder gelişen aspirasyonu düşündürmektedir (69, 70). Ancak böyle durumlarda reflünün etyolojide tek sebep olduğunu kanıtlayacak kontrollü çalışmalar yoktur (1).

Özofagusta bilirubin izlenmesi de duodenogastroözofageal reflüyü gösterir ki çocuklarda sık görülen bir durum değildir (71, 72). Ancak özellikle tedaviye dirençli GÖR'lerde akılda tutulmalı ve araştırılmalıdır (72).

SIK GÖRÜLEN KLİNİK TABLOLAR

Hastalar genellikle şu yakınmalarla doktora başvurular:

Tekrarlayan Kusma veya Regürjitasyon

Tekrarlayan kusma ve regürjitasyonları devam eden 18 aya ulaşmış sağlıklı çocuklar öncelikle anatomik bir bozukluk olup olmadığının dışlanması amacıyla üst GİS seri filmleri çekilerek, metabolik hastalıklar yönünden taranarak veya nörolojik bir sorun yönünden araştırılırlar. Eğer çocukta bir gıda proteinine karşı intolerans sonucu mukozal inflamasyon varsa üst Gİ endoskopi ve biyopsi yapılması tanıya yardımcı olabilir. Tüm bu araştırmalar sonucunda bir şey bulunamamışsa çocuk asemptomatik veya gelişmesi, büyümesi gayet iyi de-

vam eden bir çocuk olarak değerlendirilir. Bu aşamada daha ileri herhangi bir araştırmaya gerek yoktur. Ancak çocuğun yaşam kalitesini düzeltmeye ilişkin bir kanı varsa iki haftalık asit baskılama deneme tedavisi de yapılabilir ve sonucuna göre gidilecek yol belirlenir (1, 2, 9).

“Heartburn” (Mide Ekşimesi)

Kalp bölgesinde veya daha altında midede yanma hissi, göğüs kemiği arkasında ağrı/yanma olarak tanımlanan bir durumu olan çocuk veya ergenler ampirik olarak tedavi edilebilirler. Bunun için yaşam tarzında değişiklikler ve asit baskılama tedavisi denemesi başta gelen önlemlerdir. Ancak disfajinin de eşlik ettiği persistan veya tekrarlayan belirtiler varsa biyopsinin de alınacağı üst GİS endoskopisi yapılması gereklidir (1, 2).

Disfaji veya Odinofaji

Disfaji, yutma zorluğu hissi olarak tanımlanır. Yutmanın başlangıcındaki zorlanma hissinden katı veya sıvı gıdaların özofagus boyunca ilerlerken bir yerde takıldığı, engellendiği hissine kadar farklı bir spektrumda tanımlanabilir. Katı gıdalarla olan disfaji en çok peptik ülserle, eozinofilik özofajit ve özofageal striktürle de ilişkili olabilen mukozal inflamasyonla birlikte. Sıvı gıdalarla olan disfaji ise akalazya gibi bir motilite bozukluğunu akla getirir.

Odinofaji ise yutmanın ağrılı olmasıdır. Sıklıkla kandida, sitomegalovirus veya herpes enfeksiyonlarına bağlı gelişen özofajiti olan hastalarda görülür. Özellikle ani gelişen odinofaji yakınması ile gelen ergen hastada “hap özofajiti”ne yol açabilecek bir ilaç kullanımı olup olmadığı, akne tedavisi için kullanılan tetrasiklin tedavisinin varlığı sorgulanmalıdır. Böylece bu belirtileri gösteren hastalar daha ileri değerlendirmeye alınmalıdır (1).

Eğer darlık (striktür) şüphesi varsa darlığın yerini belirlemek amacıyla ya da akalazya gibi diğer anatomik bozuklukları göstermek için özofagogram çekilmesi gerekir.

Bu gibi durumlarda ampirik tedavi önerilmez, çünkü disfaji veya odinofajinin gerçek sebebini bulmak ve ona uygun tedaviyi vermek için üst GİS endoskopisi gereklidir (1, 9).

Astım

Bazı hastalarda GÖR astımı tetikleyebilir. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda özofageal pH izlemi veya belirtilerin ortaya çıkması gözlenerek astımlı çocukların %25-75'inde GÖR'nün tetikleyici olduğu saptanmıştır. Bu birliktelik her iki durumun

da ileri düzeyde olduğu hallerde daha da belirgin olmaktadır, fakat bu birlikteliğin klinik önemi çok açık değildir. Buna karşın böyle olgularda GÖR'ün etkin tedavisi yapıldığı zaman astımın da düzeldiği görülmüştür. Ancak hangi hastaların bu tedaviye yanıt vereceği önceden öngörülemez (73, 74).

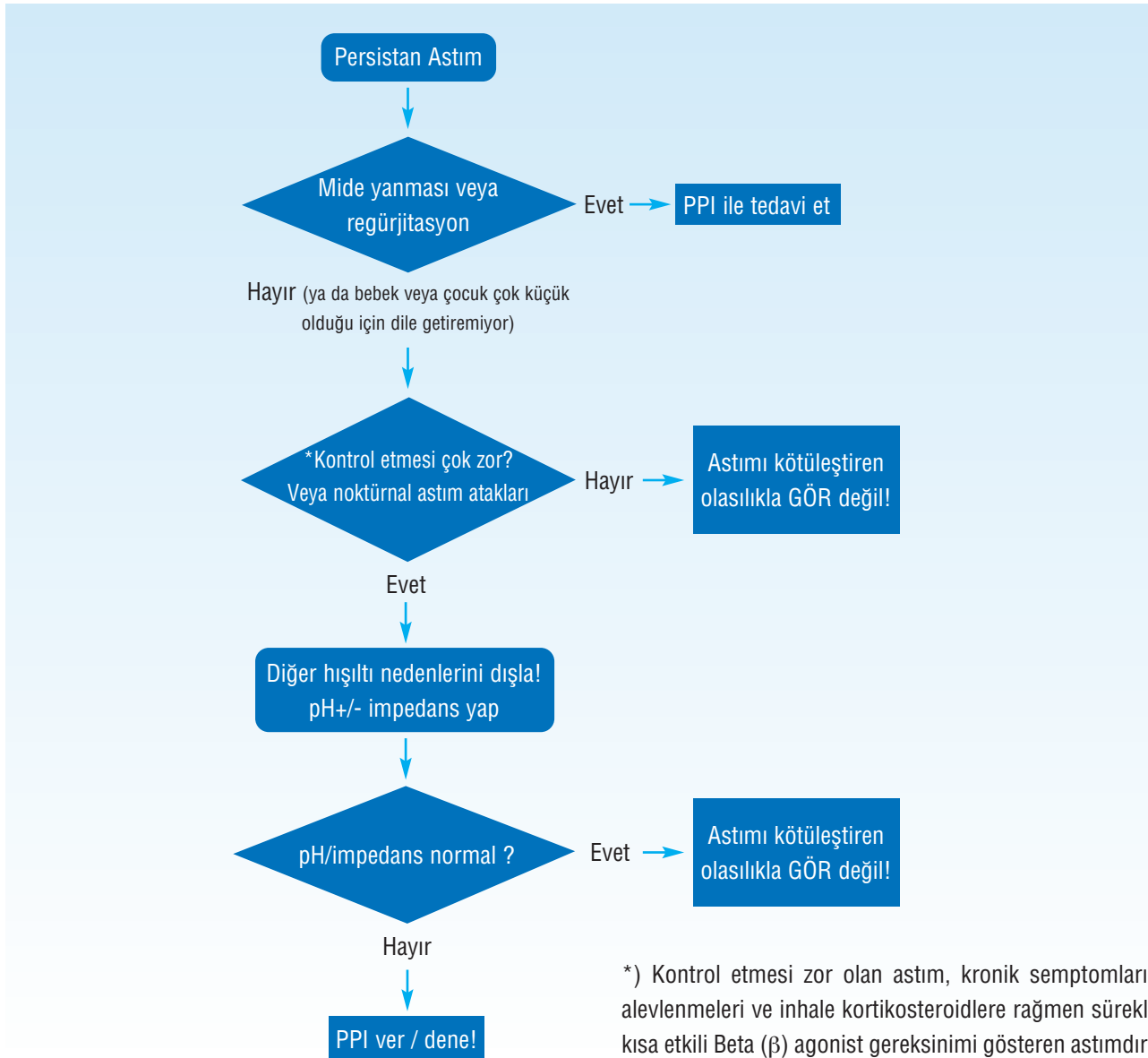
Astımı ve GÖRH'nı düşündüren semptomları (büyük çocuklarda ve ergenlerde göğüs ağrısı ya da kronik kusma veya regürjitasyon) olan hastalar üç aylık yoğun asit baskılayıcı deneme tedavisine alınarak değerlendirilebilirler (75).

GÖR bazen astım atağını GÖRH belirtileri olmadan da tetikleyebilir. Bu nedenle özofageal pH izlemi veya ampirik üç ay-

lık deneme tedavisi birçok uzman tarafından aşağıdaki şu durumlarda önerilmektedir:

- Haftada birden fazla nokturnal astım atağı geçirilmesi
- Oral kortikosteroid veya yüksek doz inhale kortikosteroid ihtiyacının devamlı olması, yılda ikiden fazla oral kortikosteroid gerektirecek şiddetli atak geçirilmesi ya da hastanın tıbbi tedaviye yeterince yanıt vermeyen persistan astım tablosunun olması.

Benzer yaklaşımlar astım ve olası GÖRH olan erişkinler için de geçerlidir (1, 76, 77) (Şekil 4).



*) Kontrol etmesi zor olan astım, kronik semptomları, alevlenmeleri ve inhale kortikosteroidlere rağmen sürekli kısa etkili Beta (β) agonist gereksinimi gösteren astımdır.

Şekil 4. GÖRH nedeni ile kötüleşebilen ve tedaviye yanıtız astımlı çocuğa yaklaşım.

Tekrarlayan Akciğer Hastalığı/Pnömoni

GÖRH özofajit veya anormal pH sonuçları olmaksızın da tekrarlayan pnömoni ile olabilir. Ancak böyle hastalara kesin belirli önerilerle yaklaşmak için yeterli veri yoktur. Tekrarlayan pnömoni yapabilecek diğer nedenlerin de (yabancı cisim, kistik fibrozis ya da immün yetmezlik gibi) bronkoskopi, nükleer sintigrafi gibi yöntemlerin de kullanılarak dışlanması gerekir. Yine de bu yöntemlerin hiçbirisi GÖRH'nın tekrarlayan pnömoninin kesin nedeni olduğunu göstermede yeterli değildir (1).

Tekrarlayan pnömoni büyük olasılıkla yutma sırasında yetersiz hava yolu korumasına bağlıdır. Bu durumun videofloroskopi ile gösterilmesi özellikle nörolojik defisitli çocuklarda GÖRH için invazif tedavilere karar verme öncesinde değerlendirilirken önemlidir (1, 78).

Kronik Öksürük

Birçok araştırmacı ya da klinisyen GÖRH'nın aspirasyona uygun ön durum oluşturan nörolojik bir anormallik olmadıkça izole kronik öksürüğün sık bir nedeni olmadığını savunmaktadır (1). Kronik öksürüğü olan çocuklar astım vb diğer nedenler açısından da dikkatli bir şekilde incelenmelidirler (78, 79).

Kabızlık

Gizli veya belirgin kabızlık durumu da GÖRH değerlendirilirken sorgulanmalıdır. Çünkü kabızlık birçok çocukta ikincil dispeptik semptomlara yol açar. Kabızlığa neden olan motilite bozuklukları dolaylı olarak GÖR gelişmesine de katkıda bulunur. Dolayısıyla tedavisi GÖR'ü de olumlu yönde etkiler (12, 80).

TEDAVİ

GÖRH tedavisi 3 basamaktan oluşur:

1. Yaşam şeklinde değişiklikler
2. Farmakolojik tedavi
3. Cerrahi tedavi

Yaşam şekli değişiklikleri veya düzenlemesi süt çocukları, küçük çocuklar ve büyük çocuklar/adölesanlarda yaşa göre özellikler gösterir. Ancak bilinen bir şey varsa, o da yaşam tarzı değişikliklerinin erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da GÖR'nün önlenmesinde etkili olduğudur. Özellikle fizyolojik reflünün bu önlemlerle giderilmesi önemlidir ki bunların başında beslenme, beslenme teknikleri ve pozisyonel uygulamalar gelir. Daha büyük çocuklar ve ergenlerde ise diyet ve

uyuma pozisyonları değişiklikleri yanı sıra kilo verme ve sigarayla bırakma etkin önlemlerdir (1, 2).

Süt çocukluğu döneminde hem anne sütü (AS) alan, hem de formül mama ile beslenen çocuklarda fizyolojik GÖR sıklığı benzer olmakla birlikte reflü epizodlarının süresi pH ölçüm çalışmaları ile AS alanlarda daha kısa bulunmuştur (81, 82).

Ayrıca inek sütü alerjisi (İSA) olan çocuklarda fizyolojik GÖR ve regürjitasyon sıklığının da fazla olabildiği unutulmamalıdır. Böyle çocuklarda inek sütü eliminasyonunu takiben yaklaşık iki hafta içinde kusma sıklığında belirgin azalma görülür. Sütün diyetten tekrar girmesiyle kusmalar da yeniden başlar. Formül mama ile beslenen bebeklerde yoğun hidrolize veya aminoasit temelli mamalar ile beslemenin de 4 hafta içerisinde regürjitasyonu ve kusmaları azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir (54, 83). İnek sütü proteini ve başka birçok protein yapı az miktarlarda olsa AS'ne geçer. Dolayısıyla kusma ve/veya regürjitasyonu olan, AS ile beslenen bebeklerde anenin diyetinden inek sütü ve yumurtanın çıkartılması yarar sağlayabilir. AS ile beslenen bebeklerde reflü semptomları AS'nü kesecek kadar ağır olmaz. Ayrıca böyle bebeklerde soya proteini alerjisi ile kusma ilişkisini veya regürjitasyonu olan bebeklerde soya bazlı mamaların tedavideki önemini gösteren çalışmalar da yoktur. Pirinç unu gibi koyulaştırıcı ajanların alerji ile olan ilişkileri hakkında kesin bir veri de bilinmemektedir (1, 84, 85).

Bebeklerde öğün miktarının fazla olması da regürjitasyonu başlatan bir etkidir (Geçici AÖS gevşemelerini artırarak). Ancak uzun süreli olarak öğünlerin miktarını, hacmini azaltmak bebeğin büyümesi için gerekli enerji alımını önler ve bebeğin kilo alımını olumsuz etkileyebilir. Regürjitasyonla kaybı çok olan ve yeterince kilo alamayan bebeklerde tedavinin bir parçası olarak mama hacim ve sıklığı azaltılmasına rağmen mamanın enerjisi artırılarak açık kapatılabilir (1, 2).

Pirinç unu gibi koyulaştırıcı katkıların mamaya eklenmesinin özofageal pH çalışmaları ile pH<4 olduğu reflü indeksini azaltmadığı, ancak aşırı regürjitasyon sıklığını azalttığı, kombine pH/MII çalışmaları ile de özofagus boyunca reflünün eriştiği noktayı düşürdüğü, ancak reflü epizodlarının sıklığını değiştirmediği gösterilmiştir (1). Bir çalışmada da mısır nişastası ile koyulaştırılmış mamanın özofageal pH parametrelerinde belirgin düzelme sağladığı, ancak bir başkasında aynı koyulaştırıcının eklendiği AS alan prematür bebeklerde etkili olmadığı saptanmıştır (86, 87).

Amerika Birleşik Devletlerinde pirinç, formülalara en fazla eklenen koyulaştırıcıdır. Bizim ülkemizde de evde hazırlanan mamalarda en fazla kullanılan tahıl pirinçtir. Böyle mamaların regürjitasyon volümünü belirgin olarak azalttığı, ancak beslenme sırasında öksürüğe neden olabileceği saptanmıştır (88). Bir de formül mamaya eklenen pirinç gibi bir tahılın mamanın kalorisini arttırarak daha yüksek enerji alımına yol açacağı hatırlanmalıdır (1).

Ticari koyulaştırılmış antiregürjitan (AR) mamalar işlenmiş pirinç, mısır veya patates nişastası yanı sıra başka koyulaştırıcı maddeler de içerirler. Bunların normal veya pirinç ile koyulaştırılmış mamalara göre regürjitasyonu ve kusma sıklığını, ayrıca kusma hacmini belirgin azalttığı gösterilmiştir (88, 89). Bu AR mamaların enerji, osmolarite, protein, kalsiyum ve yağ asidi içerikleri bebeğin beslenme gereksinimine daha uygundur. Koyulaştırılmış mamaların ise normal miktarda verilseler bile bebeğin gereksiniminden daha fazla enerji sağladığı bilinmektedir ki bu da potansiyel bir aşırı kilo artışı sebebi olabilir (1).

Konservatif önlemlere rağmen kilo alımı yetersiz olan bebeklerde nazogastrik veya nazojejunal beslemenin de yararı fazla olmamakla birlikte tekrarlayan reflü ile ilişkili pnömonisi olan bebeklerde nazojejunal besleme tekrarlayan aspirasyonları önleyebilir. Ancak tüm bu yaklaşımlar her ne kadar günlük uygulamalarda yer alsalar da bu önlemlerin tıbbi veya cerrahi tedavilerle karşılaştırıldığı kontrollü çalışmalar yoktur (1).

Bebeklerdeki Pozisyon Önerileri

Birçok çalışma göstermiştir ki bebeklerin düz “prone” (yüzükoyun) pozisyonunda yatırılmaları düz “supine” (sırt üstü) pozisyona göre asit reflüyü belirgin olarak azaltmaktadır. Yüzükoyun pozisyonunda başı da daha yukarda tutmak reflüyü daha da azaltmaktadır. Sırtüstü yatma pozisyonunda böyle bir fark saptanmamıştır. Her ne kadar tam dik pozisyonunda reflü en az düzeyde olursa da koyulaştırılmış pirinçli mama beslenme sonrası regürjitasyonu azaltmada daha etkin bulunmuştur. Ancak reflüyü önlemedeki olumlu etkisine rağmen yüzükoyun pozisyonunda yatma ve uyuma ile ani bebek ölümü arasında ilişki saptanması bu yöntemin önerilmesine engel olmuştur. Ancak yine de çocuğun gözlenmesi halinde özellikle beslenme sonrası bu pozisyon uygulanabilir. Bir de ciddi üst solunum yolları bozukluğu nedeniyle GÖRH sonucu ölüm riski olan bebeklerde bu pozisyon uygunda iken bile denenebilir. Çünkü bu riske bağlı yaşamsal tehlike ani bebek ölümü riskinden yüksektir. Yüzükoyun yatırma GÖRH olan bir yaşından büyük çocuklarda bu risk olmaksızın önerilebilir (90, 91).

Özofageal pH ve kombine pH/MII çalışmaları sol yan baş yukarı ve yüzükoyun pozisyonlardaki reflü sıklığının benzer ve diğer sağ yan baş yukarı ve sırt üstü yatma pozisyonlardakinden daha az olduğunu göstermiştir. Ancak yan yatma pozisyonları küçük bebekler için çok kullanışlı değildir, yastıkla desteklenme de önerilmemektedir (1, 2).

Büyük Çocuklar ve Ergenlerdeki Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Diyet düzenlemeleri, alkol -sigaradan uzak durma, kilo verme ve yine pozisyonel değişiklikleri içerir. Bunlar erişkinler için geçerli olan uygulamalardır ve her yaştaki çocuklar için uygulanabilirlikleri tam net değildir. Erişkinlerde kilo vermenin pH bulgularını ve reflü semptomlarını düzelttiği gösterilmiştir. Her ne kadar alkol, çikolata ve yağlı besinler AÖS basıncını düşürerek reflü oluşmasına zemin hazırlasa da yapılmış çalışmalarda bu faktörlerin etkisinin çok az olduğu görülmüştür. Sigaraya pasif de olsa maruz kalma bebeklerde huzursuzluğa ve birçok semptoma yol açar. Düşük karbondhidratlı diyetin (Akdeniz diyeti), gastrik bypass cerrahisinin obez erişkinlerde reflü semptomlarını belirgin düzelttiği çalışmalarda gösterilmiştir. Akşam geç saatte veya gece yemek yemek de özellikle fazla kilolu erişkinlerde GÖR için risk faktörüdür (92, 93).

Sonuç olarak GÖRH olan çocuk ve ergenlerde kafein, çikolata, alkol ve baharatlı yiyeceklerden bunların semptomları başlatabilme olasılıkları nedeniyle uzak durulması önerilir. Kilo verme, sigara içen ergenlerde bunun kesilmesi, ayrıca yemekten sonra şekersiz sakız çiğnenmesi de reflüyü önlemede ya da azaltmada yararlı önlemlerdir. Farmakolojik tedavi de katkıları olur (1, 92).

Bir yaşından büyük çocuklarda pozisyonel değişikliklerin reflüyü önlemedeki yararı araştırılmamıştır. Dolayısıyla olası yararları erişkinlerdeki ve bir yaş altı bebeklerdeki gibi tam açık değildir. Erişkinlerdeki çalışmalarda baş yukarıda olacak şekilde yatmanın reflü sıklığını ve süresini azalttığı gösterilmiştir. Sağ yan dekübit pozisyonunda ise reflü artar (1). Dolayısıyla erişkinlerde olduğu gibi ergenler de sol yan dekübit pozisyonunda uyuma ve yatak başının yükseltilmesinden yarar görebilirler. Bu yükseltme omuz seviyesinden olması halinde yarar sağlayabilir.

Farmakolojik Tedavi

Şu gruplardan oluşur:

1. Histamin-2 reseptör antagonistleri (H₂RA)
2. Proton pompa inhibitörleri (PPI)
3. Prokinetik ajanlar
4. Diğerleri

Farmakolojik ajanlar başlıca gastrik asidi tamponlayıcı, mukozal yüzey savunmasını destekleyici ve gastrik antisekretuar işlevlere sahiptir. Sisaprid adlı prokinetik ajanın pek çok ülkede piyasadan çekilmesinden sonra prokinetik ilaçlar daha az kullanılır olmuştur.

1. Histamin-2 reseptör antagonistleri (H₂RA): Günümüzde çok sınırlı olarak tercih edilen ve en sık bir yaş altı çocuklarda kullanılan bu grup ilaçlar gastrik parietal hücrelerdeki histamin-2 reseptörlerini inhibe ederek asit salgılanmasını azaltırlar. Simetidin, ranitidin ve famotidin bu grup ilaçlardır. Özellikle bu grup içinden ranitidinin 2-6 mg/kg/gün dozlarında 2-4 kez verilmesinin asit sekresyonunu belirgin baskıladığı ve bu ilaçların ağırdan çok hafif şiddetteki özofajitlerde mukozal iyileşmeyi sağladıkları gösterilmiştir. Etkinlikleri verildikten sonraki yarım saat içinde başlar, yaklaşık 6 saat sürer. Bu grup ilaçlar semptomları önlemede ve mukozal iyileşmeyi sağlamada PPI'lara göre daha az etkindirler. Ayrıca bebeklerde huzursuzluk, başını vurma, baş ağrısı, somnolans (uyku hali) gibi yan etkileri de olabilir. Simetidin karaciğer hastalığı yapma riski ve jinekomasti gibi etkileri de vardır (1).

2. Proton pompa inhibitörleri: Bu grup parietal hücrelerde asit salgılanımından sorumlu proton pompası olarak adlandırılan Na⁺ - K⁺ ATPaz'ı engelleyerek asit salgılanmasını önler. H₂RA'lerinden çok daha güçlü asit baskılayıcı ve mukozal iyileştirici etkisi vardır. pH'yı 4'ün üzerinde tutucu etkisi daha uzun sürer ve yemeğin indüklediği asit sekresyonunu da inhibe eder. Erozif özofajitin iyileşmesinde de daha etkilidir. Etkinlikleri 24 saat sürelidir, dolayısıyla günde tek doz kullanım gibi bir avantajları da vardır. Sabah kalkınca kahvaltıdan önce alınmaları önerilir. Gastrik asitten korunmaları için preparatlar enterik kaplı olarak üretilmektedirler. H₂RA'lerinin aksine kullandıkça etkinlikleri azalmaz. Gastrik boşalmayı da kolaylaştırırlar ve gastrik volümü azaltarak fazla mide hacmine bağlı reflüyü azaltırlar. Mide boşalmasından sonra etkin olması amacıyla geç salınımlı PPI preparatları da erişkinlerde kullanılmaktadır. En fazla asit baskılayıcı etki 4. gün civarında alınır (94, 95). Yine erişkinlerde "on-demand" denilen ihtiyaç halinde kullanım da uygulanmaktadır, ancak çocuklarda henüz bu konu ile ilgili çalışma yoktur (1).

A.B.D.'nde omeprazol, lansoprazol ve esomeprazol, Avrupa'da ise omeprazol, ve esomeprazol onaylı olarak çocuklarda kullanılan PPI'lardır (95, 96). Son zamanlarda çocuklarda pantoprazol ve rabeprazol kullanımı ile ilgili olarak klinik ça-

lışmalar da yapılmaktadır, sonuçları olumludur (97-99). Ülkemizde de omeprazol, lansoprazol ve en son olarak da pantoprazol çocuklarda kullanım için ruhsat almışlardır.

PPI'lar asit baskılamada H₂RA'lerine göre çok daha etkindirler. 1-10 yaş arası çocuklar ergen ve erişkinlere göre kilo başına daha yüksek doz gereksinimi gösterirler. Bu ilaçların farmakokinetiğine bağlı olarak 6 aylıktan küçük bebeklerde ise daha büyük çocuklar ve ergenlere göre daha düşük kilo başı dozları yeterli olabilmektedir (Tablo 8) (1, 95-99).

Özellikle süt çocuklarında bu grup ilaçların antireflü etkinliklerini belirlemek için yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda semptomların düzelme kriterleri yeterince objektif değildir. Ancak kesin düzelme göstergeleri olarak fizik bulguların düzelmesi alınabilir ki farklı semptomlar gösteren bebeklerde alta yatan neden GÖRH değilse bu tedaviler semptomların geçmesinde veya düzelmesinde etkili olamayacaklardır (1, 2).

Küçük çocuklarda PPI tedavisine bağlı asit baskılanmasının getireceği potansiyel riskler de söz konusudur ki bunlar 4 kategoride değerlendirilebilir: İdyosenkratik reaksiyonlar, ilaç-ilaç etkileşimleri, ilacın indüklediği hipergastrinemi ve ilaca bağlı hipoklorhidri. En sık görülen idyosenkratik reaksiyonlar PPI alan çocukların %14'ünde saptanmış olup, baş ağrısı, ishal, kabızlık ve bulantı gibi etkilerdir. Dozun azaltılması ya da farklı preparata değiştirilmesi ile düzelirler. Parietal hücre hiperplazisi ve bazen rastlanılan fundik gland polipleri ise PPI'nın indüklediği asit supresyonu ve hipergastrineminin sonucu olan benign değişikliklerdir. Bu etkiler sonucunda enterokromaffin hücre – benzeri hiperplazi de oluşabilir (1). Geriye dönük olarak 11 yıl bu ilaçları almış hastalarda ortaya konmuş etkilerdir, iki yılın üzerinde bu ilaçları kullanan çocukların yarısında gösterilmiştir. Ancak bu hiperplazi düşük dereceli olup erişkinlerdeki gibi atrofik gastrit veya karsinoid tümör gelişmesine neden olmaz (100).

Hipoklorhidrinin çocuklarda çok önemli bir yan etkisi olur ki o da doğal bir enfeksiyon korunma mekanizması olan mide asidinin baskılanması sonucu çocuk ve erişkinlerde toplum kökenli pnömoni, çocuklarda gastroenterit ve prematürlerde de kandidiazis ile nekrotizan enterokolit sıklığının artış göstermesidir (101, 102).

Yaşlılarda kronik PPI kullanımına bağlı olduğu düşünülen diğer yan etkiler vitamin B12 eksikliği ve kalça kırıklarında artış olarak bildirilmiştir, ancak son yıllarda tekrar onaylanma-

Tablo 8. Çocuklarda PPI dozları

PPI	Önerilen oral doz	Yan etkiler	Çocuklar için kullanışlı doz formları
Omeprazol	1 mg/kg/gün; günde 1-2 doza bölünerek	Baş ağrısı, ishal, karın ağrısı, bulantı, döküntü, konstipasyon, hipomagnezemi, vitamin B12 eksikliği*	Oral kapsül Kapsüller açılabilir ve gıdalarla, içeceklerle verilebilir IV
Lansoprazol	0,75-1,5 mg/kg/gün; günde tek doz	Baş ağrısı, ishal, karın ağrısı, bulantı, transaminaz yüksekliği, proteinüri, anjina, hipotansiyon*	Oral kapsül; süspansiyon formu Türkiye'de yok Kapsüller açılabilir ve gıdalarla, içeceklerle verilebilir
Pantoprazol	5 yaş üstünde 0,5-1 mg/kg/gün < 40 kg: 20 mg/gün > 40 kg: 40 mg/gün; günde tek doz	Baş ağrısı, ishal, karın ağrısı, bulantı*, vitamin B12 eksikliği*	Oral tablet
Rabeprazol	≥12 yaş: 20 mg/gün, tek doz	Diğer PPI'lara benzer	Oral tablet
Esomeprazol (Omeprazol + Sodyum bikarbonat)	Omeprazole benzer < 20 kg: 10 mg/gün >20 kg: 20 mg/gün 12-17 yaş: 20-40 mg/gün; günde tek doz	Diğer PPI'lara benzer; ancak sodyumdan kısıtlı diyet alan hastaların yüksek sodyum bikarbonat içeriğinden dolayı kullanımından kaçınmaları uygundur.	

*) Uzun süreli kullanımda gelişen hipoklorhidri veya aklorhidri sonucunda toplum kaynaklı pnömoni veya enterik enfeksiyonların gelişme riski vardır.

mıştır. Akut interstisyel nefrit de bir diğer önemli yan etkidir ve sınıflandırılmayan akut böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir. Bu etkiler daha çok yaşlı erişkinlerde görülür ve idyosenkratik etkilerdendir. Çocuk olgu bildirilmemiştir. Hayvan çalışmaları ile de asid baskılamasının besin alerjisi ortaya çıkışını kuvvetlendireceği öngörülmüş, ancak insan çalışmaları ile bu görüş onaylanmamıştır (1, 96, 103).

3. Prokinetikler: Sisaprid bu grup içinde myenterik pleksusta sinaps düzeyinde asetil kolin salınımını kolaylaştıran serotonerjik bir ajan olup, gastrik boşalmayı artırır, özofageal ve intestinal peristaltizmi düzenler. Klinik çalışmalarda çocuklardaki GÖRH'nda semptomlarda daha az, ancak reflü indeksinde belirgin azalma yapmasına rağmen kardiyak QT aralığını uzatması ve ani ölüm riskinin artmasına bağlı olarak kullanımdan kaldırılmıştır (104).

Domperidon ve metoklopramid de mide boşalmasını kolaylaştıran ve hızlandıran antidopaminerjik ajanlardır. Bu ilaçların kolinomimetik ve karışık serotonerjik etkileri vardır. pH metre ölçümleri ile semptomlarda belirgin olmamakla beraber RI'nde düşme yaparlar, ancak tamamen normale getiremezler. Özellikle metoklopramid bebek ve çocuklarda letarji, huzursuzluk, jinekomasti, galaktore ve kalıcı tardif diskinezi gibi ekstrapiramidal reaksiyonları içeren ters yan etkiler gösterebilir (105). Bu nedenle çok tercih edilmez. Domperidon ise ekstrapiramidal santral sinir sistemi etkilerini çok nadir tesa-

düfen gösterdiği için bu amaçla tercih edilen ilaçtır (106).

Betanekekol direk kolinerjik agonist etkisi ile çok sınırlı kontrollü çalışmada denenmiş, çocuklardaki yan etki sıklığı fazla ve etkinliği belirsiz bir ilaçtır. Eritromisin ise gastrik boşalmanın çok yavaş olduğu veya iyice bozuk olduğu gastrik parezi durumlarında bazen kullanılan bir dopamin reseptör antagonistidir. GÖR veya GÖRH tedavisindeki etkisi net olarak araştırılmamıştır (1, 101).

Baklofen gama (γ) amino butirik asit (GABA) reseptör agonisti bir ajan olup erişkinlerde asit ve asit olmayan reflünün azaltılmasında etkin bulunmuştur. Çocuklarda da verildikten sonra 2 saat içinde mide boşalmasını hızlandırdığı saptanmıştır. Kusma sıklığını da azaltabilir. Bu etkisini geçici AÖS gevşemelerini azaltarak / inhibe ederek yapar. Her ne kadar yan etkileri çalışmalarda gözlenmediyse de dispeptik semptomlara neden olabileceği, dalgınlık, uyuklama ve yorgunluk yapabileceği ve nöbet eşliğini düşürdüğü bilinmektedir. Bu nedenlerle rutin kullanımı yoktur, tedaviye dirençli olgularda kontrollü olarak kullanılabilir (107).

Sonuç olarak halen bu gruptaki ilaçların hiçbirinin çocukluk çağı GÖRH'nın tedavisinde kullanımları için yeterli kanıtlar yoktur (1).

4. Diğer ilaçlar: Antasidler direk olarak gastrik içeriği tamponlarlar, böylece göğüs arkasındaki yanmayı azaltırlar ve özo-

fajitin iyileşmesine katkıda bulunurlar. Gerektiğinde kullanımları ile de bazı çocuklar ve ergenlerde asit olmayan reflülerin tedavisinde de etkindirler. Ancak bu kullanım şekli çocuklarda tam olarak güvenilir değildir ve etkinlikleri pH/MII ile uygun şekilde denenmemiştir. Mg ve Al içerdikleri için özellikle küçük çocuklarda bazı sakıncaların olabileceği de bilinmektedir. Artmış plazma alüminyum düzeyi osteopeni, rikets, mikrositik anemi ve en önemlisi nörotoksositeye neden olabilir. Kronik ya da yüksek doz kalsiyum karbonat alımı ile de hiperkalsemi, alkalozis ve böbrek yetmezliği triadından oluşan süt-alkali sendromu gelişebilir. Dolayısıyla çok dikkatli kullanılmaları gereken bu ilaçların yerine güvenilir başkalarının olması nedeniyle uzun süreli antasid tedavisi çocuklarda önerilmemektedir (1).

Yüzey koruyucu ajanlar olarak da aljinat ve sukralfat vardır (108, 109). Aljinatlar aljinik asidin suda eriyen tuzları olup, mukozal yüzeyi koruyucu ajanlar olarak işlev görürler. Sodyum ve magnezyum aljinat preparatları olarak preterm ve term bebeklerde bile belirgin derecede kusma semptomunu azalttıkları pH/MMI çalışmaları ile gösterilmiştir (108-111). Bebekler için toz, daha büyük çocuklar için şurup ve tablet formları vardır. Büyük çocuklarda sadece ihtiyaç duyulduğunda da verilebilirler ('on-demand' tedavi).

Sukralfat ise sukroz, sülfat ve alüminyum bileşkesinden oluşur ve asit ortamda jel formuna dönüşerek peptik erozyona maruz kalan mukozaya yapışır. Erişkinlerde semptomları azalttığı ve non erozif özofajitin iyileşmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Çocuklarda da etkinliği kısıtlı sayıda çalışma ile gösterilmiştir, fakat etkinliği ve yan etkileri ile güvenilirliği yönünden henüz yeterli çalışma yoktur. Uzun süreli kullanımda alüminyum toksisitesi yönünden dikkatli olunmalıdır (109).

Çocuklarda yüzey koruyucu ajanların hiç biri ağır semptomlar ve erozif özofajitin tedavisi amacıyla tek başlarına önerilmezler (1).

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi ise başlıca "fundoplikasyon" adı verilen ve AÖS basıncını arttırmaya, TLESR'larının sayısını azaltmaya yönelik, varsa hiatus hernisini giderme amacıyla yapılan bir yöntemi içerir. Bu yöntem ayrıca yutmanın indüklediği gevşeme sırasındaki basıncı artırır, intraabdominal özofagus uzunluğunu artırır, His açısını düzeltir. Tüm bu işlevleri yaparken fizyolojik reflüyü de önler ve altta yatan özefageal temizlenme mekanizmalarını, mide boşalmasını veya diğer Gİ motilite bozukluklarını düzeltmez (1, 112, 113). Çocuklarda özellikle altta

yatan ve ağır GÖRH olmasına yol açacak bir durum varsa cerrahi tedavi daha fazla öngörülür (Tablo 9). Antireflü cerrahi tedavi sonuçları daha çok erişkinlerde çalışılmıştır. Operasyondan sonra bir kısım hasta memnun olmakla birlikte tekrar göğüs ağrısı ve yanma için ilaç alma ihtiyacı, özofageal dilatasyon ve tekrar cerrahi yapma durumları da söz konusudur. Opere hastaların neredeyse 2/3'sinden fazlasında aşırı gaz, karında şişkinlik, disfaji, geğirme ve kusmada zorluk gibi yeni semptomlar ortaya çıkar (114). Hastaların büyük çoğunluğu tekrardan antireflü ilaçları almaya ihtiyaç duyarlar. Yüksek cerrahi yetersizlik hızını gösteren çalışmalar da vardır (1).

Bir çalışmada çocuklarda özellikle de nörolojik bozukluk olanlarda operasyon sonrası komplikasyon gelişme hızı iki katından fazla, morbidite üç kat fazla, nörolojik bir bozukluğu olmayanlarda ameliyat tekrarı dört kat fazla saptanmıştır. Özellikle nörolojik bir bozukluğu olanlarda ölüm riski de daha fazladır ve cerrahiden bir yıl sonrasında olguların çoğunda operasyon öncesi semptomlar geri gelmektedir. Operasyon ne kadar erken yapılırsa komplikasyon çıkma olasılığı ve ya yeniden operasyon gereksinimi de o kadar fazladır. O nedenle cerrahi tedaviye verilecek çocuk hastanın olası daha az komplikasyon için mümkün olduğunca yaşının büyümesine dikkat edilmelidir (115).

Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada antireflü cerrahi tedavinin sonrasında reflü ile ilişkili olaylar, özellikle de solunum problemleri yönünden hastaneye yatma sıklığı araştırılmış, 4 yaşından önce opere edilenlerin daha büyük yaştakilere göre solunum problemi gelişme sıklığının belirgin azaldığı gösterilmiş, ancak büyük çocuklarda istenmeyen solunum problemleri nedeniyle hastaneye yatma açısından cerrahi sonrası

Tablo 9. GÖRH'nda cerrahi tedavi endikasyonları

Hayatı tehdit eden durumlarda

- aspirasyon
- laringospazm
- apne
- doğuştan kalp hastalıkları
- özofagus motilite disfonksiyonu
- nörolojik disfonksiyon veya defisiti olan çocuklar

Farmakolojik tedaviye yanıtız durumlarda

- kronik aspirasyon
- tedaviye yanıtız veya tıbbi tedaviye bağımlı astım
- gelişme geriliği
- özofajit, striktür, Barrett özofagus gibi komplikasyonlar
- ilaç yan etkileri tolere edilemiyorsa

fark gözlenmemiştir. Aynı çalışmada gelişimsel gecikmesi olan çocuklarda da operasyon sonrasında öncesine göre daha fazla hastaneye yatış saptanmıştır (116).

Cerrahi tedaviyi takiben gelişen komplikasyonlar fundik kapasitenin değişmesine, gastrik kompliance azalmasına ve aylar yıllar sürebilecek duyuşsal yanıt farklılıklarına bağılı olabilir. Bunlar gaz-şişkinlik sendromu, erken doyma, dumping sendromu ve postoperatif geğıirme olabilir ve sağılıklı çocuklarda da görülebilir. Operatif komplikasyon olarak nadiren (%0,2) splenik veya özofageal laserasyon da gözlenmiştir (114). Nörolojik bozukluğu olan çocukların bu tedavi sırasında da her zaman daha fazla risk altında oldukları unutulmamalıdır (117).

Operasyon yöntemi olarak laparoskopik Nissen fundoplikasyonu erişkinler ve çocuklarda açık olanın önüne geçmiştir ve morbiditeyi, hastanede kalış süresini ve perioperatif komplikasyonları azaltır (118).

Total özofageal dissosiasyon da bir diğere operatif yöntemdir. Özellikle nörolojik problemlili ya da ağızdan beslenme sırasında hayatı tehdit edici aspirasyona neden olabilecek diğere durumlarda kullanılabilir. Etkin olamayan fundoplikasyon sonrası da uygulanabilir. Ancak bu işleme gereksinim duyan çocukların kendilerinin de aspirasyon ve pulmoner komplikasyonlarla çok hassas olmaları nedeniyle morbiditesi yüksek bir operasyondur (119).

Endoluminal endoskopik gastroplikasyon yöntemi de cerrahi fundoplikasyona alternatif bir diğere endoskopik tedavi yöntemidir. Yapılan uzun süreli erişkin çalışmalarında endoluminal ve cerrahi antireflü girişimleri yönünden anlamlı büyü

yük bir fark bulunamamıştır (120, 121). Çocuklarda diğere endoskopik tedaviler yeterince çalışmamıştır (1).

Antireflü ameliyatları 2 yaş altındaki çocuklarda tüm dünyada, özellikle A.B.D'nde her geçen yıl hızla artmaktadır. Tam tersi olarak yaş büyüdüğü ve genç erişkin hastalarda da fundoplikasyon ameliyatları giderek daha az yapılmaktadır (122).

Antireflü cerrahi tedavisinin GÖRH olan çocuklarda faydalı olduğu diğere alanlar ise optimal tıbbi tedaviden yarar görmeyen ya da tıbbi tedaviye çok uzun süre bağımlı olup tedavisi sonlandırılmayan hastalar ile GÖRH'nın yaşamı tehdit ettiği durumların olduğu çocuklardır (123). Ayrıca astma veya tekrarlayan aspirasyonlarla ilişkili GÖRH olan çocuklar da cerrahi reflü tedavisinden fayda gören önemli bir grubu oluşturmaktadır (76). Ancak bu alandaki çalışmalar henüz tam kesin sonuçlar vermeyip, tıbbi tedavinin etkinliği tam olarak değerlendirildikten sonra bu yöntemlere karar verilmelidir. Ağır GÖRH'ye yol açabilecek alta yatan her türlü ön hazırlayıcı durumun operatif morbiditeyi ve başarısızlığı arttıran bir etmen olduğu unutulmamalıdır. Cerrahi öncesi benzer semptomları yapabilecek GÖRH'na bağılı olmayan nedenlerin kesin olarak dışlanması ve kronik, tekrarlayan GÖRH olduğundan emin olunması esastır. Ailelerin de uygun bir eğitimle olası komplikasyonlar ve hatta ameliyat sonrası semptomların tekrarlayabileceğı yönünden bilgilendirilmeleri çok önemlidir (1, 2).

Sonuç olarak GÖR ve GÖRH, yaşa, beslenme ve yaşam koşullarına, anatomik özelliklere göre değerlendirilmesi ve uzun süreli takibi gereken çok yönlü bir durumdur. Çocuk, aile ve doktor işbirliği bu hastalığın yönetiminde esastır.

KAYNAKLAR

1. Vandeplass Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:498-547.
2. Orenstein S, Peters J, Khan S, Youssef N, Hussain SZ. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson textbook of Pediatrics*, 18th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2007:1547-50.
3. Winter HS, Illueca M, Henderson C, Vaezi M. Review of the persistence of gastroesophageal reflux disease in children, adolescents and adults: does gastroesophageal reflux disease in adults sometimes begin in childhood? *Scand J Gastroenterol* 2011 Jun 15. [Epub ahead of print].
4. Martin AJ, Pratt N, Kennedy JD, et al. Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. *Pediatrics* 2002;109:1061-7.
5. El-Serag HB, Gilger M, Carter J, et al. Childhood GERD is a risk factor for GERD in adolescents and young adults. *Am J Gastroenterol* 2004;99:806-12.
6. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:150-4.
7. Karacetin G, Demir T, Erkan T, Cokugras FC. Maternal psychopathology and psychomotor development of children with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 Jun 20. [Epub ahead of print].
8. El-Serag HB, Richardson P, Pilgrim P, Gilger MA. Determinants of gastroesophageal reflux disease in adults with a history of childhood gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:696-701.
9. Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1278-95.

10. El-Serag HB, Gilger M, Kuebel M, Rabeneck L. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology* 2001;121:1294-9.
11. Borowitz SM, Sutphen JL. Recurrent vomiting and persistent gastroesophageal reflux caused by unrecognized constipation. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43:461-6.
12. Boccia G, Buonavolontà R, Coccorullo P, et al. Dyspeptic symptoms in children: the result of a constipation-induced cologastric brake? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:556-60.
13. Fass R, Ofman JJ, Gralnek IM, et al. Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1999;159:2161-8.
14. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Is proton pump inhibitor testing an effective approach to diagnose gastroesophageal reflux disease in patients with noncardiac chest pain?: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:1222-8.
15. Fass R. Empirical trials in treatment of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 2000;18:20-6.
16. Vandenplas Y. Esophageal pH and impedance measurement. Ed: Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G, et al. *Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease: Physiology, Diagnosis, Management* 5. BC Decker Inc., Hamilton, Ontario. Volume 2. 2008;1393-8.
17. Colletti RB, Christie DL, Orenstein SR. Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGN). Indications for pediatric esophageal pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:253.
18. Emmerson AJ, Chant T, May J, Vales P. Assessment of three methods of pH probe positioning in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:69-72.
19. Stephen TC, Younoszai MK, Massey MP, Fellows RA. Diagnosis of gastroesophageal reflux in pediatrics. *J Ky Med Assoc* 1994;92:188-91.
20. Zárate N, Mearin F, Hidalgo A, Malagelada JR. Prospective evaluation of esophageal motor dysfunction in Down's syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1718-24.
21. Tolia V, Kauffman RE. Comparison of evaluation of gastroesophageal reflux in infants using different feedings during intraesophageal pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:426-9.
22. Mahajan L, Wyllie R, Oliva L, et al. Reproducibility of 24-hour intraesophageal pH monitoring in pediatric patients. *Pediatrics* 1998;101:260-3.
23. Vandenplas Y, Helven R, Goyvaerts H, Sacré L. Reproducibility of continuous 24 hour oesophageal pH monitoring in infants and children. *Gut* 1990;31:374-7.
24. Friesen CA, Hodge C, Roberts CC. Accuracy and reproducibility of 12-h esophageal pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:166-8.
25. Barabino A, Costantini M, Ciccone MO, et al. Reliability of short-term esophageal pH monitoring versus 24-hour study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:87-90.
26. Nielsen RG, Kruse-Andersen S, Husby S. Low reproducibility of 2 x 24-hour continuous esophageal pH monitoring in infants and children: a limiting factor for interventional studies. *Dig Dis Sci* 2003;48:1495-502.
27. Sondheimer JM. Continuous monitoring of distal esophageal pH: a diagnostic test for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr* 1980;96:804-7.
28. Little JP, Matthews BL, Glock MS, et al. Extraesophageal pediatric reflux: 24-hour double-probe pH monitoring of 222 children. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1997;169:1-16.
29. May JG, Shah P, Lemonnier L, et al. Systematic review of endoscopic airway findings in children with gastroesophageal reflux disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011;120:116-22.
30. Gold BD. Asthma and gastroesophageal reflux disease in children: exploring the relationship. *J Pediatr* 2005;146:13-20.
31. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics* 2010;125:e925-30.
32. Khoshoo V, Le T, Haydel RM Jr, et al. Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma. *Chest* 2003;123:1008-13.
33. Cucchiara S, Santamaria F, Minella R, et al. Simultaneous prolonged recordings of proximal and distal intraesophageal pH in children with gastroesophageal reflux disease and respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1791-6.
34. Molloy EJ, Di Fiore JM, Martin RJ. Does gastroesophageal reflux cause apnea in preterm infants? *Biol Neonate* 2005;87:254-61.
35. Slocum C, Hibbs AM, Martin RJ, Orenstein SR. Infant apnea and gastroesophageal reflux: a critical review and framework for further investigation. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:219-24.
36. Salvatore S, Arrigo S, Luini C, Vandenplas Y. Esophageal impedance in children: symptom-based results. *J Pediatr* 2010;157:949-54.
37. Mousa HM, Rosen R, Woodley FW, et al. Esophageal impedance monitoring for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:129-39.
38. Pilic D, Fröhlich T, Nöh F, et al. Detection of gastroesophageal reflux in children using combined multichannel intraluminal impedance and pH measurement: data from the German Pediatric Impedance Group. *J Pediatr* 2011;158:650-4.e1. Epub 2010 Oct 29.
39. Pandolfino JE, Kahrilas PJ, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: Clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 2005;128:207-8.
40. Hoffman I, De Greef T, Haesendonck N, Tack J. Esophageal motility in children with suspected gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:601-8.
41. El-Serag HB, Bailey NR, Gilger M, Rabeneck L. Endoscopic manifestations of gastroesophageal reflux disease in patients between 18 months and 25 years without neurological deficits. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1635-9.
42. Thompson JK, Koehler RE, Richter JE. Detection of gastroesophageal reflux: value of barium studies compared with 24-hr pH monitoring. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:621-6.
43. Hetzel DJ, Dent J, Reed WD, et al. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology* 1988;95:903-12.
44. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of esophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-80.
45. Black DD, Haggitt RC, Orenstein SR, Whittington PF. Esophagitis in infants. Morphometric histological diagnosis and correlation with measures of gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1990;98:1408-14.
46. Allen KJ, Heine RG. Eosinophilic esophagitis: trials and tribulations. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:574-82.
47. Nguyen DM, El-Serag HB, Shub M, et al. Barrett's esophagus in children and adolescents without neurodevelopmental or tracheoesophageal abnormalities: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2011;73:875-80. Epub 2011 Feb 26.

48. Jeurnink SM, van Herwaarden-Lindeboom MY, Siersema PD, et al. Barrett's esophagus in children: Does it need more attention? *Dig Liver Dis* 2011 Mar 16. [Epub ahead of print]
49. Wilcox MH, Cunniffe JG, Tremlett C. Guidelines on appropriate indications for upper gastrointestinal endoscopy. *BMJ* 1995;311:57.
50. Rothbaum RJ. Complications of pediatric endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996;6:445-59.
51. Eren M, Saltik-Temizel IN, Yüce A. Complications after outpatient upper GI endoscopy in children: 45-day follow-up. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2810-1.
52. Samer Ammar M, Pfefferkorn MD, Croffie JM, et al. Complications after outpatient upper GI endoscopy in children: 30-day follow-up. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1508-11.
53. Schoepfer AM, Simon D, Straumann A. Eosinophilic oesophagitis: latest intelligence. *Clin Exp Allergy* 2011;41:630-39.
54. Ngo P, Furuta GT. Treatment of eosinophilic esophagitis in children. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005;8:397-403.
55. Chang F, Anderson S. Clinical and pathological features of eosinophilic oesophagitis: a review. *Pathology* 2008;40:3-8.
56. Heine RG, Nethercote M, Rosenbaum J, Allen KJ. Emerging management concepts for eosinophilic esophagitis in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1106-13.
57. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3-20.e6. Epub 2011 Apr 7.
58. Chen MY, Ott DJ, Sinclair JW, et al. Gastroesophageal reflux disease: correlation of esophageal pH testing and radiographic findings. *Radiology* 1992;185:483.
59. Rosen R, Fritz J, Nurko A, et al. Lipid-laden macrophage index is not an indicator of gastroesophageal reflux-related respiratory disease in children. *Pediatrics* 2008;121:e879-884. Epub 2008 Mar 24.
60. Carr MM, Nagy ML, Pizzuto MP, et al. Correlation of findings at direct laryngoscopy and bronchoscopy with gastroesophageal reflux disease in children: a prospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:369-74.
61. Senders CW. Should otolaryngologists perform pH probe studies? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14:38-40.
62. Seibert JJ, Byrne WJ, Euler AR, et al. Gastroesophageal reflux—the acid test: scintigraphy or the pH probe? *AJR Am J Roentgenol* 1983;140:1087-90.
63. Fawcett HD, Hayden CK, Adams JC, Swischuk LE. How useful is gastroesophageal reflux scintigraphy in suspected childhood aspiration? *Pediatr Radiol* 1988;18:311-3.
64. Dehdashti H, Dehdashtian M, Rahim F, Payvasteh M. Sonographic measurement of abdominal esophageal length as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease in infants. *Saudi J Gastroenterol* 2011;17:53-7.
65. Tomita T, Iijima H, Kim Y, et al. Abdominal ultrasonography as a new modality for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25 (Suppl 1): S45-8.
66. Karabulut B, Bostanci I, Kacar M, et al. Transcutaneous cervical and transabdominal ultrasonography as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux in childhood. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2010;72:300-4. Epub 2010 Sep 14.
67. Farrell S, McMaster C, Gibson D, et al. Pepsin in bronchoalveolar lavage fluid: a specific and sensitive method of diagnosing gastroesophageal reflux-related pulmonary aspiration. *J Pediatr Surg* 2006;41:289-93.
68. Abd El-Fattah AM, Abdul Maksoud GA, Ramadan AS, et al. Pepsin assay: a marker for reflux in pediatric glue ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:464-70.
69. He Z, O'Reilly RC, Bolling L, et al. Detection of gastric pepsin in middle ear fluid of children with otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:59-64.
70. O'Reilly RC, He Z, Bloedon E, et al. The role of extraesophageal reflux in otitis media in infants and children. *Laryngoscope* 2008;118:1-9.
71. Orel R, Vidmar G. Do acid and bile reflux into the esophagus simultaneously? Temporal relationship between duodenogastroesophageal reflux and esophageal pH. *Pediatr Int* 2007;49:226-31.
72. Hoffman I, Tertychnyy A, Ectors N, et al. Duodenogastro-esophageal reflux in children with refractory gastro-esophageal reflux disease. *J Pediatr* 2007;151:307-11.
73. Gold BD. Asthma and gastroesophageal reflux disease in children: exploring the relationship. *J Pediatr* 2005;146:13-20.
74. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics* 2010;125:925-30.
75. Khoshoo V, Le T, Haydel RM Jr, et al. Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma. *Chest* 2003;123:1008-13.
76. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD001496.
77. Sopo SM, Radzik D, Calvani M. Does treatment with proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease (GERD) improve asthma symptoms in children with asthma and GERD? A systematic review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:1-5.
78. Chipps BE. Evaluation of infants and children with refractory lower respiratory tract symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:279-83; quiz 283-5, 298.
79. Ramanuja S, Kelkar PS. The approach to pediatric cough. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:3-8; quiz 9-11, 42.
80. Milla P, Cucchiara S, DiLorenzo C, et al. Motility disorders in childhood: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:187-95.
81. Heacock HJ, Jeffery HE, Baker JL, et al. Influence of breast versus formula milk on physiological gastroesophageal reflux in healthy, newborn infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:41-6.
82. Osatakul S, Sriplung H, Puetpaiboon A, et al. Prevalence and natural course of gastroesophageal reflux symptoms: a 1-year cohort study in Thai infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:63-7.
83. Barak M, Lahav S, Mimouni FB, et al. The prevalence of regurgitations in the first 2 days of life in human milk- and formula-fed term infants. *Breastfeed Med* 2006;1:168-71.
84. Forget P, Arends JW. Cow's milk protein allergy and gastroesophageal reflux. *Eur J Pediatr* 1985;144:298-300.
85. Semenik J, Kaczmarek M. Gastroesophageal reflux in children and adolescents. Clinical aspects with special respect to food hypersensitivity. *Adv Med Sci* 2006;51:327-35.
86. Chao HC, Vandenplas Y. Comparison of the effect of a cornstarch thickened formula and strengthened regular formula on regurgitation, gastric emptying and weight gain in infantile regurgitation. *Dis Esophagus* 2007;20:155-60.
87. Moukartzel AA, Abdelnour H, Akatcherian C. Effects of a prethickened formula on esophageal pH and gastric emptying of infants with GER. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:823-9.

88. Orenstein SR, Shalaby TM, Putnam PE. Thickened feedings as a cause of increased coughing when used as therapy for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr* 1992;121:913-5.
89. Vandenplas Y, Hachimi-Idrissi S, Casteels A, et al. A clinical trial with an "anti-regurgitation" formula. *Eur J Pediatr* 1994;153:419-23.
90. Tobin JM, McCloud P, Cameron DJ. Posture and gastro-oesophageal reflux: a case for left lateral positioning. *Arch Dis Child* 1997;76:254-8.
91. Corvaglia L, Rotatori R, Ferlini M, et al. The effect of body positioning on gastroesophageal reflux in premature infants: evaluation by combined impedance and pH monitoring. *J Pediatr* 2007;151:591-6.
92. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006;166:965-71.
93. McCloud E, Papoutsakis C. A medical nutrition therapy primer for childhood asthma: current and emerging perspectives. *J Am Diet Assoc*. 2011;111:1052-64.
94. Gibbons TE, Gold BD. The use of proton pump inhibitors in children: a comprehensive review. *Paediatr Drugs* 2003;5:25-40.
95. Romano C, Chiaro A, Comito D, et al. Proton pump inhibitors in pediatrics: evaluation of efficacy in GERD therapy. *Curr Clin Pharmacol* 2011;6:41-7.
96. Tolia V, Youssef NN, Gilger MA, et al. Esomeprazole for the treatment of erosive esophagitis in children: an international, multicenter, randomized, parallel-group, double-blind (for dose) study. *BMC Pediatr* 2010;10:41.
97. Zannikos PN, Doose DR, Leitz GJ, et al. Pharmacokinetics and tolerability of rabeprazole in children 1 to 11 years old with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:691-701.
98. Tolia V, Bishop PR, Tsou VM, et al. Multicenter, randomized, double-blind study comparing 10, 20 and 40 mg pantoprazole in children (5-11 years) with symptomatic gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:384-91.
99. Tammara BK, Sullivan JE, Adcock KG, et al. Randomized, open-label, multicentre pharmacokinetic studies of two dose levels of pantoprazole granules in infants and children aged 1 month through <6 years with gastro-oesophageal reflux disease. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:541-50.
100. Hassall E, Kerr W, El-Serag HB. Characteristics of children receiving proton pump inhibitors continuously for up to 11 years duration. *J Pediatr* 2007;150:262-7.
101. Van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, et al. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics* 2011;127:925-35. Epub 2011 Apr 4.
102. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 2006;117:e817-20.
103. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1418-23.
104. Dalby-Payne JR, Morris AM, Craig JC. Meta-analysis of randomized controlled trials on the benefits and risks of using cisapride for the treatment of gastroesophageal reflux in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:196-202.
105. Hibbs AM, Lorch SA. Metoclopramide for the treatment of gastroesophageal reflux disease in infants: a systematic review. *Pediatrics* 2006;118:746-52.
106. Pritchard DS, Baber N, Stephenson T. Should domperidone be used for the treatment of gastro-oesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:725-9.
107. Omari TI, Benninga MA, Sansom L, et al. Effect of baclofen on esophageal motility and gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2006;149:468-74.
108. Del Buono R, Wenzl TG, Ball G, et al. Effect of Gaviscon Infant on gastro-oesophageal reflux in infants assessed by combined intraluminal impedance/pH. *Arch Dis Child* 2005;90:460-3.
109. Simon B, Ravelli GP, Goffin H. Sucralfate gel versus placebo in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:441-6.
110. Atasay B, Erdevi O, Arsan S, Türmen T. Effect of sodium alginate on acid gastroesophageal reflux disease in preterm infants: a pilot study. *J Clin Pharmacol* 2010;50:1267-72. Epub 2010 May 20.
111. Corvaglia L, Aceti A, Mariani E, et al. The efficacy of sodium alginate (Gaviscon) for the treatment of gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:466-70. Epub 2010 Dec 15.
112. Fike FB, Mortellaro VE, Pettiford JN, et al. Diagnosis of gastroesophageal reflux disease in infants. *Pediatr Surg Int* 2011;27:791-7. Epub 2011 Apr 6.
113. Vakil N. Review article: the role of surgery in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1365-72.
114. Lundell L. Complications after anti-reflux surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:935-45.
115. Capito C, Leclair MD, Piloquet H, et al. Long-term outcome of laparoscopic Nissen-Rossetti fundoplication for neurologically impaired and normal children. *Surg Endosc* 2008;22:875-80.
116. Goldin AB, Sawin R, Seidel KD, et al. Do antireflux operations decrease the rate of reflux-related hospitalizations in children? *Pediatrics* 2006;118:2326-33.
117. Pearl RH, Robie DK, Ein SH, et al. Complications of gastroesophageal antireflux surgery in neurologically impaired versus neurologically normal children. *J Pediatr Surg* 1990;25:1169-73.
118. Shariff F, Kiely E, Curry J, et al. Outcome after laparoscopic fundoplication in children under 1 year. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2010;20:661-4.
119. Lall A, Morabito A, Dall'Oglio L, et al. Total oesophagogastric dissociation: experience in 2 centres. *J Pediatr Surg* 2006;41:342-6.
120. Thomson M, Antao B, Hall S, et al. Medium-term outcome of endoluminal gastroplication with the EndoCinch device in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:172-7.
121. Pace F, Costamagna G, Penagini R, et al. Review article: endoscopic antireflux procedures - an unfulfilled promise? *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:375-84.
122. Kane TD, Brown MF, Chen MK, et al. Position paper on laparoscopic antireflux operations in infants and children for gastroesophageal reflux disease. American Pediatric Surgery Association. *J Pediatr Surg* 2009;44:1034-40.
123. Soyer T, Karnak I, Tanyel FC, et al. The use of pH monitoring and esophageal manometry in the evaluation of results of surgical therapy for gastroesophageal reflux disease. *Eur J Pediatr Surg* 2007;17:158-62.