

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR. SAMİ ULUS ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ

BAŞHEKİM: Dr. Can Demir KARACAN
KLİNİK ŞEFİ: Dr. Ülker ERTAN
TEZ DANIŞMANI: Dr. Fulya G.DEMİRÇEKEN

DR. SAMİ ULUS ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİNDE EYLÜL 2003 - ARALIK 2005
TARİHLERİ ARASINDA GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI
TANISI İLE İZLENEN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. HATİCE EKE GÜNGÖR

ANKARA, 2006

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca, eğitimime olan katkılarından dolayı hastanemiz başhekimisi Sayın Dr. Can Demir KARACAN'a teşekkür ederim.

Asistanlık hayatımın her döneminde bilgi ve tecrübesi ile bana her konuda yardımcı olan, bu tezin hazırlanması sırasında da katkısından ve deneyimlerinden faydalandığım Dr. Fulya G. DEMİRÇEKEN'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca, eğitimime olan katkılarından dolayı Sayın Hocalarım Dr. Ülker ERTAN'a ve Dr. Pelin ZORLU'ya teşekkür ederim.

Dört yıl boyunca Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde birlikte çalıştığım tüm hocalarıma, uzman ve asistan arkadaşlarıma, hastane personeline ve hayatımın her döneminde bana destek olan sevgili aileme ve eşime teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
1. Tarihçe.....	2
2. Özofagusun Anatomisi ve Fizyolojisi	4
3. Gastroözofageal Reflüü Engelleyen Doğal Antireflü Mekanizmalar	7
4. Etiyopatogeneze	9
5. Genetik ve Çevresel Faktörler	13
6. Prevalans	14
7. Sınıflandırma	14
8. Klinik Bulgular	17
A- Primer Gastroözofageal Reflü Hastalığı	19
Gastrointestinal Sistem Bulguları	19
Gastroözofageal Reflünün Atipik Klinik Bulguları	20
B- Sekonder Gastroözofageal reflü Hastalığı	25
Mental-Motor Disfonksiyon ve Gastroözofageal Reflü	25
Gastrointestinal Allerji ve Gastroözofageal Reflü	25
Kistik Fibrozis ve Gastroözofageal Reflü	26
Solunum Yolu Hastalığı ve Gastroözofageal Reflü	26
9. Tanı	27
10. Ayırıcı Tanı	41
11. Tedavi	42
GEREÇ VE YÖNTEM	58
BULGULAR	62
TARTIŞMA	81
SONUÇ VE ÖZET	94
KAYNAKLAR	96

TABLolar

	Sayfa No
Tablo 1. Özofagus alt sfinkterini etkileyen bazı hormonlar ve nörotransmitterler	6
Tablo 2. Gastroözofageal reflünün etyopatogenezi	9
Tablo 3. Gastroözofageal reflü insidansını etkileyen faktörler	16
Tablo 4. GÖR Semptomları	17
Tablo 5. Yaşa göre GÖR semptomları	18
Tablo 6. GÖR anketi	28
Tablo 7. Gastroözofageal reflü hastalığında tanı	29
Tablo 8. GÖR semptomlarının ayırıcı tanısı	41
Tablo 9. GÖRH’da tedavide konservatif yaklaşımlar	42
Tablo 10. GÖRH’da medikal-endoskopik-cerrahi tedavi	43
Tablo 11. Antireflü cerrahi endikasyonları	52
Tablo 12. Antireflü cerrahi tedavi amaçları	52
Tablo 13. GÖR’lü hastalarda çalışma parametreleri	60
Tablo 14. GÖR olgularında yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı	63
Tablo 15. GÖR olgularında sistemlere göre başvuru yakınmaları	65
Tablo 16. GÖR olgularında yaşa göre sistemlere ait başvuru yakınmaları	66
Tablo 17. GÖR olgularının başvuru yakınmaları	67
Tablo 18. GÖRH yakınmalarının yaş gruplarına göre sıklığı ve p değerleri	69
Tablo 19. GÖR olgularının yaş gruplarına göre yakınma sıklığı	70
Tablo 20. GÖR olgularında yakınmaların gıda ile ilişkisi	71
Tablo 21. GÖR olgularında yakınmaların açlık ve toklukla ilişkisi	71
Tablo 22. GÖR olgularında sekonder reflü nedenlerinin yaş gruplarına göre dağılımı	72
Tablo 23. GÖRH ile birlikte olan hastalıklar	74
Tablo 24. GÖR olgularının yaş gruplarına göre boy ve kilo Z-skoru dağılımı	76
Tablo 25. Helikobakter pilori araştırmasının GÖRH tanısıyla ilişkisi	77
Tablo 26. GÖRH’da tedavi süreleri ve ortalamaları	79
Tablo 27. GÖRH’da kullanılan ilaçlar ve tedavi cevabı.....	79

ŞEKİLLER

	Sayfa No
Şekil 1. Üst gastrointestinal sistem sfinkterleri	7
Şekil 2. Özofagogastrik bileşke	11
Şekil 3. Sağlıklı mide	12
Şekil 4. Sağlıksız fıtıklaşmış mide	12
Şekil 5. GÖRH’de hava yolu inflamasyon mekanizmaları	21
Şekil 6. ÖMD (özofagus-mide-duodenum) grafisi	29
Şekil 7. Pozitif GÖR Sintigrafisi	30
Şekil 8. Özofagogastrik bileşkenin endoskopik görünümü	32
Şekil 9. Reflü özofajitinin histopatolojik görünümü	32
Şekil 10. pH monitorizasyonu ile saptanan patolojik reflü	36
Şekil 11. pH kapsülün özofagustaki endoskopik görünümü	39
Şekil 12. pH kapsül	39
Şekil 13. GÖR olgularının cinsiyet dağılımı	62
Şekil 14. GÖR olgularının yaş dağılımı	63
Şekil 15. GÖR olgularının yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı	65
Şekil 16. GÖR tanı yöntemleri	76
Şekil 17. GÖRH olgularında uygulanan tedavi yöntemleri	78
Şekil 18. GÖRH’da uygulanan medikal tedavi	78
Şekil 19. GÖRH olgularında tedavi cevabı	80

ALGORİTMALAR

Sayfa No

Algoritma1. Tekrarlayan kusma yakınmasıyla başvuran olguya yaklaşım	54
Algoritma 2. Kilo alamama ve kusma yakınmasıyla başvuran olguya yaklaşım	55
Algoritma 3. Kronik retrosternal ağrısı yakınmasıyla başvuran olguya yaklaşım	56
Algoritma 4. Tedaviye dirençli astımı olan olguya yaklaşım	57

KISALTMALAR

GİS	: Gastrointestinal Sistem
AÖS	: Alt Özofagus Sfinkteri
ÜÖS	: Üst Özofagus Sfinkteri
GÖR	: Gastroözofageal reflü
GÖRH	: Gastroözofageal reflü Hastalığı
VIP	: Vazoaktif İntestinal Polipeptit
NO	: Nitrik Oksit
PG	: Prostaglandin
FLR	: Faringolaringeal Reflü
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
İSPA	: İnek Sütü Protein Allerjisi
ÖMD	: Özofagus-Mide-Duodenum Grafisi
TÖF	: Trakeaözofageal Fistül
KBB	: Kulak Burun Boğaz
LYM	: Lipid Yüklü Makrofaj
Rİ	: Reflü Süresi
OM	: Otitis Media
PPI	: Proton Pompa İnhibitörü
H ₂ RA	: H ₂ Reseptör Antagonistleri
VA	: Vücut Ağırlığı
KKH	: Konjenital Kalp Hastalığı
FMF	: Ailesel Akdeniz Ateşi
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
HP	: Helikobakter Piloni
E/K	: Erkek/ Kız
SS	: Solunum Sistemi

GİRİŞ VE AMAÇ

Gastroözofageal reflü (GÖR) son yıllarda adından çok bahsedilen, çözümlenmemiş pek çok tıbbi sorundan sorumlu tutulan, çocukluk çağının sık görülen gastrointestinal sistemle ilgili önemli klinik problemlerinden biridir.

GÖR çeşitli nedenlere bağlı olarak özofagus alt sfinkterinin geçici olarak gevşemesi sonucu mide ve barsaktan özofagusa, katı ve sıvı gıdalara ek olarak; asit, pepsin, pankreas ve safra sekresyonları ile midede bulunan gazın hareketidir (1). Özofagusa 24 saatlik süre diliminde toplam bir saate kadar olan asit reflüleri sıklıkla semptom vermez ve bu durum fizyolojik reflü olarak kabul edilir. Bunun bir hastalık olarak kabul edilmesi için haftada bir veya daha fazla pirozis ve/veya regürjitasyonun bulunması gerekir (2). Regürjitasyon ve pirozis yakınmaları olmaksızın öksürük, larenjit bulguları (ses kısıklığı, boğazda sürekli bir takıntı hissi, boğaz ağrısı vb), göğüs ağrısı, sıkıntı hissi ve hışıltılı solunum (wheezing) gibi ekstraözofageal reflü bulguları olan olgularda özofagusta endoskopik ve/veya biyopsi ile hasar saptanması ya da özofageal pH monitorizasyonunda asidik reflünün tespitiyle gastroözofageal reflü hastalığından (GÖRH) söz edilir (3).

GÖRH hayatın ilk bir yılı içinde %80 oranında gerilemesine rağmen önemli morbidite ve hatta kimi zaman mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (4). Gastroözofageal reflü olgularının büyük bir çoğunluğunda minör reflü atakları görülmesine rağmen, bunların 1/300'ünde ciddi reflü ve reflüye bağlı komplikasyonlar meydana gelmektedir (4). Tekrarlayan kusma, öksürük, solunum sıkıntısı, hışıltı, aspirasyon pnömonisi, larenjit, substernal yanma, göğüs ağrısı, huzursuzluk, iştahsızlık, apne, ani bebek ölümü, üst gastrointestinal sistem (GİS) kanaması ve buna bağlı demir eksikliği anemisi görülmektedir (4,5).

Bu tanımlayıcı çalışmada Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Gastroenteroloji Bölümü'nce Eylül 2003-Aralık 2005 tarihleri arasında izlenen 219 GÖR'lü hastanın bazı demografik verileri ve başvuru yakınmaları, eşlik eden diğer hastalıkları, beslenme özellikleri, tanı yöntemleri, tedavileri ve tedavi sürelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Tarihçe

Galen 2. yüzyılda özofagusun inflamasyonunu (özofajit) tanımlayan ilk kişi olmuştur. Doğru olmasına rağmen tanımı yetersiz kalmış ve gastrik asit reflüsü ve farenjit arasındaki farklılığı yakalayamamıştır. Galen aynı zamanda özofagusun inflame olduğunda birlikte olan ağrıya bağlı olarak yutmayı zorlaştıran bir unsur olduğunu da belirtmiştir. Özofagus hastalığıyla ilişkili olarak asitin gösterilmesi C. Rokitansky tarafından 1804-1878 yılında açıklanmıştır (6).

Morell Mackenzie 1884’de özofajiti geniş olarak tanımlamış ve “ özofagusun müköz membranlarının odinofaji ve sıklıkla afajiye yol açan akut idiyopatik inflamasyonu ” tanımını kullanmıştır (6).

Wilder Tileston 1906’da “ özofagusun peptik ülseri ” olarak 44 örnek tanımlamış ve bunların kronik gastrik ülserin görünümü ve davranış şeklini tam olarak taklit ettiğini söylemiştir. Chevalier Jackson 23 yıl sonra arka arkaya 4 bin endoskopi yapmış ve 88 vaka rapor etmiş, aynı yıl Stewart ve Hartfall arka arkaya yapılan 10 bin otopside bir tane özofajit örneği tanımlamayı başardıklarını belirtmişlerdir. Bu esnada hastalığın doğası patologlar, klinisyenler ve endoskopistler tarafından tam olarak anlaşılamamıştır (6).

Reflü özofajiti 1934’e kadar ilk kez klinik olarak Asher Winkelstein tarafından Amerikan Tıbbi Birliğinin 85. yıllık toplantısında tanımlanmıştır (6,7).

Philip Allison 1946’da hiatal herninin reflü özofajitinde en büyük rolü oynadığını açıklamıştır. Özofagusun peptik ülseri nadir görülmekte ve genel olarak konjenital kısa özofagus olduğu zaman görülmektedir. Allison kronik özofageal ülserlerin gastrik ülserlere benzer lezyonlar geliştirebileceğini ve skuamöz epitelin sindirildiğini gösterdiği fikrindeydi. Allison herni hipotezini birkaç bağımsız yayında da desteklemiştir. Bernstein’nin 1947’de yaptığı derleme de bunların içindedir ve sonraki 20 yılda hiatal herni ve reflü özofajiti sinonim hale gelmiştir (6). Allison 1943 ve 1951’de GÖR’ün patogenezi ve fizyopatolojisini tanımlamış ve anatomik tamirini önermiştir (8).

Norman Barrett 1950’de Londra’daki Guy’s Hastanesinde “ özofagusun kronik peptik ülseri ve özofajit” başlıklı bir makale yayımlamıştır. Bu makalede reflü özofajiti sık görülen bir durum olarak belirtilmiş ve muskularis propria tabakasındaki inflamasyon nedeniyle oluşan benign striktürlerin bu duruma yol açabileceğini gözlemlediğini söylemiştir (6).

E.D. Palmer 1968'de 22 yıllık prospektif bir çalışmada hiatal herni ve özofajit arasındaki ilişkiyi açıklamıştır. Bu tür hernileri olan çoğu hastanın ne reflü semptomu ne de özofajit olduğunu ve hiatal herni olmadan da birçok hastanın özofajit olabileceğini rapor etmiştir (6).

Neuhauser ve Berenberg 1947'de pozisyonel terapiyi önermişlerdir. Carne'nin 1950'lerde bebeklerde dik pozisyonunun önemini açıklaması ve Roviralta'nın frenoplazik sendromu tanımlaması GÖR'ün konservatif tedavisinin temelini oluşturmuştur. Fyke 1966'da özofageal manometreyi tanımlamış ve 1967'de Winans ve Herris geliştirmişlerdir (9). Uzun süreli pH monitorizasyonu (12- 24 saat) kullanılarak GÖR tanısı ilk olarak erişkinlerde Miller ve arkadaşları tarafından 1964'te, çocuklarda ise Joley ve arkadaşları tarafından 1978'de konmuştur (10,11). DeMeester ve Johnsen 1974'de 24 saatlik sürekli özofageal pH monitorizasyonunu 1976'da Fisher ve Malmut TC sülfür kolloid scan tetkikini geliştirmiştir. Casosa ile Boix 1977'de, Ochoa maksimal asit sekresyonunu açıklamışlardır.

GÖRH'nın tedavisi mide üzerindeki çalışmalarda olan ilerlemelere paralel olarak her yıl gelişmiştir. Çin aktarları 4 bin yıl önce sıvı gıdaların dispeptik yakınmaları rahatlattığını öne sürmüşlerdir (6). İlk yüzyılda Caius Pliny dispepsiyi mercan tozu ve süt ile tedavi etmiştir. Paracelsus 16. yüzyılda inci tozlarıyla tedavi ederken, Paul Aegina 17. yüzyılda kaolin ile tedavi etmiştir. Dini inanışlar, aktarların tavsiyeleri, açlık ve farklı uç diyetler o yıllarda farklı tedavi protokolleri oluşturmuştur (6).

Abercrombie Edinburg 19. yüzyılda gıdaların küçük ve yumuşak olması gerektiğini en başında ve sonunda süt ve irmik yenmesi gerektiğini savunmuştur (6).

Antiasitler ve süt 20.yüzyılda kullanılmaya başlanmıştır. Bertram Sippy 1915'de kompleks bir tedavi rejimi geliştirmiş, gıdaların bebek maması gibi yumuşak olmasını ve antiasit kullanılmasını önermiştir. Bu rejim 1970'de H₂ reseptör antagonisti ve 1990'da Proton pompa inhibitörlerinin (PPI) kullanılmaya başlamasına kadar devam etmiştir (6).

Özofagusun Anatomisi ve Fizyolojisi

Özofagus üst ucu farinkse, alt ucu mideye uzanan sindirim sisteminin ilk organıdır. Yutulan besinlerin farinksten mideye itilmesini sağlar. Gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinden farklı olarak özofagusun herhangi bir sekretuar veya absortif fonksiyonu bulunmamaktadır.

Anatomik olarak antero-posterior yassı boş bir tüp gibi görünen özofagusun üst ucunda faringoözofageal sfinkter, alt ucunda ise gastroözofageal sfinkter bulunmaktadır (1,12). Bu yapılar yutma haricinde lümenin her iki ucunu kapatmaktadır. Özofagusun esas fonksiyonu ağızla alınan gıdaların mideye transferrini sağlamaktır. Bu görev kompleks mekanizmalarla başarıyla tamamlanır (1). Çocuklarda özofagusun boyu yaş ve ağırlığa bağlı olarak değişmektedir. Yenidoğanda her iki sfinkter arası 7-14 cm uzunluğunda olup 0.65 cm/yıl hızıyla uzayarak erişkinde yaklaşık 25 cm'yi bulmaktadır (11). Özofagus 4 tabakadan ve çok katlı non keratinize skuamöz epitelden oluşmakta ve gastroözofageal bileşkede alt özofagus sfinkteri (AÖS) içinde bulunan "Z çizgisi" olarak adlandırılan bölgede midenin kolumnar epiteline geçiş gözlenmektedir. Bu epitel pürüklü gıdaların yutulması esnasında özofagusu korur. Ancak uzun süreli asit ve alkaliye maruziyet epitelin bütünlüğünün bozulmasına neden olur (1). Özofagus dışta longitudinal, içte sirküler liflerden oluşan iki kas tabakasına sahiptir. Sirküler ve longitudinal kas liflerinin düzeni hem lümenin daralmasını hem de özofagusun kısalmasını sağlayacak etkin bir peristaltizm elde etmeye uygun bir yapıdadır (14). Özofagusun üst 1/3'lük kısmı hem iç hem de dış tabakada çizgili kaslardan, alt 2/3'lük kısım ise düz kaslardan meydana gelir (1).

Özofagusta primer ve sekonder olmak üzere iki tip peristaltik hareket vardır. Primer peristaltizm basitçe yutmanın farinks fazında başlayan ve özofagusa yayılan peristaltik dalganın devamıdır (1). Farinksten mideye bu dalganın ulaşması 8-10 saniye içinde olur. Yerçekiminin etkisiyle dik pozisyonda ayakta duran kişilerde bu süre 5-8 saniye kadardır (14). Sekonder peristaltik dalga; eğer primer peristaltik dalga gıdaların tamamını mideye gönderememişse, özofagusta kalan besinlerle özofagus duvarının gerilmesi sonucu oluşur ve gıdaların tamamı mideye geçinceye kadar devam eder. Sekonder peristaltik dalgalarla ilişkisiz olarak AÖS'de meydana gelen spontan gevşemelerde bu geçiş yardımcı olur. Özofagus peristaltik dalgası mideye ilerlerken inhibitör nöronlarla taşınan bir gevşeme dalgası peristaltizmin önüne geçer, bu dalga özofagusa alt ucuna ulaştığında midenin tamamı ve daha

az oranda olmak üzere dudenum gevşer böylece yutulan gıdaları almaya hazır hale gelirler (1).

Özofagusun innervasyonu hem sempatik hem de parasempatik afferent ve efferent liflerden oluşmaktadır. Ekstresek innervasyon, vagus siniri ile servikal ve torasik sempatik ganglionlardan sağlanır. İntrensek innervasyon ise longitudinal ve sirküler kas tabakası arasında yer alan “Auerbach” ve submukozada yer alan “Meissner” myenterik plexusları tarafından sağlanır (1).

Fizyolojik olarak özofagusun görevi motiliteyi sağlamaktır. Özofagusun motilitesi gıdalarla beraber tükürük salgılarını da mideye iletir, yabancı maddelerden hava yolunu korur ve mide içeriğinin özofagusa geçişini engeller. Alt özofagus sfinkterinin gevşemesini sağlayan yutma ve özofageal distansiyonun yanı sıra, progesteron, atropin, kolesistokinin, glukagon, vazoaaktif intestinal polipeptit (VIP), nitrik oksit (NO), dopamin, sekretin, östrojen, nikotin, alkol ve çikolata da AÖS gevşemesinden sorumlu tutulmaktadır (1) (Tablo 1).

Özofagusun motor fonksiyonu yutma ve bariyer oluşturmaktır. Bu fonksiyon üst özofagus sfinkteri, alt özofagus sfinkteri ve özofagusun gövdesinin koordineli çalışmasıyla sağlanır (15).

Tablo 1. Özofagus alt sfinkterini etkileyen bazı hormonlar ve nörotransmitterler

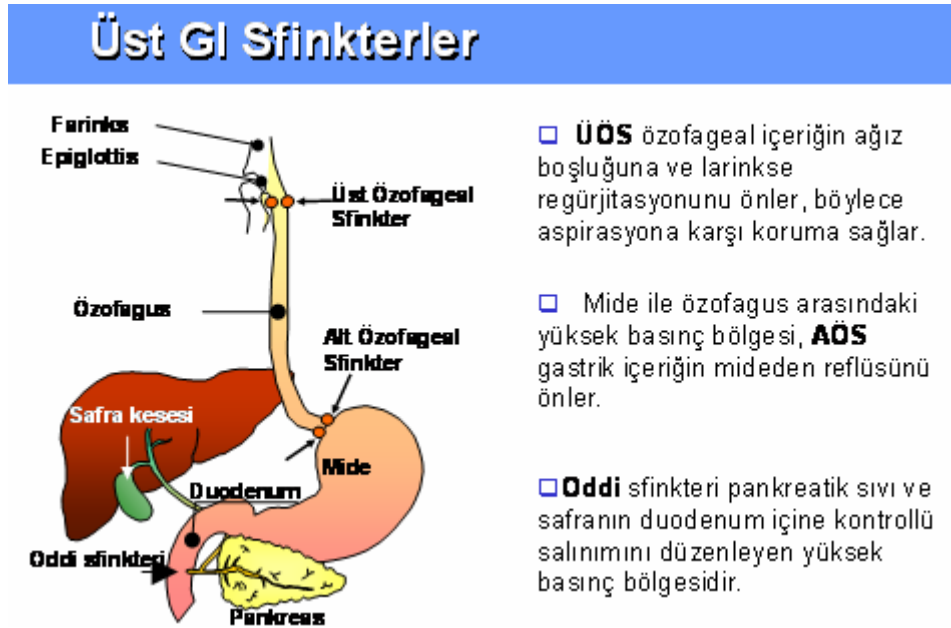
Ajan	Etki
Bombesin	Kasılma
Kalsitonin gen ilişkili peptit	Gevşeme
Kolesistokinin	Bifazik
Dopamin	Gevşeme(D2)
	Kasılma(D1)
Galanin	Kasılma
Gastrik inhibitör polipeptit	Gevşeme
Gastrin	Kasılma
Glukagon	Gevşeme
Histamin	Kasılma
Motilin	Kasılma
Nörotensin	Kasılma
Nitrik oksit	Gevşeme
Pankreatik polipeptit	Kasılma
PGF2 alfa	Kasılma
PGE1,2	Gevşeme
Progesteron	Gevşeme
Sekretin	Gevşeme
Serotonin	Kasılma
Somatostatin	Kasılma
Substance P	Kasılma
VIP	Gevşeme

Gastroözofageal Reflüyü Engelleyen Doğal Antireflü Mekanizmalar

Midedeki yüksek intraabdominal basınca karşın özofagus içindeki intratorasik basıncın düşük olması, doğal bariyerlerin olmaması halinde sürekli olabilecek gastroözofageal reflünün kaçınılmaz olduğunu düşündürür. Bu doğal bariyerler gastroözofageal bileşkedeki yüksek basınç zonunu oluşturan anatomik yapılar ve özofageal klirenstir. Anatomik olarak;

- 1) Alt özofageal sfinkter
- 2) Frenoözofageal ligament
- 3) His açısı
- 4) Crural diafragma
- 5) Gastrik rozetler

bu bariyerde yer alır (16).



Şekil 1. Üst gastrointestinal sistem sfinkterleri

Antireflü bariyer bu yapıların nörolojik, hormonal, statik ve dinamik olarak kontrol edilmeleri sonucu fonksiyonel bir yapı olarak meydana gelir (15)

Alt özofagus sfinkteri sürekli tonüsü ile gastrik içeriğin özofagusa geçişini engeller. Anatomik olarak fark edilmeyen ancak fizyolojik olarak gastroözofageal bileşkedeki sirküler düz kasların genişlemesi ile karakterize olan fonksiyonel bir yapıdır (Şekil 1).

AÖS maturasyonu intrauterin hayatın ilk haftası başlar ve yaşamın ilk yılına kadar devam eder. Erişkinlerde 2.5-3.5 cm boyutundadır, supradiyafragmatik ve intradiyafragmatik yerleşimi eşittir. Yenidoğanlarda ise 0.5-1 cm kadardır ve toraksta lokalizedir. Tonik olarak kasılır ve 15-40 mmHg arasında istirahat basıncı oluşturur (1,16). Özofagus ve mide mukozasının birleşim yeri 10.torasik vertebra hizasında bulunur, diafragmanın “özofageal hiatusu” içindedir. Hiatus muskuler bir tüneldir; içinden özofagusun vagus siniri ile endoabdominal ve endotorasik fascia, “frenoözofageal membran”ı oluşturacak şekilde birleşerek geçer, özofagus musküler katını delerek submukozadaki fibroelastik yapıya karışır (8).

Alt özofagus sfinkter basıncının oluşumunda en önemli faktör vagal tonüstür. Antikolinerjikler, teofilin, kafein, alkol, dopaminerjik ilaçlar, epinefrin, prostaglandin E1-E2 nedeniyle AÖS basıncı azalır. Glukagon, sekretin, kolesistokinin gibi bazı hormonlar da aynı etkiyi gösterir. Kolinerjikler, dopamin reseptör antagonistleri, serotonin, histamin, norepinefrin, fenilefrin ve gastrin ise AÖS tonusunu artırır (17).

AÖS basıncının doğumda iyi gelişmemesi ayrıca çok küçük çocuklarda beslenme sıklığı, mide hacminin küçük ve besinlerin fazla olması ilk aylardaki postprandial reflü sıklığına neden olabilmektedir (17).

Frenoözofageal ligament, abdomen ve toraksı birbirinden ayıran, anatomik bir bariyer olan subdiafragmatik fasyanın komponentidir (16). Özofagusun abdominal kaviteye geçişindeki açığı (his açısı) oluşturmaktadır ve lokalizasyonunda kaudal yönde meydana gelebilecek yer değişikliği de özofagusun intraabdominal segmentini kısaltarak ve düzleştirerek reflü olasılığını artırır (18).

Krural diyafragma, kostal diyafragmadan farklı olarak özofagusun dorsal mezenterinden meydana gelir ve kasılması gerilme, öksürük veya derin inspiyum gibi intraabdominal basıncın arttığı durumlarda reflüyü önlemede aktif rol oynar (19). Reflü epizotlarının özellikle ekspiyum fazında gerçekleşiyor olması bu bilgiyi desteklemektedir.

His açısı, özofagusun distal bölümü ile midenin fundusu arasında yer alan dar bir açıdır. Gastroözofageal bileşke etrafında halka oluşturan oblik kas lifleri kasılırsa alt özofagus lümeni daralır. Burada uzanan lifler fundus ve kurvaturu çekerek his açısını daraltıp bir sfinkter görevi görürler (16).

Gastrik rozetler, alt özofagus sfinkterinin üst ucundaki özofageal mukozanın 4-6 adet kıvrım oluşturmasıyla meydana gelirler. Besinlerin geçişi esnasında lümenin genişleyebilmesi için bu mukoza katlantılarının olması gerekir. Özofagoskopi sırasında bu rozet kolaylıkla görülür ve AÖS'nin proksimal ucunun belirlenmesi için kullanılır (16).

Özofageal klirens primer ve sekonder peristaltizm, yerçekimi ve tükürük salgılanmasından etkilenir (14,20). Özofagus klirensinde azalma mukozal hasara ve özofajit oluşumuna neden olur (1).

ETYOPATOGENEZ

GÖR etyopatogenezinde birçok etkenin rol oynadığı ancak bunlar arasında AÖS'nin geçici gevşemelerinin çok önemli yer tuttuğu savunulmaktadır (Tablo 2) (7,1, 16, 21,22).

Tablo 2. Gastroözofageal reflünün etyopatogenezi

A-Reflü nöbetlerinin sıklığının artması
* Geçici alt özofagus sfinkter gevşemeleri * Azalmış AÖS tonüsü * Artan karın içi basıçla birlikte hiatus hernisi * Diğer uyarıcı faktörler - Postür ve yerçekiminin etkisi (sırtüstü, baş aşağı pozisyonlar) - Artmış mide hacmi (mide sekresyonlarında artış,fazla yemek) - Mide boşalmasında yavaşlama
B-Reflü nöbetlerinin süresinin uzaması (Azalan klirens)
* İneffektif peristaltizm * İneffektif tükürük salgılanması * Postur / yerçekimi etkileri
C-Reflünün zarar verici etkisinin artması
* Asit * Pepsin * Safra asitleri (eğer reflü duodenogastrik ise) * Tripsin (eğer reflü duodenogastrik ise)

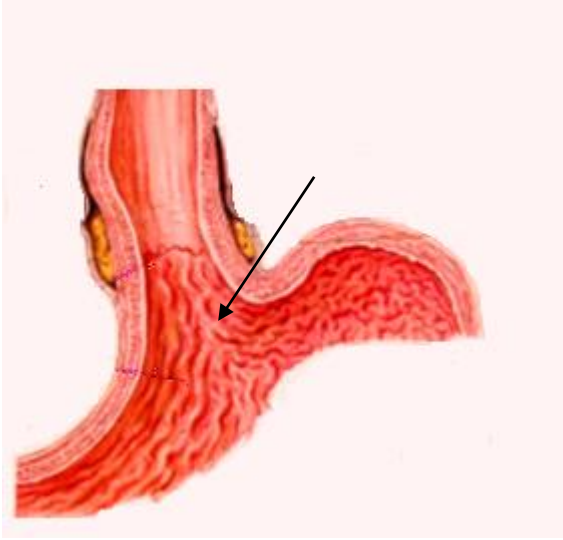
1) Geçici AÖS Gevşemeleri

Dodds ve arkadaşları ilk olarak geçici AÖS gevşemelerini tanımlamışlardır (1). Gastrik distansiyonun AÖS’de yetersizlik ve uygunsuz geçici alt özofagus sfinkter gevşemeleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Geçici alt özofagus sfinkter gevşemeleri normal peristaltik dalgalarla ilişkisizdir, 10- 17 saniye kadar sürmektedir ve %60- 83 oranında reflü epizotu gelişmektedir (16,23). Geçici alt özofagus sfinkter gevşemelerinin vagal refleks aracılığıyla geliştiği düşünülmektedir. Gastrik fundustaki mekanik reseptörlerin stimülasyonu ya da gastrik fundusun gerilmesiyle vazosempatik aracılı refleksler başlar ve aşağı özofagus sfinkterindeki geçici gevşemeler meydana gelir (1). Başka kaynaklarda aktive inhibitör vazoaaktif peptit ve/veya nitrik asit aracılığıyla bu gevşemenin olacağı düşünülmüştür (24). Bu kişilerde genellikle istirahat basıncı normaldir. Çocuklarda yapılan çalışmalar AÖS basıncı normal olduğu halde, fizyolojik veya patolojik reflü geliştiğini göstermektedir. Geçici alt özofagus sfinkter gevşemeleri bu reflü epizotlarının nedenine açıklık kazandırmaktadır (25).

2) Alt özofagus sfinkter yetersizliği

Alt özofagus sfinkteri reflü gelişmesini önleyen majör mekanizmadır. Tüm reflü epizotlarının sadece %20 alt özofagus sfinkteri istirahat basıncı azalmasıyla ilişkilidir (1). Normal insanlarda da yemekten sonra alt özofagus sfinkter basıncı azalır, AÖS hipotonisi yalnızca basınç çok düşükken reflüye izin verir (Şekil 2).

Çocuklarda AÖS basıncı erişkinlere göre daha düşüktür. İnfantil kalazya olarak adlandırılan bu durumdan süt çocukluğu döneminde daha az olan kas kitlesinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu durum gelişimin normal sayılan fizyolojik bir bulgusudur. Önceleri süt çocuklarında AÖS’nin tam olarak gelişmemesinden dolayı reflü olduğu düşünülse de, prematürelerde dahi AÖS tonusunun normal olduğu saptanmıştır. Patofizyolojisinde majör mekanizmanın AÖS’nin geçici gevşemeleri olduğu düşünülmüştür. Sırt üstü veya oturma pozisyonu gibi tetikleyici faktörlerle gastrik içeriklerin, AÖS’nin geçici gevşemesi sırasında posterior özofageal bileşkeye geçtiği öne sürülmüştür (22).



Şekil 2. Özofagogastrik bileşke

3) Abdominal basıncın artması ve hiatus herni

Hiatal herni, midenin genişlemiş bir segmentinin diyafragmanın üstüne çıkmasıdır. “Sliding”(kayıcı) tip %90, “paraözofageal” (rolling) tip %10 oranında görülür. Hiatal herni uzun yıllar GÖR hastalığının nedeni olarak görülmüş ve gastroözofageal bileşkenin toraksa doğru yer değiştirmiş olması bu olayın nedeni olarak düşünülmüştür (Şekil 3,4). Ancak son yıllarda hiatal herninin sfinkter fonksiyonunu etkilemediği ortaya çıkmıştır. Sfinkter normal çalıştığında intratorasik yerleşimli olsa bile bazal tonusu ve uyarılara karşı meydana gelen tonus artışı tam olmaktadır. Komplike GÖRH bulunan kişilerde hiatal herninin bulunmasının bir neden değil sonuç olabileceğini yeni bilgiler düşündürmüştür. Uzun süreli özofageal inflamasyon özofagus boyunda kısılma ve bu yolla gastrik herniasyon yapabileceği düşünülmektedir (18). Çocuklarda hiatal herni prevalansı hakkında bilgi yoktur. Ancak hiatal herni ağır GÖRH bulunan çocuklarda önemli role sahiptir. Barret özofaguslu çocuklar incelendiğinde hiatal hernilerinin olduğu öne sürülmüştür (26).

Karın içi basıncının sürekli arttığı durum (obezite) veya geçici olarak arttığı durumlar (derin inspirasyon, öksürük, egzersiz, “Valsalva manevrası”, kabızlık vb) yanında postür özellikle dekübit pozisyon reflüye yatkınlığı artırır.



Şekil 3. Sağlıklı mide



Şekil 4. Sağlıksız, fıtıklaşmış mide

4) Özofageal Klirens

Özofageal klirens; primer ve sekonder peristaltizm, yerçekimi ve tükürük salgılanmasından etkilenir (14,20). Özofagus mukozasının asitle temas süresini ve mukozal hasarın şiddetini belirleyen bir faktördür. Dolayısı ile motilitenin göstergesidir. Klirenste azalma mukozal hasara ve özofajit oluşumuna neden olur (1). Primer peristaltik dalgalar yutkunmayla uyarılır ve özofagusun tam boşaltılması için mutlaka gereklidir. Özofageal distansiyon ile gelişen sekonder peristaltizm de reflü materyalinin temizlenmesi açısından önemlidir. Özofageal peristaltizmin skleroderma gibi sistemik hastalıkların etkisiyle bozulması durumlarında klirens yerçekiminin etkisiyle gerçekleşir ve yatar pozisyonda reflü belirgin olarak artar.

Yerçekimi etkisi, ayakta duran kişilerde özofageal klirensi sağlayıcı bir faktördür. Normal peristaltizmin bozulmadığı durumlarda küçük bir rol oynar. Primer peristaltizmin uyku esnasında azalması reflüye neden olur. Çocuklarda uyku sırasında yutma sayısı uyanıklığı göre daha azdır, bu durum GÖR'ü hastalarda daha da belirgindir (27).

Tükürük normal özofageal klirensin sağlanması için gerekli diğer faktördür. PH'sı 6,5 ile 7,5 arasındadır (20). Yutkunma sonucu peristaltizmden sonra meydana gelen tükürük salgısı bikarbonat etkisiyle özofagusta kalmış asit maddeleri nötralize eder. Özofagusta asit bulunması refleksi olarak tükürük salgısını artırır ve yıkayıcı etkisiyle mukozal hasarın oluşumunu önler (27).

5) Mide Boşalmasında Gecikme

Gastrik volüm alınan gıdalara ve salgılanan sekresyonlara bağlı olarak değişir ve mide boşalmasını etkiler. Alt özofagus sfinkterinin geçici gevşemeleri veya karın içi basınç artışı sırasında mide boşalması gecikir ve GÖR meydana gelir. GÖR'e sekonder olarak gelişen özofajit vagal parezi yapar ve mide boşalmasını geciktirir. Hem artmış GÖR hem de gecikmiş mide boşalması yaygın bir motor fonksiyon bozukluğuna neden olur (16).

Özofagusta da ineffectif tükürük salgısı ve peristaltizme sekonder olarak boşalmada gecikme meydana gelir ve reflü özofajit gelişme riski artar (16).

Genetik ve Çevresel Faktörler

Alkol, sigara, ilaçlar, obezite ve diyet GÖR insidansını etkileyen faktörler arasındadır. Düşük dozda aspirin ve nonsteroid antienflamatuar ilaç kullanımı da ağır GÖRH insidansında etkilidir (1,21). Ağır GÖRH erkeklerde kadınlardan daha sık tespit edilmiştir ancak fizyolojik reflü kadınlarda erkeklerden daha fazladır. Kadınlarda yaşam şeklinin değişmesi ve erkeklerinkine benzemesiyle her iki cins arasında görülen farklılıklar ortadan kalkmıştır. Hafif reflü kadınlarda daha sık görülürken; erozif özofajit, özofageal ülser, striktür ya da “Barret metaplazi” erkeklerde daha sıktır (1). Vandenplas'ın yaptığı çalışmada erkek baskınlığı gözlenmemiştir (28). Barret özofagus kısmen genetikle ilişkilidir. Irk, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve yaş hiatal herni ve özofajitle bağımsız olarak ilgilidir ancak ırk en önemli risk faktörüdür. Carre hiatal herninin otozomal dominant kalıtımla geçtiğini 5 kuşağı içeren hiatal hernili geniş bir ailede yaptığı çalışmayla tanımlamış ancak GÖRH ilişkisi olduğunu ispatlayamamıştır (29).

GÖR ile ilgili genetik ilişki monozygotik ikizlerde dizigotik ikizlerden daha fazla bulunmuştur. İlgili genlerin 9. ve 13. kromozom üzerinde lokalize olduğundan şüphelenilmektedir. Ağır GÖRH olan 5 büyük ailede yapılan çalışmada genler 13q kromozomunda lokalize, D13S171 ve D13S263 arasında mikrosatellit olarak bulundukları saptanmıştır (30). Ancak başka 5 ailede yapılan çalışmalar bunu doğrulamamıştır, muhtemelen GÖRH genetik heterojeniteden kaynaklanmakta ve hastalardaki klinik görünümüleri farklı olmaktadır (21,31,32,33). Ailesel GÖRH ile 13q14 (34), süt çocuğu özofajitinden de 9q22-9q31 geni sorumlu tutulmuştur. Otozomal dominant geçiş mevcuttur, bu nedenle aile öyküsü önemlidir

Prevalans

GÖR'ün tam prevalansı ve herhangi bir yaştaki GÖRH prevalansını saptamak imkansızdır, çünkü çoğu reflü epizotu asemptomatiktir, nonspesifiktir, kendi kendine tedavi olur ve referans bir medikal tedavisi yoktur. Normal 3-4 aylık süt çocuklarında intermittant floroskopik değerlendirmede 3-4 aylık süt çocuklarında 5 dakikalık 3-4 GÖR epizotu görülebilir ve 24 saatlik pH monitorizasyonunda bir periyotta 31 ± 21 asit reflü epizotu kaydedilebilir. Üç ayın altındaki bebeklerin %50'sinde günlük regürjitasyon mevcut olup, 4 aylık bebekte %66, 6-7 aylık bebekte %21, 1 yaşındayken ise sadece %5'inde görülür. Bu bebeklerin çoğunda regürjitasyon diğer bulgularla birlikte değildir ve fizyolojik kabul edilir. Regürjitasyon sıklığı 4-6 aydan sonra azalır, tamamen düzelmesi sık ve beklenen bir olaydır. Onuncu ayda %55, 18. ayda %60- 80, 24. ayda %98 düzelir. Süt çocuklarının %5-9'unda GÖRH gözlenir (21).

Sınıflandırma

GÖR gastrik içeriğin özofagusa istemsizce geçişidir. Birçok faktör GÖR insidansını ve GÖR komplikasyonlarının gelişmesini etkiler (Tablo 3). GÖR her bireyde gün içinde birkaç kez oluşan fizyolojik bir olaydır ve özellikle yemeklerden sonra meydana gelir. GÖR epizotlarının çoğu asemptomatiktir, kısa sürelidir ve özofagusun distaline lokalizedir. En temel sınıflandırma, patolojik ve fizyolojik GÖR şeklindedir (1,16,31) .

Fizyolojik GÖR; postprandial olarak daha çok görülen epizodik reflü, fizyolojik bir olay olarak değerlendirilmektedir. Çocukluk çağında prevalansı çok yüksektir (35). Fizyolojik reflü olan çocuklarda sık olmayan bulantı, regürjitasyon epizodları vardır. Bebeklerin 2/3'ünde görülür. Bu epizodlar hastada kilo kaybına, solunum yolu semptomlarına veya apneye neden olmaz (36,37). Genellikle hayatın ilk haftasında başlar, 4. ayda pik yapar, 8-12. aylarda besinler katılaşmaya başladıkça ve çocuğun kas tonüsü arttıkça azalır. Fizyolojik GÖR normal bir özofagus fonksiyonudur, aynı zamanda yemek esnasında veya postprandial dönemde koruyucu bir rol da oynamaktadır. Eğer mide ileri derecede distasyona uğrarsa sıvı ve havanın geriye kaçması midenin hacmini küçülterek daha hızlı boşalmasına yardımcı olur.

Patolojik reflü ise; fizyolojik sınırı geçip hastalığa veya semptomlara neden olan reflüye denir. Fizyolojik ve patolojik durumun ayrımını yapmak zordur, semptomların sıklığı ve süresi ile genellikle ilgisi yoktur (36).

Önceleri süt çocuklarında alt özofagus sfinkterinin tam olarak gelişmemesinden dolayı reflü olduğu düşünülse de, prematürelerde dahi AÖS tonusunun normal olduğu saptanmıştır. Patofizyolojisinde major mekanizmanın alt özofagus sfinkterinin geçici gevşemeleri olduğu düşünülmüştür. Sırt üstü veya oturma pozisyonu gibi tetikleyici faktörlerle gastrik içeriklerin, AÖS'nin geçici gevşemesi sırasında posterior özofageal bileşkeye geçtiği öne sürülmüştür. Gastrik boşalma zamanının da uzaması diğer önemli bir faktördür (22,37,38).

Patolojik reflü; özofajit, striktür, “Sandifer sendromu”, büyüme geriliği, beslenme problemleri, uyku düzensizliği ve aşırı ağlama gibi birçok soruna neden olabilir. Kennedy ilk kez 1962’de klasik GÖR semptomları olmayıp sadece solunum sistemi yakınmaları olan hastalığı “sessiz GÖR” olarak tanımlamıştır. Üst solunum yollarında stridor, tekrarlayan krup, subglottik stenoz, larenjit, laringospazm, kronik öksürük ve obstrüktif apne, alt solunum yollarında ise tekrarlayan pnömoni ve bronşit, astım veya bronkospazm ve bronkopulmoner displazinin etyolojisinde GÖR düşünülmelidir (31).

Primer reflü; üst gastrointestinal bölümün primer fonksiyon bozukluğu, alt özofagus sfinkter fonksiyonun yetersizliği sonucu meydana gelir (1 , 31).

Sekonder reflü ise; gastrointestinal sistemde veya vücudun başka bir sisteminde varolan hastalığa sekonder olarak gelişir (nörolojik bozukluklar, sistemik skleroz, inek sütü protein allerjisi, idiopatik pilor stenozu, vb) (1, 31). Sekonder reflüde primer neden tedavi edilirse; diyetten inek sütünün eliminasyonu, pilorotomi vs ile reflü semptomları düzelir. Kronik akciğer hastalıkları; bronkopulmoner displazi gibi ve artmış intrakranial hipertansiyon da sekonder reflü nedenidir. Primer ve sekonder reflüde semptomlar benzerdir, tedavi yaklaşımı açısından ayırım önemlidir (31).

Tablo 3. Gastroözofageal reflü insidansını etkileyen faktörler

* Çiğneme ve tükürük salgısı	* Mide asidinin gıdaları tamponlaması
* Yutma	* Beslenme rejimi (tip, sıklık, volüm)
* Özofageal klirens	* Pepsin, tripsin, safra tuzları
* Özofageal innervasyon ve reseptörler	* Helikobakter pilori
* Mukozal rezistans	* Karın içi basınç
* AÖS basıncı	* GÖR
* AÖS gevşemeleri	* Genetik faktörler
* AÖS pozisyonu	* Çevresel faktörler
* His açısı	* Postür
* Abdominal özofagus	* Fiziksel aktivite
* Mide volümü ve uyumu	* Uyku alışkanlıkları
* Midenin boşalması	* Havayolu hastalıkları
* Midenin asit salgısı	* İlaçlar (ksantin vb)

KLİNİK BULGULAR

Gastroözofageal reflü çocuklarda klinik bulgular yaşa göre farklılık gösterir. Süt çocuklarında klinik gidiş ve bulgular çok farklı olabilirken, büyük çocuklarda erişkinlerdekine benzerdir (1,21,31, 35) (Tablo 4).

Tablo 4. GÖR semptomları

Regürjitasyona bağlı semptomlar

-Kilo kaybı ile birlikte bulantı ve kusma, geğirme, erken doyunluk

Özofajite bağlı semptomlar

-Göğüs ağrısı, epigastrik ağrı, disfaji, odinofaji

-Huzursuzluk, beslenme güçlüğü, ağlama nöbetleri

-Anemi, hematemez, melana, hipoproteinemi

-Striktüre bağlı özofageal obstrüksiyon, özofageal ülser, Barrett özofagus, özofageal adeno kanser

Solunum yolu semptomları

-Pnömoni (özellikle tekrarlayan veya kronik)

-Hışıltı, bronkospazm (dirençli astma), laringomalazi

-Apne (özellikle obstrüktif), siyanotik epizotlar, subglottik stenoz

-Stridor (pseudolaringomalazi), hıçkırık, ses kısıklığı, vokal kord nodülleri

-Kronik sinüzit, rinofarenjit

- Kronik öksürük

Nörolojik semptomlar

-Nöbet benzeri “spel”ler

-Sandifer sendromu

Süt çocuklarındaki reflüde, büyük çocuk ve erişkinlerden farklı olarak histopatolojik özofajit bulguları olmasına rağmen özofajit semptomları geride yer almaktadır. Büyük çocuklarda göğüste yanma, retrosternal yanma ve ağrı, epigastrik ağrı, bulantı, asit regürjitasyonu, geğirme, faringeal ağrı ve odinofaji (ağrılı yutkunma) görülebilir. Süt çocuklarında ise özgün olmayan klinik bulgular ön plandadır. Malnütrisyon, huzursuzluk, apne, stridor, uyku düzeninde bozulma, ağlama nöbetleri, alt solunum yolu hastalıkları ve davranış değişiklikleri sayılabilir (5, 16, 21, 31, 35, 39) (Tablo 5).

Tablo 5. Yaşa göre GÖR semptomları

Semptom ve bulgu	Süt çocuğu	Büyük çocuk	Erişkin
Kusma	++	++	+
Regürjitasyon	+++	+	+
Retrosternal yanma	?	++	+++
Epigastrik ağrı	?	+	++
Göğüs ağrısı	?	+	++
Disfaji	?	+	++
Aşırı ağlama, irritabilite	+++	+	--
Anemi, melena, hematemez	+	+	+
Gıda reddi, beslenme zorluğu/ İştahsızlık	++	+	+
Büyüme geriliği	++	+	--
Anormal postür/ Sandifer's sendromu	++	+	--
İnatçı hıçkırık	++	+	+
Dental erozyon	?	+	+
Ses kısıklığı	?	+	+
Kronik öksürük / Aspirasyon pnömonisi	+	++	+
Hışıltı/larenjit/kulak problemleri	+	++	+
Laringomalazi/stridor/krup	+	++	--
Kronik astım/sinüzit	--	++	+
Laringostenoz/ vokal kordta nodul	--	+	+
Ani bebek ölümü/apne/ siyanoz	+	--	--
Bradikardi	+	?	?
Uyku problemleri	+	+	+
Yaşam kalitesinde bozulma	++	++	++
Özofajit	++	++	++
Stenoz	--	+	+
Barrett özofagus/ özofageal adenokanser	--/--	+/--	+ /+

+++ : çok yaygın ++ : yaygın + : olabilir -- : yok ? : bilinmiyor

A- PRİMER GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI

Üst gastrointestinal bölümün primer fonksiyon bozukluğu, alt özofagus sfinkter fonksiyonun yetersizliği sonucu meydana gelir (1,31).

GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR

Regürjitasyon ve kusma, reflü olan gastrik içeriğin oral farinks ve ağıza kaçıışı olarak tanımlanır (31). Süt çocukluğu döneminde daha fazla rastlanılan bulgulardır. Hastaya göre değişen sıklıkta ve şiddettedirler. Genellikle postprandial olarak gözlenir. Kusmaların ve regürjitasyonun fazla olması kalori azlığı ve malnütrisyona neden olabilir (21,31).

Özofajit gelişimi ile ilgili çeşitli hipotezler olmasına rağmen, özofagus mukozasının asit, pepsin, safra asitleri ve tripsin gibi mediatörlerin etkisiyle hasarı sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (27). Büyük çocuklarda epigastrik ağrı, göğüs ağrısı ve yutma güçlüğü şeklinde kendini gösterdiği gibi, küçük çocuklarda huzursuzluk, beslenme güçlüğü ve ağlama krizleri şeklinde de karşımıza çıkabilir. Göğüs ağrısı ve yanma, odinofaji özofageal inflamasyonun belirtileridir (5).

Disfaji (yutma güçlüğü), diğer önemli bir bulgudur ve peristaltik disfonksiyon veya peptik striktürlere bağlı olarak gelişir.

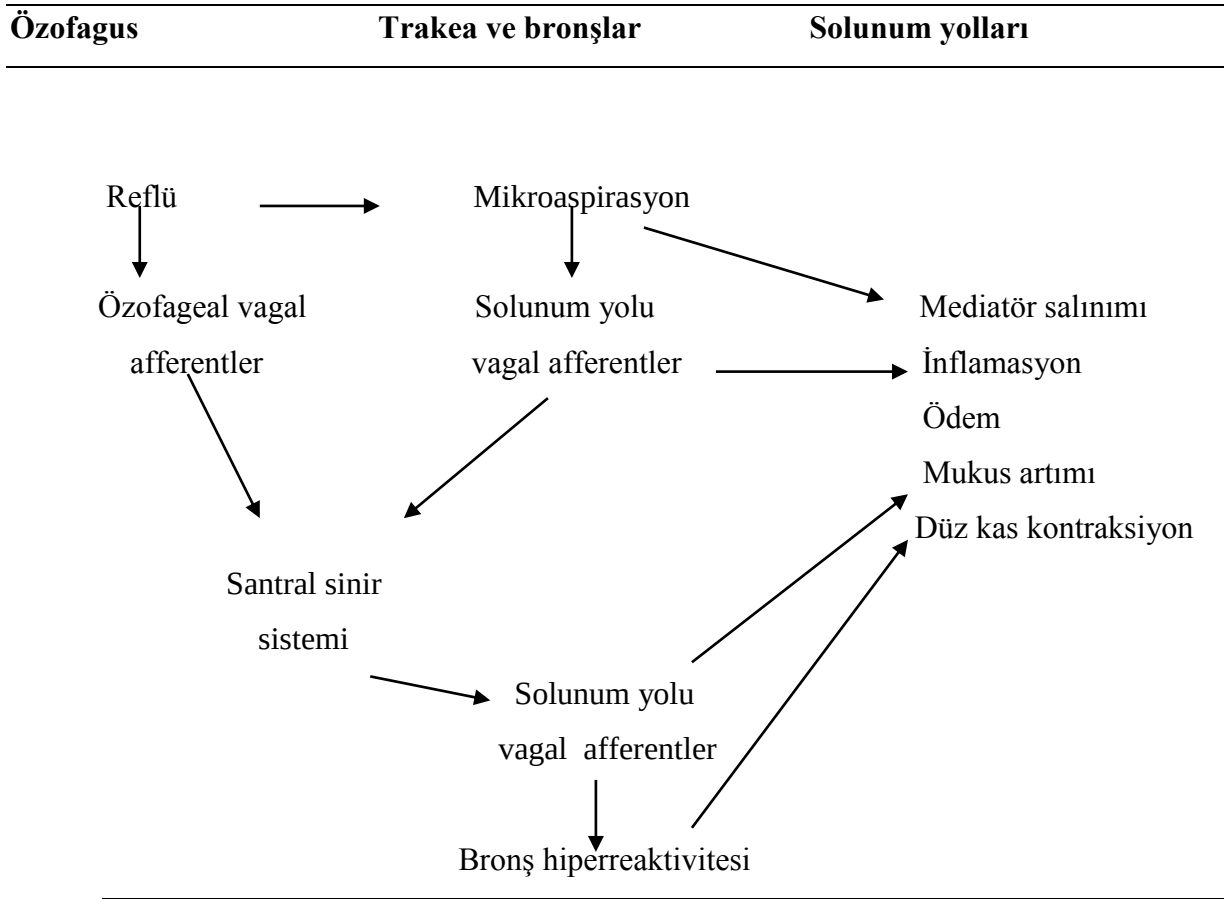
Özofagustaki erozyonlara sekonder olarak hematemez veya kronik kan kaybına bağlı olarak demir eksikliği anemisi, hipoproteinemi ya da melana gözlenir (5).

Özofagustaki inflamasyon tedavi edilmezse reflü özofajitin komplikasyonu olan özofageal ülser, peptik striktürler, “Barrett özofagus”, özofageal adenokanser meydana gelir (5,21). Bu komplikasyonlar doğrudan semptomların ağırlığı yada süresiyle ilişkili değildir, özofageal mukoza direnci ve genetik faktörler sorumlu tutulmaktadır (21). Peptik striktürler çoğunlukla asemptomatik reflüyü takiben gelişirler ve başlıca belirtileri disfajidir. Darlığın derecesine göre sıvı gıdaların veya katı gıdaların alımında zorluk görülebilir. Barrett özofagus, özofagusun normal skuamöz epitelinin metaplaziye uğrayarak kolumnar epitele dönüşümüdür (5,21,35). Barrett özofagus zamanla özofageal ülser, striktür ve adenokansere dönüşebilir, prekanseröz olan bu lezyon sıklıkla erişkinlerde görülmesine rağmen, gastroözofageal reflü nedeniyle özofajit oluşun çocuklarda da %9 ile %13 oranında bildirilmiştir (17).

GASTROÖZOFAGEAL REFLÜNÜN ATİPİK KLİNİK BULGULARI

Klinik olarak GÖR'ün tipik şekli, alt özofageal segmentte özofajitin neden olduğu retrosternal yanma ve regürjitasyon semptomları ile karakterlidir. Tipik semptomların ön planda olmadığı atipik GÖR klinik şekilleri ise, semptom veya bulgularının ortaya çıktığı sistem ve organlara göre çeşitlilik gösterir (40,41,87). Ekstraözofageal klinik bulgular veya supraözofageal komplikasyonlar olarak da adlandırılan bu atipik hastalık şekillerinde larinks, farinks, oral kavite, burun, paranasal sinüsler ve akciğere ait semptom ve bulgulara rastlanabilir (40). GÖR'ün bu atipik şekillerinin oral kavite aftlarına, gingivitelere, diş çürüklerine ve diş şekil bozukluklarına, ülseratif oral mukoza lezyonlarına, kronik rinosinüzite, astıma ve ani bebek ölümlerine neden olabileceği bilinmektedir (40). Atipik klinik şekiller arasında geniş bir hasta grubunda görülen “faringolaringeal reflü” (FLR)'de kronik larenjit, larinksin kontakt ülserleri ve granulomları, vokal kord nodülleri, “Reinke ödemi”, subglottik stenoz, laringotrakeal stenoz, paroksizmal larinks lezyonları, kronik öksürük, “globus faringeus”, larinks ve hipofarinks karsinomaları gibi çeşitli kulak burun boğaz patolojileri ve semptomları görülmektedir (40).

Solunum Yollarının Belirti ve Bulguları; Gastroözofageal reflü ile solunum sistemi arasındaki ilişki uzunca bir süreden beri bilinmektedir. Embriyolojik gelişimden itibaren solunum sistemi ve gastrointestinal sistem arasında birçok ortak nokta bulunmaktadır (43,44). Özofagus ve bronşial ağaç aynı primer besleyici yoldan orjin almakta ve vagal sinirle uyarılmaktadırlar (43,44). Doğumdan sonra da bu iki sistem komşu olarak görev yapmaktadırlar, bu komşuluk GÖRH'da birbiri üzerine etkisi olan semptomların neden sonuç ilişkisinin tanımlanmasını zorlaştırmaktadır (43). Yutma esnasında orofarinksin doğal bariyeri, midenin antegrad boşalması, AÖS tonusunun kontrolü, gaz ile sıvı ayırımının gerçekleşmesi, sekonder peristaltizm, kordların kapanması ve ani özofageal dilatasyon, öksürük refleksi solunum yolu ile gastrointestinal sistem (GİS) arasında bariyer oluşturma da görev alırlar (18,44). GÖR'ün yol açtığı solunum yolu semptomlarının patogenezinde farklı mekanizmalar rol oynamaktadır (Şekil 5).



Şekil 5. GÖRH’de hava yolu inflamasyon mekanizmaları

Bu mekanizmalar; 1-Refleks teori (indirek yolla)

2-Reflü teorisi(direk yolla)

3- Nöropeptitlerin etkisi

şeklinde özetlenebilir (44) .

Refleks teori, gastrik içeriğin özofagusun distalinde bulunan vagus sinirine ait afferent lifleri uyarmasıyla meydana gelen cevabı anlatır (44-46). Aspirasyonun eşlik etmediği bu klinik tabloda refleks bronkospazm, refleks laringospazm (obstrüktif apne, stridor) ve refleks santral cevap (santral apne, bradikardi) gibi havayolu obstrüksiyonunu düşündüren bulgular vardır.

Reflü teorisi, reflü sırasında solunum yoluna yabancı materyalin aspirasyonunu ve bunun epitelde yaptığı hasarı ve sonuçlarını anlatır. Aspire edilen materyal mekanik, kimyasal ve nöral mekanizmalarla hava yolu obstrüksiyonuna neden olur. Mekanik etki, lokal mukus sekresyonu ve ödem sonucunda bronşial düz kas kontraksiyonunu meydana getirmektedir. Kimyasal etki, salgılanan inflamatuvar mediyatörlerin lokal ve nöral etkileriyle hava yolları ve

özofagusa ait afferent sinir uçlarını uyarmak ve hava yolu obstrüksiyonunu ağırlaştırmaktır (47).

Özofageal klirensin gecikmesiyle anormal sekonder peristaltizm meydana gelmiş, bu durum da bazı hastalarda solunum yolu hastalığına neden olmuştur (31).

GÖR nedeniyle meydana gelen solunum sistemi hastalıklarının bazılarında aspirasyon sorumlu tutulmuştur. Pnömoni, akciğer absesi, ani bebek ölümü, obliteran bronşit, kronik bronşit, pulmoner fibrozis bunlardan bazılarıdır. İnvazif olmakla beraber trakeobronşial sekresyonda lipit yüklü makrofajların saptanması aspirasyonu en doğru gösteren testtir (48). Gastroözofageal sintigrafi non-invazif olarak aspirasyonu gösterebilir. Beslenme veya yutma sırasında öksürük nöbeti geçiren çocuklarda respiratuar semptomların aspirasyona bağlı olması muhtemeldir. Makroaspirasyon, aspirasyon pnömonisine, mikroaspirasyon kronik nonspesifik respiratuar hastalıklara ve apneye neden olur (31). Uzun süre tekrarlaması halinde rekürren veya granülomatöz pnömoni, kronik bronşit ve pulmoner fibrozise neden olabilir. Preterm süt çocuklarında kronik hava yolu hastalığı ve GÖR arasındaki ilişki gösterilememiştir (49).

Bronşial obstrüksiyon doğrudan özofagusa asit temasıyla yada vagus siniri üzerinden refleks uyarılarla meydana gelir (16, 44- 47). Astımlı çocuklarda GÖR insidansında anlamlı artış tespit edilmiştir. Bronkodilatör, inhale kortikosteroid, lökotrien antagonisti ile tedavi edilmesine rağmen persistant orta dereceli astımı olan 46 çocuğun %59'unda anormal pH monitorizasyonu saptanmıştır, reflünün tedavi edilmesiyle astım tedavisinde kullanılan ilaçlar önemli ölçüde azalmıştır (50).

Obstrüktif apne; süt çocuklarında üst solunum yollarının motor kontrolünün zayıflığına bağlı olarak meydana gelir ve solunum işi devam ettiği halde hava girişi tam veya kısmi olarak engellenebilir (47). Aspiratın kendisi de direkt olarak hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilir (47). Hava yolunun aspirasyonu önleyici mekanizması olarak bilinen laringospazm ve apne özellikle süt çocuklarında ve prematürelde mortalitesi yüksek bir reflü semptomu olarak önem taşır ve ani bebek ölümünden sorumludur.

Laringeal stridor; faringeal ve laringeal mekanoreseptörler ve kemoreseptörler farinks, epiglot, aritenoid kıkırdaklar ve vokal kordların yüzeyine yerleşmiştir. Özofagusta da asit ve distansiyon ile aktive olan reseptörler vardır. Bu reseptörlerin uyarılması nöral refleks arkı aktive eder ve larinksin kapanması ile sonuçlanır (37). GÖR ciddi hatta çoğu zaman cerrahi tedavi gerektiren laringomalaziye neden olabilir .GÖR tedavisi ile stridorun düzeldiği gözlenmiştir. Herhangi bir ameliyat yapmadan önce GÖR'ü kontrol altına almak gereklidir, çünkü GÖR'e bağlı mukozal ödemden dolayı yara iyileşmesinde gecikme olacaktır (51).

Reflü larenjiti; reflü larenjiti veya posterior larenjit olarak adlandırılan bu klinik tabloda aritenoid ödemli, interaritenoid bölge gri renkte veya her iki durumun birlikteliği gözlenir. Bu bulgular sıklıkla ödemle birlikte. Uzun süreli GÖRH varlığında larinksin kronik irritasyonuna bağlı olarak laringeal kanser gelişebilir (87).

Ses bozuklukları; larinks seviyesinde olan reflünün sık rastlanılan belirtilerindendir. En sık rastlanan ses bozukluğu şekli ses kısıklığıdır ve reflü içeriğinin vokal kord mukozasında neden olduğu hasarın derecesine göre ses kısıklığının süre ve şiddeti değişkenlik gösterir. Erken dönemde seste çatallanma ve kırılmalar ile yüksek frekanslı tiz seslerin çıkartılamaması sayılabilir. Bu dönemdeki ses değişiklikleri ancak profesyonel ses kullanıcıları tarafından farkedilir (40, 41).

Kontakt granülom; larinksin posterior üçüncü bölgesinde vokal kord düzeyinde gözlenir. Sesi yanlış veya kötü kullanım başlıca neden olmakla beraber reflü de katkıda bulunur. Cerrahi olarak çıkarmaktan ziyade öncelikle konuşma terapisi ve PPI kullanımı önerilmektedir (87). Bir aylık agresif anti-reflü tedavisiyle ülserlerin iyileşmesi, granülomda küçülme beklenir. Tedaviye cevap vermeyen granümlar biyopsi gerektirir (41).

Subglottik laringeal stenoz; Bain ve arkadaşları 1983’de GÖRH olan kişilerde herhangi bir travma, entübasyon ya da cerrahi olmadan subglottik stenoz geliştiğini rapor etmişlerdir (52). Laringeal düzeltme ve “Nissen fundoplikasyonu”ndan sonra tekrarlamaz. Subglottik laringeal stenoz erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da reflü ile ilişkilidir. GÖR ile laringeal travmanın birlikteliği daha kolay stenoz oluşmasına neden olur (41, 87).

Postnazal akıntı hissi; pek çok hasta postnazal akıntının burun veya paranasal sinüs hastalıklardan kaynaklandığına inanmaktadır. Bu reflü semptomunun kaynaklandığı nokta kafa karıştırmaktadır. GÖR’lü ve herhangi bir paranasal sinüs hastalığı olmayan 250 hastanın çoğunda postnazal akıntı saptanmıştır (Issing WJ yayınlanmamış) (87). Reflü ilişkili post nazal akıntı gelişiminde olası mekanizma; reflünün içerdiği irritan maddeler ve posterior larinks ve farinkste silialı epitelin hasarı sonucu trakeanın temizlenmesi bozulur ve hastalar sürekli akıntı ve boğaz temizlemeye maruz kalırlar (41, 87). Sadece hafif bir epitel hasarı bile GÖRH’da neden erken dönemde postnazal akıntı geliştiğini açıklamaya yeter. Genellikle dekonjestan burun damlaları reçete edilmekte ancak uzun süre devam eden durumlarda PPI kullanımı önerilmektedir (87).

Globus farengeus; yaklaşık 2000 yıl önce ilk kez Hippocrates tarafından tarif edilmiştir. “Boğazda çıkartılmak istenen yabancı bir madde varmış hissi” şeklinde tanımlanan globus şikayeti, kulak burun boğaz hekimlerine yapılan başvuru şikayetlerinin yaklaşık

%4'ünü oluşturur ve nadiren psikolojik kökenli olabilir. Genellikle özofajit, özofagus motilite bozukluğu, krikofaringeal gerginlik veya laringeal yapıların irritasyonuna bağlıdır (40, 41).

Santral apne; özellikle uyku sırasında solunumun durması anlamına gelir. Bu durumun reflüye bağlı olup olmadığı tartışmalıdır. Apne GÖR'lü bazı süt çocuklarında semptom olarak görülmesine rağmen, apneli süt çocuklarının çoğunda reflü ile ilişki gösterilememiştir (49, 53). Bu durum bradikardi için de geçerlidir (54).

Kronik sinüzit; gastrik içeriğin nazal kaviteye reflüsünün neden olduğu kronik inflamasyon ve buna sekonder olarak gelişen bakteriyel enfeksiyon sonucu oluşur. GÖR'e bağlı mukozal değişikliklerle bakterilerin yapışmasında artış ve lenfatik drenajın bozulması sorumlu tutulan diğer mekanizmalardır. Adenoid hipertrofi, allerjik rinit, anatomik faktörler, viral üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) ve immün yetmezlikler olaya katkıda bulunabilir. GÖR'ün kesin olarak sinüzite neden olması konusunda yeterince çalışma yapılmamıştır (51).

Sandifer sendromu; GÖR'e bağlı postür değişiklikleri Sandifer tarafından tanımlanmıştır. Sandifer yenidoğanın baş, boyun ve gövde üst kısımlarında görülen klonik hareketlerini, ani opistotonus postürünü ve başın iki yana sallanmasını ayrı bir hastalık tablosu olarak tanımlamıştır. Hastanın baş ve boynu hiperekstansiyonda ve baş yere yönelmiş olarak izlenen yatış şekli uzun süreli korunmakta ve anormal bir postür izlenimi vermektedir. Bu distonik hareketlerin ve postürün özofageal peristaltizmi ve özofageal klirensi artırıcı ve GÖRH'dan koruyucu etkisi olduğu ve aynı zamanda hastalığın belirtisi olduğu düşünülmektedir (16, 31, 47).

Diş ve diş eti bozuklukları; gastrik içeriğin diş minesinde hasara yol açtığı yıllardan beri bilinmektedir. Anoreksia nervroza, bulimia, gebelik dönemindeki kusmalar, kronik kusma, alkali gastrit ve hiatal herni ile diş hasarı arasında ilişki bulunmaktadır. (87).

Geğirme, hıçkırık, faringonazal regürjitasyon, terleme, huzursuzluk, yüzde kızarma ve taşikardi gibi bazı semptomların da reflü ve reflü özofajite bağlı olarak gelişebileceği düşünülmektedir (31) .

B- SEKONDER GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI

Sekonder GÖRH herhangi bir hastalık nedeniyle oluşur, esas belirtisi kusmadır. Primer hastalığın tedavi edilmesiyle reflü semptomlarının düzelmesi mümkündür. Bu hastalıkların başında mental-motor disfonksiyon, gastrointestinal sistem allerji, kistik fibrozis, metabolik hastalık, enfeksiyöz veya metabolik karaciğer hastalığına bağlı hepatosplenomegali, orofasyal malformasyonlar ve solunum yolu hastalıkları gelir.

Mental-Motor Disfonksiyon ve Gastroözofageal Reflü

Nörolojik hastalığı olan çocuklarda GÖR ve persistant kusma sık olarak karşımıza çıkar. Semptomlar ve bulgular GÖR veya özofageal disfonksiyon olduğunu düşündürür (55). Nörolojik sorunu olan çocuklarda, oral-motor koordinasyon bozukluğu, yutma bozukluğu, disfaji, GÖR, intestinal motilite bozukluğu, gastroparezi, psödoobstrüksiyon, konstipasyon, ano-rektal ve pelvik taban disfonksiyonu, defekasyon disfonksiyonu ve inkontinans gibi fonksiyon bozuklukları gözlenmektedir. Ayrıca mevcut olan birçok anomali de GÖR insidansını artırmaktadır. İskelet deformiteleri özellikle skolyoz mide boşalmasını geciktirmektedir. Dil kontrolünün zayıflığı, hava yolunun tonusunda azalma, hava yolu çapının darlığı, büyümüş adenoidler ve ana hava yollarında artmış sekresyonların varlığı da diğer predispozan faktörler arasındadır (56). Kısmi hava yolu obstrüksiyonu inspiryum sırasında intratorasik negatif basıncı arttırmakta, özofagusun abdominal ve torasik bölümleri arasındaki basınç farkını artırarak GÖR nedeni olabilmektedir. Konvulziyonları ve kas spazmlarını kontrol etmek amacıyla kullanılan birçok kimyasal ajan da GÖR nedeni olabilmektedir (56).

Gastrointestinal Allerji ve Gastroözofageal Reflü

Gastroözofageal reflü ve gıda allerjisi süt çocuklarında sık rastlanılan hastalıklardır. İnek sütü protein allerjisi (İSPA) gıda allerjileri içinde en yaygın olanıdır ve yaşamın ilk yılında daha sık karşılaşılan bir durumdur (57). Prevalansı literatürde %1-10 oranında, GÖR ve İSPA birlikteliği ise %42 oranında bildirilmektedir (58). GÖR ve İSPA arasındaki ilişki tam olarak bilinmemekle beraber AÖS fonksiyon bozukluğunun veya gastrik boşalma hızının sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda bu konuyla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Nielsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ağır GÖRH ve İSPA bulunan

çocuklarda eş zamanlı yapılan “inek sütü challenge testi” ve pH monitorizasyonla reflü indeksinde artış saptanmadığı, bu nedenle “inek sütü challenge testi”nin tanısal bir değerinin saptanmadığı bulunmuştur (57).

Kistik Fibrozis ve Gastroözofageal Reflü

Kistik fibrozisli hastalarda aspirasyon ve GÖR gelişiminin mekanizması tam açık değildir. AÖS'nin uygunsuz gevşemesi sorumlu tutulmaktadır. Yakın zamana kadar kistik fibrozisli hastalarda gözlenen respiratuar ve gastrointestinal komplikasyonların sonucu olarak GÖR geliştiği düşünülmekteydi (59). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda semptom bulunmadığı halde GÖR saptanan hasta sayısı fazladır ve bu hastalarda klinik sessiz seyretmektedir (60). Ağır solunum sistemi hastalığı olan hastalarda GÖR sık olup, yarıdan fazlasında özofajit gelişmektedir, bu hastaların bir kısmında da striktür gözlenmektedir. GÖR varlığı akciğer semptomlarını kötüleştirmektedir. Bu nedenle semptomatik ve sessiz GÖR olan kistik fibrozisli vakalarda reflü ciddi bir şekilde medikal ve cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Kistik fibrozisli hastalarda yapılan postural drenaj göğüs fizyoterapisinin de GÖR semptomlarını artırdığı ve akciğer fonksiyonlarının kötüleşmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Solunum Yolu Hastalığı ve Gastroözofageal Reflü

Solunum sistemi ve GİS komşuluğu, embriyolojik süreçte ortak yapılardan farklılaşmış olması nedeniyle GİS'e ait patolojiler solunum sistemini etkilediği gibi solunum yoluna ait patolojiler ve yapılan uygulamalarda GİS'i etkileyebilir (43,44,46). Reflü nedeni olarak torakoabdominal basınç değişimleri, AÖS yetersizliği, göğüs fizyoterapisi ve mekanik ventilasyona bağlı olumsuz etkiler sayılabilir. Öksürük ve wheezinge bağlı gelişen zorlu ekspirasyon pozitif abdominal basıncın yükselmesi ile reflü sıklığında artışa neden olur (46). Kistik fibrozis, astım, bronkopulmoner displazi ve solunum yolu hastalıklarında sekonder patolojik reflüye sık rastlanılması bu mekanizmaya bağlanmaktadır (46).

Gastroözofageal Reflü Hastalığında Tanı

Gastroözofageal reflü hastalığında kesin tanıyı koymakta ilk adım şüphelenmektir. Gastroözofageal reflü anketi ile veya dikkatli ve detaylı bir anamnez ile ipuçları açısından sorgulanma yapılmalıdır (36). Anketler çok basit ve bebek için kolay uygulanabilir tanısal araştırmalardır (31) (Tablo 6). Anamnez ve fizik muayene tedavinin temelini oluşturmaktadır. Özellikle bir yaştan altındaki bebeklerde tipik öykü ile birlikte tekrarlayan postprandial kusmaların varlığında, reflü teşhisi koymak için spesifik bir tanısal test gerekmez, ancak semptomlar tipik değilse veya reflüye bağlı komplikasyon şüphesi varsa spesifik yöntemlere başvurulmalıdır.

GÖR tanısı için birçok metod kullanılmaktadır. Bu metodların her biri farklı bilgiler elde etmede önem taşımaktadır. GÖRH tanısının klinikteki zorluğu, hastalığın tüm yönlerini açıklayacak tek bir tetkik yönteminin bulunmamasıdır. Hastalığın kendisi ve komplikasyonlarının değerlendirilmesi ancak birçok yöntemin bir arada kullanılması ile mümkündür. GÖR tanısı konulurken hastalığın olup olmadığı ve şiddeti belirlenmelidir. En sık kullanılan testler pH monitorizasyon, baryumlu üst gastrointestinal sistem grafileri, sintigrafi, özofagoskopi, lipid yüklü makrofaj saptanması için bronkoskopi, ultrasonografi ve “Modifiye Bernstein testi”dir (16,21,61). Özofageal manometri, intraluminal impedans, pH kapsül ise GÖR tanısında yeni geliştirilen yöntemlerdir (16,22). Kulak burun boğaz (KBB) muayenesi de tanının kesinleşmesine katkıda bulunmaktadır.

Baryumlu kontrast grafiler, sintigrafi ve ultrasonografi postprandial reflü ve midenin boşalması hakkında bilgi verir, bu durum dışında iyi bir tanı yöntemi değildir (21).

Tablo 6. GÖR anketi

A-Beslenme anamnezi

- 1-Miktar/sıklık
- 2-Gıdanın tipi- gıda değişikliği
- 3- Pozisyon /gaz çıkarma
- 4- Beslenme sırasındaki davranışları
 - a-tıkanma
 - b-ağzını kapama
 - c-öksürük
 - d-kendini geriye atma
 - e-gıda reddi

B-Kusma

- 1-Miktar/sıklık/şiddet
- 2-Ağrılı olması
- 3- Hematemez varlığı
- 4- Ateş, letarji ve diyare ile ilişkisi

C-Özgeçmişi

- 1-Prematürite
- 2-Büyüme-gelişme
- 3-Ameliyat öyküsü
- 4-Hastanede yatma öyküsü
- 5-Yenidoğan taraması (galaktozemi, konjenital adrenal hiperplazi vs.)
- 6-Tekrarlayan hastalık varlığı (krup, stridor, pnömoni, hışıltı, ses kısıklığı, aşırı ağlama ve huzursuzluk, inatçı hıçkırık)
- 7-Apne
- 8-Malnütrisyon

D-Psiko-sosyal anamnez

-Stres

E-Aile öyküsü

- 1-Önemli hastalık
- 2-GİS hastalığı(ailesel özelliği olan obstrüktif hastalıklar, kistik fibrozis)
- 3-Diğer (metabolik, alerjik)

F-Büyüme kartı

-Boy-kilo-baş çevresi

Tablo 7. Gastroözofageal reflü hastalığında tanı

- Ayrıntılı öykü ve fizik muayene
- Baryumlu kontrast grafi (ÖMD)
- Reflü sintigrafisi
- Endoskopi ve Biyopsi
- Bronkoscopi
- Ultrasonografi
- Modifiye Bernstein testi
- pH monitorizasyonu
- Özofageal manometri
- İntraluminal impedans
- pH kapsül
- KBB incelemesi (indirek laringoskopi)

Baryumlu kontras grafiler



Şekil 6. ÖMD (özofagus-mide-duodenum) grafisi

Baryumlu özofagus–mide-duodenum grafileri spesifitesi ve sensitivitesi yüksek olmayan tanı yöntemleridir. GÖRH’da tanıda ilk seçenek değildir. Özofagus motilite bozukluğunun tespitinde ve malrotasyon, trakeaözofageal fistül (TÖF) duodenal web, stenoz, akalazya, atipik pilor stenozu gibi reflü semptomlarının ayırıcı tanısında ekarte

edilmesi gereken yapısal anormalliklerin değerlendirilmesinde önemi bulunmaktadır (21,22,31) (Şekil 6). Fizyolojik olan ve olmayan GÖR'yü ayırtedemez.

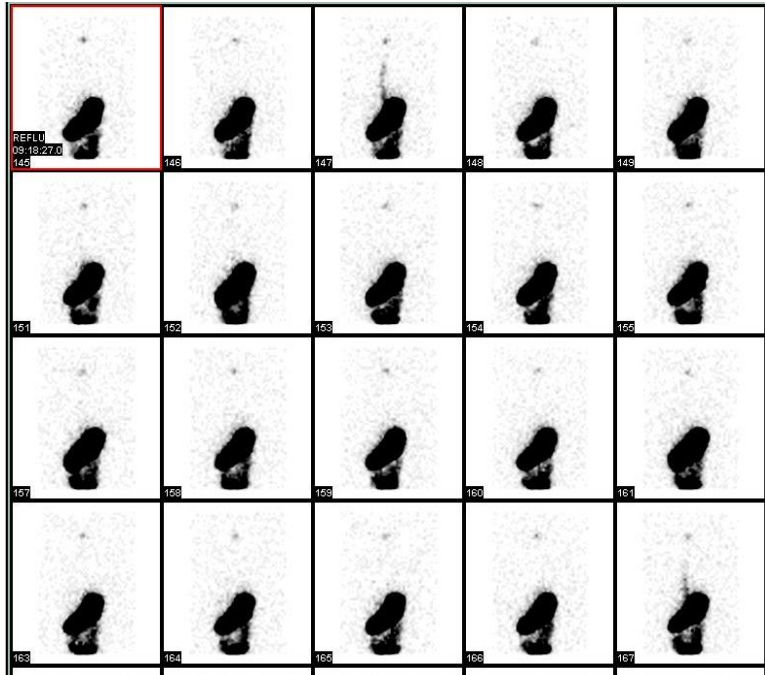
Spesifitesi %21-83, sensitivitesi %31- 86, prediktivitesi %80-82'dir (5).

Fizyolojik reflüyü de patolojik reflü gibi algılayıp yanlış pozitifliğe neden olabilir. Tetkik radyasyon nedeniyle çok kısa bir süre içinde yapıldığı için yanlış negatif olma oranı da %10-15 kadar gözlenmektedir (16). Reflü derecesi fazla olan olgularda doğruluk oranı artar.

Baryumlu ÖMD grafisi mide boşalma süresinin değerlendirilmesinde yardımcı değildir. Çünkü baryum inert bir madde olduğundan duodenal reseptör mekanizmalarını uyarmadığı için mide boşalmasını yeterince normal olarak sağlayamaz.

Sintigrafi

Radyonüklid madde (teknesyum-99m) katılmış mama veya sulu gıda alımını takiben hasta bir gamma sayacının altına yerleştirilir. Mideden özofagusa geçiş olup olmadığı 30 dakika süre ile 30 saniyede bir özofagusta dıştan sayım yapılarak ve daha sonra da bir kemerle karına basınç uygulanarak araştırılır. Akciğerlere geçiş olup olmadığını araştırmak amacıyla 4 ve 24 saat sonra geç görüntüler alınır (62).



Şekil 7. Pozitif GÖR sintigrafisi

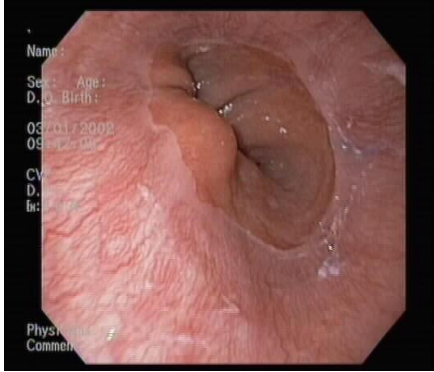
Bu yöntemin postprandiyal dönemi kapsayan kısa süreli bir inceleme olması ve reflünün fizyolojik olmayan bir şekilde karına basınç uygulayarak uyarılması tanı açısından sakıncalı yönleridir. GÖR tanısındaki değeri radyolojiden daha üstündür. Hasta baryumlu incelemeden daha az ışın alır (5,47,62). Sintigrafi ile özofagustan geçiş zamanı ve mide boşalma hızı gösterilebilir. Alınan geç görüntülerle akciğerlere kaçış olup olmadığı saptanır (5,16,21,22,31,47). Asit olmayan reflülerin, gastrik boşalmada gecikmenin ve akciğer geçişinin olduğu durumlarda reflü olmadığının gösterilmesinde daha değerlidir. Fizyolojik postprandiyal reflüleri de gösterir ve gereksiz tedavilere neden olur. Negatif çıkması reflüyü dışlamaz. Yapılan çalışmalarda duyarlılığı %15-59, özgünlüğü ise %83-100 olarak saptanmıştır (5,51,61).

Endoskopik inceleme ve biyopsi

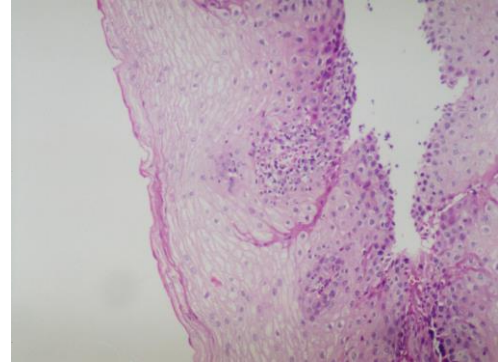
Endoskopi özofageal epitelin görüntülenmesi ve biyopsi alınması imkanı sağlar. Endoskopi ve biyopsi özofajitin varlığını ve şiddetini tespit eder, ayrıca striktür, Barrett özofagus, hiatal herni gibi diğer reflü komplikasyonlarının gözlenmesine yardımcı olur (16). Crohn hastalığı, eozinofilik ve enfeksiyöz özofajit gibi reflü dışında diğer özofajit nedenlerinin saptanmasını da sağlar (5). Normal mukoza görülmesi GÖR tanısını ekarte ettirmez. Özofagus için 30'dan fazla endoskopik değişim bulunmuş ancak hiçbirisi de evrensel olarak kabul edilmemiştir. Modern video-endoskopiler 1000 gr'dan az preterm süt çocuklarına bile endoskopi yapılmasına izin vermektedirler (21,31). Alınan biyopsilerle varolan özofajit, ülserasyon ve erozyonlar saptanabilir. Patolojik olarak, bazal hücre hiperplazisi ve hücrel inflamatuvar infiltrasyon mevcuttur. Bu bulguların bulunduğu hastalarda reflü indeksinin de %95 oranında yüksek olduğu görülmüştür (8,37,51). Özofagusun endoskopik görünümü ile histopatolojisi arasında ilişki yoktur. Normal süt çocuğu ve çocuklarda özofagus epitelinde eozinofil ve nötrofil gözlenmez. Bazal tabakada hiperplazi (total epitel kalınlığının %20-25'inden fazla) ve papillaların boyundaki artış (epitel kalınlığının %50-75'inden fazla) özofagus mukozasının aside maruz kalma oranının yüksek olduğunu gösterir (5). İsmail-Beigi 1970'de GÖR sonucu oluşan mukozadaki histolojik değişimi tanımlamıştır; papillalardaki büyüme epitel kalınlığının %60'ından daha fazla ve her sahada %5'den az nötrofil ve eozinofil gözlenmiştir (16). Her saha başına düşen eozinofil sayısı %15'den fazla ise eozinofilik özofajitten söz edilmektedir (63). Barrett özofagus,

özofagusta intestinal metaplazi varlığıdır ve premalign bir durumdur, çocukluk yaş grubunda nadirdir (16).

GÖRH tanısında endoskopik incelemenin duyarlılığı %50'dir. İnvazif bir girişimdir, sedasyon veya anestezi gerektirir (16). Bu nedenle doğru endikasyonla yapılması gerekmektedir.



Şekil 8. Özofagogastrik bileşkenin endoskopik görünümü



Şekil 9. Reflü özofajitin histopatolojik görünümü

Bronkoscopi

Laringotrakeal anomalileri saptamak için kullanılan bronkoscopi aspire edilen lipid yüklü makrofajların (LYM) saptanması için de artık oldukça sık kullanılır hale gelmiştir (31,51,61). LYM saptanması sadece GÖR'e spesifik değildir. Pek çok irritatif olayla birlikte görülebilir, ancak GÖR'e bağlı olanlarda her sahada daha fazla sayıda LYM saptandığı söylenmiştir. Duyarlılığı %85'tir, bulunmaması GÖR'ü ekarte ettirmez. GÖR ile birlikte solunum yolu semptomlarının sık olması nedeniyle endoskopi yapılan her hastaya birlikte bronkoscopi yapılması da önerilmektedir (61).

Solunum sistemi ve GİS'de inflamasyona neden olan eozinofilik özofajit, kandida özofajiti klinikte GÖR semptomlarını taklit edebilir. Bu durumlar direk gözlemlemeyi ve özofagus ve mide mukozasından biyopsi almayı gerektirmektedir. Atipik semptomları olan veya tedaviye dirençli olan vakalarda üst GİS endoskopisi yapılmalıdır. Eş zamanlı yapılan fleksible bronkoscopi ve larengoscopi ile respiratuar klinik bulgularla gelen GÖRH'nın tanınması sağlanır (22).

Son zamanlarda bronşial aspiratta pepsin bakılmasının son derece sensitif ve spesifik olabileceği de ileri sürülmektedir (31).

Ultrasonografi

Ultrasonografi noninvazif ve hastayı radyasyona maruz bırakmayan bir yöntemdir. Mide boşalma zamanının, gizli ve nötral GÖR'ün tanınmasında kullanılması tavsiye edilmektedir. Ayrıca mide motilitesi hakkında da bilgi vermektedir (16). Ancak sadece postprandiyal reflüyü gösterir, doku hasarı hakkında bilgi veremez. Araştırmacının tecrübesiyle çok yakın ilişkilidir, kabul edilmiş bir standardizasyonu yoktur.

Modifiye Bernstein testi

Modifiye Bernstein testi özofajit tanısı koymak için kullanılır. Distal özofagus asit ve tuz solusyonuyla uyarılınca özofajit semptomları artar. GÖR ve respiratuar semptomların arasındaki ilişkiyi anlamak için asit ve tuz solusyonu verilmesi ile bronkospazmın provake edilmesidir. Distal özofagus reflüsü bronkospazm veya stridora neden olan hastalarda yardımcı olur. Çok nadir kullanılan bir testtir (16,61).

Özofageal manometri

Özofageal manometri reflüyü gösteremez ancak GÖR nedeni olabilen AÖS gevşekliği veya özofagusun akalazya gibi motor bozukluklarını ortaya koyabilir. Gastroözofageal reflü tanısını koymak için yeterli değildir ancak fizyopatolojisini araştırmak açısından önemlidir (21,31). Günümüzde taşınabilen 24 saatlik özofageal manometri ile pHmetrinin kombine olarak kullanılması teknik olarak mümkündür. Manometri ile uygun kişilerde ayakta veya yatarak, uykuda veya uyanırken ölçüm yapılması mümkündür (21).

Özofageal manometri özofagusun ve AÖS basıncının ölçümünde kullanılan yardımcı bir yöntem olmakla beraber, GÖRH ile basınç ölçümleri arasındaki ilişkinin her zaman korelasyon göstermemesi nedeniyle tanı açısından yeterli kabul edilmemektedir (47).

24 saatlik pH Monitorizasyonu

Miller ve arkadaşları (64) ve Spencer (65) tarafından 1960'lı yıllarda tanımlanmış, daha sonra araştırmalarda ve klinik uygulamalarda yaygın kullanım alanı bulmuştur. GÖRH tanısında transnazal yolla yerleştirilen aside duyarlı fleksibl sensörlerin özofagus distaline yerleştirilmesine dayanan pH monitorizasyonunun, özofageal asit temasının, temas süresinin ve asit reflü epizotlarının sayısının belirlenmesinde önemli bir yeri bulunmaktadır (5,16,21,22,31,39,40,47). Yaygın uygulama alanı bulunması, reflünün ortaya çıkarılması ve reflünün derecelendirilmesinde yararlı bir yöntem olduğu için altın standart kabul edilmektedir (36,51,61). Bununla beraber süt çocuklarında reflü materyalinin beslenme özelliklerine göre asit karakterde olmaması, reflü miktarının belirlenememesi, pH probunun özofagus alt ucuna uygun lokalizasyonda yerleştirilmesine ait problemler bulunabilmesi, özofajitin saptanmasında yeri olmaması bu tetkik yönteminin tek başına altın standart olarak kabul edilmesini engellemektedir (27). Günümüzde diğer tetkik yöntemleri ile kombine kullanılmakta olan pH monitorizasyonu reflünün ortaya çıkartılması, derecelendirilmesi ve semptomlar ile ilişkilendirilmesi bakımından halen geçerliliğini koruyan ve en yaygın kullanılan yöntem olarak kabul edilmektedir (5,16,21,31). GÖR'nün atipik bulgularının olduğu durumlarda; kontrol altına alınamayan solunum yolu hastalığı, ruminasyon, "Sandifer sendromu", apne, ani ölüm riski, büyüme geriliği, kontrol altına alınamayan demir eksikliği anemisi, faringeal kaşıntı, kardiyojenik orijini olmayan göğüs ağrısı ve daha az yaygın görülen semptomların varlığında endikedir (16). Reflünün günlük yüzdesi ve reflü epizodlarının süresini ölçebilir. Asit reflüyü saptayabilir ancak alkali (safra reflüsü) veya nötral reflü tanısı atlanırlar. Testten 72 saat öncesinden itibaren H₂ blokör tedavisi kesilmeli, test sırasındaki diyet ve gün içinde yapılan aktiviteler ile ilgili sıkı bir günlük tutulmalıdır. Valsalva manevrası gibi GÖR'ü indükleyen faktörlerle kısa süreli yapılan pH ölçümü asla 18-24 saat monitorizasyon kadar güvenilir olmadığından önerilmemektedir. pH'nın 4'ten küçük olarak geçtiği zamanın toplam zamana oranı "reflü indeksi" olarak adlandırılır (51,61). Değişik yaşlarda çocuklarda yapılan pH incelemesinde, bu indeks ortalama %7 (%3-%11) olarak bulunmuş ve %7'den fazla reflü olması patolojik reflü olarak tanımlanmıştır. Ancak 3-9 aylar arası süt çocuklarında %9-10'a kadar fizyolojik reflü olduğunu bildiren yazarlar da vardır (61). Hastalığın otolaringolojik manifestasyonlarını daha iyi saptayan çift sensörlü (distal/özofageal ve faringeal/proksimal yerleşimli) pH monitorizasyonu önerilmektedir. Ancak proksimal elektrodun değerleri için normal değerler henüz kesin olarak bulunamamıştır (38,51).

Özofagusa geri gelen asidik mide içeriğinin pH'sını ve süresini kaydeden bir yöntemdir. Manometri ile yeri saptanan alt özofagus sfinkterinin 5 cm üzerine alt sensör, bunun 15 cm üzerine de üst sensör yerleştirilir. Elektrodun pozisyonu Strobel ve arkadaşlarının boy uzunluğunu kullanarak hazırladıkları formüle göre belirlenebilir. Bu formülde burun delikleri ile alt özofageal sfinkter mesafesi ,

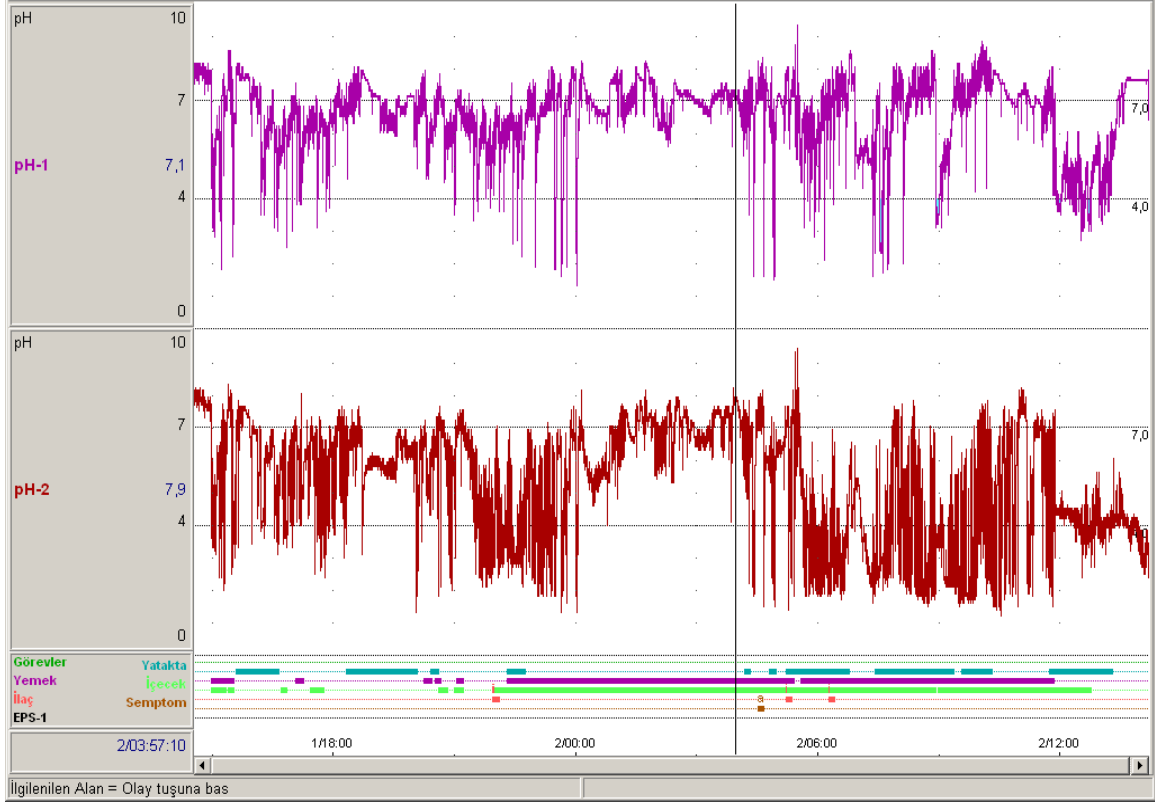
$$[5 + 0.252 \times \text{boy (cm)}]$$

olarak hesaplanır ve sensör bu uzunluğun %87'si düzeyine yerleştirilir (90). Sensörün yeri radyolojik olarak doğrulandığında ölçümün güvenilirliği daha iyi olur (42).

Kateter Digitrapper isimindeki yaklaşık walkman boyutundaki küçük bir kayıt cihazına bağlanır. Bu cihaz makro işlemci ile özofagus arasındaki pH veya asit düzeyini 24 saat boyunca kaydeder. Sonuçlar hekim tarafından değerlendirilerek reflü ataklarının yatış pozisyonu, yemek yeme, göğüs ağrısının olduğu dönemlerle ilişkisi araştırılır (39).

Normal özofagus pH sınırı 5-7'dir, 4'ün altına inince asit reflüye maruz kaldığı düşünülür (16). Özofagusta fizyolojik reflü olabilir, ancak distal sensörle kaydedilen ;

- pH'nın 4'ün altına indiği sürenin; total zamanın %4,2'sinden , ayakta kalınan sürenin %6,3'ünden, yatar durumda olan sürenin %1,2'inden fazla olması,
- Toplam reflü sayısının 50'den fazla olması
- En uzun reflü sayısının 9,2 dakikadan daha fazla olması durumu patolojik reflü olarak değerlendirilmektedir (DeMeester skoru)(16,40,88).



Şekil 10. pH monitorizasyonu saptanan patolojik reflü

Asidik gastrik içeriğin yakıcı etkisine karşı en önemli savunma mekanizmaları; özofageal asit klirensi, mukozal rezistans ve tükürük sekresyonudur. Farinks ve larinkste bu mekanizmaların olmaması nedeniyle üst özofageal sfinkter bölgesinde az miktardaki reflü bile klinik patolojilere neden olabilmektedir. Bu nedenle proksimal sensör için normal değerler araştırılmış, referans değerler belirlenmemiştir (39).

Üst sfinkter bölgesinde pH'nın 4'ün altına indiği dönem hemen hemen hiç yoktur.

- pH'nın 4'ün altına indiği sürenin; total zamanın %1,1'inden, ayakta kalınan sürenin +1,7'sinden, yatar durumda olan sürenin %0,6'sından fazla olduğu
- Toplam reflü sayısının 5'den fazla olduğu,
- En uzun reflü süresinin 3 dakikadan fazla olduğu durumlarda proksimal bölge için patolojik kabul edilmiştir (109).

Fakat bu konuda henüz fikir birliğine varılamamıştır (66). Genellikle distal özofageal reflüyle larinks bölgesinde saptanan proksimal reflü birlikte görülür, ancak globus, larenjit, öksürük yakınması olan olgularda alt sfinkter bölgesinde reflü saptanmayıp proksimal bölgede reflü olduğu bildirilmiştir (67). Yirmi dört saatlik pH monitorizasyonunun sensitivitesi %87-93, spesifitesi %92,9-97'dir (16). Teknik nedenler, kateterin yanlış yerleştirilmesi, diyetin iyi

düzenlenmemesi nedeniyle yanlış pozitif ve yanlış negatif olarak değerlendirilebilir. Sonuç olarak;

- * Semptom – reflü ilişkisini en iyi gösteren tanı aracı
- * Mukozal hasar varlığında yüksek duyarlılık
- * Asit reflü ölçümünde “Altın Standart”
- * Tek distal sensör yerine “distal ve proksimal sensör” kullanılması supraözofageal reflü tanısında artış sağlar (FLR)
- * Pahalı ve çocuklarda uygulaması zor
- * Kullanılan yeni teknoloji
 - Çift alıcılı “double sensor” pH katateri
 - Yararları : Hipofarinks, AÖS-ÜÖS değerlendirmesi

Avantajları:

- * Asit reflü epizodlarını saptar
- * Asit GÖR ve semptomlar arasındaki ilişkiyi belirler
- * Özofageal temizleme mekanizmalarının etkinliğini belirler
- * Tedaviye yanıtı olmayan hastalarda H₂RA ve PPI doz uygunluğunu ölçmeye yardımcıdır
- * Fizyolojik olaylara engel olmaz

Sınırlayıcı özellikleri:

- * Asit olmayan reflüyü saptayamaz
- * Normal sınırlar içindeki GÖR ile birlikteki komplikasyonları gösteremeyebilir
- * Diğer yöntemlerin yardımı olmadan GÖR ile apne arasındaki ilişkiyi saptamada yeterli değildir.

Çok Kanallı İntroluminal İmpedans

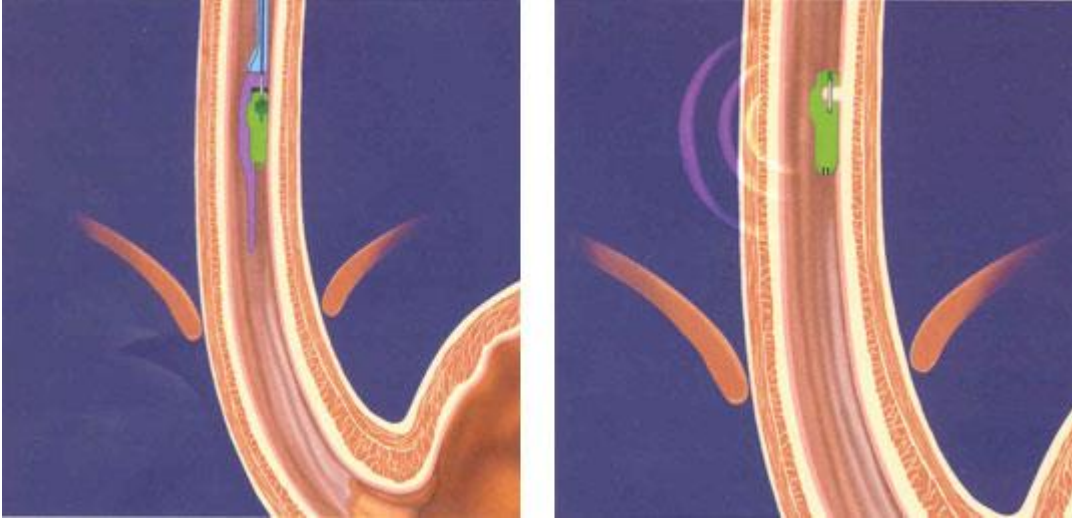
Yirmi dört saatlik pH monitorizasyonu GÖR’ü değerlendirmede altın standart kabul edilmiş olmasına rağmen 15 saniyenin altındaki reflüleri ve asit olmayan reflüleri değerlendiremez. Çok kanallı intraluminal impedans bu sınırlamayı da ortadan kaldırarak

çocuklarda asit ve asit olmayan reflünün saptanmasında alternatif yöntem olarak kullanılmaktadır (22,68,69,70). Özofagusa her türlü geri kaçıışı materyalin pH'sına bakmadan elektriksel olarak saptayan yöntemdir. Özofagus içinde çok kanallı kateter üzerindeki komşu elektrotların arasına çok küçük voltaj uygulayarak son akım ölçülür (81). Özofagustaki elektriksel potansiyel farklılıkları ölçer. Asit ve asit olmayan, sıvı ve gaz reflüyü ayırt etmeye yarar. Postprandial süreç ve gastrik hipoasidite durumundaki nötral reflüyü saptar. Birçok çalışmayla intraluminal impedansın çocuklarda reflüyü değerlendirmede pH monitorizasyonuna göre daha üstün olduğunu gösterilmiştir (69). Diğer tanı yöntemleriyle beraber uygulanabilir; taşınabilir kayıt cihazı niteliğindedir. Bütün yaş gruplarında uygulanabilir. Ancak çocuklarda impedansın normal değerleri hakkında yeterli veri yoktur. Bu konuyla ilgili yapılmış çalışmalarda sınırlıdır, ek olarak çocuklarda asit olmayan reflünün klinik bulguları henüz net olmadığı için bu durumda impedans kullanımının alanını sınırlamaktadır (22).

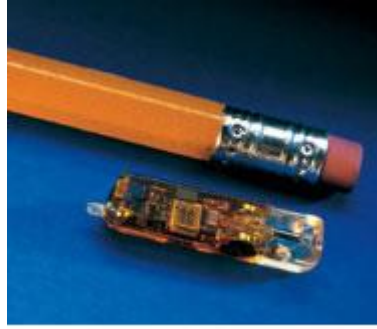
Çok kanallı impedans ve pH monitorizasyonunun birlikteliği ideal bir yöntemdir. Reflünün asit veya asit olmayan tanımlamasının yanı sıra reflünün gaz, sıvı veya katı içerik olduğunu da tespit eder (71).

pH Kapsül

Gastroözofageal reflüyü saptamada alternatif bir yöntemdir, pH probu telsizdir ve materyalin pH'sını kaydeder (Bravo telsiz pH monitoring sistem) (22). Küçük bir pH kapsülünden meydana gelir, bu kapsül özofagus mukozasına yapışarak kişinin taşıdığı küçük bir alıcı ile intraluminal pH değişiklikleri kaydedilir. Birkaç gün sonra kapsül spontal olarak özofagus duvarından ayrılır, çok nadir olarak çıkarılması için endoskopik girişime gerek duyulur (72). Bravo sistemin sensitivitesi GÖR'lü hastalarda farklıdır ve bu kapsül erişkinler tarafından iyi tolere edilir (72). Bu sistemin avantajı kişi günlük yaşamını devam ettirirken pH kayıtları elde edilir. Kapsül özofagus duvarında birkaç gün kalır ve pH kayıt işlemi uzun süre yapılmış olur. Ancak pediatrik yaş grubunda özellikle süt çocuklarında ve genç çocuklarda bu sistemin kullanımı sınırlıdır (22).



Şekil 11. pH kapsülün özofagustaki endoskopik görünümü



Şekil 12. pH kapsül

KBB incelemesi (indirek laringoskopi)

Kulak burun boğaz hekimlerine başvuran hastaların yarısından fazlasında reflünün tipik bulguları olan retrosternal yanma ve regürjitasyon yoktur. Tedaviye dirençli ses kısıklığı, ses yorgunluğu ve ses kırılması, boğazı sürekli temizleme hissi, postnazal akıntı ve globus farengeus (boğazda kitle hissi) gibi semptomlar ile başvururlar (41). Bu semptomlar GÖR ve faringolaringeal reflü (FLR) bulgusu olabilirler. Larenks muayenesi normal olanlar hastaların % 50'sinde FLR bulunmaktadır. İndirekt laringoskopi, fiberoptik laringoskopi, rijit laringoskopi veya videolaringoskopi ile muayene yapılabilir. Hastaların muayenesinde farklı yöntemlerin kullanılması, teknik donanımın standart olmaması ve bulguların farklı yorumlanması nedeniyle FLR için standart fizik muayene bulguları tanımlanamamıştır (41).

Reflü larenjiti, posterior larenjit, boğuk ses, disfoni, larengial ödem, hiperemi, polipoid dejenerasyon, pakidermi ve larenks kanseri ile hastalar karşımıza çıkabilir.

GÖR ve otitis media (OM) çocukluk çağında birlikte görülebilen hastalıklardır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar GÖR'ün OM nedeni olabileceğini göstermiştir (73). Tasker ve arkadaşlarının miringotomi yöntemiyle yaptığı çalışmada orta kulak sıvısında pepsin veya pepsinojen saptanarak gastrik içeriğin kronik OM nedeni olabileceği gösterilmiştir (74). Rozmanic ve arkadaşlarının pH monitorizasyonla patojik reflü tanısı koyduğu hastaların %55'inde kronik veya rekürren OM tespit edilmiştir.

Ancak yapılan bu çalışmalarla mide içeriğinin orta kulak sıvısında tespit edilmesi ve klinik bulgular arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (75).

Ayırıcı Tanı

GÖR semptomlarının ayırıcı tanısı klinisyen için oldukça zordur. GÖR semptomları birçok hastalıkla karışabilmektedir.

Tablo 4’te ayırıcı tanı görülmektedir (36):

Tablo 8. GÖR semptomlarının ayırıcı tanısı

Regürjitasyon, Kusma

*** Santral Kusma Merkezinin Uyarılması**

- İlaçlar, toksinler
- Metabolik Hastalıklar

*** Supramedüller Reseptörlerin Uyarılması**

- Psikojenik Kusma
- Vestibüler Hastalıklar
- İntrakranial Basınç Artışı

***Periferik Reseptörlerin Uyarılması**

- Faringeal: gag refleksi, postnasal drip sendromu
- Gastrik: peptik ülser, motilite bozukluğu, obstrüksiyon (örn. Pilor stenozu)
- İntestinal: enfeksiyon, allerji ,obstrüksiyon
- Hepatobilyer: hepatit, kolesistit
- Pankreatik: pankreatit
- Diğer: peritonit, pyelonefrit, sepsis
- *Diğer Özofageal Hastalıklar**
- Yapısal (obstrüksiyon): striktür, ring
- Fonksiyonel (dismotilite): akalazya

Ağrı, Özofajit Semptomları

- Kardiyak Ağrı
- Pulmoner veya Mediastinal ağrı, göğüs duvarı ağrısı (örn. Kostokondrit)
- Nonözofajit Disfaji
- Nonözofajit üst gastrointestinal inflamasyon (örn. Peptik ülser)
- İnfanthardaki birçok nedene bağlı nonspesifik huzursuzluk

Solunum Sistemi Semptomları (hışıltı, stridor, öksürük)

- Dıştan basılar (örn. Vasküler Halka)
- İntrinsik obstrüksiyon (örn. Yabancı cisim, malformasyon, kist, tümör)
- Reaktif havayolu hastalığı (allerjenlere veya enfeksiyonlara karşı)
- Enfeksiyon, inflamasyon (örn. Kistik fibrozis, astma, pertussis)
- Santral olaylar (örn. Santral apne, öksürük tiki)

Nörolojik Semptomlar

- Nöbetler
- İlaçlara bağlı distonik reaksiyonlar
- Vestibüler hastalıklar

Gastroözofageal reflü Hastalığında Tedavi

GÖR hastalığında tedavi konservatif tedaviden antireflü cerrahiye kadar çeşitli aşamalardan oluşmaktadır. Tedavide dört seçenek vardır. Yaşam tarzında ve günlük alışkanlıklarda yapılan sosyal düzenlemeler, asit süpresyon tedavisi, endoskopik girişimler ve cerrahi tedavidir (5,16,21,22,31,39,40,76). Hastanın semptomlarının ağırlığına ve yaşına göre tedavinin şekli değişir. İlk basamak olan destek tedavisinde hastaların pozisyonu, beslenme içeriği ve tekniği, anne-bebek ilişkisinin düzenlenmesi gibi önlemler bulunurken, medikal tedavi, enteral beslenme desteği, endoskopik girişimler ve antireflü cerrahi ileri basamakları meydana getirir.

Tablo 9. GÖRH’da tedavide konservatif yaklaşımlar

Konservatif Yaklaşımlar

-Pozisyon: Yüz üstü veya tamamen dik durumda (sırt üstü ve oturur pozisyonundan kaçınılmalıdır.)

-Yiyeceklerin koyulaştırılması,

-Yatarken başın sırttan itibaren 30-45° yükseltilmesi ve sol yana yatma

-Yatmadan önce aç olması,

-Fazla miktarda yemekten, obeziteden ve sıkı giyeceklerden kaçınılması,

--- Küçük lokmalar halinde yemek, tükürük salgısını artırıcı gıdaları tercih etmek

-Alt özofageal sfinkter basıncını azaltan veya gastrik asiditeyi arttıran ilaç ve yiyeceklerden kaçınılması:

---Yağlı yiyecekler, domates, gazlı ve asitli içecekler, kahve, alkol, sigara

---Antikolinerjikler, adrenerjikler, ksantinler, kalsiyum kanal blokörleri, prostaglandinler

Tablo 10. GÖRH’da medikal-endoskopik-cerrahi tedavi

Farmakolojik Tedavi	Yan Etkileri
-Prokinetikler	Huzursuzluk, distoni, diare, jinekomasti
Domperidon 0,8-1 mg/kg/g x 3-4, 3 ay	
Metaklopramid 0,4 mg/kg/gün x 3-4	
Eritromisin 6-50 mg/kg/g x 4 (Motilin agonisti)	
-Asit Nötralizasyonu/Supresyonu	
-H2 Reseptör Antagonistleri	
Simetidin: 10-15 mg/kg/doz 4 dozda	Başı ağrısı, pansitopeni
Ranitidin: 2-5 mg/kg/doz 2-3 dozda	Yorgunluk, baş ağrısı
- Proton Pompası İnhibitörleri	Baş ağrısı, döküntü, ishal
Omeprazol 0,7-3,3 mg/kg/g x 1, tek doz, sabah, aç karnına, 6ay–2 yıl	
Lansoprazol 15-30 mg (VA </>30 kg x 1, tek doz)	
Endoskopik tedavi	
-GÖ bileşkeye endoskopik radyofrekans uygulanması	
- Endoskopik gastroplikasyon ile mukozal rozet oluşturulması	
Cerrahi Tedavi	
-Fundoplikasyon	
-Gastrojejunostomi ile beslenme	
- Gastropeksi	
- Piloroplasti	

1)Konservatif tedavi (Yaşam şeklinin değiştirilmesi)

a) Pozisyon

Geçmiş yıllarda dik pozisyon uygulamasının özofageal klirensi yerçekiminin etkisiyle artırdığı düşünülmekteydi. Ancak küçük bebeklerin hipotonik gövdelerinin dik postüre izin vermediği, abdominal kompresyon nedeniyle reflü epizotlarının sayısını artırdığı belirlenmiştir (47). Şimdilerde önerilmekte olan başın 30-45 derece yükseltilmesi ve sol yan üzerine yatırılması ile mide boşalma hızının arttığı ve mide içeriğinin gastroözofageal bileşkeden uzaklaştığı ve total asite maruz kalma süresinin azaldığı gösterilmiştir (47,76). Yüz üstü ve sol lateral pozisyon preterm ve term süt çocuklarında reflü epizotlarının sayısı ve epizotun süresi azaltır (5,77). Yüz üstü (prone) pozisyonunda reflünün azalmasının yanısıra mide boşalması kolaylaşır, enerji kullanımı azalır. Sırt üstü (supin) pozisyonunda ve baş 30-45 derece yükseltilince bile reflü sayısında azalma olmamaktadır (5). Yüz üstü pozisyonunda süt çocukları reflüden korunur ve tedavi edilir ancak, yüz üstü pozisyonunda ani bebek ölümü sendromuna yüksek oranda görüldüğü için çelişir. Yapılan çalışmalarda sırt üstü pozisyonunda uyumanın ani bebek ölümüne karşı koruyucu olduğu ispatlanmıştır (5,21,31). Yan pozisyonunda süt çocukları stabil değildir çünkü uyku esnasında dönmektedirler. Yüz üstü pozisyonunda uyumak kesintisiz bir uyku periyodu sağlar, sırt üstü pozisyonunda uyumak ise daha sık uyanmayı ve ağlamayı sağlar bu nedenle ani bebek ölümünden korur (5). Sırt üstü pozisyonunda uyumak terih edilmekle beraber , bebek uyanırken özellikle postprandial dönemde yüz üstü pozisyonunda kalmaları sağlanmalıdır. Daha büyük çocuklarda pozisyon terapisiyle ilgili yapılmış çalışma olmamakla birlikte muhtemelen onlarda da sol yana yatmak ve başın 30 derece elevasyonu faydalıdır (5).

b) Koyu kıvamlı gıdalarla beslenme

Mamaları koyulaştırıcı ajanlar ticarileşmiş formulalardır ve reçine tohumu, karboksimetilsellüloz, tahıl, pirinç nişastası, patates ve mısırdan oluşmaktadırlar. Bunların farklı anti-regürjitan formulaları vardır, bazıları kazein, bazıları da protein hidrolizattan zengindir (31). Koyu kıvamlı gıdalarla ve az volümlü yapılan beslenme regürjitasyon epizotlarını ve regürjitasyonla atılan içeriğin miktarını azaltır. pH monitorizasyon yada impedansemetri ile yapılan birçok çalışmada gastroözofageal reflü hastalığında koyu kıvamlı beslenmenin asit reflüye etkisinin çok inandırıcı olmadığını göstermiştir (78,94). Özofagusun asite maruz kalma süresi, reflü epizotunun boyutu ve sıklığında önemli derecede azalma

gösterilememiştir. En son mısır nişastası kullanılarak koyulaştırılan gıda ile beslenen süt çocuklarında pH monitorizasyonu kullanılarak reflünün sıklığı ve ağırlığında azalma bildirilmiş, buna ek olarak özofagusun asite maruz kalma süresinin azaldığı da gösterilmiştir (80). Mamaların koyulaştırılmasının bazı potansiyel yan etkileri de bulunmaktadır. Semptomları maskeleyerek gerçek tanının konulmasını geciktirir. Koyu kıvamlı mama ile beslenirken öksürüğün arttığı da bildirilmiştir (31). Kıvamlı gıdaların yüksek kalori dansitesi olduğu için mide boşalma süresini artırarak reflüye sebep olabileceği bilinmektedir (17). Malabsorbsiyona neden olarak karbonhidrat, yağ, kalsiyum, demir, çinko ve bakır elimini azaltır. Karın ağrısı, kolik, ishal, akut intestinal obstrüksiyon, gastrik bezoar, nekrotizan enterekolit ve allerjik reaksiyonlar da bildirilmiştir (31).

c) Diğer

Sık aralarla ve az az beslenme mide boşalmasını hızlandıracağı için olumlu, ancak postprandial reflü sayısını artıracığı için de olumsuz etkiler gösterebilir. Fazla beslenmeyi tolere edemeyen bebeklerde sık ve az besleme kusmayı azaltır, ancak bebek üç saatten daha sık aralıklarla beslenmemelidir.

Anne-bebek ilişkisi ve ailenin sağlık anlayışı da ilk aylarda bebeğin gelişimi üzerine etki eder. Annenin fiziksel ve ruhsal sağlık durumu, stres gibi faktörler beslenmenin başarısını etkiler. Bazen yeterli uyumdan sonra regürjitasyonda azalma görülmektedir (16).

Protein içeren mamaların reflüyü etkilediği bulunmamıştır, ancak düşük osmolarite asit reflü oluşumunu azaltır. Fazla gıda volümü ve osmolarite AÖS' geçici gevşemelere neden olur ve AÖS basıncını etkiler. Gıda volümünün azaltılması regürjitasyonun sayısını azaltır ancak asit reflüde değişikliğe neden olmaz (31).

İnek sütü protein allerjisi (İSPA) süt çocuklarının %2-3'ünde gözlenir. Son yıllarda reflü ve inek sütü protein allerjisi arasında önemli ilişkilerin olduğu bildirilmiştir. Bazı yazarlar bir yaş altı reflülü süt çocuklarının yarısından fazlasında inek sütü protein allerjisi ile ilişkisinin olabileceğini bildirmişlerdir (31). İSPA ile ilişkili reflüde semptomlar primer GÖRH'daki gibidir. Atopik dermatit, malabsorbsiyon bulgusu olan diyare ve büyüme geriliği olmayabilir. İmmünolojik testler (spesifik Ig E yada pozitif cilt testleri İSPA olan süt çocuğuların % 30-40'ında pozitifdir (81).

Sonuç olarak konservatif yaklaşımların faydalı olmadığı ve ailesinde allerji öyküsü olan hastalarda iki hafta gibi kısa süreli olarak inek sütü eliminasyonu denenebilir. İnek sütü

yerine soya bazlı mamaların kullanılması uygun olmaz, çünkü soyaya bağlı allerji de çok sık görülen bir durumdur (36,37).

Sıkı elbiseler giyilmesi mide içi basıncı artırır, bu da AÖS basıncına yansır. Bu durum “sıkı pantolon sendromu” olarak bilinir (76). Obezite de alt özofagus basıncını etkiler ve reflüye neden olur. Bu nedenle kilo vermesi ve sıkı olmayan elbiseler giyilmesi insanları reflüden korur (39,76). Yağlı diyet AÖS basıncını azaltır, mide boşalmasını geciktirir, protein alımı ise aksine AÖS basıncını artırır, bu nedenle yağdan fakir proteinden zengin gıdalar tercih edilmeli, çikolata, gazlı içecekler, kafein ve alkol alımı kısıtlanmalıdır (40). Yatmadan önceki 3-4 saat içinde gıda alınmamalıdır. Tütün kullanımı sona erdirilmelidir.

Hastaların çoğu konservatif yaklaşım (diyet, pozisyon verme vb.) ve farmakolojik tedavi kombinasyonları ile başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Farmakolojik ajanların patolojik reflü tanısı konulana kadar başlanmaması önerilmektedir (61).

2) Medikal Tedavi

Patolojik GÖR saptandığında asit sekresyonunu engelleyen veya mukozal korumayı sağlayan ilaçlar, özofagus peristaltizmini, AÖS basıncını ve mide boşalma zamanını artıran, üst sindirim sistemi motor fonksiyonlarını düzenleyici etkisi olan prokinetik ajanları kapsayan medikal tedavi basamağına geçilmelidir. Bu farmakolojik ajanların kullanımı farklı hasta gruplarında değişen önceliklerle uygulanmaktadır. Farmakolojik tedavi semptomları rahatlatır, komplikasyonları önler ve özofagus mukozasını iyileştirir (76).

GÖRH semptomlarının ve reflü özofajitinin tek nedeni mide asiti olmamakla beraber mide asiditesini azaltmanın özofagus iyileştirmesini hızlandıracağı ileri sürülmüştür.

a) Prokinetik ajanlar

GÖR tedavisinde diyet ve postür önlemlerine ek olarak prokinetik ajan kullanımı önemli bir tedavi aracıdır. Prokinetik ajanlar AÖS'nin basıncını artırırlar, mide boşalmasını ve özofagus peristaltizminin artmasını sağlarlar (16). Akılcı prokinetik ajan kullanımında tedavide baz alınan normalin altındaki motiliteyi normale çıkarmak ya da var olanı artırarak özofagusun asite maruz kalma zamanını azaltmaktır (76).

Metaklopramide; periferde muskarinik sinapsta asetilkolinin etkisini artırıp düz kas kasılmasını sağlayarak, santral sinir sisteminde ise dopamin reseptörlerini antagonize ederek etki gösterir (76,82). AÖS tonusunu artırır. Özofagus motilitesinin artmasını sağlayarak

gıdaların özofagustan geçiş zamanını kısaltır, midenin boşalmasını ve gıdaların duodenumdan ileoçekal valve taşınmasını hızlandırır (16, 82).

Metoklopramid hem asit hem alkali reflüde yararlıdır. Ancak özofajit durumlarında yararlı değildir. GÖR semptomlarını düzeltmesine rağmen iyileşme oranı gösterilememiştir. Asit azaltıcı etkisi olmadığı için özofajit saptandığında tedaviye antiasitler de eklenmelidir. Metoklopramidin toksik ve terapötik dozu arasındaki güvenlik sınırı dardır (16). Metoklopramid kullanımı ile çocuklarda diare, uyuşukluk, huzursuzluk, tremor, anksiyete, depresyon, gece kabusu, jinekomasti ve galaktore görülebilir (16,76,82). Tardiv diskinezi ve distoni gibi ekstrapiramidal yan etkiler de gözlenebilir. Metoklopramid kullanan hastaların 1/500'ünde ekstrapiramidal yan etkiler gözlenmekte olup bu oran çocuklarda daha fazladır (82).

Domperidon; kolinerjik etkisi olmayan periferik dopamin antagonistidir. Hematoensefalik reaksiyona neden olmaz. Maksimum konsantrasyon oral alındıktan 10 dakika sonra meydana gelir, karaciğerde ve barsaklarda metabolize olur, böbreklerden ve barsaklarda atılır, yarı ömrü yaklaşık 7 saattir (16). Özofagusun peristaltizmini ve mide boşalma hızını artırır. Nadiren kuru ağız, cilt erüpsiyonu, diare, geçici kaşıntı, prolaktin sekresyonu, jinekomasti, galaktore ve amenore gibi yan etkilere neden olur (16). Metaklopramid gibi etkilidir ve yan etkileri azdır (16). Tedavi dozu 0,8-1 mg/kg/g x 3-4 doz şeklinde olup yemeklerden önce ve yatmadan önce alınması önerilir, kullanılmaya başladıktan dört hafta sonra en yüksek etkiye ulaşır (16).

Eritromisin; makrolid grubu antibiotik olup motilin agonisti gibi etki gösterir, gastrointestinal motiliteyi hızlandırır (76,82). Motilin gastrointestinal sistemden salınan düz kasların kasılmasında rol oynayan bir hormondur.

Pediyatrik hastalarda pek çok çalışma eritromisin kullanımının etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda beslenme intoleransının düzeldiği, gıdaların barsağa geçiş süresinin kısaldığı saptanmıştır (82). Özellikle preterm ve term süt çocuklarında yapılan çalışmalar eritromisinin GÖR semptomlarını düzeltmede etkili olduğunu göstermiştir. Ek olarak bazı klinisyenler iki haftanın altındaki süt çocuklarında ya da intravenöz eritromisinin kullanıldığı preterm süt çocuklarında yapılan prospektif kontrollü denemelerde eritromisinin düşük dozunun güvenli bir seçim olacağını göstermiştir (82). Eritromisinin kullanımı 5-50 mg/kg/g x 4 doz şeklinde değişmektedir.

Gastrointestinal yetmezlik, hepatotoksisite, ototoksisite ve anflaksi gibi yan etkileri vardır (82). Hipertrofik pilor stenozu, kardiyovasküler toksisite de (aritm, bradikardi, hipotansiyon) bildirilen diğer yan etkiler arasındadır.

Betanekol; kolinerjik agonisttir. Özofagus peristaltizmini ve AÖS basıncını artırır ancak gastrik asit sekresyonunu uyarır. Plasebo ile karşılaştırıldığında GÖR semptomlarını düzettiği gözlenmiş ancak özofajiti iyileştirme de üstünlük gözlenmemiştir (76). Betanekolün kullanım dozu 25 mg/gün x 4 doz olarak tavsiye edilmekte olup diare, abdominal kramp, yorgunluk ve bulanık görme gibi kolinerjik yan etkiler bildirilmiştir (76).

Sisaprid; postganglionik serotonin aganistidir, benzamid derivesidir (16). Myenterik pleksustan asetilkolin salınımı sonucu etkisini gösterir. Karaciğerde metabolize olur, yarı ömrü 7-19 saattir. Tüm gastrointestinal sistemde motiliteyi artırır, antroduodenal koordinasyonu kolaylaştırır, mide boşalmasını hızlandırır ve AÖS basıncını artırır (16). Özellikle kardiyak yan etkileri nedeniyle kullanımları sınırlanmıştır.

Diğer prokinetik ajanlar; Mosapride, itopride, prucalopride gibi diğer ajanlar hakkında bilgi yok veya çok azdır. Ondansetron HT₃ reseptör antagonisti ve Tegaserod parsiyel 5-HT₄ reseptör agonisti olup GÖRH’da kullanımı endike değildir. Baklofen sağlıklı erişkin gönüllülerde GÖR epizotunun sayısını azaltır (31).

b) Antasitler (Alginat)

Antasitler GÖRH’nın gidişini değiştirmezler, Karbonat ve bikarbonat tuzlar alimünyum ve/veya magnezyum içeren alkali kompleksler, alimünyum ve magnezyum fosfat, magnezyum trisilikat ve alginat bazlı pek çok formül içerirler. Midedeki asiditeyi tamponlayarak etki gösterirler (31). Bu ürünler erişkinlerde retrosternal yanma ve özofajit semptomlarını tedavi etmek için kullanılırlar. Süt çocuklarında antasit kullanımının deneyimi sınırlıdır. Antasitlerin en önemli tedavi avantajı etkilerinin hızlı başlamasıdır, dakikalar içinde mide içi pH’sını artırır ve semptomları rahatlatır. Alginat bazlı formulaların etkisi tamamıyla farklıdır midede fazla asit varlığında çökerek jel haline gelirler (31). Mide içeriğinin üzerinde yüzerek nötral bir pH oluşturmaya çalışırlar. Alginat genellikle sodyum yada potasyum bikarbonat içerir. Optimal etkinlik yemeklerden sonra alındığında sağlanır, tek başına veya prokinetik ajanlarla kombine halde kullanılabilir (31). Prematüre ve yenidoğan bebeklerde güvenli kullanılabilir. Kusma ve regürjitasyon epizotlarında anlamlı azalma sağlanır, özofajit riskini ve postprandial ağrıları önleyebilir (83).

Alimünyum içeren antasitler kemikte ve beyin dokusunda alimünyum düzeyinin artmasına neden olarak osteopeni ve nörotoksisite gelişimine neden olabilirler. Erişkinlerle ve çocuklarla ilgili yayınlanan birkaç makalede kemik metabolizmasında bozukluğa yol açıp, rikets gelişmesine neden oldukları bildirilmiştir (31).

Magnezyum içeren antasitler diyareye, alimünyum içeren antiasit kabızlığa neden olabilir. Asla uzun süreli ve mamaya katılarak verilmemelidir.

c) Mukoza Koruyucu Ajanlar

Mukoza koruyucu ajan olan sukralfat alüminyum tuzlarında meydana gelir (31). GÖRH'da kullanımı ile ilgili çalışmalar H_2 reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri kadar geniş değildir. Sukralfat hasarlı mukozaya yapışır ve midenin asit sekresyonlarına karşı koruyucu bariyer oluşturur (76). Ancak içerdiği yüksek alimünyum miktarı nedeniyle süt çocuklarında kullanımı önerilmemektedir (31). Plaseboya göre üstünlük hali ve H_2 reseptör antagonisti kullanımına benzer iyilik hali çalışmalarda gözlenmiştir (76).

d) H_2 Reseptör Antagonistleri

H_2 Reseptör Antagonistleri (H_2RA) antisekresyon tedavisi olarak 1970'lerin ortalarından, 1980'lerin sonuna doğru proton pompa inhibitörlerinin kliniğe girişine kadar kullanılmıştır. Özellikle gece semptomları olan hastalarda tercih edilmektedir (76). GÖRH'da özellikle ağır özofajitli hastalarda kullanılmaktadır, ancak GÖRH'nın altındaki patolojiyi ve özofagus motilite bozukluğunu düzeltmez. Özofajitin iyileşmesiyle bozuk olan motilite de normale döner. Süt çocuklarında ranitidin, famotidin ve nizatidin kullanımıyla ilgili deneyimler sınırlıdır. Bu sınırlı deneyime rağmen oral ranitidin pediatrik hastalarda kullanılmaktadır (31). Çocuklarda klinik veya endoskopik olarak tanı konan erozif özofajitte oral ranitidin 5-10 mg/kg/gün 2-3 dozda verilir (31). Özofagusun iyileşme oranı özofagusun asite maruziyetinin azalması, asit süpresyon tedavisinin süresi ve özofajitin derecesi ile ilişkilidir. Çalışmalar doku iyileşmesini 12 hafta olarak göstermiştir, ancak erozif gastritte 12 hafta bile yeterli olmaz hatta bazen 24 hafta da iyileşmeyen vakalar da gösterilmiştir (84). Oral alınan ranitidin %60-80'i karaciğerden atılır, aksine intravenöz alınan ranitidin böbreklerden atılır. Sindirim sistemi, deri, nörolojik, renal, kardiyak, hematolojik ve nöroendokrin yan etkilerinin olduğu rapor edilmiştir (31). Bu nedenle H_2RA uzun süreli olarak tedavide kullanılmamalıdır.

e) Proton Pompa İnhibitörleri

Proton pompa inhibitörleri (PPI), erozif özofajit ve komplikasyonlarının tedavisi, erozif ve nonerozif GÖR semptomlarının rahatlatılması ve GÖR ilişkili semptomların tekrar etmesinden korunmak amacıyla H₂RA'den daha üstündür (76). Bu amaçla kullanılan PPI'lar omeprazol, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazol ve esomeprazol'dür (31,76). Midenin paryetal hücrelerinde H⁺/ K⁺ ATP'az pompasını inhibe ederek asit salınımını engellerler. Omeprazol 0,7-3,3 mg/kg/g tek doz sabah aç karnına 6 ay – 2 yıl kadar kullanılabilir. Lansoprazol 30 kg altındaki çocuklarda 15 mg, 30 kg üstündeki çocuklarda 30 mg tek doz 3 ay süreyle kullanılmaktadır. PPI'lar karaciğerde sitokrom p-450 enzimi aracılığıyla metabolize olur ve idrardan atılır (31). GÖRH semptomlarında düzelme ve peptik özofajitte iyileşme yeterli asit süpresyon tedavisiyle 4-8 haftadan sonra %75 oranında gözlenir (31). PPI'ların birbirine üstünlükleri tartışmalıdır. Genel olarak hepsinde iyileşme 8. haftada %80'dir (76). İntragastrik pH profili 7 günlük doz sonunda benzerdir. Birinci jenerasyon PPI (omeprazol, lansoprazol, rabeprazole, pantoprazole)'larda etkinlik eşittir. Farmakodinami ve fiyatlarda minör farklılıklar vardır. Buna rağmen bireysel farklılıklar ve PPI'a hasta cevabı çok değişken olabilir. Ayrıca bir PPI'a cevap yoksa başka bir PPI'a geçiş önerilmektedir (76). İkinci jenerasyon PPI olan esomeprazol omeprazolün aktif- S izomeridir, GÖRH'da daha etkili olduğu rapor edilmiştir (85).

PPI yemeklerden 15-30 dk önce verilmelidir. Yemeklerden önce almak sonraya göre daha iyi bir intragastrik pH kontrolü sağlar. Tek doz PPI'ın intragastrik asit kontrolünde etkinliği olmasına rağmen, semptomların gerilemesi ve erozif özofajitin iyileşmesi için doz artışına ihtiyaç duyulabilir. Ek olarak astım, öksürük ve larenjit gibi ekstraözofageal bulguları olan hastalarda semptomların kontrolü için daha yüksek doza ihtiyaç duyulmaktadır. Son zamanlarda PPI'ın intragastrik pH kontrolünde yeterli başarı elde edemeyeceği, günde iki kere alınsa bile gece asit salınımını kontrol edemeyeceği bulundu. Bu nedenle gece yatarken tek doz H₂RA eklenmesi gece asit salınımını indirgemektedir (76).

PPI'lar birçok hasta tarafından tolere edilmektedir, ancak baş ve karın ağrısı, kusma ya da diyare gibi yan etkiler gözlenmektedir. Karaciğer enzimlerinde geri dönüşümlü minör artışlar, elektrolit bozuklukları rapor edilmiştir (31). Erişkinlerde ve yenidoğanlarda uzun süreli asit süpresyon tedavisi midede aşırı bakteri çoğalmasına neden olarak, N-nitrozamin bileşiklerinde artışa yok açar. Bu bileşiklerin karsinogenik oldukları düşünülmektedir (31).

GÖRH olan süt çocuklarında yapılan çalışmalar PPI kullanımının yetersiz olduğunu göstermiştir. Çalışmalar özellikle gastrointestinal flora üzerine olan yan etkilerden ve bunun sonuçları olan kalsiyum ve vitamin B-12 emilimindeki bozukluklardan bahsetmektedir (31).

3) Endoskopik Tedavi

Son gelişmelerle GÖR tedavisinde endoskopik teknik önerilmektedir.

1-Gastroözofageal bileşkeye endoskopik radyofrekans uygulanması

2- Endoskopik gastroplikasyon ile mukozal rozet oluşturulması

Radyofrekans enerjiyle aşağı özofagus sfinkterinin balon tipi dört iğneli kateter kullanılarak eksizye edildiği ve özofagogastrik bileşkekteki düz kaslara radyofrekans enerji verildiği bu tekniğin adı “**Stretta prosedürü**” dür. Başlangıçta skarlı dokuya önerilmekte reflü miktarı indirgenmekte, sonradan AÖS’ne uygulanarak geçici AÖS gevşeme sayısı azaltılmaktadır. Bu prosedür kronik yanma şikayeti olan antiasit tedaviyi sürdürmek zorunda kalan hastalara uygulanmaktadır. Ancak iki cm üzerinde hiatal herni, ağır özofajit veya reflü hastalığı komplikasyonu olan hastalara uygulanmaz. Başlangıç başarısından sonra daha fazla olan son çalışmalar semptomların bu prosedürle düzeldiğini göstermiştir ancak özofagusun asite maruziyetinin düzelmesiyle ilgili sonuçlar tartışmalıdır (76).

Bu çalışmalar devam ederken aynı zamanda FDA ikinci antireflü tekniğini onayladı (76). Bu teknik aşağı özofagogastrik bileşkeye stur konulmasını baz almaktadır. Disfaji, grade 3-4 özofajit, obezite ya da 2 cm’den büyük hiatal herni varlığında endike değildir. Başlangıç sonuçları ve takip eden çalışmaların sonuçları semptomlarda ve özofagusun asite maruz kalmasında düzelmeler olduğunu göstermiştir (76).

4) Cerrahi Tedavi

Antireflü cerrahi, destek tedavisi ve medikal uygulamalara rağmen ağır GÖRH devam eden hastalarda ileri tedavi olarak önerilmektedir (16,31,76). Reflü cerrahisi uygun hastalarda oldukça etkin bir tedavidir.

Tablo 11. Antireflü cerrahi endikasyonları

-
- Anatomik bozukluk
 - Hayatı tehdit eden komplikasyonlar
 - Medikal tedavide başarısızlık veya ailenin medikal tedaviye ciddi uyumsuzluğu
 - Barret özofagus
 - Özofagus mukaza hasarına bağlı inatçı ağrı ve irritabilite
 - Ciddi nörolojik bozukluğu olan hastalar
-

Antireflü cerrahisi GÖRH'nın patofizyolojik mekanizmasının anlaşılmasına paralel olarak adım adım gelişmiştir. Hiatal herni GÖR'ün majör önemli ürünü olup cerrahi ile herninin azalması ve AÖS'in abdominal kavitede korunması sağlanmıştır. AÖS basıncının azalmasında majör faktör gastroözofageal bileşkede yetersizlik olup antireflü cerrahi ile AÖS basıncı artırılır. GÖR gelişmesinde ana mekanizma geçici AÖS gevşemesidir. Cerrahi ile AÖS'in intraabdominal bölgedeki kısmı uzatılır, gastrik fundusun volümü azaltılır, postbrandiyal dönemde gastrik distansiyonu ve AÖS basıncını korur (76).

Tablo 12. Antireflü cerrahi tedavi amaçları

-
- İntraabdominal özofagus uzunluğunu artırmak
 - His açısını keskinleştirmek
 - Özofagogastrik bileşkenin bariyer basıncını artırmak
 - Diyafragmatik kruraları yaklaştırmak
-

Klasik olarak yapılan fundoplikasyonun sıklığı tıbbi tedavilerin gelişmesi ile azalmıştır. Çok uzun süreli medikal tedavi kullanmak zorunda kalan hastalarda denenebilir. Ancak gastrik volüm ve kompliansın uyum sağlaması için süt çocuklarında genellikle gastrostomi de gerekmektedir. Daha az invazif bir yöntem de laparoskopik fundoplikasyondur (37, 61).

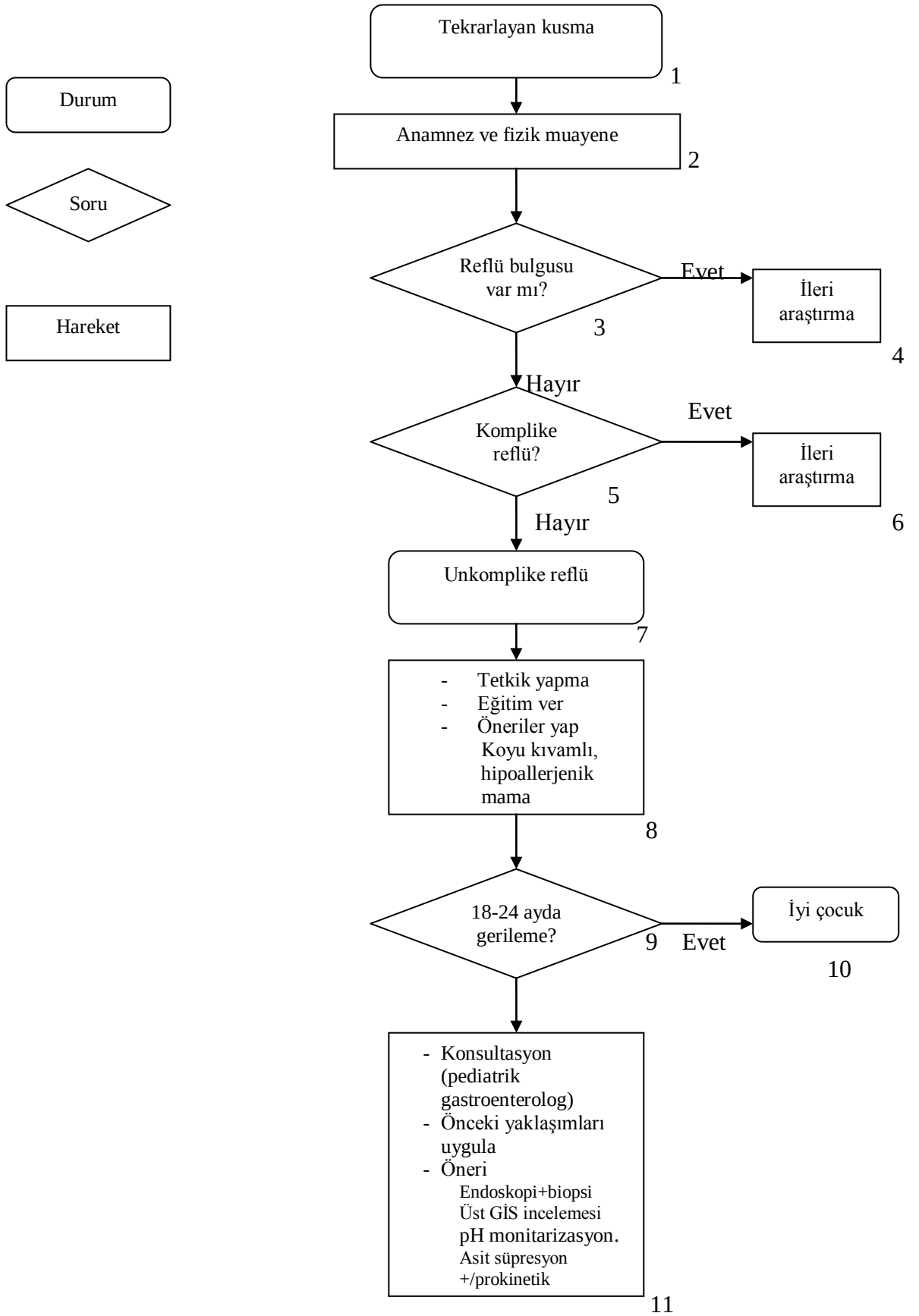
Tartışmalı olan bir konu da primer hava yolu hastalıkları ve bu hastalıklarda kullanılan ilaçların da herhangi bir antireflü barieri bozarak GÖR'e neden olabileceğidir. Öksürük ve hışıltı ile intraabdominal basıncın artması, stridor, hıçkırık ve sigara içme ile negatif intratorasik basıncın artması, teofilin gibi ilaçlarla alt özofageal sfinkterin gevşemesi

ve göğüs fizyoterapisi ile uygun olmayan pozisyonlardan dolayı GÖR indüklenebilir. GÖR ve solunum yolu hastalıkları birlikteliğinde hangisinin primer hangisinin sekonder olduğunun anlaşılması için detaylı bir inceleme uygun tedavi verilebilmesi için gereklidir (61).

GÖR tanısı konulup tedavi verildikten 6-8 hafta sonra hasta tekrar değerlendirilmelidir. Halen semptomlar devam ediyorsa endoskopi yapılmalıdır, ayrıca kuvvetle GÖR düşünülüyor ancak testlerin hepsi normal çıkıyorsa da endoskopi endikasyonu vardır (22,61).

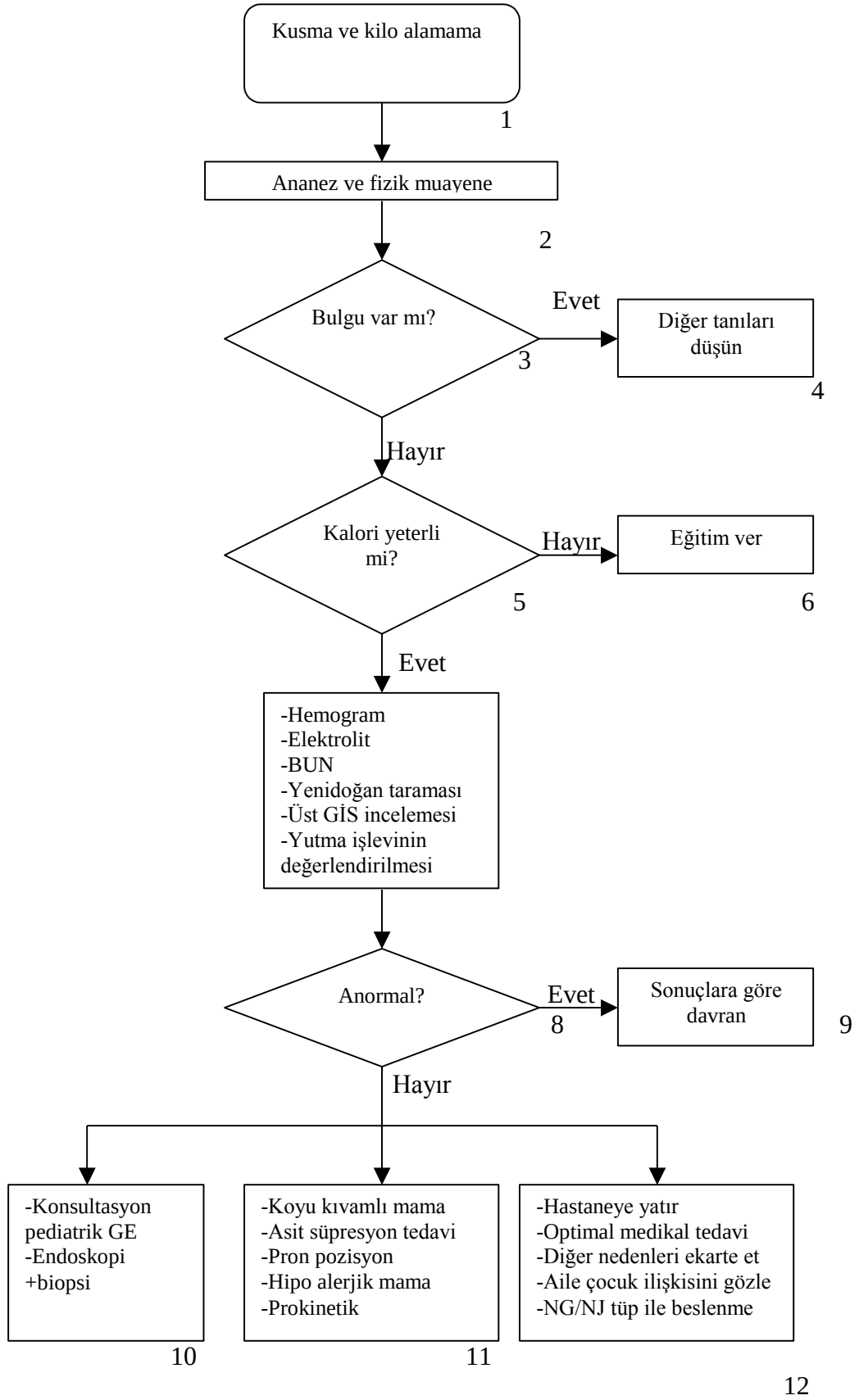
GÖR ile ilgili endoskopik bulgular GİS bulgularına ek olarak, posterior larenjit, interaritenoid dokuda hipertrofi, vokal kordlarda ödem, diffüz supraglottik ödem, vokal kord granulomu, subglottik inflamasyon, posterior trakeobronşiyal duvarda kaldırım taşı manzarası, diffüz mukozal ödem, karinada körleşme ve fragil mukoza olarak sayılabilir (29).

GÖRH'na yaklaşım algoritmaları verildi (5).

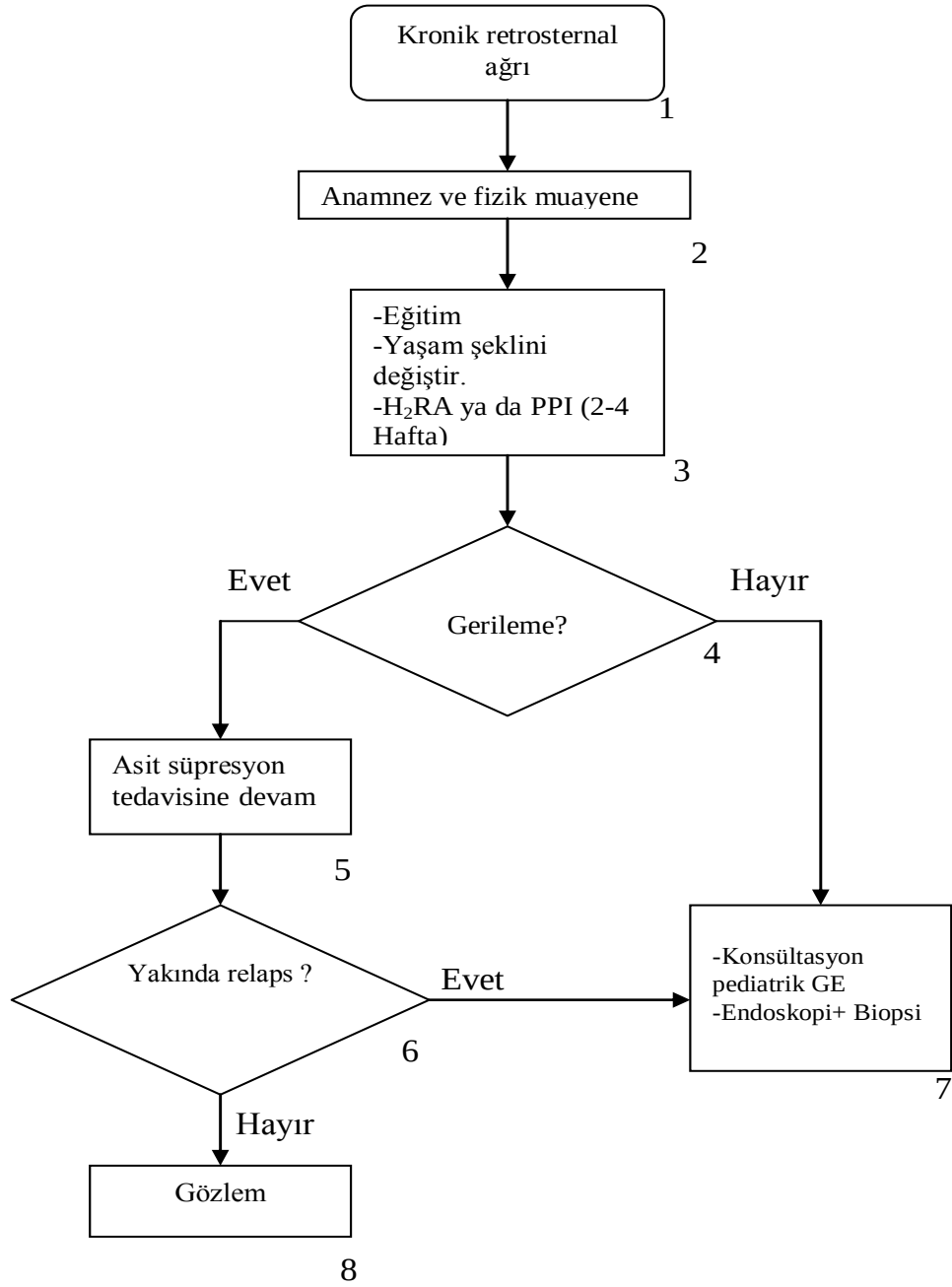


Algoritma 1. Tekrarlayan kusma yakınmasıyla başvuran olguya yaklaşım

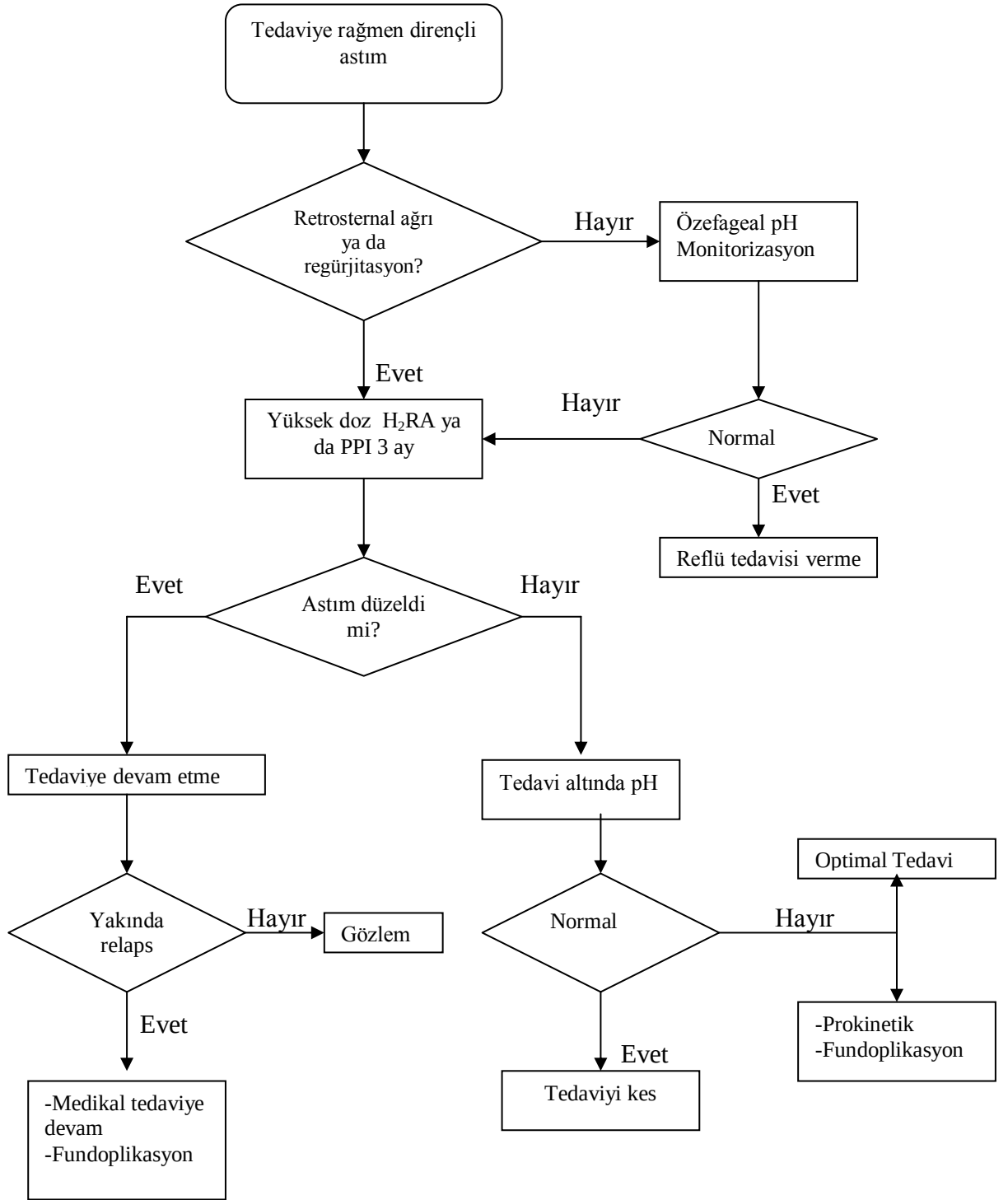
Algoritma 1. Tekrarlayan kusma yakınmasıyla başvuran olguya yaklaşım



Algoritma 2. Kilo alamama ve kusma yakınmasıyla başvuran olguya yaklaşım



Algoritma 3. Kronik retrosternal ağrısı yakınmasıyla başvuran olguya yaklaşım



Algoritma 4. Tedaviye dirençli astımı olan çocuğa yaklaşım

GEREÇ VE YÖNTEM

Eylül 2003 ile Aralık 2005 tarihleri arasında Dr.Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı bölümünde gastroözofageal reflü tanısıyla izlenen 1 ay - 15 yaş arasındaki 219 olgu incelendi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, dosya numaraları, başvuru tarihleri kaydedildi. Tekrarlayan kusma, mide içeriğinin ağıza gelmesi, göğüs ağrısı ve/veya retrosternal ağrı, göğüste yanma hissi, solunum sıkıntısı, öksürük, hışıltı, ses değişikliği, karın ağrısı, ağız kokusu, horlama, aşırı ağlama ve/veya huzursuzluk, gıda reddi, beslenme zorluğu, iştahsızlık, inatçı hıçkırık, uyku düzensizliği, diş ve diş eti hastalığı ile ve eşlik eden herhangi bir GİS patolojisi varlığı sorgulandı.

Semptomların ve yakınmaların süresi, yakınma sıklığı, yakınma ve semptomların gıda ve açlık/tokluk ilişkisi öğrenildi. Gastrit, peptik ülser, bronşial astım, allerjik hastalıklar, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, sık ÜSYE, kulak enfeksiyonları, konjenital kalp hastalıkları, kistik fibrozis, kabızlık vd. sorgulandı.

Hastaların tüm sistem muayeneleri yapıldı. Patolojik olan fizik muayene bulguları kaydedildi. Boy ve kiloları ölçülerek persentil eğrilerinden faydalanılıp büyüme ve gelişmeleri değerlendirildi. Boy ve kilonun Z-skoru kaydedildi. Z-skoru (standart sapma skoru), hastaya ait herhangi bir parametrenin toplumda aynı yaş ve cinsiyete sahip kişilerin ortalama değerlerinden uzaklığını göstermektedir ve **[hastaya ait parametre-yaşa göre ortalama / SD]** formülü ile hesaplanmaktadır (86). Bu amaçla, yaşa ve cinsiyete göre ağırlık ve boy ortalamalarını gösteren Neyzi ve arkadaşlarının 1978’de oluşturduğu Türk çocuklarına ait normal persentil ve standart (SD) değerleri tablosu ile Türk çocuklarının persentil büyüme eğrilerinden faydalanıldı (86). Z-skorunun değerlendirilmesinde, 50. persentil 0.0 SD olup, patolojik büyüme ve gelişme eğriliği olarak kabul edilen 3. persentil -2 SD sapma olarak ifade edilmektedir (86).

Malnütrisyonu olan hastalar Gomez’e (109) göre 1.derece hafif malnütrisyon, 2.derece orta derece malnütrisyon, 3. derece ağır malnütrisyon, Waterlow’a (110) göre akut malnütrisyon, kronik zeminde gelişen akut malnütrisyon ve kronik malnütrisyon sınıflamalarına uygun olarak malnütrisyon açısından derecelendirildi.

Hastaların tanı konma şekilleri; ÖMD grafisi, reflü sintigrafisi, 24 saatlik pH monitorizasyonu ve yapılan diğer tanı yöntemleri kaydedildi. Reflü sintigrafisinde epizot sayısı, 24 saatlik pH monitorizasyonunda tek veya çift sensör olup olmadığı belirtildi.

GÖR ile birlikte şikayetleri gastrit düşündüren hastalarda helikobakter pilori (Hp) enfeksiyonu araştırıldı ve araştırma yapılırken kullanılan yöntemler kaydedildi.

Tüm hastalara beslenme ve pozisyon önerileri yapıldı. Annelere bebek uyanırken yüz üstü veya tamamen dik durumda kalması (sırt üstü ve oturur pozisyonundan kaçınma), uyurken başın sırttan itibaren 30-45° yükseltilerek sırt üstü pozisyonda uyutulması önerildi. Büyük çocuklarda başın 30-45° yükseltilmesi ve sol yana yatmanın uygun olduğu söylendi. Uyumadan önce midenin boşalmış olması, yiyeceklerin koyulaştırılması, fazla miktarda yemekten, obeziteden ve sıkı giyeceklerden kaçınılması, küçük lokmalar halinde yemek, tükürük salgısını artırıcı gıdaları tercih etmek, alt özofageal sfinkter basıncını azaltan veya gastrik asiditeyi arttıran ilaç ve yiyeceklerden kaçınılması:

---Yağlı yiyecekler, süt, domates, turunçgiller, gazlı ve asitli içecekler, erişkinlerde bu gıdalara ilaveten kahve, alkol ve sigara

---Antikolinerjikler, adrenerjikler, ksantinler, kalsiyum kanal blokörleri, prostaglandinler önerildi.

Yakınmalarının şiddeti az, büyüme ve gelişmesi etkilenmemiş, reflü derecesi az olan olgulara konservatif tedavi verildi. Konservatif tedaviden fayda görmeyen hastalara da medikal tedavi başlandı. Prokinetik ajanlar, H₂ reseptör blokörleri, PPI ve Alginat tercih edildi. Hastanın yaşı, yakınmaların şiddeti, eşlik eden hastalıklar ve tedavi uyumuna göre hastaların tedavisi düzenlendi. Tedavi süreleri, tedavi cevabı izlendi. Tedaviye cevap vermeyen hastalarda alternatif medikal tedavi seçenekleri uygulandı veya cerrahi tedavi için pediatrik cerrahiye sevk edildi.

Tablo 13. GÖR’lü hastalarda çalışma parametreleri

KLİNİK ÇALIŞMA PARAMETRELERİ

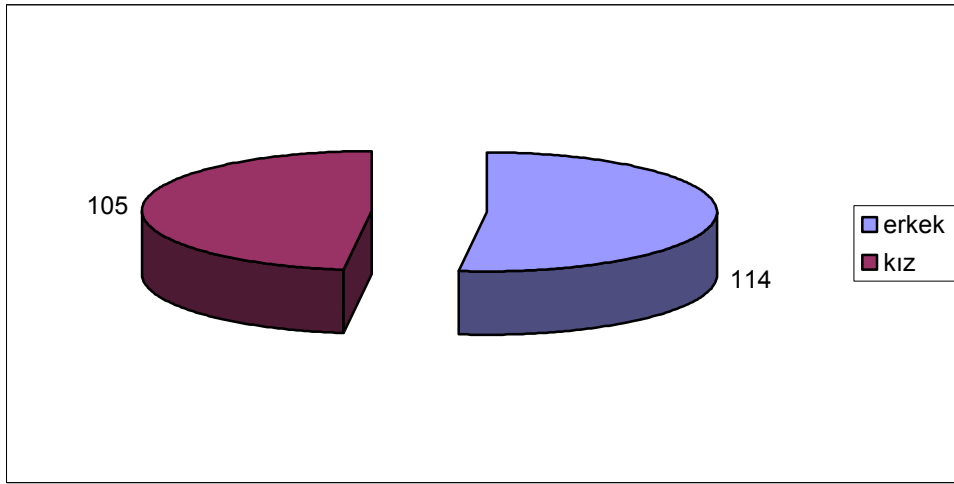
- * Yaş
- * Cinsiyet
- * Başvuru tarihi
- * GÖR’de gözlenen yakınmalar:
 - Tekrarlayan kusma
 - Mide içeriğinin ağıza gelmesi
 - Göğüs ağrısı-retrosternal ağrı
 - Hışıltılı solunum
 - Ses değişikliği
 - Karın ağrısı
 - Horlama
 - Aşırı ağlama –huzursuzluk
 - Gıda reddi-beslenme zorluğu-iştahsızlık
 - Apne
 - Solunum sıkıntısı
 - Öksürük
 - Karın şişkinliği
 - Ağız kokusu
 - Mide bulantısı
 - Diş ve diş eti hastalığı
 - İnatçı hıçkırık
 - Uyku düzensizliği
- * Semptomların/yakınmaların süresi (gün-hafta-ay)
- * Yakınmaların sıklığı
- * Yakınma ve semptomların gıda ve açlık/tokluk ile ilişkisi
- * Birlikte olan bulgu ve hastalıklar:
 - Gastrit
 - Peptik ülser
 - Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu
 - Kulak hastalıkları
 - Konjenital kalp hastalıkları
 - Nörolojik hastalıklar
 - Eşlik eden GİS hastalıkları
 - Allerjik hastalıklar
 - Sinüzit
 - Astım
 - Sık ÜS YE
 - Kistik fibrozis
 - Çölyak
 - Diğerleri
- * Fizik İnceleme bulguları:
 - Boy ve kilo persentillerinin değerlendirilmesi (gelişme geriliği, normal büyüme gelişme, obezite varlığı)
 - Boy ve kilo Z skorları
 - Malnütrisyondun derecelendirmesi
 - Sistem muayeneleri
- * Tanı
 - Öykü
 - ÖMG grafisi
 - Reflü sintigrafisi
 - 24 saatlik pH monitorizasyonu
- * Tedavi:
 - Postür ve diyet tedavisi
 - Medikal tedavi
 - Cerrahi tedavi
- * Klinik İzlem:
 - Tedavi süresi
 - Tedaviye alınan yanıtın başarılı olup olmadığı (iyileşme durumu)

İstatistiksel deęerlendirme

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi “SPSS for Windows” 11.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlarda yaşı, semptom süresi gibi değişkenler ortalama, medyan, standart sapma değerlerine göre karşılaştırıldı. Gruplar arasında farklılık olup olmadığının değerlendirilmesinde ve görölme sıklığı yönüyle karşılaştırılan değişkenlerde ise gruplar arası karşılaştırmada “Ki-Kare testi” ve “Fisher’in kesin ki-kare testi” kullanıldı. Testlerin karşılaştırılması sırasında anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak kabul edildi.

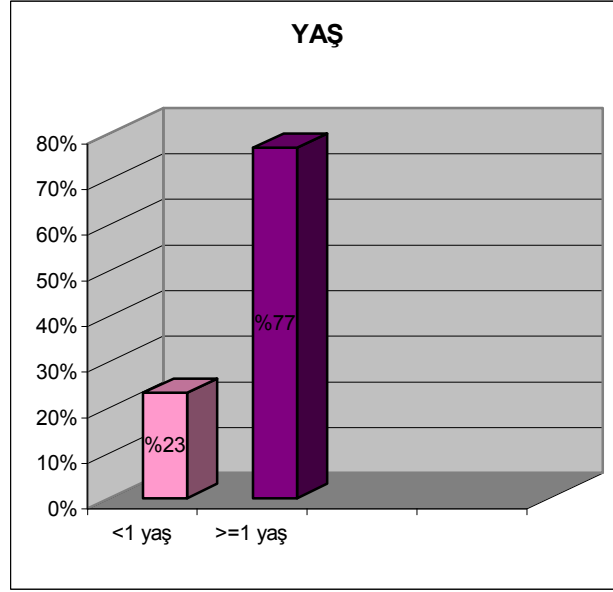
BULGULAR

Çalışmaya alınan 219 olgunun yaşları 1 ay-15 yaş (ort: $4,2 \pm 3,8$ yıl) arasında olup, 114'ü (%52,1) erkek, 105'i (%47,9) kızdı (Şekil 13). Bir yaş altındaki olguların yaşı 1-11 ay (ort: $5,3 \pm 2,9$ ay), 1 yaş ve üstü grupta 1-15 yaş (ort: $5,3 \pm 3,6$ yıl) arasında değişiyordu.



Şekil 13. GÖR olgularının cinsiyet dağılımı

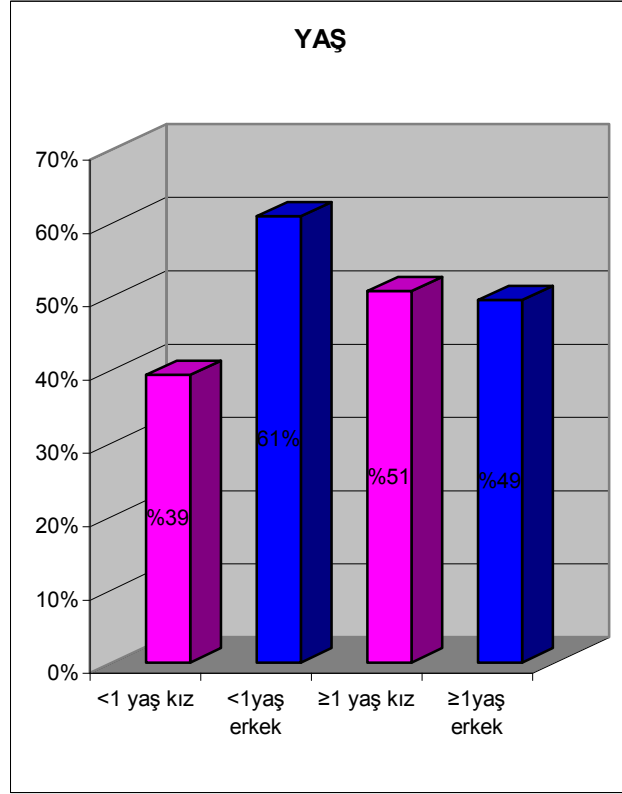
Olguların 51'i (%23,3) 1 yaşın altında, 168'i (%76,7) ise 1 yaş ve 1 yaşın üzerindeydi (Şekil 14). Bir yaş altındaki olguların 20'si (%39,2) kız, 31'i (%60,8) erkek, 1 yaş ve üstü grupta ise 85'i (50,6) kız, 83'ü (%49,4) erkek idi (Tablo 14). Bir yaş altı grupta erkek hasta sayısı daha fazla iken 1 yaş ve üstü grupta kız hasta sayısı daha fazla idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$) (Şekil 15) .



Şekil 14. GÖR olgularında yaş dağılımı

Tablo 14. GÖR olgularında yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı

YAŞ	KIZ n (%)	ERKEK n (%)
< 1 yaş	20 (39,2)	31 (60,8)
≥ 1 yaş	85 (50,6)	83 (49,4)
Toplam	105 (47,9)	114 (52,4)



Şekil 15. GÖR olgularında yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Olguların başvuru anındaki yakınmaları sistemlere göre gruplandırıldı. Olguların 20'sinde (%9,1) solunum sistemi yakınmaları, 50'sinde (%22,8) gastrointestinal sistem yakınmaları, 92'sinde (%42) solunum sistemi yakınmaları ve gastrointestinal sistem yakınmalarının birlikteliği, 20'sinde (%9,1) gastrointestinal sistem yakınmaları ve diğer yakınmaların birlikteliği, 6'sında (%2,7) solunum sistemi yakınmaları ve diğer yakınmaların birlikteliği, 31'inde (%14,1) solunum sistemi yakınmaları, gastrointestinal sistem yakınmaları ve diğer yakınmaların birlikteliği mevcuttu. Solunum sistemi yakınmaları ve gastrointestinal sistem yakınmalarının birlikteliği diğer gruplara oranla daha fazla saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. GÖR olgularında sistemlere göre başvuru yakınmaları

Yakınmalar	n (%)
Solunum sistemi (SS) yakınmaları	20 (9,1)
Gastrointestinal sistem (GİS) yakınmaları	50 (22,8)
SS yakınmaları+GİS yakınmaları	92 (42)
GİS yakınmaları + diğer yakınmalar	20 (9,1)
SS yakınmaları + diğer yakınmalar	6 (2,7)
SS yakınmaları+GİS yakınmaları+diğer yakınmalar	31 (14,1)
Toplam	219

Olguların başvuru anındaki sistem yakınmaları yaş gruplarına göre sınıflandırıldı. Bir yaş altı olguların 2'sinde (%3,9) solunum sistemi yakınmaları, 18'inde (%35,2) gastrointestinal sistem yakınmaları, 13'ünde (%25,4) solunum sistemi yakınmaları ve gastrointestinal sistem yakınmalarının birlikteliği, 6'sında (%11,7) gastrointestinal sistem yakınmaları ve diğer yakınmaların birlikteliği, 12'sinde (%23,5) solunum sistemi yakınmaları, gastrointestinal sistem yakınmaları ve diğer yakınmaların birlikteliği mevcuttu. Bir yaş ve üstü olguların 22'sinde (%13) solunum sistemi yakınmaları, 33'ünde (%19,6) gastrointestinal sistem yakınmaları, 74'ünde (%44) solunum sistemi yakınmaları ve gastrointestinal sistem yakınmalarının birlikteliği, 6'sında (%3,5) solunum sistemi yakınmaları ve diğer yakınmaların birlikteliği, 19'unda (%211,3) solunum sistemi yakınmaları, gastrointestinal sistem yakınmaları ve diğer yakınmaların birlikteliği saptandı. Bir yaş ve altı olgularda gastrointestinal sistem yakınmaları, bir yaş ve üstü olgularda ise gastrointestinal sistem yakınmaları ve solunum sistemi yakınmalarının birlikteliği daha fazla bulundu (Tablo 16).

Tablo 16. GÖR olgularında yaşa göre sistemlere ait başvuru yakınmaları

Yakınmalar	< 1 yaş n (%)	≥ 1 yaş n (%)
Solunum sistemi (SS) yakınmaları	2 (3,9)	22 (13)
Gastrointestinal sistem (GİS) yakınmaları	18 (35,2)	33 (19,6)
SS yakınmaları + GİS yakınmaları	13 (25,4)	74 (44)
GİS yakınmaları + diğer yakınmalar	6 (11,7)	14 (8,3)
SS yakınmaları + diğer yakınmalar	-	6 (3,5)
SS yakınmaları+GİS yakınmaları+diğer yakınmalar	12 (23,5)	19 (11,3)
Toplam	51	168

Olgularda başvuru yakınmalarının sayısı; 132 (%14,3) öksürük, 101 (%11,1) iştahsızlık, 99 (%10,7) tekrarlayan kusma, 77 (%8,4) hışıltılı solunum, 63 (%6,8) karın ağrısı, 63 (%6,8) solunum sıkıntısı, 59 (%6,4) beslenme zorluğu, 53 (%5,7) gıda reddi, 51 (%5,5) göğüs ve/veya retrosternal ağrı, 45 (%4,9) mide içeriğinin ağza gelmesi, 38 (%4,1) aşırı ağlama ve/veya huzursuzluk, 31 (%3,3) ağız kokusu, 30 (%3,2) mide bulantısı, 27 (%2,9) ses değişikliği, 10 (%1) karın şişkinliği, 10 (%1) uyku düzensizliği, 10 (%1) diş ve diş eti hastalığı, 9 (%0,9) geğirme, 6 (%0,7) morarma, 3 (%0,4) solunumun durması (apne), 1 (%0,1) inatçı hıçkırık şeklinde idi. (Tablo 17).

Tablo 17. GÖR olgularının başvuru yakınmaları

	n (%)
GİS yakınmaları	
İştahsızlık	101 (11,1)
Tekrarlayan kusma	99 (10,7)
Karın ağrısı	63 (6,8)
Beslenme zorluğu	59 (6,4)
Gıda reddi	53 (5,7)
Göğüs ve/veya retrosternal ağrı	51 (5,5)
Mide içeriğinin ağza gelmesi	45 (4,9)
Ağız kokusu	31 (3,3)
Mide bulantısı	30 (3,2)
Karın şişkinliği	10 (1)
Geğirme	9 (0,9)
Solunum sistemi yakınmaları	
Öksürük	132 (14,3)
Hışıltılı solunum	77 (8,4)
Solunum sıkıntısı	63 (6,8)
Ses değişikliği	27 (2,9)
Morarma	6 (0,7)
Solunumun durması(apne)	3 (0,4)
Diğer yakınmalar	
Aşırı ağlama ve/veya huzursuzluk	38 (4,1)
Uyku düzensizliği	10 (1)
Diş ve diş eti hastalığı	10 (1)
İnatçı hıçkırık	1(0,1)
Toplam yakınma sayısı: 918	

n =yakınma sayısı

%= yakınma yüzdesi

Olguların başvuru yakınmaları yaş gruplarına göre incelendiğinde tekrarlayan kusma 1 yaş altı olgularda daha fazla idi ($p<0,001$). Aşırı ağlama ve/veya huzursuzluk, beslenme zorluğu 1 yaş altı olgularda daha fazla gözlemlendi ($p<0,01$).

Öksürük ve karın ağrısı 1 yaş ve üstünde olan olgularda anlamlı olarak saptandı ($p<0,001$). Göğüs ağrısı ve/veya retrosternal ağrı, ses değişikliği, 1 yaş ve üstünde olan olgularda anlamlı idi ($p<0,05$). Mide bulantısı 1 yaş ve üstü olgularda daha fazla gözlemlendi ($p<0,01$).

Solunum sıkıntısı, hışlıtlı solunum, apne, gıda reddi, iştahsızlık, inatçı hıçkırık, uyku düzensizliği, geğirme ve karın şişkinliği ile gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Ağız kokusu, mide içeriğinin ağıza gelmesi, diş ve diş eti hastalığı, 1 yaş ve üstü olgularda gözlemlendi, 1 yaş altı olgularda gözlenmediği için istatistiksel karşılaştırılma yapılamadı (Tablo 18).

Tablo 18. GÖRH yakınmalarının yaş gruplarına göre sıklığı ve p değerleri

YAKINMA	Yakınma sayısı		P değeri
	<1 yaş	≥ 1 yaş	
Tekrarlayan kusma	36 (20,3)	63 (8,5)	p<0,001
Mide içeriğinin ağıza gelmesi	-	45 (6)	
Göğüs ağrısı/retrosternal yanma	2 (1,1)	49 (6,6)	p<0,05
Solunum sıkıntısı	13 (7,3)	50 (6,7)	p>0,05
Öksürük	18 (10,1)	114 (15,3)	p<0,001
Hırıltılı solunum	19 (10,7)	58 (7,8)	p>0,05
Ses değişikliği	2 (1,1)	25 (3,3)	p<0,05
Karın ağrısı	1 (0,5)	62 (8,3)	p<0,001
Ağız kokusu	-	31 (4,1)	
Apne	2 (1,1)	1 (0,1)	p>0,05
Aşırı ağlama ve huzursuzluk	15 (8,4)	23 (3,1)	p<0,01
Gıda reddi	16 (9)	37 (4,9)	p>0,05
Beslenme zorluğu	22 (12,4)	37 (4,9)	p<0,01
İştahsızlık	22 (12,4)	79 (10,6)	p>0,05
İnatçı hıçkırık	1 (0,5)	-	
Uyku düzensizliği	3 (1,6)	7 (0,9)	p>0,05
Diş ve dişeti hastalığı	-	10 (1,3)	
Mide bulantısı	1 (0,5)	29 (3,9)	p<0,01
Geğirme	2 (1,1)	7 (0,9)	p>0,05
Karın şişliği	2 (1,1)	8 (1)	p>0,05

n= yakınma sayısı

n=177

n= 741

Olguların başvurudan önceki yakınma süreleri 1 ay-156 ay (ort: 18,7±24,4 ay) arasındaydı. Yaşa göre yakınma süreleri 12 ayın altında 1-10 ay (ort: 4±2,5 ay), 12 ay ve üzerinde 1-156 ay (ort: 23,2±26,2 ay) arasında kaydedildi.

Yaş gruplarına göre yakınma süresi 12 ay üzerindeki grupta daha fazla olup, (p<0,001) istatistiksel olarak anlamlıydı.

Olguların yakınma sıklığı değerlendirildiğinde, 2 olgunun günde bir kez, 7 olgunun günde iki kez, 36 olgunun günde 3 kez, 70 olgunun günde üç kezden fazla, 19 olgunun haftada birden sık, 54 olgunun ayda birden sık, 35 olgunun ayda birden seyrek yakınması olduğu tespit edildi. Hergün yakınması olan hastalar 1 yaş altında genellikle tekrarlayan kusma, öksürük, aşırı ağlama ve huzursuzluk, gıda reddi, iştahsızlık, uyku düzensizliği, beslenme güçlüğü; 1 yaş ve üstünde ise öksürük, mide bulantısı, ağıza acı su gelmesi, karın ağrısı ve ağız kokusundan şikayetçi idiler. Haftada birden sık yakınması olan 1 yaş ve üstü olgularda karın ağrısı, ağıza acı su gelmesi ve ses değişikliği yakınmaları belirgindi. Ayda birden sık ve seyrek her iki yaş grubunda da genellikle tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, astım ve bronşiolit atağı vardı. Olguların yakınma sıklığı ve yaş grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 19).

Tablo 19. GÖR olgularının yaş gruplarına göre yakınma sıklığı

Yakınmaların sıklığı	<1 yaş n(%)	≥ 1 yaş n(%)	Toplam
Günde 1 kez	1 (1,9)	1 (0,5)	2
Günde 2 kez	-	7 (4,1)	7
Günde 3 kez	3 (5,8)	33 (19,6)	36
Günde 3'den fazla	33 (64,7)	37 (22)	70
Haftada birden sık	1 (1,9)	18 (10,7)	19
Ayda birden sık	11 (21,5)	43 (25,5)	54
Ayda birden seyrek	4 (7,8)	31 (18,4)	35
			219

n= 219

49 olgunun gıdalarla şikayetleri artıyordu. 14 olgunun (%6,3) sütli gıdalar, 2 olgunun (%0,9) sütli ve asitli gıdalarla, 2 olgunun (%0,9) sütli ve sıvı gıdalarla, 15 olgunun (%6,8) asitli gıdalarla, 5 olgunun (%2,2) asitli ve acılı gıdalarla, 9 olgunun (%4,1) sıvı gıdalarla, 3 olgunun (%1,3) anne sütü alırken ek gıdaya geçtikleri dönemde, 3 olgunun (%1,4) katı gıdalarla şikayetleri artıyordu. (Tablo 20).

Tablo 20. GÖR hastalarında yakınmaların gıda ile ilişkisi

Yakınmaların gıda ilişkisi		<1 yaş n (%)	≥ 1 yaş n (%)
İlişki var		14 (27,5)	35 (20,9)
	Süt ve süt ürünleri	9 (17,6)	5 (2,9)
	Asitli gıdalar	1 (17,6)	14 (8,3)
	Acılı gıdalar	-	5 (2,9)
	Sıvı gıdalar	4 (7,8)	5 (2,9)
	Ek gıdalar	-	3 (1,7)
	Katı gıdalar	-	3 (1,7)
İlişki yok		37 (72,5)	133 (79,1)

194 hastanın (%88,6) şikayetlerinin açlık ve toklukla ilişkisi yoktu. 7 hastanın (%3,2) açlıkta, 18 hastanın (%8,2) toklukta şikayetleri artıyordu. (Tablo 21).

Tablo 21. GÖR hastalarında yakınmaların açlık ve toklukla ilişkisi

Yakınmaların açlık- tokluk ilişkisi		<1 yaş n (%)	≥ 1 yaş n (%)
İlişki var		-	25 (14,9)
	Açlık	-	7 (4,2)
	Tokluk	-	18 (10,7)
İlişki yok		51(100)	143 (85,1)

GÖRH olan olgularda altta yatan gastrointestinal sistem kökenli yada başka bir sistemik hastalığı olan hastalar sekonder reflü olarak değerlendirildi. Buna göre 1 yaş altı sekonder reflü nedenleri 6 (%46,1) olguda nörolojik hastalık, 2 (%15,3) olguda konjenital kalp hastalığı (KKH), 2 (%15,3) olguda solunum yolları hastalıkları, 1 (%7,1) olguda prematurite, 1 (%7,6) olguda Down sendromu, 1 (%7,6) olguda laringomalazi ve midede hipomotilite olarak saptandı. Bir yaş ve üstündeki olgularda ise 12 (%41,3) olguda nörolojik hastalık, 4 (%13,7) olguda KKH, 3 (%10,3) olguda inek sütü alerjisi, 1 (%3,4) olguda diabetes mellitus ve diabetik gastroparezi, 2 (%6,8) olguda prematurite, 3 (%10,3) olguda obezite, 2 (%6,8) olguda opere trakeoözofageal fistül ve özofagus atrezisi, 2 (%6,8) solunum yolu hastalığı mevcuttu. (Tablo 22).

Tablo 22. GÖRH hastalarında sekonder reflü nedenlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

Sekonder reflü nedeni	<1 yaş	≥1 yaş
	n (%)	n (%)
Nörolojik hastalıklar	6 (46,1)	12 (41,3)
Konjenital kalp hastalıkları	2 (15,3)	4 (13,7)
Prematurite	1 (7,6)	2 (6,8)
İnek sütü alerjisi	-	3 (10,3)
Solunum yolları hastalıkları	2 (15,3)	2 (6,8)
Down sendromu	1(7,6)	-
Obezite	-	3 (10,3)
Özofagus hastalıkları	-	2 (6,8)
Laringomalazi ve hipomotilite	1 (7,6)	-
Diabetik gastroparezi	-	1(3,4)

n= 13

n=29

GÖRH ile birlikte 1 yaş altı olgularda Hp gastrit 1 (%2,5) olguda, bronşial astım 1 (%2,5) olguda, atopik dermatit 1 (%2,5) olguda, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu 15 (%38,4) olguda, kabızlık 5 (%12,8) olguda, tekrarlayan larenjit 2 (%5,1) olguda, KKH 2 (%5,1) olguda, nörolojik hastalıklar 6 (%15,3) olguda, özofajit 1(%2,5) olguda, diğer hastalıklar 5 (%12,8) olguda tespit edildi. GÖRH ile birlikte 1 yaş ve üstü olgularda Hp gastrit 27 (%14,4) olguda, kronik gastrit 3 (%1,6) olguda, kronik alkalen reflü gastriti 1 (%0,5) olguda, bronşial astım 30 (%16) olguda, inek sütü alerjisi 3 (%1,6) olguda, allerjik rinit 2 (%1) olguda, besin alerjisi 2 (%1) olguda, küf, çayır, ağaç alerjisi 1 (%0,5) olguda, tekrarlayan ürtiker 1 (%0,5) olguda, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu 33 (%17,6)olguda, sık ÜSYE 12 (%6,4) olguda, tekrarlayan larenjit 8 (%4,2) olguda, kulak hastalıkları 3 (%1,6) olguda, KKH 4 (%2) olguda, nörolojik hastalıklar 12 (%6,4) olguda, çölyak hastalığı 1 (%0,5) olguda, FLR 18 (%10,7) olguda, özofajit 2 (%1) olguda, diğer hastalıklar 24 (%12,8) olguda tespit edildi (Tablo 23).

Astım 31 olguda, Hp gastrit 28 olguda mevcuttu. Bir yaş ve üstü hastalarda istatistiksel olarak 1 yaş altına göre anlamlı fark vardı ($p<0,01$).

Allerjik hastalıklarda yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı, hasta sayısının az olması bu durumun nedeni olarak düşünüldü.

Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, tekrarlayan larenjit, KKH, nörolojik hastalıklar, özofajit ve diğer hastalıklar 1 yaş ve üstü grupta daha fazla tespit edildi, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

FLR ve çölyak hastalığı tamamıyla 1 yaş ve üstü olgularda görüldüğü için istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamadı.

Tablo 23. GÖRH ile birlikte olan hastalıklar

Hastalıklar	<1 yaş n(%)	≥ 1 yaş n(%)	P değeri
Hp gastrit	1(2,5)	27(14,4)	p<0,01
Kronik gastrit	-	3(1,6)	
Kronik alkalen reflü gastriti	-	1(0,5)	
Astım	1(2,5)	30(16)	p<0,01
İnek sütü allerjisi	-	3(1,6)	
Allerjik rinit	-	2(1)	
Besin allerjisi	-	2(1)	
Çayır, küf,ağaç allerjisi	-	1(0,5)	
Atopik dermatit	1(2,5)	-	
Tekrarlayan ürtiker	-	1(0,5)	
Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu	15(38,4)	33(17,6)	p>0,05
Sık ÜSYE	-	12(6,4)	
Kabızlık	5(12,8)	-	
Tekrarlayan larenjit	2(5,1)	8(4,2)	p>0,05
Kulak hastalıkları	-	3(1,6)	
KKH	2(5,1)	4(2)	p>0,05
Nörolojik hastalıklar	6(15,3)	12(6,4)	p>0,05
Çölyak hastalığı	-	1(0,5)	
FLR	-	18(10,7)	
Özofajit	1(2,5)	2(1)	p>0,05
Diğer	5(12,8)	24(12,8)	p>0,05

n=39 n=187

Eşlik eden diğer hastalıklar sorgulandığında bir yaş altı olgularda, 1 olguda (%0,5) hipotiroidi, 2 olguda immün yetmezlik, 1 olguda talasemi taşıyıcılığı, 1 olguda duodenit olduğu öğrenildi. Bir yaş ve üzeri olgularda 3 olguda (%0,9) immün yetmezlik, 5 olguda parazitoz, 2 olguda adenoid vegetasyon, 1 olguda kronik hepatit-B enfeksiyonu, 1 olguda vitamin B-12 eksikliği, 1 olguda vezikoüreteral reflü, 1 olguda faktör -12 eksikliği, 2 olguda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, 2 olguda inguinal herni, 1 olguda hipotiroidi, 1 olguda böbrek anomalisi, 3 olguda sinüzit, 1 olguda “Ailevi Akdeniz Ateşi” olduğu öğrenildi.

Hp gastriti olan 2 olguda endoskopi ile özofajit saptandı. Endoskopi yapılan başka bir hastada da Hp gastriti olmamasına rağmen duodenit saptandı. Endoskopide özofajit saptanan başka bir olguda FLR ve vokal korda nodul gözlendi. Vokal kortta nodul saptanan başka bir olguda 24 saatlik pH monitorizasyonunda FLR tespit edilmedi.

Olguların fizik muayenelerinde eşlik eden hastalığa bağlı olarak patolojik fizik muayene bulguları gözlendi. Astımı ve bronşioliti olanlarda ronkus, wheezing, ekspiryum uzunluğu, pnömoni olanlarda retraksiyon, ral, kardiyak patoloji olanlarda üfürüm, nörolojik hastalığı olanlarda mental motor retarde görünüm, spastisite, malnütrisiyonu olanlarda malnütre görünüm ve boy kısalığı vardı. Olguların fizik muayenelerinde; 15 (%6,8) olguda malnütrisiyon, 7 olguda (%3,1) obezite mevcuttu.

Malnütrisiyonlu olgular değerlendirildiğinde Gomez’e göre 3 olguda 1. derece, 9 olguda 2. derece, 3 olguda 3. derecede malnütrisiyon mevcuttu. Waterlow’a göre 3 olguda akut, 9 olgu kronik zeminde gelişen akut, 3 olguda kronik malnütrisiyon tespit edildi.

Olguların vücut ağırlığı Z-skoru değerlendirildiğinde 1 yaş altı olgularda 7 olguda kilo ve boy Z-skoru -2’nin altında saptandı. Bir yaş ve üstü olgularda ise 8 olguda kilo Z-skoru, 12 olguda boy Z-skoru -2’nin altında saptandı. Boy ve kilo Z-skoru sonuçlarına göre 15 (%6,8) hastada malnütrisiyon, 19 (%8,6) hastada boy kısalığı mevcuttu. 1 yaş altındaki grupta 1 yaş ve üstü olan gruba göre daha fazla büyüme ve gelişme geriliği mevcut olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,01$) (Tablo 24).

Olgulardan sadece 7 (%3,1) tanesinde obezite tespit edildi. Bir yaş altı olgularda 1 hastada, 1 yaş ve üzeri olgularda ise 6 hastada obezite mevcuttu. Obezite ile yaş grupları arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

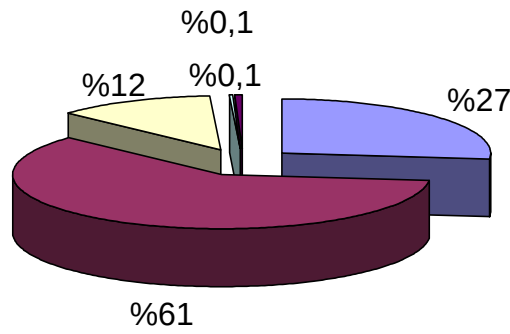
Olguların boy Z-skorları ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 24. GÖR olgularının yaş gruplarına göre boy ve kilo Z-skoru dağılımı

Yaş	Z –Skoru	
	<-2	
	Kilo	Boy
	n (%)	n (%)
<1 yaş	7 (13,7)	7 (%13,7)
≥ 1 yaş	8 (%4,7)	12 (%7,1)

Olgulardan 63'üne ÖMD grafisi, 143'üne reflü sintigrafisi, 29'una pH monitorizasyonu, 1'ine sineözofagogram, 1'ine endoskopi ile tanı kondu (Şekil 16). ÖMD grafisi 1 yaş altındaki hastalarda daha fazla kullanılmıştı. PH monitorizasyonu yapılan olguların 2'sinde tek alıcılı kateter, 27'sinde çift alıcılı kateter kullanıldı.

■ ÖMD ■ Reflü Sintigrafisi ■ pH monitorizasyonu ■ Sineözofagogram ■ Endoskopi



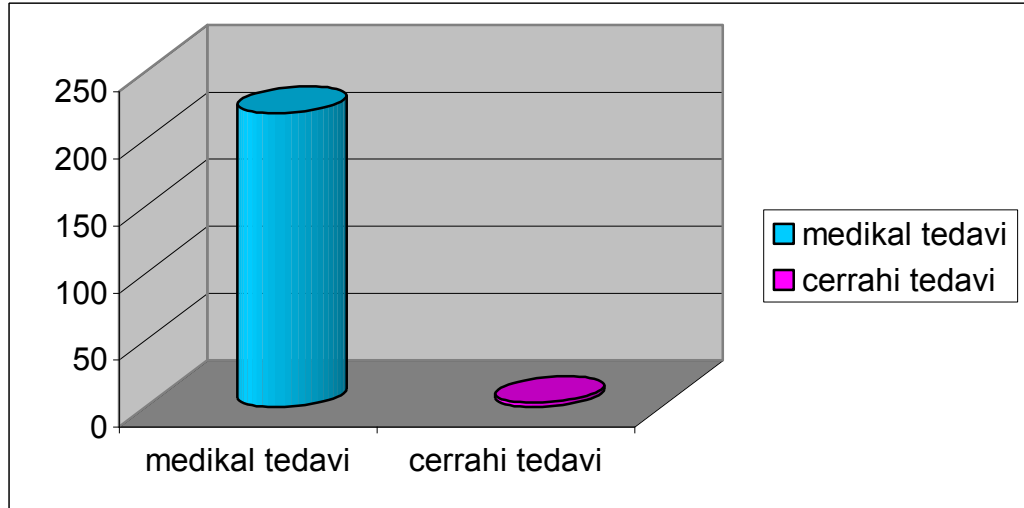
Şekil 16. GÖR tanı yöntemleri

Yakınmaları ve klinik bulguları ile gastrit düşünülen 60 olguda Hp araştırıldı. Endoskopi, üre nefes testi ve dışkıda Hp antijen tayini tanı koymak için kullanılan testlerdi. C-14 üre nefes testi 53 olguda, endoskopi 4 olguda, C-14 üre nefes testi ve endoskopi 2 olguda, C-14 üre nefes testi ve dışkıda Hp antijen tayini 1 olguda kullanıldı. Hp 30'unda pozitif, 30'unda Hp negatif olarak saptandı. Olgulardan 30'unda reflü araştırmasıyla eş zamanlı, 5'inde reflü tedavisinden önce, 25'inde reflü tedavisinden sonra Hp araştırması yapıldı. Hp pozitif olanların 15'ine GÖRH tanısının konmasıyla eş zamanlı, 12'sine GÖRH tedavisinden sonra, 3'üne GÖRH tedavisinden önce tanı kondu ve uygun tedavileri verildi. Hp negatif olan olgularda Hp araştırması 15'inde GÖRH tanısının konmasıyla eş zamanlı, 13'ünde GÖRH tedavisinden sonra, 2'sinde GÖRH tedavisinden önce yapılmıştı (Tablo 25). Bu gruplar arasında sonuçlar birbirine benzer olup istatistiksel olarak herhangi bir ilişki saptanmadı. GÖRH olan her olguda Hp araştırması yapılmadığı için GÖRH ile Hp arasında olumlu ve /veya olumsuz bir ilişki kurulamadı.

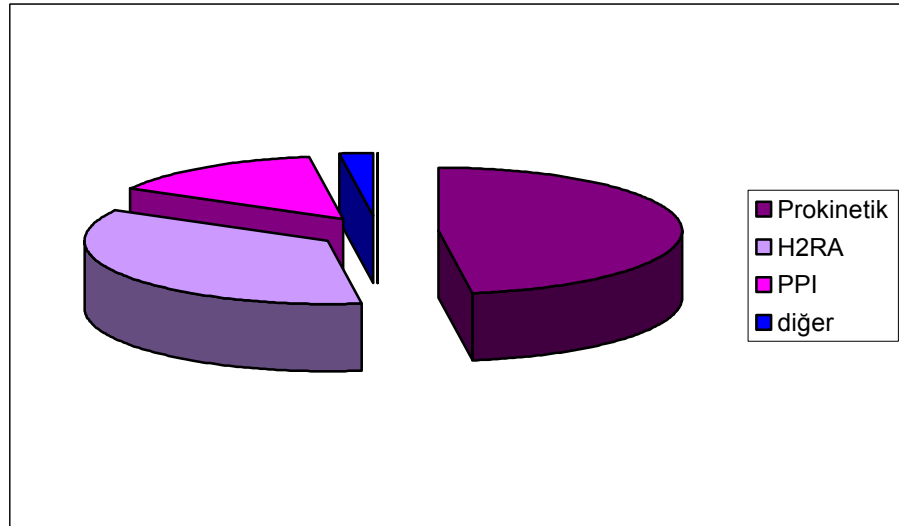
Tablo 25. Helikobakter pilori araştırmasının GÖRH tanısıyla ilişkisi

Hp	GÖRH tanısıyla eş zamanlı	GÖRH tedavisinden önce	GÖRH tedavisinden sonra
Pozitif	15	3	12
Negatif	15	2	13

GÖRH olan olguların tamamına beslenme ve pozisyon önerilerinde bulunuldu. Olguların hepsine medikal tedavi verildi. GÖRH olan tedavi verilen 2 olgu tedaviden sonra takiplere gelmediği için tedavi aşamasında çalışma dışı bırakıldı. GÖRH olan olguların tedavisinde prokinetik ajanlar 216 (%98,6) olguda, H₂RA 159 (%72,6) olguda, PPI 67(%30,6) olguda, diğer ilaçlar (alginat) sadece 10 (%4,5) olguda kullanıldı (Şekil 17,18). Alginatın çalışmanın yapıldığı dönemde çocuklar için kullanıma uygun formu olmadığı için az olguda kullanıldı.



Şekil 17. GÖRH olgularında uygulanan tedavi yöntemleri



Şekil 18. GÖRH’da uygulanan medikal tedavi

Olguların prokinetik ajan kullanma süreleri 10 gün-24 ay (ort: $4,3 \pm 3,7$ ay) , H₂RA süreleri 10 gün-24 ay (ort: $2,5 \pm 3,4$ ay), PPI kullanma süreleri 1-24 ay (ort: $1,3 \pm 3$ ay), diğer ilaçların kullanılma süreleri 1-12 ay (ort: $3 \pm 3,2$ ay) idi (Tablo 26).

Tablo 26. GÖRH’da tedavi süreleri ve ortalamaları

İlaç	süre	ortalama
Prokinetikler	10gün-24 ay	4,3±3,7 ay
H ₂ RA	10 gün-24 ay	2,5±3,4 ay
PPI	1-24 ay	1,3±3 ay
Diğer	1-12 ay	3±3,2 ay

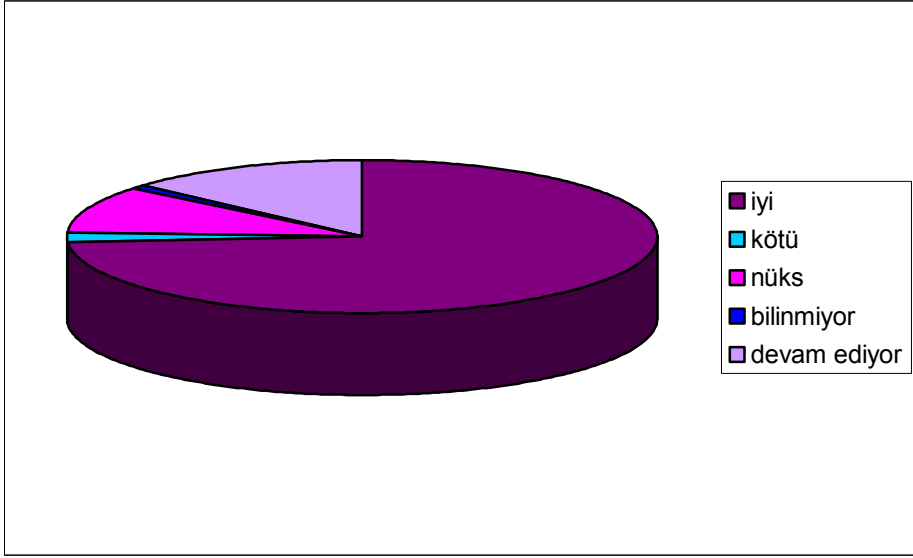
Olgulardan 162’sinin (%74,6) tedavi cevabı iyi, 4’ünün (%1,8) cevabı kötü, 29’unun (%13,3) tedavisi ise halen devam etmektedir. Olgulardan 2’si takiplere gelmediği için tedavi cevabı değerlendirilemedi. Olguların 22’sinde (%10,1) nüks gözlemlendi ve tekrar tedavi başlandı (Şekil 19).

Nüks gelişen olgulardan 14 tanesine aynı tedavi (prokinetik ajan + H₂RA) tekrar verildi, 3 tanesine PPI (öncesinde prokinetik ajan ve H₂RA kullanmıştı), 2 tanesine prokinetik ajan + PPI (öncesinde prokinetik ajan ve H₂RA kullanmıştı) verildi, 3 olgu medikal tedaviden fayda görmediği için cerrahiye sevk edildi.

Tablo 27. GÖRH’da kullanılan ilaçlar ve tedavi cevabı

Kullanılan ilaçlar *		n
	Prokinetik	216
	H ₂ RA	159
	PPI	67
	Diğer(Alginat)	19
Tedavi cevabı		n
	İyi	162
	Devam ediyor	29
	Nüks	22
	Kötü	4
	Bilinmiyor	2

* Olgulara tekli veya kombine tedavi verildi



Şekil 19. GÖRH olgularında tedavi cevabı

TARTIŞMA

Gastroözofageal reflü ve gastroözofageal reflü hastalığı süt çocuklarında ve büyük çocuklarda sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Farklı yaş gruplarında değişik klinik belirti ve bulgularla seyretmektedir (27,47,62). Her yaşta gözlenebilen GÖRH bizim çalışmamızda 1 yaş altında 51 olguda, 1 yaş ve üstünde 168 olguda saptandı. Bu durum fizyolojik reflülü olguları çalışma dışı bırakarak daha çok patolojik reflülü olguları çalışmaya dahil etmemizle ilişkili olabilir. Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı 119 GÖRH olgulu çalışmada sonuçlar bizim çalışmamızla benzer olup 0-12 aylık grupta 26, 12 ay üstü grupta 173 olgu saptanmıştır (91).

Üç ayın altındaki bebeklerin %50'sinde günlük regürjitasyon mevcut iken, 4 aylık bebekte %66, 6-7 aylık bebekte %21, 1 yaşında ise sadece %5'inde görülür. Bu bebeklerin çoğunda regürjitasyon diğer bulgularla birlikte değildir ve fizyolojik kabul edilir. Regürjitasyon sıklığı 4-6 aydan sonra azalır, tamamen düzelmesi sık ve beklenen bir olaydır. İlk 6 aydan sonra regürjitasyonun azalması ve bir yaşına doğru hastaların çoğunda tamamen geçmesi, bebeklerin giderek daha uzun süreler yatar pozisyon yerine dik postürde durmasına, yarı katı ve katı gıdalar ile beslenmeye geçilmesine, en önemlisi de gastrointestinal maturasyonun tamamlanmasına bağlanmaktadır. Gastrointestinal sistemin maturasyonu ile birlikte çevre dokuların ve komşu organ sistemlerinin gelişimi ile özellikle solunum yolunun yabancı maddelerden korunmasını içeren engelleyici bariyer sistemlerinin olgunlaşması da büyük önem taşımaktadır (18). Regürjitasyon 10. ayda %55, 18. ayda %60- 80, 24. ayda %98 düzelir. Süt çocuklarının %5-9'unda GÖRH gözlenir (21, 92). Bizim çalışmamızda GÖR'lü olgular 1 yaş altı, 1 yaş ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bir yaş altı olgularda yaş ortalaması literatürle uyumlu olarak 5 ay idi (21). Bir yaş ve üstü olgularda ise yaş ortalaması 5 yıl olarak saptandı. Lin Yu-Cheng ve arkadaşlarının 1 yaş üstü olgularda yaptığı çalışmada ise yaş ortalaması 2,5 yıl idi. Costa ve arkadaşlarının yaptığı 1-12 ay arası 798 olguyu içeren çalışmada olgular genellikle 4-6 ay arasında idi (111). Genel hasta popülasyonuna göre ise literatürle uyumlu olarak 4 yaşında semptomlar pik yapmıştır (53, 93).

GÖR'lü olgularda erkek baskınlığı olmasına rağmen istatistiksel olarak cinsiyet farkı gözlenmemiştir (16,24,111). Ağır GÖRH erkeklerde kadınlardan daha sık tespit edilmiştir ancak fizyolojik reflü kadınlarda erkeklerden daha fazladır. Kadınlarda yaşam şeklinin değişmesi ve erkeklerinkine benzemesiyle her iki cins arasında görülen farklılıklar ortadan kalkmıştır. Hafif reflü kadınlarda daha sık görülürken, erozif özofajit, özofageal ülser, striktür ya da Barret metaplazi erkeklerde daha siktir (1). Vandenplas'ın yaptığı çalışmada erkek

baskınlığı gözlenmemiştir (28). Bizim çalışmamızda olgular arasında erkek baskınlığı daha fazla idi E/K:1.08, ancak gruplar içinde yapılan değerlendirmede 1 yaş altı olgularda erkek olgu sayısı fazla iken E/K:1.5, 1 yaş ve üstü olgularda kız olgu sayısı daha fazla E/K:0.9 bulundu. Yapılan istatistiksel değerlendirmede de gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu.

GÖR belirtileri yaş gruplarına göre değişik sistemlere ait tutulum göstermektedir. Büyük çocuklarda erişkinlere benzer olarak daha çok gastrointestinal sisteme ait göğüste yanma, retrosternal yanma ve ağrı, epigastrik ağrı, bulantı, asit regürjitasyonu, geğirme, faringeal ağrı ve odinofaji görülebilir. Süt çocuklarında gastrointestinal sistem ve solunum sistemi semptomlarına ek olarak özgün olmayan klinik bulgular ön plandadır. Malnütrisyon, huzursuzluk, apne, stridor, uyku düzeninde bozulma, ağlama nöbetleri ve davranış değişiklikleri sayılabilir (5,16,21,31,35,39). Çocukluk çağında GÖR'ün tipik ancak spesifik olmayan semptomları regürjitasyon ve kusmadır. Özofagusa komşu organları ilgilendiren semptomlar da GÖRH semptomatolojisinde önemli yer tutmaktadır (4,91).

Çalışmamızda olguların en sık başvuru yakınmaları 92 (%42) olguda gözlenen gastrointestinal sistem yakınmaları ile solunum sistemi yakınmalarının birlikteliği idi. Embriyolojik gelişimden itibaren solunum sistemi ve gastrointestinal sistem arasında birçok ortak nokta bulunmaktadır (43,44). Özofagus ve bronşial ağaç aynı primer besleyici yoldan orjin almakta ve vagal sinirle uyarılmaktadırlar (43,44). Doğumdan sonra da bu iki sistem komşu olarak görev yapmaktadırlar, bu komşuluk GÖRH'da birbiri üzerine etkisi olan semptomların neden sonuç ilişkisinin tanımlanmasını zorlaştırmaktadır (44). Bu nedenlerle bizim çalışmamızda solunum sistemi ve GİS yakınmalarının birlikteliğinin fazla olduğu düşünülmüştür. Olguların 20'sinde (%9,1) SS yakınmaları, 50'sinde (%22,8) GİS yakınmaları, 20'sinde (%9,1) GİS yakınmaları ve diğer yakınmaların birlikteliği, 6'sında (%2,7) SS yakınmaları ve diğer yakınmaların birlikteliği, 31'inde (%14,1) SS yakınmaları, GİS yakınmaları ve diğer yakınmaların birlikteliği mevcuttu.

Olguların başvuru anındaki sistem yakınma sıklığı yaş gruplarına göre incelendiğinde, en sık 1 yaş altı olgularda 18'inde (%35,2) GİS yakınmaları, 1 yaş ve üstü olgularda 74'ünde (%44) SS yakınmaları ve GİS yakınmalarının birlikteliği gözlemlendi. Bir yaş altı olgularda iştahsızlık, beslenme problemleri ve tekrarlayan kusma gibi GİS yakınmaları mevcuttu. Her iki yaş grubunda da olguların hastaneye başvurmalarına neden olan en sık yakınma 132 (%14,3) öksürük idi. İkinci sıklıkta 101 (%11,1) iştahsızlık, üçüncü sıklıkta ise tekrarlayan kusma 77 (%8,4) tespit edildi. Mader ve arkadaşlarının ortalama yaşları dört olan GÖR'lü olgularda yaptıkları bir çalışmada yemek sonrası kusma (%76,9) en sık görülen yakınma

olarak saptanmıştır (93). Başka bir çalışmada solunum sistemine ait yakınmalarla başvuran 3 ay-3 yaş arasında çocuklarda GÖRH sıklığı %35 oranında bulunmuştur (94). Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak en sık gözlenen semptom öksürük idi (91). Olgularımızın bir kısmının hastanemizdeki allerji departmanından bölümümüze gönderilmiş olması öksürük yakınmasının daha yüksek oranda olmasını açıklayabilir. Solunum sistemine ait yakınmaların fazla olması nedeniyle, solunum sistemi yakınması olan çocuklarda gastrointestinal yakınması olan çocuklarda olduğu gibi GÖRH göz önünde bulundurulmalıdır.

Olgularda diğer başvuru yakınmalarının sayısı; 77 (%8,4) hışiltılı solunum, 63 (%6,8) karın ağrısı, 63 (%6,8) solunum sıkıntısı, 59 (%6,4) beslenme zorluğu, 53 (%5,7) gıda reddi, 51 (%5,5) göğüs ve/veya retrosternal ağrı, 45 (%4,9) mide içeriğinin ağza gelmesi, 38 (%4,1) aşırı ağlama ve/veya huzursuzluk, 31 (%3,3) ağız kokusu, 30 (%3,2) mide bulantısı, 27 (%2,9) ses değişikliği, 10 (%1) karın şişkinliği, 10 (%1) uyku düzensizliği, 10 (%1) diş ve diş eti hastalığı, 9 (%0,9) geğirme, 6 (%0,7) morarma, 3 (%0,4) solunumun durması (apne), 1 (%0,1) inatçı hıçkırık idi.

Olgular gruplara göre başvuru yakınmaları açısından incelendiğinde tekrarlayan kusma, aşırı ağlama ve huzursuzluk, beslenme zorluğu 1 yaş altı olgularda literatürle uyumlu olarak daha fazla gözlemlendi. Süt çocuklarında ağrının ifade edilmesindeki farklılıklar, bu grupta ağrının indirek göstergeleri olabilecek aşırı ağlama, huzursuzluk, gıda reddi, iştahsızlık ve beslenme zorluğu gibi belirtilerin dikkatle değerlendirilmesine neden olmaktadır (4, 16, 21, 31, 35).

Öksürük ve karın ağrısı 1 yaş ve üstünde olan olgularda anlamlı olarak saptandı ($p<0,001$). Göğüs ağrısı ve/veya retrosternal ağrı, ses değişikliği, 1 yaş ve üstünde olan olgularda anlamlı idi ($p<0,05$). Mide bulantısı 1 yaş ve üstü olgularda daha fazla gözlemlendi ($p<0,01$). Solunum sıkıntısı, hışiltılı solunum, apne, gıda reddi, iştahsızlık, inatçı hıçkırık, uyku düzensizliği, geğirme ve karın şişkinliği ile gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Ağız kokusu, mide içeriğinin ağza gelmesi, diş ve diş eti hastalığı, 1 yaş ve üstü olgularda gözlemlendi, 1 yaş altı olgularda gözlenmediği için istatistiksel karşılaştırılma yapılamadı.

Mide içeriğinin ağza gelmesi, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve retrosternal ağrı, göğüste yanma hissi, mide bulantısı ve ağız kokusu gib GİS'i ilgilendiren semptomlar literatürle uyumlu olarak 1 yaş ve üstü olgularda daha fazla bulunmuştur (16,21,31). Büyük çocukların bu yakınmaları daha kolay ifade edebildikleri için bu yaş grubunda daha fazla görüldüğü düşünüldü.

Öksürük, ses değişikliği, ve astım 1 yaş ve üstünde olan olgularda anlamlı idi. GÖRH'nın büyük çocuklarda bronşial astımın ortaya çıkmasında veya var olan bronşial astımın tedaviye direnç göstermesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Khoshoo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada reflü tedavisinden sonra bronşial astımlı hastalarda, astım tedavi ihtiyaçlarının azaldığı gösterilmiştir (50).

Ses kısıklığı larinks seviyesindeki reflünün sık rastlanılan belirtilerindendir. Uzun süreli reflü varlığında, reflü içeriğinin vokal kord mukozasında neden olduğu hasara bağlı olarak ses kısıklığı ve diğer komplikasyonlar meydana gelir (87). Bu nedenle ses kısıklığının 1 yaş ve üzeri olgularda daha fazla görüldüğü düşünüldü.

Olguların başvurudan önceki yakınma süreleri 1-156 ay (ort: 18,7±24,4 SD) arasındaydı. Yaşa göre yakınma süreleri 1 yaş altında 1-10 ay (ort: 4±2,5 ay), 1 yaş ve üzerinde 1-156 ay (ort: 23,2±26,2 ay) arasında bulundu. Yaş gruplarına göre yakınma süresi 1 yaş üzerindeki grupta daha fazla olup ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlıydı. Olgularımızın şikayetlerinin ortalama süresinin 1 yaş ve üstündeki grupta 33 ay olması bu yaş grubunda hastalarımızın geç tanı alması, uygulanan önceki tedavi seçeneklerinin yetersiz kalması veya çeşitli nedenlerle doktora geç başvurmalarına bağlı olabilir. Ayrıca fizyolojik reflü tanısı alıp 1 yaşa kadar düzelmesi beklenen olguların çalışma dışı bırakılması da bu sonucu etkilemiş olabilir.

Olgulardan 49'unun çeşitli gıdalarla şikayeti artıyordu. Bir yaş altı olguların genellikle sütü ve sıvı gıdalarla şikayetleri fazla iken, 1 yaş ve üstü grupta ise asitli ve acılı gıdalarla şikayetleri artıyordu. Gastroözofageal reflü ve gıda allerjisi süt çocuklarında sık rastlanılan hastalıklardır. İnek sütü protein allerjisi (İSPA) gıda allerjileri içinde en yaygın olanıdır ve yaşamın ilk yılında daha sık karşılaşılan bir durumdur (57). Prevalansı literatürde %1-10 oranında, GÖR ve İSPA birlikteliği ise %42 oranında bildirilmektedir (58). GÖR ve İSPA arasındaki ilişki tam olarak bilinmemekle beraber AÖS fonksiyon bozukluğunun veya gastrik boşalma hızının sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda bu konuyla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bizim çalışmamızda literatürle uyumsuz olarak süt ve süt ürünleriyle şikayeti artan ve inek sütü allerjisi tespit edilen 3 olgu 1 yaş üstündeydi. Bunun nedeninin olguların geç tanı almasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Süt çocuklarında sıvı gıdalarla kusma ve regürjitasyon sıklığı daha fazla olduğu için koyu kıvamlı gıdalarla ve az volümlü yapılan beslenme regürjitasyon epizotlarını ve regürjitasyonla atılan içeriğin miktarını azaltır. Konservatif yaklaşımların faydalı olmadığı ve ailesinde allerji öyküsü olan hastalarda iki hafta gibi kısa süreli olarak inek sütü eliminasyonu

denenebilir. İnek sütü yerine soya bazlı mamaların kullanılması uygun olmaz çünkü soyaya bağlı allerji de çok sık görülen bir durumdur (36,37).

Yağlı yiyecekler, domates, gazlı, acılı ve asitli içecekler, kahve, alkol, sigaranın reflüyü artırdığı bilinmektedir (16,31). Bizim olgularımızda özellikle büyük çocuklarda özellikle asitli ve acılı gıdalarla şikayetler artıyordu. Yaptığımız diyet önerilerinden sonra olguların yakınmalarında azalma gözlemlendi.

Olgulardan 1 yaş altında şikayetlerin açlık/tokluk ilişkisi yoktu, ancak 1 yaş ve üstünde daha çok toklukta şikayetler artıyordu, bu durumun alınan gıdaların içeriği veya fazla beslenme ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

GÖRH olan olgularda altta yatan gastrointestinal sistem kökenli yada başka bir sistemik hastalığı olan hastalar sekonder reflü olarak değerlendirilmektedir. Her yaş grubunda hem primer hem de sekonder GÖR oluşabilmekte, ancak süt çocukluğunda görülen fizyolojik reflü daha çok ilk bir yaşın hastalığı, hatta fizyolojik gelişme sürecinin belirtisi sayılmaktadır. Primer reflü fizyolojik reflüsü olan olguların %5-15'inde gelişebilmekte, sekonder reflü ise bazı hastalıklara her yaş grubunda eşlik edebilmektedir. Mental-motor disfonksiyon, gastrointestinal allerji, kistik fibrozis, solunum yolu hastalıkları, sendromlar, orofasiyal anomaliler sekonder reflü nedeni olarak sayılabilir. Bizim çalışmamızda 1 yaş altı sekonder reflü nedenleri 6 (%46,1) olguda nörolojik hastalık, 2 (%15,3) olguda konjenital kalp hastalığı (KKH), 2 (%15,3) olguda solunum yolları hastalıkları, 1 (%7,1) olguda prematurite, 1 (%7,6) olguda Down sendromu, 1 (%7,6) olguda laringomalazi ve midede hipomotilite olarak saptandı. Bir yaş ve üstündeki olgularda ise 12 (%41,3) olguda nörolojik hastalık, 4 (%13,7) olguda KKH, 3 (%10,3) olguda inek sütü protein allerjisi, 1 (%3,4) olguda diabetes mellitus ve diabetik gastroparezi, 2 (%6,8) olguda prematurite, 3 (%10,3) olguda obezite, 2 (%6,8) olguda opere trakeoözofageal fistül ve özofagus atrezisi, 2 (%6,8) solunum yolu hastalığı mevcuttu.

Her iki grupta da literatürle uyumlu olarak en sık neden nörolojik hastalıklar (92), olup ikinci sıklıkta konjenital kalp hastalıkları, üçüncü sıklıkta solunum yolu hastalıkları ve obezite neden olmuştur. Lin Yu-Cheng ve arkadaşlarının yaptığı 1 yaş üstü 34 olguyu içeren çalışmada 24 sekonder reflülü olgunun 14'ünde nörolojik hastalık, 3'ünde konjenital kalp hastalıkları, 3'ünde hiatal herni, 2'sinde özofageal atrezi ve trakeoözofageal fistül tespit edilmiştir (92).

Nörolojik sorunu olan çocuklarda, oral- motor koordinasyon bozukluğu, yutma bozukluğu, disfaji, GÖR, intestinal motilite bozukluğu, gastroparezi, psödoobstrüksiyon, konstipasyon, ano-rektal ve pelvik taban disfonksiyonu, defekasyon disfonksiyonu ve

inkontinans gibi disfonksiyonlar gözlenmektedir. Ayrıca mevcut olan birçok anomali de GÖR insidansını artırmaktadır. İskelet deformiteleri özellikle skolyoz mide boşalmasını geciktirmektedir. Dil kontrolünün zayıflığı, hava yolunun tonusunda azalma, hava yolu çapının darlığı, büyümüş adenoidler ve ana hava yollarında artmış sekresyonların varlığı da diğer predispozan faktörler arasındadır (56). Konvulziyonları ve kas spazmlarını kontrol etmek amacıyla kullanılan birçok kimyasal ajan da GÖR nedeni olabilmektedir (56).

Özofagus atrezisi ve trakeözofageal fistül varlığında özofagustaki dismotilite ve distal özofagusta anastomoz üzerindeki gerilimin etkisiyle gerçekleşen çekim gücü nedeniyle GÖR oluştuğu düşünülmektedir (92).

Konjenital kalp hastalığı ve reflü gelişimi arasındaki mekanizma bilinmemektedir (92). Bizim çalışmamızda KKH 6 olguda (%2,7) oranında saptanmıştır.

Solunum sistemi ve GİS komşuluğu, embriyolojik süreçte ortak yapılardan farklılaşmış olması nedeniyle GİS'e ait patolojiler solunum sistemini etkilediği gibi solunum yoluna ait patolojiler ve yapılan uygulamalar da GİS'i etkileyebilir (43, 44, 46). Reflü nedeni olarak torakoabdominal basınç değişimleri, AÖS yetersizliği, göğüs fizyoterapisi ve mekanik ventilasyona bağlı olumsuz etkiler sayılabilir.

Olgularımızdan 7 (%3,1) tanesinde obezite tespit edildi. Bir yaş altı olgularda 1 hastada, 1 yaş ve üzeri olgularda ise 6 hastada obezite mevcuttu. Günümüzde görülme sıklığı gitikçe artan obeziteninde GÖR'ü kolaylaştıran bir etken olduğu bilinmektedir (91). Genç erişkinlerde yapılan bir populasyon çalışmasında vücut kitle indeksiyle orantılı olarak GÖR semptomlarının arttığı bildirilmektedir (95).

GÖR hastalığı ile birlikte seyreden birçok hastalık mevcuttur. Bunlar arasında FLR, gastrit, allerjik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, astım, tekrarlayan larenjit, sık ÜSYE ve KKH sayılabilir.

Çalışmamızda GÖRH ile birlikte olan hastalıklardan; 1 yaş altı olgularda Hp gastrit 1 (%2,5) olguda, 1 yaş ve üstü olgularda Hp gastrit 27 (%14,4) olguda, kronik gastrit 3 (%1,6) olguda, kronik alkalen reflü gastriti 1 (%0,5) olguda tespit edildi. Hp gastriti olan 2 olguda endoskopi ile özofajit saptandı. Endoskopi yapılan başka bir hastada da Hp gastriti olmamasına rağmen duodenit saptandı. Endoskopide özofajit saptanan başka bir olguda FLR ve vokal korda nodul gözlendi. Vokal kortta nodul saptanan başka bir olguda 24 saatlik pH monitorizasyonunda FLR tespit edilmedi.

Helikobakter pilori (Hp) ülser ve gastritin etyolojisinde rol alan klinik olarak önemli bir patojendir. Kronik hastalık gastrik lenfoma ve adenokanserin gelişmesiyle ilişkilidir (95). GÖR'lü hastalarda Hp tanımlanması önemli bir sorundur. Çocuklarda erişkinlerden farklı

olarak Hp'nin uyarıcı rol oynadığı düşünülmektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık yarısı Hp ile enfektedir fakat bunların çoğunluğunda semptom yoktur. Hp ile enfekte hastaların yaklaşık %20'sinde ülser vardır, bunların %15'i duodenal ülser, %5'i gastrik ülserdir, %1 hastada da Hp ilişkili gastrik kanser gözlenir.

Çalışmalar bakterinin ve konağa ilişkin faktörlerin birlikteliği sonucu gastroduodenal ülser ya da kanser geliştiğini bildirmektedir (34). Blaser'ın yaptığı çalışmada son birkaç dekatta Hp enfeksiyonunun ve distal gastrik adenokanserin azaldığı, aynı zamanda distal özofagus ve proksimal mide kanserinde artış olduğu bildirilmiştir (97). Epidemiyolojik çalışmalarda Hp ve GÖRH'nin görülme sıklığı arasında ilişki bulunmuş ancak nedeni ve mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Hp'nin reflüye karşı koruyucu olduğu savunulmakla beraber bazı çalışmalarda asit reflüyü daha da kötüleştirdiği öne sürülmüştür (96).

Dünyada Hp insidansının azalması ve özofageal adenokanserde artış olmasını Blaser ve diğerlerinin aklına Hp'nin GÖRH'na karşı koruyucu olduğu fikrini getirmiştir (34). Ancak bugün bu konu tartışmalı olup, birçok araştırmacı Hp'nin GÖRH'dan koruyucu olduğunu düşünmektedir.

Antral gastritli hastalarda gastrik asit üretimi fazladır, peptik ülser ve GÖRH açısından riskli gruplardır. Bu hastalarda Hp eradikasyonu asit üretimini azaltır, reflü ve ülserle ilişkili semptomları düzenleyebilir. Karşıt bir şekilde mukoza atrofi gastritli hastalarda GÖRH insidansı azalır, bu gruplarda Hp'nin eradikasyonu asit üretiminde artışa, özofajit ve reflü semptomlarının artışına neden olabilir (96).

Levine ve arkadaşlarının 119 olguyu içeren yaşları 8 ile 19 arasında değişen bir grupta yaptığı çalışmada Hp'nin eradikasyonunun reflü semptomlarını artırmadığı ve epigastrik ağrının Hp eradikasyonu ile değil reflü semptomlarının düzelmesiyle ortadan kalktığı gösterilmiştir (98).

Pollet ve arkadaşlarının nörolojik hastalığı olan Hp(+) pediatrik yaş grubundaki 43 olguda yaptığı çalışmada Hp'nin eradikasyonu ile reflü semptomlarında artış olmadığı gösterilmiştir (99).

Hp'nin farklı genotipleri tanımlanmıştır. Cag (cytotoxin-associated gen) A(-) Hp ler sıklıkla asit sekresyonunu artırıp hafif gastrit yaparken, cagA(+) ler asit sekresyonunu azaltır ve pangastrit, gastrik atrofi ve intestinal metaplaziye yol açar. Hp'nin cagA(+) tipiyle enfekte olan hastalarda Hp eradikasyonu asit sekresyonunu artırır ve GÖRH oluşur. Distal özofagusa asit sekresyonunun artması ile özofageal kanser riskinin de artmasına neden olur (100). Farklı çalışmalarda da bu durumun tam tersi olarak Hp'nin cagA(+) tipiyle enfekte duodenal

ülserli hastalarda asit sekresyonunun arttığı gösterilmiştir (101). Sonuç olarak bazı araştırmacılar Hp'nin GÖRH'na karşı koruyucu olduğunu savunmuşlar, diğerleri ise özofagus ve gastroduodenal hastalık için cagA(+) Hp'lerin risk faktörü oluşturduğunu rapor etmişlerdir (34). GÖRH olan hastalarda GÖR için endoskopi yapılacaksa Hp için de biyopsi alınmalı, Hp saptanmış ve semptom varsa beklenmeden tedavi verilmelidir (34,96, 99).

Bizim çalışmamızda gastrit ilişkili yakınmaları olan 60 olguda Hp araştırması yapıldı. GÖRH tedavisinden önce, sonra ve tedaviyle eş zamanlı bakılan gruplar arasında sonuçlar birbirine benzer olup istatistiksel olarak herhangi bir ilişki saptanmadı. Ancak her hastaya Hp bakılmadığı için ve hasta sayısı az olduğu için bu sonuçlar anlamlı kabul edilmedi.

Astım 31olguda (%14,2) mevcuttu. Bir yaş ve üstü hastalarda 1 yaş altına göre daha fazla gözlemlendi. Gastroözofageal reflü ile solunum sistemi arasındaki ilişki uzunca bir süreden beri bilinmektedir. Embriyolojik gelişimden itibaren solunum sistemi ve gastrointestinal sistem arasında birçok ortak nokta bulunmaktadır (43,44). Özofagus ve bronşial ağaç aynı primer besleyici yoldan orjin almakta ve vagal sinirle uyarılmaktadırlar (43,44). Doğumdan sonra da bu iki sistem komşu olarak görev yapmaktadır, bu komşuluk GÖRH'da birbiri üzerine etkisi olan semptomların neden sonuç ilişkisinin tanımlanmasını zorlaştırmaktadır (43). Astımlı çocuklarda GÖR insidansında anlamlı artış tespit edilmiştir. GÖRH olan çocukların yaklaşık %50-63'ünde astım tespit edilmiştir (50, 105). Bizim çalışmamızda astım ve reflü birlikteliği 1 yaş üstü hasta grubunda %17,2 oranında tespit edilmiştir. Bronkodilatatör, inhale kortikosteroid, lökotrien antagonisti ile tedavi edilmesine rağmen persistant orta dereceli astımı olan 46 çocuğun %59'unda anormal pH monitorizasyonu saptanmıştır, reflünün tedavi edilmesiyle astım tedavisinde kullanılan ilaçlara olan ihtiyaç önemli ölçüde azalmıştır (50).

GÖRH'da kusma gibi GİS'e ait bulguları olan hastalarda tanı koymak kolay olmasına rağmen diğer sistemlere ait bulgulara tanı koymak her zaman kolay olmamaktadır. Tekrarlayan solunum semptomları olan hastalarda bu bulgulara GÖRH'nın yanında kistik fibrozis, tüberküloz, immün yetmezlik gibi hastalıklar da neden olmaktadır. Bu nedenle GÖR ile diğer hastalıklar arasındaki ayırıcı tanı kısa sürede yapılarak uygun tedaviye başlanmalı ve reflünün özofajit gibi ciddi komplikasyonlarının ortaya çıkması önlenmelidir.

Çalışmamızda tekrarlayan akciğer enfeksiyonu 1 yaş altı grupta 15 (%38,4) olguda, 1 yaş ve üstü grupta 33 (%17,6) olguda tespit edildi. Bir yaş ve üstünde sık ÜSYE 12 (%6,4) olguda reflü hastalığına eşlik ediyordu. Solunum sistemine ait yakınmalarla başvuran 3 ay-3 yaş arasında çocuklarda GÖRH sıklığı %35 oranında bulunmuştur (94). Ülkemizde 1993 yılında Ceyhan ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada kusma şikayeti

olmayan, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlu 62 çocuğun %37'sinde, kusma şikayeti ile birlikte, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonu bulunan 15 çocuğun %46'sında GÖR tespit edilmiştir (102).

GÖR mide içeriğinin öğürme veya kusma olmaksızın özofagusa geri kaçışıdır. FLR ise GÖR'ün daha ileri aşamasıdır ve mide içeriğinin geri kaçışı, üst özofageal sfinkterin de üzerine erişecek şiddettedir (40). FLR'nin gastrointestinal sisteme ait bir semptom olmaksızın üst solunum ve sindirim yollarının irritasyonuna bağlı nonspesifik semptomlara yol açtığı klinik tablolara "atipik GÖRH" adı verilir (41). Ekstraözofageal ya da supraözofageal komplikasyonlar olarak da adlandırılan bu klinik tablolarda FLR'den etkilenen larinks, farink, ağız boşluğu, burun, paranazal sinüsler ve akciğerlere ait semptom ve bulgular görülebilir. FLR'nin diş çürüğü, ağız boşluğu mukozal lezyonları, kronik sinüzit, astım ve interstisyel akciğer hastalıklarının etyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. FLR ilişkili semptomları bulunan hastaların çoğunluğu retrosternal yanma ve regürjitasyon semptomları olmaksızın, laringeal veya faringeal yakınmalarla kulak burun boğaz hekimlerine başvururlar. FLR kronik larenjit, larinksin kontakt ülserleri ve granulomları, vokal kord nodülleri, "Reinke ödemi", subglottik stenoz, laringotrakeal stenoz, larinks kanseri, proksimal larinks spazmları, kronik öksürük, "globus faringeus" gibi çeşitli KBB patolojilerinin etyolojisinde rol oynar (41). Bizim çalışmamızda saptanan 18 (%10,7) FLR olgusu tamamen 1 yaş ve üstü grupta idi. FLR'li olgulardan birinde bilateral vokal kordda granülasyon saptandı. Bir olguda ise 24 saatlik çift alıcılı pH monitorizasyonunda FLR olmaksızın vokal kordda nodül tespit edildi.

Patolojik GÖR iki yaş altındaki hastalarda reaktif hava yolu hastalığına neden olabilir veya kötüleştirebilir. GÖR'de oluşan trakeal aspirasyonlar trakea mukozasında ödem ve deskuamasyona neden olarak trakeanın koruyucu mukozal bariyerini bozmaktadır. Bu durum da trakeayı bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı hassas duruma getirmektedir. Viral enfeksiyonların sık olduğu mevsimlerde ateşle birlikte krup veya hışıltı epizotlarının tekrarlamasına neden olmaktadır. Erol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tekrarlayan krup öyküsü olan olguların %62,5'unda GÖR tespit edilmiştir (103). Bizim çalışmamızda da 10 olguda (%4,4) tekrarlayan larenjit tespit edilmiştir.

Özofajit süt çocukluğunda klinik olarak bulgu veren reflüde %61-83 oranında eşlik etmektedir (47). Özofajit ağrının neden olduğu semptomlarla ortaya çıkabildiği gibi, asemptomatik özofajit ve striktür gelişimi de sıklıkla görülmektedir (47). Özofajit gelişimiyle ilgili çeşitli hipotezler bulunmakla beraber, sonuçta asit, pepsin, safra asitleri ve tripsin gibi maddelerin özofagus mukozasında temas yoluyla değişen oranlarda hasarlanma yaptıkları kabul edilmektedir (27). Göğüs ağrısı ve göğüste yanma, ağırlı yutkunma çoğu kez özofageal

inflamasyonun belirtileridir. Süt çocuklarında sözle ifade edilemeyen bu yakınmalar ağlama, huzursuzluk, uyku bozuklukları, beslenme zorlukları, gıda reddi şeklinde gözlenebilir (27). Bizim çalışmamızda özofajit sadece üç hastada tespit edildi, bu durumun endoskopi yapılan hasta sayısındaki azlıktan kaynaklandığı düşünüldü.

Kabızlık nadir olarak ile tekrarlayan kusma ve gastroözofageal reflü bir arada olabilir. Bu olgularda kabızlık tedavi edildikten sonra kusma ve reflü semptomlarının düzeldiği belirtilmektedir (107). Yapılan bir çalışmada olguların %1,4'ünde gastroözofageal reflünün kabızlığa eşlik ettiği saptanmıştır (106). Şahin Ş. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kabızlık olgularının 17'sine (%17) tekrarlayan kusma, 5'ine de (%5) gastroözofageal reflünün eşlik ettiği gösterilmiştir (108).

GÖR ve otitis media (OM) çocukluk çağında birlikte görülebilen hastalıklardır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar GÖR'ün OM nedeni olabileceğini göstermiştir (73). Tasker ve arkadaşlarının miringotomi yöntemiyle yaptığı çalışmada orta kulak sıvısında pepsin veya pepsinojen saptanarak gastrik içeriğin kronik OM nedeni olabileceği gösterilmiştir (74). Rozmanic ve arkadaşlarının pH monitorizasyonla patojik reflü tanısı koyduğu hastaların %55'inde kronik veya rekürren OM tespit edilmiştir. Ancak yapılan bu çalışmalarla mide içeriğinin orta kulak sıvısında tespit edilmesi ve klinik bulgular arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (75). Bizim çalışmamızda 1 yaş ve üstü olgulardan 3'ünde (%1,6) kulak yakınması tespit edildi.

Çocuklarda “Catch-up Growth” olarak tanımlanan en hızlı büyüme yaşamın ilk aylarında gerçekleşmektedir (104). Büyüme hızı, ilk iki yılda en düzeyde bulunmakta ve daha sonra puberteye kadar düşmektedir. İki yaştan sonraki büyüme daha çok genetik potansiyel tarafından belirlendiği halde, yaşamın ilk iki yılında meydana gelen büyümeden anne ve beslenmeye ait faktörler ön plandadır. Alınan besinlerin sindirimi, emilimi ve kullanımı ile birlikte sosyal faktörler, çevre, coğrafik özellikler, etnik köken ve sosyoekonomik faktörler büyüme ve gelişmenin meydana gelmesi için uygun bir etkileşim içinde bulunmaktadır. Beslenme yetersizliği hem suboptimal büyüme hem de duygusal ve psikolojik gelişme bozukluklarına yol açar.

GÖRH'nın intestinal ve ekstraintestinal komplikasyonları, çeşitli nedenlerle meydana gelen besin kayıpları ve yetersiz alım sonucunda farklı hasta gruplarında değişen derecelerde büyüme ve gelişmeyi etkilediği görülmektedir. Çocuklarda sık görülen komplikasyonu malnütrisyonudur. Özellikle sütçocukluğu döneminde GÖRH'nın tanımlanmasının ve medikal tedavinin vaktinde uygulanmasının, bu yaş grubunda hem primer hem de sekonder GÖR

hastalarında büyüme ve gelişmeyi olumlu yönde etkileyeceği düşünülmektedir. Yaş büyüdükçe malnütrisyon görülme sıklığı azalma eğilimindedir (91).

Bizim çalışmamızda da 1yaş altı olan grupta 1 yaş ve üstündeki olgulara göre daha fazla malnütrisyon saptandı. Bir yaş altı olgularda malnütrisyon oranı %13,7 olarak bulundu. Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise malnütrisyon oranı %43,6 idi. Bu oranlar hızlı büyümenin olduğu hayatın ilk yıllarında fizyolojik reflüden patolojik reflüyü ayırmanın önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda olgulara ÖMD grafisi, reflü sintigrafisi, 24 saatlik pH monitorizasyonu ile tanı kondu. Yaş grupları karşılaştırıldığında 1 yaş altı olgularda ÖMD grafisi kullanımının daha fazla olduğu gözlemlendi. Bu durum süt çocuklarında özofagus dismotilitesi, malrotasyon, trakeaözofageal fistül (TÖF), duodenal web, stenoz, akalazya, atipik pılör stenozu gibi konjenital anomalilerin saptanması amacıyla ÖMD grafisinin tercih edildiğini düşündürdü. İkinci sıklıkta reflü sintigrafisi, üçüncü sıklıkta ise 24 saatlik pH monitorizasyonu geliyordu. PH monitorizasyonu asit reflü tanısında en ideal yöntem olarak kabul edilmesine rağmen bizim olgularımızda daha az kullanılmasının nedeni sosyo-ekonomik koşullardaki olumsuzluğa bağlandı.

GÖR hastalığında tedavi, konservatif tedaviden antireflü cerrahiye kadar çeşitli aşamalardan oluşmaktadır. Tedavi seçenekleri yaşam tarzında ve günlük alışkanlıklarda yapılan sosyal düzenlemeler, asit süpresyon tedavisi, endoskopik girişimler ve cerrahi tedavi olarak sıralanabilir. Hastanın semptomlarının ağırlığına ve yaşına göre tedavinin şekli değişir. İlk basamak olan destek tedavisinde hastaların pozisyonu, beslenme içeriği ve tekniği, anne-bebek ilişkisinin düzenlenmesi gibi önlemler bulunurken, medikal tedavi, enteral beslenme desteği, endoskopik girişimler ve antireflü cerrahi ileri basamakları meydana getirir (5,16,21,22,31,39,40,76).

Bizim çalışmamızda tüm olgulara beslenme ve pozisyon önerileri verildi. Bebeğin uyanıkken yüz üstü, uyurken sırt üstü pozisyonda tutulması, koyu kıvamlı gıdalarla az ve sık beslenmesi, uyumadan önce midenin boş olması, başın yatak seviyesinden 30-45° yükseltilmesi önerildi. Büyük çocuklarda sol yana yatılması, dik pozisyonun tercih edilmesi, fazla gıda alımından, yağlı, asitli, acılı gıdalardan kaçınılması önerildi. Az ve sık beslenme, uyumadan önce midenin boş olması, sıkı kıyafetlerden kaçınma tavsiye edildi. Bu önerilere uyan olgularda literatürle uyumlu olarak reflü semptomlarında azalma gözlemlendi (5,21,22).

GÖRH’da ideal medikal tedaviyi prokinetik ajanlar, asit süpresyon tedavisi ve alginat gibi diğer ilaçlar oluşturmaktadır. Çalışmamızda prokinetik ajan olarak etkinliği ve güvenilirliği diğer prokinetik ajanlardan fazla olan domperidon 0,8-1 mg/kg/g x 3-4 dozunda

kullanıldı. Ortalama kullanım süresi 4 ay olarak bulundu. Literatürde kullanılmaya başlandıktan en az 1 ay sonra en yüksek etkiyi göstereceği belirtilmektedir (16).

Asit süpresyon tedavisi olarak literatürde H₂RA ve PPI önerilmektedir (5,16,21,22). Süt çocuklarında ranitidin, famotidin ve nizatidin kullanımıyla ilgili deneyimler sınırlıdır. Bu sınırlı deneyime rağmen oral ranitidin pediatrik hastalarda kullanılmaktadır (31). Çocuklarda klinik veya endoskopik olarak tanı konan erozif özofajitte oral ranitidin 6-10 mg/kg/gün 2-3 dozda verilir (31). Özofagusun iyileşme oranı özofagusun asite maruziyetinin azalması, asit süpresyon tedavisinin süresi ve özofajitin derecesi ile ilişkilidir. Çalışmalar doku iyileşmesini 12 hafta olarak göstermiştir, ancak erozif gastritte 12 hafta bile yeterli olmaz hatta bazen 24 hafta da iyileşmeyen vakalar da gösterilmiştir (84). Bizim çalışmamızda oral ranitidin 2-6 mg/kg/doz 2-3 dozda verildi. Kullanım süresi ortalama 2,5 ay olarak bulundu. Etkisine kısa sürede tolerans geliştiği için, rebound hipersekresyona neden olabildiği için ve yan etkileri nedeniyle çocuklarda kullanımının kısa süreli olması önerilmektedir (31).

Proton pompa inhibitörleri erozif özofajit ve komplikasyonlarının tedavisi, erozif ve erozif olmayan GÖR semptomlarının rahatlatılması ve GÖR ilişkili semptomların tekrar etmesinden korunmak amacıyla H₂RA'den daha üstündür (76). Bu amaçla kullanılan PPI'lar omeprazol, lansoprazole, rabeprazole, pantoprazol ve esomeprazol'dür (31,76). GÖRH semptomlarında düzelme ve peptik özofajitte iyileşme yeterli asit süpresyon tedavisiyle 4-8 haftadan sonra %75 oranında gözlenir (31). PPI'ların birbirine üstünlükleri tartışmalıdır. Genel olarak hepsinde iyileşme 8. haftada %80'dir (76). İntragastrik pH profili 7 günlük doz sonunda benzerdir. Birinci jenerasyon PPI (omeprazol, lansoprazol, rabeprazole, pantoprazole)'larda etkinlik eşittir. Farmakodinami ve fiyatlarda minör farklılıklar vardır. Buna rağmen bireysel farklılıklar ve PPI'a hasta cevabı çok değişken olabilir. Ayrıca bir PPI'a cevap yoksa başka bir PPI'a geçiş önerilmektedir (76). PPI yemeklerden 15-30 dk önce verilmelidir. Yemeklerden önce almak sonraya göre daha iyi bir intragastrik pH kontrolü sağlar. Tek doz PPI'ın intragastrik asit kontrolünde etkinliği olmasına rağmen, semptomların gerilemesi ve erozif özofajitin iyileşmesi için doz artışına ihtiyaç duyulabilir. Ek olarak astım, öksürük ve larenjit gibi ekstraözofageal bulguları olan hastalarda semptomların kontrolü için daha yüksek doza ihtiyaç duyulmaktadır. Son zamanlarda PPI'ın intragastrik pH kontrolünde yeterli başarı elde edemeyeceği, günde iki kere alınsa bile gece asit salınımını kontrol edemeyeceği bulundu. Bu nedenle gece yatarken tek doz H₂RA eklenmesi gece asit salınımını indirmektedir (76).

Bizim çalışmamızda Omeprazol 0,7-3,3 mg/kg/g 1-2 dozda kullanıldı. Ortalama kullanım süresi literatürle uyumlu olarak 7 hafta bulundu (76).

Alginat bazlı formulalar midede fazla asit varlığında çökelerek jel haline gelirler (31). Mide içeriğinin üzerinde yüzerek nötral bir pH oluşturmaya çalışırlar. Optimal etkinlik yemeklerden sonra alındığında sağlanır, tek başına veya prokinetik ajanlarla kombine halde kullanılabilir (31). Prematüre ve yenidoğan bebeklerde güvenli kullanılabilir. Kusma ve regürjitasyon epizotlarında anlamlı azalma sağlanır, özofajit riskini ve postprandial ağrıları önleyebilir (83).

Yeterli konservatif ve medikal tedaviye rağmen olguların çok azında reflü semptomları devam etmekte ve cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla laparoskopik veya açık cerrahi girişimler uygulanmaktadır (22). Laparoskopik cerrahi açık girişimlere nazaran daha az invazif olup, iyileşme ve hastanede kalma süresi daha kısa olmaktadır (16,22). Ancak her iki yöntemle yapılan girişimler sonrasında ağır disfaji, gaz çıkaramama, cerrahi yetersizlik ve “Dumping sendromu” gibi komplikasyonlar gözlenmektedir (22).

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak 219 olgudan sadece 3’ünde cerrahi girişim yapma ihtiyacı duyulmuştur (22).

Yaşam şekli ve beslenme düzenlemeleri ile yüksek doz ve uzun süreli PPI sonrası yanıt alınamazsa doğru zamanlama yapılarak cerrahi girişim düşünülebilir.

SONUÇ VE ÖZET

Gastroözofageal reflü hastalığı her yaş grubunda görülebilmekte ve yaş gruplarına göre farklı sistemleri tutan semptomlara yol açmaktadır.

GÖR genellikle 1 yaş altında gözlenirken fizyolojik reflü ekarte edildikten sonra 1 yaş ve üstünde de reflü sıklığında artış gözlenmiştir. GÖR’de bir yaş altı olgularda semptomlar 5. ayda pik yaparken genel hasta popülasyonunda 4 yaşta pik yapar. Çalışmalarda GÖR’lü olgularda erkek baskınlığı olmasına rağmen istatistiksel olarak cinsiyet farkı gösterilememiştir.

Bizim çalışmamızda 1 yaş altında erkek, 1 yaş ve üstü grupta ise kız hasta baskınlığı daha fazladır.

GÖRH’da başvuru anında gastrointestinal sistem ve solunum sistemine ait yakınmaların birlikteliği daha fazla gözlenmiş olmakla beraber, olgularda tespit edilen en sık yakınma öksürüktür. GÖR belirtileri yaş gruplarına göre değişik sistemlere ait tutulum göstermektedir. Büyük çocuklarda erişkinlere benzer olarak daha çok gastrointestinal sisteme ait yakınmalar gözlenirken, süt çocuklarında gastrointestinal sistem ve solunum sistemi semptomlarına ek olarak özgün olmayan klinik bulgular ön plandadır. Olgular gruplara göre başvuru yakınmaları açısından incelendiğinde tekrarlayan kusma, aşırı ağlama ve huzursuzluk, beslenme zorluğu 1 yaş altı olgularda, mide içeriğinin ağıza gelmesi, karın ağrısı, göğüs ağrısı ve/veya retrosternal ağrı, mide bulantısı, ağız kokusu, öksürük, ses değişikliği, diş ve diş eti hastalığı 1 yaş ve üstünde olan olgularda daha fazla gözlenmiştir.

Olguların yakınma sürelerinin 1 yaş ve üstü grupta daha fazla olması bu yaş grubundaki hastalarda tanının geciktiğini düşündürmektedir. Bu nedenle şüphelenilen olgularda en kısa sürede ayırıcı tanı yapıp reflü komplikasyonlarından hastalar korunmalıdır.

Bir yaş altı olguların genellikle sütü ve sıvı gıdalarla şikayetleri fazla iken, 1 yaş ve üstü grupta ise asitli ve acılı gıdalarla şikayetleri artıyordu. Bu nedenle süt çocuklarında daha sık gözlenen inek sütü allerjisi tespit edilip en kısa sürede eliminasyon yapılmalıdır. Büyük çocuklarda ise reflü şikayetlerini artıran yiyeceklerden uzak durmaları önerilmelidir.

Hastalarda mevcut olan sekonder reflü nedenleri için gerekli önlemler alınarak ve primer tedavileri yapılarak reflü semptomları ve komplikasyonları azaltılmalıdır.

GÖRH ve Hp arasında anlamlı ilişki tespit edilememiş olup bunun için ülkemizde yapılacak geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Hp’nin kanıtlanmış zararlı etkileri nedeniyle tespit edildiği zaman tedavisinin yapılması esas olmalıdır.

Astım tedavisine direçli olan olgularda reflü araştırması yapılmalı, eğer reflü saptanırsa en kısa sürede antireflü tedavi verilerek hastanın yaşam kalitesi artırılıp astım tedavisine olan ihtiyacı azaltılmalıdır.

Solunum sistemine ait yakınmaları olan çocuklarda, GİS semptomları varlığında düşünüldüğü kadar GÖRH göz önünde bulundurulmalıdır. Tekrarlayan akciğer enfeksiyonu ve sık ÜSYE geçiren çocuklarda reflü araştırması yapılmalıdır.

Larinks, farinks, oral kavite, burun, paranasal sinüsler ve akciğerlere ait yakınmaları olan hastalarda FLR akla gelmelidir.

Patolojik GÖR iki yaş altındaki hastalarda reaktif hava yolu hastalığına neden olabilir veya kötüleştirebilir. GÖR'de oluşan trakeal aspirasyonlar trakea mukozasında ödem ve deskuamasyona neden olarak trakeanın koruyucu mukozal bariyerini bozmaktadır. Bu durum da trakeayı bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı hassas duruma getirmektedir. Viral enfeksiyonların sık olduğu kış ve sonbahar mevsimlerinde ateşle birlikte krup veya hışıltı epizotlarının tekrarlamasına neden olmaktadır. Bu nedenle tekrarlayan krup öyküsü olan olgularda reflü düşünülmelidir.

Bu çalışma ile GÖRH'nin klasik bulgularından biri olan malnütrisyonun özellikle hayatın ilk yılı için sorun oluşturduğu gösterilmiş olup, hızlı büyümenin olduğu bu yaş grubunda fizyolojik reflüden patolojik olanın ayırımın önem taşıdığı düşünülmüştür.

Süt çocuklarında özofagus dismotilitesi, malrotasyon, trakeaözofageal fistül duodenal web, stenoz, akalazya, atipik pilor stenozu gibi konjenital anomalilerin saptanması amacıyla ÖMD grafisinin tercih edilmesi vurgulanmıştır.

GÖRH her yaş grubunda görülebilen, tedavi edilmemesi halinde birçok ölümcül komplikasyona neden olabilen bir hastalıktır. Bu çalışma ile şüphelenilen olgularda en kısa sürede reflü araştırması yapıp tedaviye başlanması gerektiği vurgulanmıştır.

Tedavide her yaş grubuna uygun yaşam şekli değişiklikleri ve tıbbi tedavi esas olup, sonuç alınamayan olgularda cerrahi tedavi düşünülebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Yvan Vandenplas and Eric Hassal. Mechanisms of Gastroesophageal Reflux and Gastroesophageal Reflux Disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2002, 35:119-136.
- 2- Hogan WJ. Gastroesophageal reflux disease (reflux esophagitis). In: Sleisenger MH, Fordtran JS eds. Gastrointestinal disease pathophysiology diagnosis management. 4nd ed. WB Saunders Company: Philadelphia 1989;34:594-616.
- 3- Vandenplas Y, Heymans H. Symptomatology of gastroesophageal reflux. In: Vandenplas Y eds. Oesophageal pH monitoring for gastro-oesophageal reflux in infants and children. John Wiley and Sons: New York 1992;27-62.
- 4- Orenstein SR. Gastroesophageal reflux. In: Wyllie R, Hyams JS (eds). Pediatric Gastrointestinal Disease. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1999: 164-188.
- 5- Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;32:S1-31.
- 6- Modlin M.I., Moss F.S., Kidd M et al. Gastroesophageal Reflux Disease Then and Now. J Clin Gastroenterol 2004; 38: 390-402.
- 7- Richter J.E. Gastroesophageal reflux: Diagnosis and management. Hospital Practice 1992 January; 59-66.
- 8- Skinner D.B. et al. Reflux esophagitis. In: Gastroenterology. edit: Berk E. 1985; 717-767. Saunders Philadelphia.
- 9- Klauser A.G., Schindlbeck N.E., Lissner S.A.M. Symptoms in gastroesophageal reflux disease. The Lancet 1990;335:205-208.
- 10- Varty K, Evans D, Kapila L. Pediatric Gastroesophageal reflux: Prognostic indicators from pH monitoring. Gut 1993; 34: 1478-1481.
- 11- Jolley S G, Johnson D G, Herbst J J, Pera A R, Garnier R C An assesment of gastroesophageal reflux in children by extended pH monitoring of the distal esophagus. Surgery 1978; 84: 16-23.
- 12- Weaver L.T. Anatomy and embryology. In: Pediatric Gastrointestinal Disease. edit: Walker W.A., Durie P.R., Hamilton J.R., Walker-Smith J.A., Watkins J.B. St. Louis: Mosby 1996:9-30.
- 13- Guyton A C, Gastrointestinal Physiology. In: Textbook of Medical Physiology. Edit: Guyton A.C., Hall J.E., 1996 Philadelphia's 793-812.

- 14- Allen M L, Zamani S, Dimarino A J. The effect of gravity on oesophageal peristaltism in humans. *Neurogastroenterol. Mot.* 1997;9: 71-76.
- 15- Pelot D, Reynolds JC. Anatomy, anomalies, and physiology of the esophagus. In: Haubric WS, Schaffner F eds. *Bockus Gastroenterology*, 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1995: 397-417.
- 16- Rocksane C. Norton, Francisco J. Penna. Gastroesophageal reflux. *J Pediatr (Rio)* 2000; 76 (Supl.2):S218-224: gastroesophageal reflux, child.
- 17- Roy C., Silverman A., Alagille D. Gastroesophageal reflux disease. In: *Pediatric Clinical Gastroenterology*. Edit: Roy C., Silverman A., Alagille D., 1995: 163-169.
- 18- Ogorek CP. Gastroesophageal reflux disease. In: Haubrich WS, Schaffer F eds. *Bockus Gastroenterology*, 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1995: 445-67.
- 19- Pope CE. Acid-reflux disorders. *N Engl j Med* 1994;331 (10): 656-60.
- 20- Sondheimer J.M. Gastroesophageal reflux update on pathogenesis and diagnosis. *J. Pediatr. Clin. North Am.* 1988; 35: 103- 116.
- 21- Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux. 40. *Türk Pediatri Kongresi Kitabı*, İstanbul 2004: 83-99.
- 22- Strople J and Kau A. Pediatric gastroesophageal reflux disease current perspectives. *Current Opinion in otolaryngology & Head and Neck Surgery* 2003, 11:447-451.
- 23- Kawahara H, Dent J, Davidson GP, mechanisms responsible for gastroesophageal reflux disease in children. *Gastroenterology* 1997: 113: 339-408.
- 24- Orenstein SR. Gastroesophageal reflux. In: Hyman PE, DiLorenzo C, eds. *Pediatric gastrointestinal motility disorder* . New York: Academy Professional information Servies; 1994.p.55-88.
- 25- Orenstein SR. Gastroesophageal reflux. In: Wyllie R, Hyams JS eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Philadelphia: Saunders, 1993: 337-69.
- 26- Hassall E.Barrett's esophagus: new definitions and approaches in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16:345-64.
- 27- Orenstein SR. Controversies in pediatric gastroesophageal reflux. . *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 338-48.
- 28- Peeters S, Vandenplas Y. Sex ratio of gastroesophageal reflux in infancy. *J Pediatr Gastro Nutr* 1991;13:314-5.

- 29- Carre IJ, Johnston BT, Thomas PS, Morrison PJ. Familial hiatal hernia in a large five generation family confirming true autosomal dominant inheritance. *Gut* 1999; 45: 649-52.
- 30- Hu FZ, Preston RA, Post JC: Mapping of a gene for severe pediatric gastroesophageal reflux to chromosome 13q14. *JAMA* 2000; 284: 325-34.
- 31- Vandenplas Y, Salvatore S, Hauser B. The diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux in infants. *Early Human Development* (2005) 81, 1011-1024.
- 32- Orenstein SR, Shalaby TM, Barmada MM, Whitcomb DC: Genetics of gastroesophageal reflux disease : a review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 506-10.
- 33- Orenstein SR, Whitcomb DC, Barmada MM: Challenges of examining complex genetic disorders like GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41 (Suppl 1): S17-9.
- 34- Gold D. B. Outcomes of Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease: In the First Year of Life, in Childhood, and in Erişkins. Oh, and Should We Really Leave *Helikobakter pilori* Alone ? *JPGN* 2003, 37 (Suppl): S33-S39.
- 35- Hassall E. Decision in Diagnosing and Managing Chronic Gastroesophageal Reflux Disease in Children. *J Pediatr* 2005; 146:S3-S12.
- 36- Orenstein SR. Gastroesophageal Reflux. *Peds in Rev.* 1999;20(1):24-28.
- 37- Orenstein SR, Izadnia F, Khan S. Gastroesophageal Reflux disease in Children. *Gastroenterol Clin.* 1999;28(4):947-66.
- 38- Oelschlager BK, Pellegrini CA. Surgical treatment of respiratory complications associated with gastroesophageal reflux disease. *Am J Med.* 2003;115(3A):72S-77S.
- 39- Ayık (Öktem) S., Erdiñç M., Gastroözofageal reflü Hastalığı ve Kronik Öksürük. *Toraks Dergisi* 2003;4(2): 191- 197.
- 40- Dr.İrfan Yorulmaz . Larengofarengeal Reflü .*KBB-Forum* 2002;1 (1).S22-34.
- 41- Özlügedik S, Yorulmaz İ. Larengofarengeal Reflü. *T Klin J Surgery* 2002, 7: S31-37.
- 42- Strobel C.T., Byrne W.J., Ament M., Euler A. Correlation of esophageal lengths in children with height. 1979; 94: 71-74.
- 43- Mansfield LE: Associations and interactions between the esophagus and the lower respiratory tract. *Pediatr pulmonol* 1995; 11: 53-54.
- 44- Krystyna Wasowska-Krolikowska, Ewa Toporowska-Kowalska, Aneta Krogulska: Asthma and gastroesophageal reflux in children. *Med Sci Monit*, 2002; 8(3):RA64-71.

- 45- K. Stordal, G. B. Johannesdottir, B. S. Bentsen et al: Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease. *Arch Dis Child* 2005; 90: 956-960.
- 46- Susan M. Harding and Stephen J. Sontag. Asthma and Gastroesophageal Reflux. *The American Journal of Gastroenterology*, Vol:95, No:8, Suppl 2000.S23-32.
- 47- Orenstein SR. Gastroesophageal reflux. In: Wyllie R, Hyams JS eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Philadelphia: Saunders, 1993: 337-69.
- 48- Ahrens P, Noll C, Kitz R et al. Lipid-laden alveolar macrophages: a useful marker of silent aspiration in children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 83-8.
- 49- Poets CF. Gastroesophageal reflux: a critical review of its role in preterm infants. *Pediatrics* 2004; 113:e128-32.
- 50- Khoshoo V, Le T, Haydel Jr RM, Landry L, Nelson C. Role of GER in older children with persistent asthma. *Chest* 2003; 123: 1008- 13.
- 51- Yellon RF, Goldberg H. Update on Gastroesophageal Reflux Disease in Pediatric Airway Disorders. *Am J of Med*. 2001; 111(8A):78-84.
- 52- Bain WM., Harington JW., Thomas LE. Head and neck manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 1983; 93: 175-9.
- 53- Rudolph CD. Supraesophageal complications of gastroesophageal reflux in children: challenges in diagnosis and treatment. *Am J Med* 2003; 115(suppl 3A): 150S-6S.
- 54- Suys B, De Wolf D, Vandenplas Y. Bradycardia and gastroesophageal reflux in term and preterm infants: is there any relation? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 187-90.
- 55- Bozkurt M., Tütüncüoğlu S., Serdaroğlu G. Gastroesophageal Reflux in Children With Cerebral Palsy: Efficacy of Cisapride. *J Child Neurol* 2004; 19: 973-976.
- 56- Glassman MS, Dozer AJ, Newman LJ. Gastroesophageal Reflux in neurologically impaired children. *Southern Medical Journal* 1992; 85(3): 289-292.
- 57- R.G. Nielsen, C.Bindslev-Jensen, S. Kruse –Andersen et al. Severe Gastroesophageal Reflux Disease and Cow Milk Hypersensitivity in Infants and Children: Disease Association and Evaluation of a New Challenge Procedure. *Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition*. 2004; 39:383-391.
- 58- Iacono G, Carroccio A, Cavataio F et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: A prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 37: 822-7.
- 59- Malfroot A, Dab I. New insights on gastro-oesophageal reflux in cystic fibrosis by longitudinal follow up. *Arch Dis Child* 1991 ; 66: 1339-45.

- 60- Button BM, Roberts S, Kotsimbos TC et al. Gastroesophageal reflux (symptomatic and silent): a potentially significant problem in patient with cystic fibrosis before and after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005 Oct; 24(10): 1522-9.
- 61- Burton DM, Pransky SM, Kearns DB, Katz RM, Seid AB. Pediatric Airway Manifestations Of Gastroesophageal Reflux. *Ann Otol Rhinol. Laryngol*. 1992;101(9):742-9.
- 62- Kahrilas PJ, Hogan WJ. Gastroesophageal reflux disease. In: Sleisenger MH, Fordtran JS eds. *Gastrointestinal Disease*. Philadelphia: saunders, 1993: 378-401.
- 63- Liacouras CA. Failed Nissen fundoplication in two patients who had persistent vomiting and eosinophilic oesophagitis. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1504-6.
- 64- Miller FA, Dovale J, Gunther T: Utilization of inlying pH probe for evaluation of acid-peptic daithesis. *Arch Surg* 1964; 89: 199-203.
- 65- Spencer J: Prolonged pH recording in the study of gastrooesophageal reflux. *Br J Surg* 1969; 56: 912-914.(PMID:5358963).
- 66- Smit CF, Tan J, Devriese PP et al. Ambulatory pH monitoring at the upper esophageal sphincter. *Laryngoscope* 1998; 108: 299-302.
- 67- Smit CF, vanLeeuwen JAMJ, Mathus-Vliegen LMH et al. Gastropharyngeal and gastrooesophageal reflux in globus and hoarseness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 827-30.
- 68- Wenzl TG, Skopnik H. Intraluminal impedans: an ideal technique for evaluation of pediatric gastroesophageal reflux disease. *Curr gastroenterol Rep* 2002; 2: 259-64.
- 69- Wenzl T. Invited review: investigating reflux with the intraluminal impedans technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 261-8.
- 70- Wenzl TG, Moroder C, Trachterna M, et al. Esophageal pH monitoring and impedance measurement: a comparison of two diagnostic tests for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 519-23.
- 71- Condino A.A, Sondheimer J, Pan Z et al.Evaluation of Infantile Acid and Nonacid Gastroesophageal Reflux Using Combined pH Monitoring and Impedance Measurement. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2006; 42: 16-21.
- 72- Pandolfino JE, Richter JE, Ours T et al.Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 740-749.
- 73- Judith E.C. Lieu et al.Association of Reflux With Otitis Media in Children. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery* (2005) 133, 357-361.
- 74- Tasker A, dettmar PW, panetti M, et al. Reflux of gastric juice and glue ear in children. *Lancet* 2002; 359(9305): 493.

- 75- Rozmanic V, Velepici M, Ahel V, et al. Prolonged esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux in children with chronic tubotympanic disorder. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34(3): 278-80.
- 76- Tutuian R, Castell D.O. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Med Sci* 2003; 326(5): 309-318.
- 77- Ewer AK, James ME, Tobin JM. Yüz üstü and left lateral positioning reduce gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999; 81: F201-5.
- 78- Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002; 110: 972-84.
- 79- Craig WR, Hanlon-Dearman A, Sinclair C, Taback S, Moffatt M. Metoclopramide, thickened feedings, and positioning for gastroesophageal reflux in children under two years *Cochrane Database Syst Rev* 2004(Oct); 18(4): (CD003503).
- 80- Xinias I, Mouane N, Le Luyer B et al. Cornstarch thickened formula reduces oesophageal acid exposure time in infants. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 23-7.
- 81- Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K et al. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr* 2002; 140: 219-24.
- 82- Chicella F.M., Batres A.L., Heesters S.M et al Prokinetic Drug Therapy in Children: A review of Current Options. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 706-11.
- 83- Miller S. Comparison of Efficacy and Safety of a New Aluminium-free Paediatric Alginate Preparation and Placebo in Infants with Recurrent Gastro-oesophageal Reflux. *Current Medical Research and Opinion*, Vol.15. No. 3, 1999, 160-168.
- 84- Wesdorp IC, Dekker W, Festen HP. Efficacy of famotidine 20 mg twice a day versus 40 mg twice a day in the treatment of erosive or ulcerative reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2287-93.
- 85- Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1729-36.
- 86- Ortadan sapma (Standart Deviasyon Skor-SDS veya Zskor) skoru. Neyzi O, (Yüksel) Ertuğrul T eds. *Pediatric cilt 1. İstanbul: Nobel, 2002: 90-98.*
- 87- W. J. Issing, P. D. Karkos. Atypical manifestations of gastro-oesophageal reflux. *J R Soc Med* 2003; 96: 477-480.
- 88- Richter JE, DeMester TR, Wu Wc et al. Normal 24-hour esophageal pH values: influence of age and gender. *Gastroenterology* 1990; 98: A122.

- 89- Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:34-9.
- 90- Mattox HE, Richter JE, Sinclair JW, Price JE, Case LD. Gastroesophageal pH step-up inaccurately locates proximal border of lower esophageal sphincter. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1185-91.
- 91- Öztürk Y., Akman N., Arslan Nur.ve ark. Gastroözofageal reflü Hastalığı Olgularında Başvuru Semptomları ve Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi. *Pediatric Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Dergisi* 2004; 1(2): 91-94.
- 92- Lin Yu-Cheng et al. Gastroesophageal reflux disease beyond infancy. *Pediatrics International* (2004) 46, 516-520.
- 93- Mader AM, Alves MT, Kawakami E et al. Reflux esophagitis in children: histological and morphometric study. *Arq Gastroenterol* 2002; 39: 126-31.
- 94- Jain A, Patwari AK, Bajaj P, Kashyap R, Anand VK. Association of gastroesophageal reflux disease in young children with persistent respiratory symptoms. *J Trop Pediatr* 2002; 48: 39-42.
- 95- Nilsson M, Johnsen R, Ye W et al. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA* 2003; 290: 66-72.
- 96- Schwizer W and Fox M. Helicobacter pylori and Gastroesophageal Reflux Disease: A Complex Organism in a Complex Host. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004; 38: 12-15.
- 97- Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastric disease. *BMJ* 1998; 316: 1507-10.
- 98- Levine A, Milo T, Broide E et al. Influence of Helicobacter pylori Eradication on Gastroesophageal Reflux Symptoms and Epigastric Pain in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 113: 54-58.
- 99- Pollet S, Gottrand F, Vincent P et al. Gastroesophageal Reflux Disease and Helicobacter pylori Infection in Neurologically Impaired Children: Inter-relations and Therapeutic Implications. *JPGN* 2004; 38: 70-74.
- 100- Richter JE. Helicobacter pylori: the bug is not all bad. *Gut* 2001; 49: 319-21.
- 101- Vaezi MF, Falk GW, Peek RM, et al. Cag-A positive strains of Helicobacter pylori protect against Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2206-11.
- 102- Ceyhan İ., Kutlu T., Erkan T. ve arkadaşları. Çocuklarda gastroözofageal reflü; 120 olgunun 24 saatlik pH monitorizasyonu ile değerlendirilmesi. *İst. Çocuk Klin. Dergisi*. 1996; 31: 327-331.
- 103- Erol F., Arslan Z., Özmen S. Krupla Başvuran Hastalarda Allerjik Duyarlanma ve Gastroözofageal Reflü Sıklığının Araştırılması. *Uzmanlık tezi*. Ankara 2005. S68-71.

- 104- Russell WE. Growth failure and malnutrition.In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB eds. Pediatric Gastrointestinal Disease. St. Louis: Mosby, 1996: 165-93.
- 105-Gold B.D. Asthma and Gastroesophageal Reflux Disease in Children: Exploring The Relationship. J Pediatr 2005; 146: S13-S20.
- 106-Doğan Y. Kabızlık yakınması olan olguların retrospektif dökümü. Türk Pediatri Arşivi 2005; 40: 23-7.
- 107-Borowitz SM, Sutphen JL. Recurrent vomiting and persistent gastroesophageal reflux caused by unrecognized constipation.Clin Pediatr 2004; 43: 461- 6.
- 108- Şanlıay Ş., Demirçeken F., Zorlu P. Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Mart 2004-Eylül 2005 Tarihleri Arasında Kronik Kabızlık Tanısıyla İzlenen Hastaların Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi.Ankara 2005. S74.
- 109-Gomez F, Galvan RR, Frank S, et al: Mortality in second- and third-degree malnutrition. J Trop Pediatr, 2: 77, 1956.
- 110- Waterlow JC: Evolution of kwashiorkor and marasmus. Lancet, 2:712, 1974.
- 111- Costa F.J.A, Silva P.A. G, Gouveia A. C. P et al. Prevalence of pathologic gastroesophageal reflux in regurgitant infants. J Pediatr (Rio J). 2004; 80 (4): 291-5.