



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞINDA KABIZLIĞIN ROLÜ

Dr. NEVZAT AYKUT BAYRAK

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL, 2009



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞINDA KABIZLIĞIN ROLÜ

Dr. NEVZAT AYKUT BAYRAK

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. DENİZ ERTEM

İSTANBUL, 2009

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce Özet (Abstract)	iv
Kısaltmalar	vi
Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	3
1. Gastrointestinal Sistem Fizyolojisi	3
1.1. Özofagus Motilitesi	7
1.2. Mide Motilitesi	7
1.3. İnce Barsak Motilitesi	8
1.4. Kolon Motilitesi	9
2. Gastroözofageal Reflü	11
2.1. Tanımlar ve Epidemiyoloji	11
2.2. Reflü Patofizyolojisi	12
2.3. Reflünün Klinik Bulguları	18
2.4. Reflüde Tanı Yöntemleri	22
2.4.1. Anketler	22
2.4.2. Radyolojik tetkikler	22
2.4.3. Sintigrafik yöntemler	23
2.4.4. 24 saatlik ambulator pH ölçümü	23
2.4.5. Özofageal manometri	24
2.4.6. Özofageal intraluminal impedans ölçümü	24
2.4.7. Endoskopi ve histopatolojik değerlendirme	25
2.5. Reflü Tedavisi	29
2.5.1. Konservatif önlemler	29
2.5.2. Farmakolojik tedaviler	31

2.5.3. Cerrahi tedavi	36
3. Kabızlık	38
3.1. Tanımlar ve Epidemiyoloji	38
3.2. Kabızlığın Patofizyolojisi	41
3.3. Fonksiyonel Kabızlıkta Klinik Belirti ve Bulgular	44
3.4. Fonksiyonel ve Organik Kabızlıkta Tanı	45
3.5. Fonksiyonel Kabızlıkta Tedavi	47
3.5.1. Beslenme ve davranış eğitimi	47
3.5.2. Farmakolojik tedavi	48
4. Gastroözofageal Reflü ve Kabızlık Arasındaki İlişki	50
Gereç ve Yöntem	54
Bulgular	62
Tartışma ve Sonuç	83
Kaynaklar	93
Araştırma Etik Kurulu Onayı	113

ÖNSÖZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki ihtisasım süresince benimle birebir ilgilenen, derin bilgi ve deneyimini bana aktararak eğitimime sonsuz katkı sağlayan, bu tezin yapım ve yazım aşamasında hep yanımda olan ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Deniz Ertem'e,

Her geçen gün tıp dünyasında yeni bir şeylerin keşfedildiğini ve güncel kalmanın önemini öğreten, görüşleri ve değerli önerileriyle bana yol gösteren, derin bilgi ve deneyimini paylaşıırken yapıcı eleştirilerle eğitimime büyük katkı sağlayan Prof. Dr. Ender Pehlivanoglu'na,

Bilgi ve deneyimlerini aktarmak için birbiriyle yarışan, iyi bir çocuk doktoru olmamız için ellerinden geleni esirgemeyen, eğitimim süresince sevgisini, şefkatini ve desteğini her zaman hissettiğim, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Elif Dağlı olmak üzere birbirinden değerli tüm hocalarıma,

Eğitimim boyunca bilgilerinden ve önerilerinden faydalandığım uzmanlarıma,

Birlikte zevkle ve uyum içinde çalıştığım özellikle eş kıdemlerime, diğer asistan arkadaşlarıma, hemşirelere, sağlık personeline ve diğer hastane personeline,

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Bu çalışmayı sevgili annem, babam ve kardeşim, biricik eşim ve kasım ayında aramıza katılacak kızım Güneş'e ithaf ediyorum.

Dr. Nevzat Aykut Bayrak

Temmuz 2009

ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞI GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞINDA KABIZLIĞIN ROLÜ

Gastroözofageal reflü ve kabızlık, gastrointestinal sistemin birbirinden çok farklı iki bölgesinin motilite bozukluğudur. Son yıllarda yapılan bazı erişkin çalışmalarında kabızlığın nonerozif reflü hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu ancak gastroözofageal reflü hastalığı için anlamlı bir risk oluşturmadığı gösterilmiştir. Erişkinlerde bildirilen bu verilere karşılık, çocuklarda kabızlık ile reflü arasında olası bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir.

Bu çalışmanın amacı, çocukluk çağı gastroözofageal reflü hastalarında kabızlık sıklığını değerlendirerek, gastroözofageal reflü hastalığının derecesiyle kabızlık arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Çalışmanın diğer bir amacı ise gastroözofageal reflü hastalığıyla birlikte kabızlığı olan hastalarda reflü tedavisine ek olarak uygulanacak kabızlık tedavisinin reflü semptomları üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır.

Retrospektif ve prospektif iki kısımdan oluşan çalışmaya 47 aydan büyük çocuklar dâhil edildi. Retrospektif kısımda, dosya taraması yöntemiyle endoskopi ve histopatolojik değerlendirme sonucunda reflü özofajiti saptanan hastalar kabızlık açısından Roma III tanı kriterlerine göre değerlendirildi. Prospektif kısımda, 24 saatlik pH monitörizasyonu sonucunda gastroözofageal reflü hastalığı tanısı alan hastalar kabızlığı olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Tüm hastalara antireflü tedavi verildi ve reflü konservatif önlemleri anlatıldı. Kabızlığı olan hastalar randomize edilerek iki gruba ayrıldı. Her iki gruba da kabızlık konservatif önlemleri anlatıldı ve gruplardan birine medikal kabızlık tedavisi amacıyla laktüloz başlandı. Tüm gruplar tedavi öncesi, tedavinin birinci ayı ve tedavinin ikinci ayında reflü yakınmaları açısından tekrar değerlendirildi.

Retrospektif kısımda reflü özofajiti olan hastalarda kabızlık görülme sıklığı %36,1 olarak saptandı. Reflü özofajitin derecesi arttıkça kabızlık oranında

istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü ($p=0,003$). Hiatal herni ilişkili reflü özofajiti olan çocukların ise %94,8'inde kabızlık saptandı.

Prospektif kısımda gastroözofageal reflü hastalığı olan çocuklarda kabızlık görülme sıklığı %55 idi. Tedavi sırasındaki değerlendirmede, laktüloz alan grupta özofageal yakınmalarda tedavinin birinci ayında diğer gruplara göre anlamlı azalma olduğu saptanırken ($p=0,001$), tedavinin ikinci ayında gruplar arasında fark yoktu ($p=0,063$). Tedavinin birinci ayında, laktüloz alan grupla almayan grup arasında karın ağrısı yakınmasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da laktüloz alan grup lehine belirgin azalma olduğu gözlemlendi ($p=0,133$). Mide yakınması, hipofaringeal yakınmalar ve nonspesifik yakınmalarda tedavinin hiçbir döneminde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışmamızda, 4-18 yaş arasında reflü özofajiti olan çocuklardaki kabızlık sıklığının sağlıklı çocuklardaki kabızlık sıklığına göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Histopatolojik olarak reflü özofajitin derecesi arttıkça ve hiatal herniye sekonder reflüsü olan hastalarda kabızlık sıklığının da arttığı bulundu. Gastroözofageal reflü hastalığı ile birlikte kabızlığı olan çocuklarda konstipasyon tedavisinin, reflü yakınmalarının daha erken dönemde iyileşmesini sağladığı gösterilmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: Reflü özofajit, kabızlık, çocuk, dismotilite

ABSTRACT

THE ROLE OF CONSTIPATION IN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN CHILDREN: SUPPLEMENTARY EFFECT OF CONSTIPATION TREATMENT

Gastroesophageal reflux and constipation represent diverse functional disorders both of which may result from gastrointestinal motor dysfunction. It has been shown that constipation might be a risk factor for non-erosive reflux disease in adults. Constipation promotes gastroesophageal reflux by delaying gastric emptying in adults. In the light of the findings in adult patients, a relationship between reflux and constipation can be suggested in children but there is lack of evidence-based data.

The aim of this study is to explore the relation between gastroesophageal reflux disease and constipation by evaluating the frequency of constipation in children with reflux esophagitis. Another aim of the study is to evaluate the efficacy of medical treatment of constipation in addition to antireflux therapy in children who have both gastroesophageal reflux and constipation.

Children who are older than 4 years of age are included into the study and this study consisted of retrospective and prospective parts. In the retrospective part, patients with histopathologically proven reflux esophagitis are evaluated for constipation according to Rome III diagnostic criteria. In the prospective part, patients who have gastroesophageal reflux disease on the basis of a positive 24 hour esophageal pH monitoring result are divided into two groups as constipated and non-constipated according to Rome III diagnostic criteria. All the patients received medical and conservative therapy for acid reflux. Constipated patients are randomized into two groups. Both group received conservative therapy for constipation and one group received lactulose for the medical treatment of constipation. All groups are evaluated for reflux symptoms at the beginning, in the first and the second month of the treatment.

In the retrospective part, the frequency of constipation was %36,1 in children with reflux esophagitis. There was a statistically significant correlation between the severity of reflux esophagitis and rate of constipation in our study group ($p=0,003$). Constipation was even higher (94,8%) in children with reflux esophagitis secondary to hiatal hernia. In the prospective part, the frequency of constipation was 55% in children with gastroesophageal reflux disease. There was a statistically significant decrease in reflux associated esophageal symptoms in children who were given lactulose in addition to antireflux medication at the first month of treatment ($p=0,001$), however the difference between the treatment groups disappeared at the end of the second month of the treatment ($p=0,063$). Abdominal pain was prominently decreased in the group receiving lactulose compared to the constipated group who are only receiving conservative treatment for constipation, however it was not statistically significant ($p=0,133$). There was no difference regarding gastric, hypopharyngeal and non-specific symptoms of reflux between the treatment groups during the therapy ($p>0,05$).

In this study, the prevalence of constipation was higher in children with reflux esophagitis compared to the healthy age matched counterparts. It was found that the prevalence of constipation increased by the increase in severity of reflux esophagitis. Hence, children who have more generalized gastrointestinal dysmotility problem such as both gastroesophageal reflux disease and constipation, medical treatment of constipation in addition to conventional treatment of reflux disease might result in earlier improvement and resolution of esophageal and abdominal symptoms.

KEYWORDS: Reflux esophagitis, constipation, children, dysmotility

KISALTMALAR

AÖS	Alt özofagus sfinkteri
Gi	Gastrointestinal
GiS	Gastrointestinal sistem
GÖR	Gastroözofageal reflü
GÖRH	Gastroözofageal reflü hastalığı
H₂RA	Histamin ₂ reseptör antagonisti
HP	<i>Helicobacter pylori</i>
PEG	Polietilen glikol
PPI	Proton pompa inhibitörü
ÜÖS	Üst özofagus sfinkteri

GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal sistem (GİS) hastalıklarında en sık görülen bulgular tekrarlayan kusma, karın ağrısı, karın distansiyonu, kabızlık ve ishaldir. Hem erişkinler hem de çocuklar üzerinde yapılan araştırmalarda bu bulguların çoğunlukla gastrointestinal (Gİ) motilite bozukluklarından kaynaklandığına dair kuvvetli kanıtlar vardır. Bu bulguların patofizyolojisi, GİS motor aktivitesi üzerindeki kontrol mekanizmalarının keşfedilmeye başlaması ile aydınlatılabilmektedir.

Ondokuzuncu yüzyılın sonlarında Bayliss ve Starling'in peristaltik hareketleri tanımlamasıyla Gİ motor aktivite fizyolojisi üzerine çalışmalar başlamıştır (1). Bu motor aktivitenin karmaşık yapısı uzun yıllar boyunca tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak 1960'lı yılların sonlarında Szurszewski'nin (2) yer değiştiren (migrating) myoelektrik kompleksi tanımlaması ile Gİ motor aktivitenin organizasyonunun anlaşılmasında yeni bir dönem başlamıştır. Erişkinler üzerinde yapılan çalışmalarla elde edilen bilgiler ışığında, 1970'li yılların sonlarında çocuklar üzerinde Gİ motor aktivite çalışmaları başlamıştır (3). Günümüzde, motilite bozuklukları hem erişkinlerde hem de çocuklarda halen klinik önemini korumakta ve her gün Gİ motor aktivitenin değişik yönlerini açıklayıcı yeni bilgiler literatüre eklenmektedir.

Motilite bozuklukları özellikle süt çocuğu döneminde siktir. Bu dönemde görülen regürjitasyon ve fizyolojik reflü çocuğun nörolojik gelişimiyle zamanla azalmaktadır. Daha ileri yaşlarda araya giren çeşitli akut veya kronik hastalıklar, genetik faktörler, yanlış yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları gibi çevresel faktörlerin etkisiyle GİS motilitesinde edinsel bozukluklara rastlanmaktadır (4).

Gastroözofageal reflü (GÖR) ve kabızlık iki ayrı dismotilite problemidir. Anne karnında tüm GİS ağızdan anüse aynı endodermden köken almaktadır (5). Ancak üst GİS' de yer alan özofagusun motilite problemleri ile alt GİS' de yer alan rektumun motilite problemleri arasında çocukluk çağında herhangi bir ilişki gösterilememişse de, bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Reflü ve kabızlığı olan erişkinlerde yapılan çalışmalarda, kabızlık tedavisinden sonra reflü belirtilerinde

(erken doyma, sık göğüs yanması, aralıklı kusma, beslenme sonrası şişkinlik, karın üst kadran ağrısı) azalma olduğu bildirilmektedir (6). Başka bir çalışmada, dışkılama istemli olarak baskılandığında mide boşalmasının belirgin olarak yavaşladığı gözlenmiştir (7). Bu nedenle, mide boşalması ve GİS'in anterograd hareketini yavaşlatan kabızlık gibi faktörlerin reflüyü kolaylaştırabileceği düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan bazı erişkin çalışmalarında kabızlığın nonerozif reflü hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu ancak reflü özofajit için anlamlı bir risk oluşturmadığı gösterilmiştir (8). Erişkinlerde bildirilen bu verilere karşılık, çocuklarda kabızlık ile reflü arasında olası bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir (9). Ancak çocuklarda, tek başına kabızlığın tedavisinin reflü yakınmalarında düzelme sağlayabileceği ileri sürülmüştür (10).

Bu çalışmanın amacı, çocukluk çağı GÖR hastalarında kabızlık sıklığını değerlendirerek, GÖR hastalığının derecesiyle kabızlık arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Çalışmanın diğer bir amacı ise, GÖR hastalığıyla birlikte kabızlığı olan hastalarda reflü tedavisine ek olarak uygulanacak kabızlık tedavisinin reflü semptomları üzerine olan etkisinin incelenmesidir.

GENEL BİLGİLER

Gİ motilite bozuklukları, çok sık rastlanan, GİS ile ilgili ve GİS dışı farklı semptomlara yol açabilen, Gİ sistemin herhangi bir yerinden kaynaklanabilen ve diğer organ sistemlerini de etkileyen, fonksiyonel ya da patolojik bozukluklardır (11). Motilite bozukluğuna bağlı gelişen hastalıklar akalazya, GÖRH, gastroparezi, regürjitasyon, ruminasyon, siklik kusma, irritabl barsak sendromu (İBS), kronik non-spesifik ishal ve kabızlıktır (3).

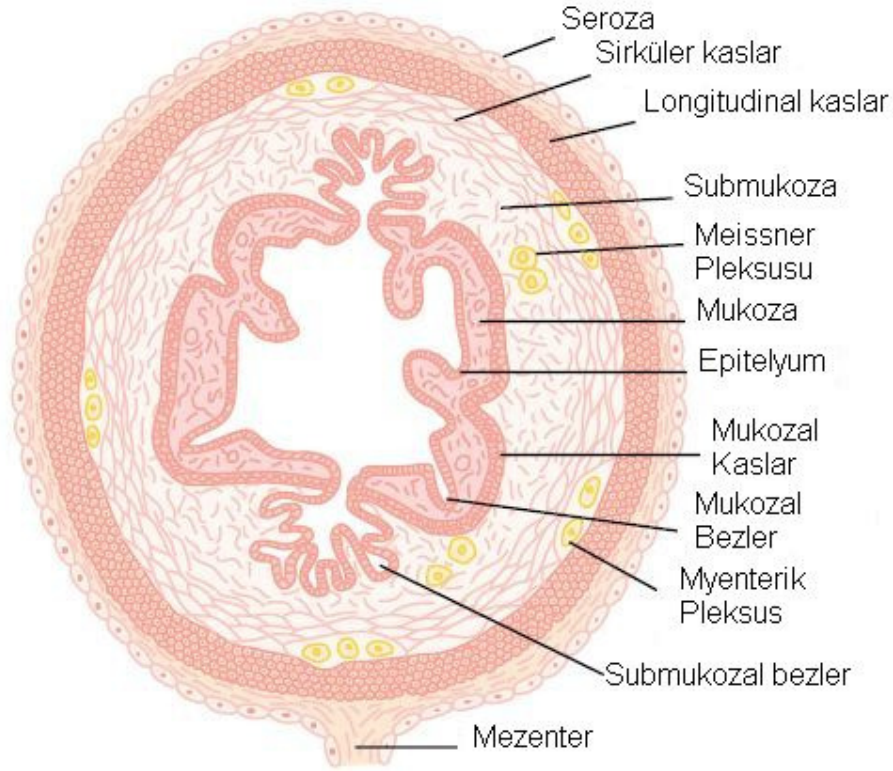
Fetüs amniyotik sıvıyı 12. gestasyonel haftada yutmaya başlar ancak beslenmeye yönelik yutma hareketleri 34. gestasyonel hafta civarında gelişmektedir (4). Anne karnından erişkin döneme kadar geçen sürede hem beslenme şekli ve içeriği değişmekte, hem de GİS motilitesi olgunlaşmaktadır. Örneğin, regürjitasyon süt çocuğu döneminde normal bir bulguyken ileri yaşlarda patolojiktir. Bu olgunlaşma sırasında çevresel etkenlerin de katkısıyla oluşabilecek bozuklukların doğru değerlendirilmesi, fonksiyonel, benign ve patolojik durumların ayırt edilmesi ve doğru tedavi edilmesi ancak normal motilitenin anlaşılması ile mümkün olabilmektedir.

1. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM FİZYOLOJİSİ

Yiyeceklerin ağızdan anüse kadar ilerletilmesi, santral ve enterik sinir sisteminin ve salgılanan bazı hormonların kontrolünde, Gİ kanal boyunca uzanan çizgili ve düz kasların organize kasılma ve gevşemeleriyle sağlanmaktadır (12).

Arka farinksten anüse kadar tüm sindirim sistemi kanalı boyunca iki ana kas tabakası izlenmektedir: muscularis eksterna ve muscularis mukoza. Genel olarak her tabaka içte dairesel (sirküler) ve dışta uzunlamasına (longitudinal) seyreden kaslardan oluşur. Bu kaslar arasında yer alan myenterik pleksus (Auerbach pleksusu) ve submukozal pleksus enterik sinir sistemini oluşturur (12-14). Myenterik pleksus, Gİ kanalın tamamı boyunca oluşan motor aktivitenin düzenlenmesinden sorumludur. Submukozal pleksus ise, daha iç kısımda bulunduğu bölgesel sekresyon, emilim

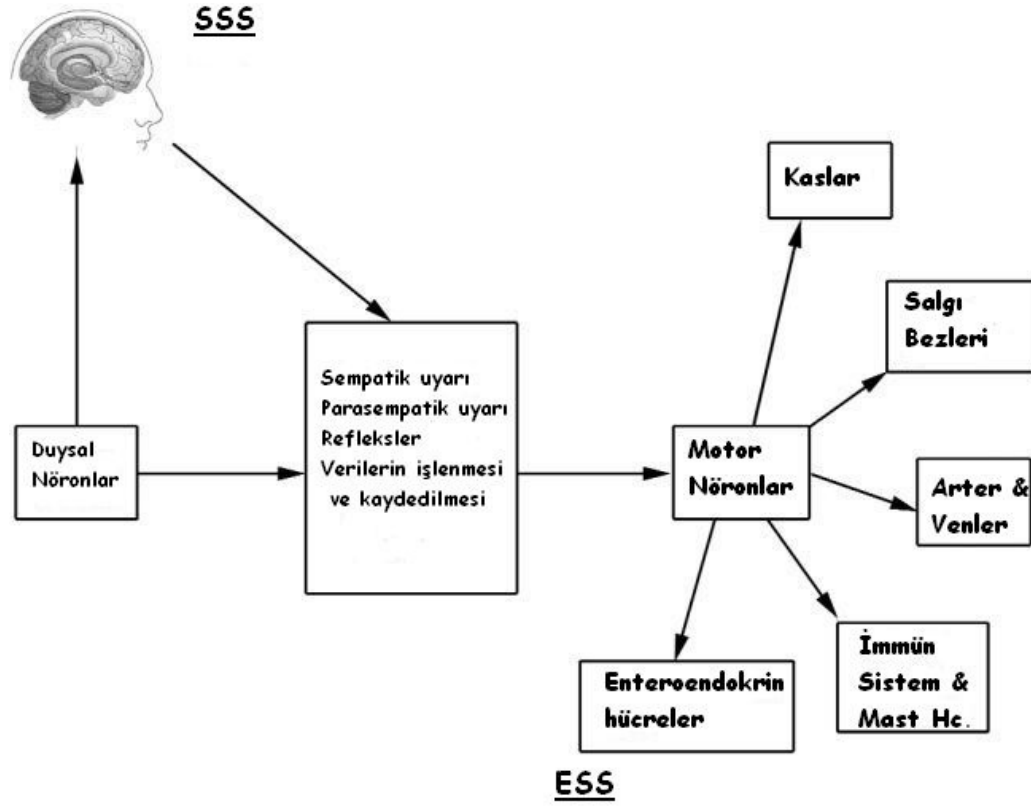
ve motor aktivitenin kontrolünü sağlar (13). Gİ kanalın kesitsel yapısı şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1 – Gastrointestinal kanalın kesitsel yapısı

Barsağın fonksiyonlarını düzenleyen santral sinir sistemine ait kontrol mekanizması, sempatik ve parasempatik nöronlardan oluşur. Vagustan gelen parasempatik lifler özofagustan transvers kolonun orta kısmına kadar olan bölümün motilitesini, sekresyonlarını ve emilimini kontrol eder. Sakral parasempatik lifler ise distal kolonun ve rektumun fonksiyonlarından sorumludur. Torasik segmentlerden köken alan sempatik lifler sekretomotor fonksiyonlar göstermektedir. Santral sinir sisteminin uyarısı ve enterik nöronların etkisiyle salgılanan nörotransmitterler barsak fonksiyonlarının düzenlenmesinden sorumludur. Enterik sinir sistemi yaşam boyunca bir adaptasyon sürecinden geçmekte ve şekil değiştirmektedir. Bu şekil değiştirme fizyolojik olduğu gibi patolojik süreçleri de kapsamaktadır (12-14). Santral sinir

sisteminin, enterik sinir sistemi üzerindeki düzenleyici etkileri şekil 2’de gösterilmiştir.

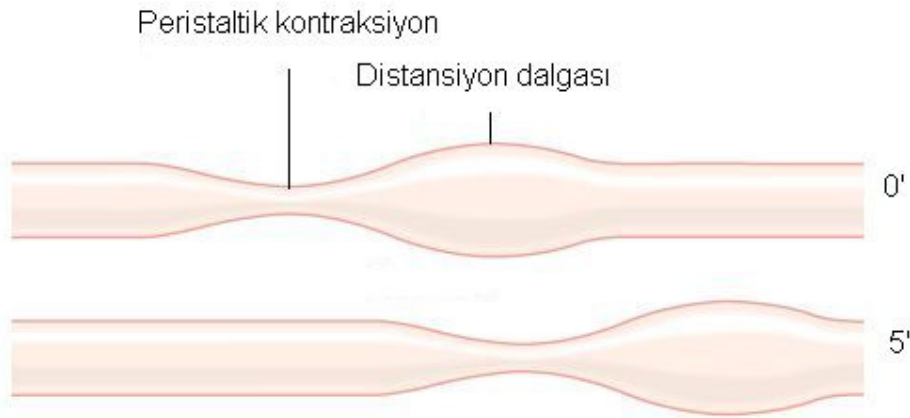


Şekil 2 – Santral sinir sisteminin (SSS), enterik sinir sistemi (ESS) üzerindeki düzenleyici etkileri

Barsak kanalının düz kası sürekli fakat düşük frekanslı bir elektriksel aktivitenin etkisi altındadır. Kas kütlesi içinde herhangi bir yerde aksiyon potansiyeli oluştuğunda, kas içinde tüm yönlerle ulaşır (5,12,13). Bu depolarizasyonu sağlayan özelleşmiş pacemaker hücreler interstisyel Cajal hücreleridir. Enterik sinir sisteminin primer hedefi olan Cajal hücreleri, enteronöral iletinin entegrasyonu ve düzenlenmesinde görevlidir (12). Çocuklarda ve erişkinlerde, Cajal hücrelerinin sayısında ve fonksiyonundaki patolojik değişiklikler, kronik kabızlık (15,16), barsak psödoobstrüksiyonu (17,18), hipertrofik pilor stenozu (19), inflamatuvar barsak hastalığı (20), diyabete bağlı gastroparezi (21) ve paraneoplastik sendrom (22) gibi motilite bozukluklarında saptanmaktadır. Süt çocuklarında sık görülen geçici

dismotilitenin sebeplerinden birinin Cajal hücrelerinin gecikmiş olgunlaşması olabileceği düşünülmektedir (19).

Enterik sinir sistemi tarafından oluşturulan başlıca iki refleks vardır: peristaltizm ve rektoanal inhibitör refleks. Peristaltizm, Gİ kanal içindeki gıdanın proksimal kısmındaki kaslarda kasılma ve distal kısmındaki kaslarda gevşeme olmasıyla hızla ileriye doğru ilerletilmesidir (Şekil 3). Yutma ve kolondaki yüksek amplitüdlü ilerletici kontraksiyonlar peristaltizme örnektir (12). Peristaltik hareketlerin daima ileriye doğru olmasının nedeni myenterik pleksustaki nöral yolların polaritesinden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, bir barsak segmenti çıkarılıp, ters çevrilip, tekrar anastomoz yapıldığında bu segmentte bir daha peristaltik aktivite görülmemektedir. Barsak peristaltizminin ritmik olarak devamlılığı Cajal hücrelerinden kaynaklanan yavaş dalga aktivitesiyle düzenlenmektedir (23). Rektoanal inhibitör refleks, rektum duvarının dışkı ile gerilmesine cevap olarak internal anal sfinkterin ani gevşemesidir. Hirschsprung hastalığında bu refleks gangliyon kaybı nedeniyle kaybolmuştur (12).



Şekil 3 – Normal peristaltik dalga.

Gİ kanal mukozasındaki enteroendokrin hücreler, endokrin, parakrin, nörokrin ve otokrin etkinliği olan otuzdan fazla hormon salgılayarak barsak hareketlerini ve fonksiyonlarını düzenler. Kolesistokininin barsak lümeninde yağ ve protein varsa salgılanır. Safra kesesinin kasılmasını ve safranin ince barsağa

boşalmasını sağlar. Mide peristaltizmini azaltır, mide boşalmasını yavaşlatır ve doyumluk hissi sağlar. Pankreas enzimlerinin salgılanmasını uyarır. Açlık sırasında duodenumdan salgılanan motilin açlık hissedilmesini sağlar. Sekretin, duodenum pH'sı asidik olduğunda salgılanır ve tüm Gİ kanal motilitesini yavaşlatır. Gastrik inhibitör peptid, yağ asitleri, aminoasitler ve karbonhidratlara cevap olarak duodenumdan salgılanır ve mide hareketlerini inhibe ederek mide içeriğinin duodenuma geçişini yavaşlatır (12,13).

1.1 – Özofagus Motilitesi

Özofagus, iki ucunda sfinkter olan, besin maddelerini ve ağız içi salgıları ağızdan mideye ileten bir boru sistemidir. Üst özofagus sfinkteri (ÜÖS) hipofarinksin altında krikofaringeal kas tarafından oluşturulmuş manometrik olarak tanımlanmış bir yüksek basınç bölgesidir ve motor kontrolü nervus vagus, duysal kontrolü nervus glossopharyngeus tarafından yapılmaktadır. ÜÖS'nin yutma sırasındaki gevşemesi medulla ve pons tarafından kontrol edilmektedir. Yutma işlemi sırasında, farinksin kısa süreli kasılmasını ÜÖS'nin gevşemesi izler ve boyun kasları larinksi yukarı ve öne doğru çektiğinde lokma özofagusa geçer. Lokmanın özofagus boyunca ilerlemesi primer peristaltizm olarak adlandırılan ve yutma ile uyarılan yüksek amplitüdlü peristaltik kasılmalarla olur. Sekonder peristaltizm ise, özofagus lümeninde gıda artığı bulunduğu oluşan, lümeni temizlemeye yönelik düşük amplitüdlü kasılmalardır. Alt özofagus sfinkteri (AÖS), özofagus alt ucunun mide ile birleştiği noktanın yaklaşık 2-3 cm üzerinde bulunur. Mide içeriğinin yemek borusuna kaçmasını engellemek amacıyla tonik olarak kasılıdır. Yutma, kusma ve gaz çıkarma sırasında vagal uyarıyla fizyolojik geçici gevşemeler gözlenir. Ayrıca kendiliğinden de olabilen bu geçici gevşemeler hem çocuklarda hem de erişkinlerde, reflünün en sık sebebidir (4,12-14,24).

1.2 – Mide Motilitesi

Lokma özofagusun peristaltik hareketleriyle mideye ulaştıktan sonra midenin gevşemesiyle fundusa geçer. Fundus, lokmayı alabilmek için vagal uyarıyla her

yutma hareketi sonrasında gevşer ve aldığı lokmayı depolar. Lokma burada sindirim enzimleriyle karşılaşır ve karıştırıcı, düşük amplitüdlü kasılmalarla kimus adı verilen 1-2 milimetrelilik küçük, yarı sıvı parçacıklar haline dönüşerek antruma geçer. Besinlerin midede bulunduğu sürenin %20'si kadar bir sürede ise kasılmalar konsantrik ve yüksek amplitüdlüdür. Antrum daha kuvvetli kasılmalar ile kimusu pilordan ince barsağa geçirmeye çalışır. Her kasılmayı takiben pilor kapanır ve mide boşalmasına karşı bir direnç oluşturur. Kapanmadan önce birkaç mililitrelilik kimusun ince barsağa geçmesine izin verir. Mide boşalma hızı antral lümenin yüksek amplitüdlü kasılmalarına ve pilorun kapanma sıklığına bağlıdır. Midedeki besin miktarı artarsa mide daha hızlı boşalır. İnce barsağa geçen besin miktarının artması ve kimusun asiditesi ile ozmolaritesi enterogastrik refleksleri uyarak mide boşalmasını yavaşlatabilir. Sıvı gıdalar fundustan antruma akarak daha çabuk piloru geçerken, katı gıdaların ince barsağa geçişi küçük parçacıklara parçalanmalarına bağlı olduğundan daha uzun sürer. Bu nedenle mide boşalma zamanının ve antral fonksiyonun değerlendirilmesinde katı gıdaların ince barsağa geçiş süresinin belirlenmesi daha önemlidir (12-14).

1.3 – İnce Barsak Motilitesi

İnce barsağın açlık ve beslenme sonrası görülen hareketleri birbirinden çok farklıdır ve enterik sinir sisteminin kontrolü altında nöral ve hormonal mekanizmalarla düzenlenir (12). Uzamış açlık durumunda, mide ve ince barsaktaki sindirilmemiş gıdaları, dökülen enterositleri ve bakterileri lümeninden temizlemeye yönelik, ilerletici, yer değiştiren myoelektrik kompleksten kaynaklanan elektriksel aktivite baskındır (2). Açlık sırasında düzenli aralıklarla gözlenen bu aktivite gıda alımıyla birkaç dakika içinde sonlanır. Yer değiştiren myoelektrik kompleks 3 evreden oluşur. Birinci evre motor sessizlik evresidir. Düz kasta yavaş dalga aktivitesi mevcuttur ancak beraberinde nöral ve hormonal uyarının olmayışı kasılmaların olmasını önler. Birinci evre sonrasında gözlenen ikinci evrede oluşan değişken amplitüdlü ve frekanslı düzensiz kasılmaların bir kısmı komşu barsak bölümlerine yayılırken büyük kısmı yayılma göstermez ve bölgeseldir. Geceleri ve vagotomi sonrasında ikinci evrede duraklama gözlenir. Üçüncü evrede ise, kesintisiz,

komşu barsak bölümlerine yayılan yüksek amplitüdlü ve frekanslı kasılmalar olur. Üçüncü evre kasılmaları özellikle antrum ve duodenumdan kaynaklanır ve ileuma doğru dakikada 3-10 cm yol alacak şekilde yer değiştirir. Birinci evre her zaman üçüncü evreden sonra görülür. Bu döngü yaklaşık 100-200 dakika sürer ve üçüncü evre kasılmaları ileuma ulaştığında proksimalde yeni bir döngü başlar. Bu döngülerin oluşumu motilinin sıklık olarak salgılanması ile ilişkilidir (2,12-14,25). Yer değiştiren myoelektrik kompleksin görevini yapamadığı durumlarda barsak hareketleri duraklar, bu durumda enteral beslenmenin tolere edilebilmesi mümkün olmadığından parenteral beslenme ihtiyacı doğar (12). İleoçekal valve ulaşan sindirilmiş gıdalar, çekuma doğru yavaş olarak boşalır. Çekum içindeki basınç arttığında valv kuvvetle kapanarak çekum içeriğinin ileuma geri kaçmasını önlemeye çalışır (13).

1.4 – Kolon Motilitesi

Gıdanın yolculuğu ağızdan alındıktan sonra vücudumuzda yaklaşık 36-48 saat sürmektedir. Kolon, sindirilmiş gıda parçacıklarından su ve elektrolitlerin emildiği son kısımdır ve gıdalar en çok süreyi bu bölümde geçirmektedir. Posalı beslenme, hareketli kişilik ve erkek cinsiyet kolon motilitesini arttıran ve kolon transit zamanını hızlandıran faktörlerdir (14). Barsak içeriğinin ilerletilmesini sağlayan motor aktivite, çok düşük amplitüdlü, bölgesel ve kolonun farklı bölgeleri ile koordineli olmayan aritmik kasılmalardan ibarettir. Bu bölgesel kasılmalar, ileriye ve geriye doğru olan hareketlerle kolon içindeki gıda parçacıklarıyla kolon mukozasının temasını ve gıda emilimini arttırmaktadır. Bu kasılmalar ince barsaktan kaynaklanan yer değiştiren myoelektrik kompleksten bağımsızdırlar. Gün içinde birkaç kez olan, kolonun herhangi bir yerinden kaynaklanabilen yüksek amplitüdlü peristaltik kasılmalar kolon içeriğinin daha uzak bölgelere ilerletilmesinde en önemli faktördür. Bu kasımlara ek olarak, beslenme sonrası artan, uykuda azalan kolon düz kas tonusundaki değişikliklerle de kolon içeriği ilerletilmektedir (12-14,26).

Dışkının tutulması ve dışkılama için iç ve dış anal sfinkterlerin, pelvik duvar kasları ve karın kaslarının koordineli çalışması gerekmektedir. Dışkılama için kolon peristaltizmi, rektal kasılma ve anal sfinkterin gevşemesi gereklidir. Dışkı kolonun

yüksek amplitüdlü peristaltik dalgalarıyla rektuma geldiğinde iç anal sfinkter gevşer (rektoanal inhibitör refleks) ve pelvik taban kasları ile dış anal sfinkter kasılır. Rektum duvarının gerilmesiyle dışkılama ihtiyacı oluşur ve istemli olarak pelvik duvar kaslarının ve dış anal sfinkterin gevşemesiyle defekasyon gerçekleşir. Gözlenen bu motor aktivite, özofagusta yutma sonrası oluşan peristaltizm ve AÖS'nin gevşemesi ile benzerlik göstermektedir. Dışkılama sırasında oluşan yüksek amplitüdlü peristaltik dalgaların köken aldığı kolon bölgesinin yerine göre değişik miktarlarda kolon içeriği vücuttan atılmaktadır (12,13,26,27). Dışkılama baskılandığında, kolon içeriğinin geriye doğru hareketi gözlenebilir (26,27).

2. GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ

2.1 – Tanımlar ve Epidemiyoloji

Mide içeriğinin özofagusa kaçması tüm yaş gruplarında her gün olan normal fizyolojik bir hadisedir ve reflü olarak adlandırılır (4,24,28,29). Bu reflü epizodları distal özofagusu aşmadığı için kısa süreli ve asemptomatiktir. Eğer hayatı tehdit eden akut olay, kilo alamama, beslenmeyi reddetme, karın ağrısı, retrosternal yanma ve bulantı-kusma gibi yaşamı olumsuz etkileyen semptomlar görülüyorsa bu reflü patolojiktir ve gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) olarak adlandırılır (4). Primer GÖR, üst GİS'in primer bozukluklarından kaynaklanır. Sekonder GÖR ise sistemik bozukluklara bağlı gelişen dismotiliteden ve mekanik nedenlerden kaynaklanır (tablo 1) (30). Regürjitasyon, mide içeriğinin orofarinkse kadar ulaşması; kusma ise mide içeriğinin ağızdan çıkmasıdır (4).

Tablo 1 – Sekonder gastroözofageal reflü nedenleri	
- Konjenital özofageal stenoz	- Genetik ve metabolik hastalıklar
- Trakeoözofageal fistül	- Üst ve alt hava yolu obstrüksiyonları
- Özofagus atrezisi	- Kronik akciğer hastalıkları
- Hipertrofik pilor stenozu	- Nöromotor bozukluklar
- Peptik ülser	- İdrar yolu enfeksiyonu
- Anüler pankreas	- Kronik gastroenteritler
- Psödoobstrüksiyon	- Kafa içi basınç artışıyla giden sendromlar
- İnek sütü alerjisi	- Kemoterapi
- Parazitler	

Süt çocukluğu döneminin ilk 3 ayında tekrarlayan kusmalar ve regürjitasyon sağlıklı bebeklerin %50'sinde görülürken, 4 aylık süt çocuklarında bu oran %67 ve 10-12 ay arasındaki süt çocuklarında ise %5 olarak saptanmıştır (28). Kusmalar bu bebeklerin neredeyse hepsinde kendiliğinden kesilmektedir (31). Sağlıklı 3-4 aylık süt çocuklarında 5 dakikalık bir floroskopik değerlendirmede 3-4 reflü epizodunun

izlenmesi ve 24 saatlik pH monitörizasyonu ile 31 ± 21 tane asit reflü epizodunun saptanması fizyolojik kabul edilmektedir (32,33). Bir yaşından sonra yakınmaların devam etmesi patolojiktir. GÖRH, özofagusun en sık görülen hastalığıdır (4,24,28-35). Uzun süre asidik mide içeriğine maruz kalma sonucunda özofagus mukozasında erozyon ve reflü özofajit oluşur. Erozyon oluşması için belirleyici etkenlerden biri zaman olduğundan özellikle küçük çocuklarda daha çok non-erozif reflü hastalığı görülür.

GÖRH, süt çocuklarının yaklaşık 1/300'ünü etkilemektedir. Bu oran prematüre bebekler, GİS'de anatomik bozukluğu olan çocuklar, nörolojik sorunları olan çocuklar ve ciddi hastalığı olan çocuklarda daha yüksektir (35). Süt çocuğu ve büyük çocuklarda reflü hastalığı semptomlarının görülme sıklığı %1 ile %8 arasında değişmektedir (28,31,36). Erişkinlerde en sık görülen bulgu olan göğüste yanma hissi de %7 gibi benzer bir sıklıkta görülmektedir (36). Erişkin çalışmalarından elde edilen verilerin ışığında reflüsü olanların %48-79'unda özofajit bulunmaktadır (37).

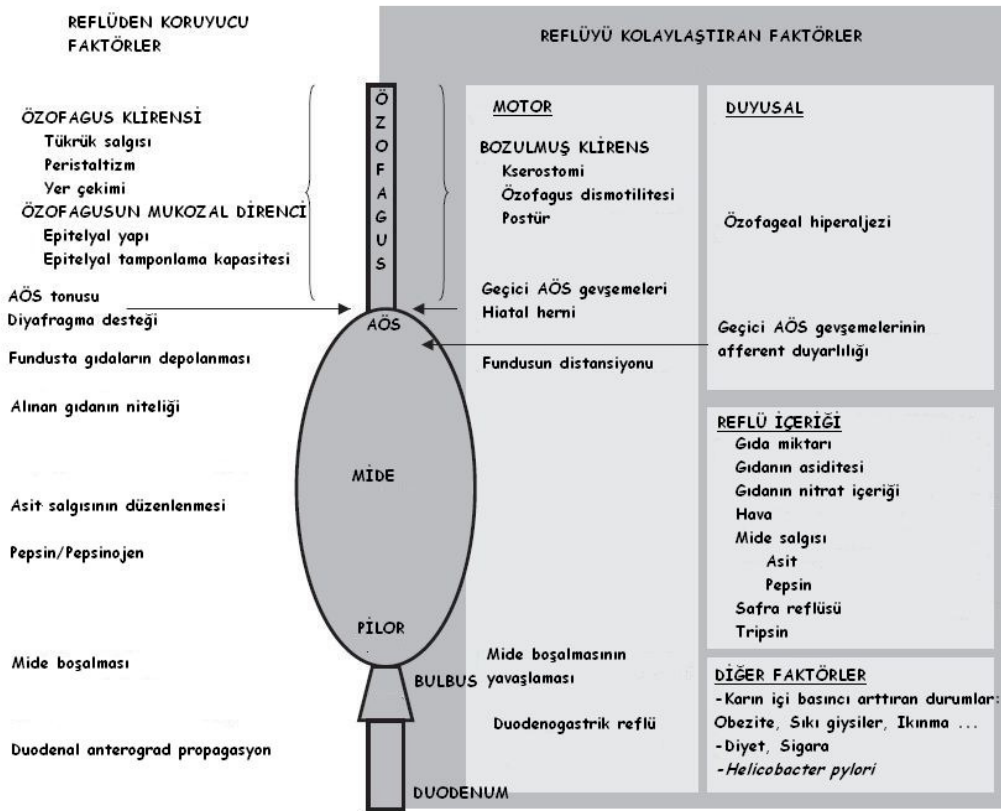
2.2 – Reflü Patofizyolojisi

GÖR, patofizyolojisinde genetik, çevresel, anatomik, hormonal ve nörojenik faktörlerin rol oynadığı, fonksiyonel ve multifaktöryel bir bozukluktur. Yakınmaların ve mukoza hasarının derecesi reflü ataklarının sıklığına, özofagus mukozasının aside maruz kaldığı süreye ve reflü içeriğinin kostik potansiyeline bağlıdır. Özofagus mukozasının bütünlüğü, koruyucu faktörler ile zararlı faktörler birbirini dengelediği sürece korunmaktadır. Ancak çeşitli nedenlerle bu denge bozulursa GÖRH gözlenir. Bu dengeyi oluşturan koruyucu ve zararlı faktörler şekil 4'te gösterilmiştir.

Mide içeriğinin özofagusa kaçıışı gastroözofageal bileşkenin yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. Bu yetersizliğe yol açan faktörler arasında geçici AÖS gevşemeleri, AÖS basıncındaki düşüklükler ve hiatal herni gibi anatomik bozukluklar bulunmaktadır

AÖS, basıncı hem mideden hem de özofagustan daha yüksek olan fonksiyonel bir bariyerdir. Erişkinlerde AÖS basıncı ortalama 20 mmHg'dır. Reflü oluşması için basıncın net olarak 6 mmHg'nın altına düşmesi gerektiği saptanmıştır (38). AÖS basıncını etkileyen faktörler tablo 2'de gösterilmiştir. Hem erişkinlerde

hem de çocuklarda yapılan bazı araştırmalar AÖS basıncı normal olduğu halde fizyolojik veya patolojik reflü gelişebildiğini göstermektedir. Bu hastaların reflü epizodları geçici AÖS gevşemelerinin manometrik olarak saptanmasıyla açıklık kazanmıştır (3,4,24,29,30,34,35,38-40). Geçici AÖS gevşemeleri, yutma ile ilişkisi olmayan, peristaltizme eşlik etmeyen ve 10 saniyeden uzun süren (yutma sırasındaki gevşeme daha kısa sürmektedir) özofagus ile mide basıncının eşitlendiği AÖS gevşemeleridir. Ayrıca geçici AÖS gevşemeleri ile birlikte özofagusu saran diyafragma cruzlarının da gevşediği ve özofagusun longitudinal kasının kontraksiyonuyla özofagus boyunun kısaldığı saptanmıştır. Bu nedenle, GÖRH etyolojisinde en çok suçlanan faktör olan geçici AÖS gevşemelerinin vagal bir refleks olduğu düşünülmektedir (41). Geçici AÖS gevşemelerinin mide distansiyonunun giderilmesi ve gaz çıkarmayı sağlayan fizyolojik bir süreç olduğu veya abortif yutmadan kaynaklandığı sanılmaktadır (42). Alınan yiyecek miktarı ve mide distansiyonu arttıkça geçici AÖS gevşemeleri sıklaşmaktadır (39).



Şekil 4 – Reflüden koruyucu ve reflüyü kolaylaştırıcı faktörler.

Tablo 2 - AÖS basıncını etkileyen faktörler (39)

Arttıranlar	Azaltanlar	
○ Proteinli gıdalar ○ Histamin ○ Antiasitler ○ Metoklopramide ○ Domperidon ○ Karın içi basıncının artışı ○ İnspiryum ○ Mide kasılmaları ○ Midenin alkali olması ○ Gastrin ○ Motilin ○ Substans P	○ Yutma ○ Yağlı gıdalar ○ Kakaolu gıdalar ○ Alkol ○ Baharatlı gıdalar ○ Teofilin ○ Serotonin ○ Atropin ○ Kolesistokinin ○ Glukagon	○ Dopamin ○ Meperidin ○ Morfin ○ Diazem ○ Barbituratlar ○ Ca kanal blokerleri ○ Nitrik oksit (NO) ○ Östrojen ○ Progesteron

Diyafragma cruzları AÖS basıncını destekleyen en önemli anatomik faktördür. Bu destek bozulduğunda görülen hiatal herni, uzun yıllar boyunca GÖRH ile neredeyse eşanlamlı olarak görülmüştür. Ancak yapılan çalışmalar hiatal herninin aslında sfinkter fonksiyonunu primer olarak etkilemediğini ortaya koymuştur. Sfinkter normal çalıştığında, AÖS hiatal herni nedeniyle intratorasik yerleşimli bile olsa, bazal sfinkter tonusu ve uyarılara karşı meydana gelen tonus artışı tam olmaktadır. Görevini tam yapmayan bir sfinkter ise, normal yerleşimli olsa dahi fonksiyonunu yerine getirememektedir. Komplike GÖRH bulunan kişilerde, hiatal herni bulunmasının bir neden değil, bir sonuç olabileceği düşünülmektedir (39).

Midenin büyük kurvaturü ile özofagus arasında fizyolojik olarak bulunan, His açısı olarak adlandırılan bir açı vardır. Özellikle hiatal hernisi olan hastalarda bu açının genişlediği ve sfinkter mekanizmasının bozulduğu, böylece reflüyü kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Bazı hayvan deneylerinde bu açı daraldıkça fundus distansiyonunun daha fazla olduğu gözlenmiştir. Özellikle süt çocuklarında His açısının geniş olduğu ve bir yaşından sonra daraldığı düşünülmektedir. Sağ yan yatar pozisyonda özofagusun asit maruziyetinin sol yan yatar pozisyona göre daha fazla olması ve özofagus klirensinin sağ yan yatar pozisyonda daha uzun sürmesinin His açısından kaynaklandığı düşünülmektedir (43,44).

Mide parietal hücreleri asit salgılanmasından sorumludur. Yaşla parietal hücre kitlesinde görülen artış ile doğru orantılı olarak asit salgılanması da artar (45). Asit salgısı özofagus mukozasına zarar verse de sindirimdeki görevi ve bakterisidal etkisi nedeniyle mide fonksiyonları ve enfeksiyonlardan korunma için gereklidir. Gıda alımı ile mide esas hücrelerinden salgılanan pepsinojen asit ortamda pepsine dönüşür. Pepsin gibi bir proteolitik enzimle asidin bir araya gelmesi özofagus mukozası için çok zararlıdır. Pepsin, proteolitik doğası nedeniyle yüzey epitelinin ve hücreler arası bağlantıların parçalanmasına ve sindirimine yol açar ve etkinliği asit pH'da en üst düzeydedir. Bir diğer proteolitik enzim olan tripsin ise midede protein içerikli gıda varlığında pankreastan salgılanır. Tripsinin etkinliği 5-8 pH'da en üst düzeydedir ve özofagus mukozası için zararlıdır. Safra asitleri de özellikle duodenogastrik reflü varlığında midede bulunabilir. Midede safra görülmesi patolojiktir ve özofagusa safra reflüsü çok büyük hasar verir (13). Alınan gıda miktarının fazla olması ve mide içerisindeki ozmolaritenin yüksek olması mide boşalmasını geciktirir. Mide duvarının aşırı gerilmesiyle geçici AÖS gevşemeleri de uyarılır. Bunlara bağlı olarak mide boşalmasının uzaması reflüyü kolaylaştıran faktörlerdendir (39).

Özofagusun kendini temizlemesi (klirensi), peristaltik dalgalar, yer çekimi ve tükürük salgısı sayesinde olur (46). Yetersiz özofagus temizliği özofajit gelişmesine yol açan en önemli faktörlerden biridir (47,48).

Tükürük salgısı yiyeceğin etrafını sararak kayganlaştırıcı bir özellik sağlar. Önemli bir kısmı sudan oluşur. İçinde çeşitli enzimler, bikarbonat, tuzlar ve epidermal büyüme faktörü gibi büyüme faktörleri vardır (39). Alkali pH'daki yapısıyla asit reflüsünü nötralize etmeye yardımcı olur. Aynı zamanda primer peristaltizmi uyardığından ve bolus etkisi gösterdiğinden özofagusun temizlenmesine katkıda bulunur (28-30,34,49). Tükürük miktarının azalması özofagusun kendini temizleme süresini uzatır. Uyku sırasında tükürük salgısı azaldığından özofagusun kendini temizleme kapasitesi de düşüktür (29). Sakız çiğneyerek tükürük miktarının arttırılması özofagusun temizlenmesine katkı sağlar (51). Özofajitli erişkin hastalarda tükürük üretiminin azaldığı gösterilmiştir (49).

Reflü, sırasıyla daha çok oturur pozisyonda ve yatar pozisyonda görülür, ayaktaiken ise çok daha az olur (39,51). Reflü hastalarına sıklıkla önerilen ve yararlı olabilen vücut pozisyonu ile ilgili önerilerin başarısı kısmen yer çekimine bağlıdır (51). Henüz ispatlanamamış olsa da, yer çekiminin de reflüden koruyucu bir faktör olduğuna inanılmaktadır.

Yutma, peristaltizmi başlatan ve ÜÖS ile AÖS'nin gevşemesini sağlayan en önemli uyarandır. Normalde yutma eylemini takiben ÜÖS gevşer ve bu her yutma eylemiyle tekrarlar. Yutmanın uyardığı peristaltik dalga ulaştığında AÖS açılır ve son dalga geçene kadar açık kalır. Peristaltik dalgalar özofagus lümenindeki içeriğin ilerletilmesi için en önemli mekanik kuvvettir. Peristaltizm yetersiz olduğunda özofagus lümeni yeteri kadar temizlenemez. Akut özofajit varlığında peristaltik aktivite bozulmuştur ancak geri dönüşümlüdür. Kronik özofajit ile birlikte striktür veya fibrozis oluştuğunda ise geri dönüşümsüzdür (52).

Reflü içeriğinin zararlı etkilerine karşı görülen özofagusa ait mukozal direnç insandan insana değişmekte ve genetik olarak belirlenmektedir (39). Özofagus mukozası kısmen keratinize, stratifiye skuamoz epitelden oluşmaktadır. ÜÖS ve AÖS çevresinde daha yoğun görülen muköz salgı bezlerinden bikarbonat, prostaglandin, nitrik oksit ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır. Salgılanan bikarbonat miktarı asit nötralizasyonu açısından yeterli olmayıp ihmal edilebilir düzeydedir (29,30,34,39,48,53). Prostaglandin E₂ ve nitrik oksit düşük dozlarda mukoza için koruyucudur ama yüksek dozlarda hasar yapıcı etkileri vardır (53,54). Hücre düzeyinde özofajit, mukozaya hidrojen iyonlarının difüzyonuna bağlı hücrel asidifikasyon ve nekroz gelişmesidir. Özofagus mukozasında hücrel asidifikasyona karşı pek çok morfolojik ve fizyolojik direnç mekanizması vardır. Epitel yüzeyinde koruyuculuğu düşük de olsa mukus ve bikarbonat içerikli ince bir tabaka bulunur (53). Özofagus mukozasında, hücreler arası matriks yağdan zengindir ve hücreler sıkı bağlarla birbirine bağlıdır. Bu nedenle hücreler arası boşlukta iyon hareketlerine direnç oluşur, geçirgenlik azdır. Bunun yanı sıra, hücre yüzeyinde bulunan ve asit ile aktive olan Na/H kanalları ile sodyum bağımlı Cl/HCO₃ kanalları sayesinde hidrojen iyonları hücre düzeyinde bikarbonat ile değiştirilmektedir. Epitelyum asitle hasara uğradığında hücre hacmi korunamaz ve ödem oluşur. Özofagustaki asit hasarı hücre

proliferasyonunu uyarak biyopsi örneklerinde görülen bazal hücre tabakasının kalınlaşmasına yol açar (39,53).

Hayvan deneylerinde, özofagus lümeninde mekanik faktörlere, kimyasal faktörlere, sıcaklığa ve ozmolariteye duyarlı değişik tipte reseptörler tanımlanmıştır (55). İnsanlarda bu reseptörler anatomik olarak gösterilememiş olsa da varlıkları günlük yaşamda karşılaşılan çeşitli deneyimler nedeniyle kabul edilmektedir. Özofagus duvarının ani gerilmesi ile mekanoreseptörler uyarılarak hıçkırık oluşabilmektedir. Göğüste yanma hissi, kimyasal reseptörler sayesinde algılanabilmektedir. Çok sıcak ve çok soğuk gıdalar kimyasal reseptörleri uyarak sıcaklık veya soğukluk hissi yaşamamıza yol açmaktadır. Özofajit gibi patolojik durumlarda bu reseptörlerin duyarlılığı artar, normal zamanda ağrı yapmayan uyarılara bile ağrı cevabı oluşur, motilite daha da bozulur ve daha fazla reflüye sebep olur (39,55). Ağrı duyusu beyine doku hasarında düzeyi artan substans P ile ulaştırılır. Substans P düzeyi histamin salgısını uyarak hasarın şiddetini artırır (56). Aynı zamanda salınan histamin alveol düzeyinde mast hücrelerinin degranülasyonunu uyarak bronkospazma yol açabilir (57). Bu GÖRH ile kronik solunum yolu hastalıklarının kompleks ilişkisini açıklamakta savunulan hipotezlerden biridir. Üçüncü derece mukozal yanıklarda ağrı reseptörleri de yandığından ağrı hissi çok fazla değildir. Bu nedenle ağrı duyusunun algılanması hafif ve ciddi özofajitlerde birbirinden farklı olabilir. Barrett özofagusunda, ağrının daha az rastlanan bir yakınma olduğu saptanmıştır (58). Çocukluk çağında Barrett özofagusu az görülse de, özofajitin ilerlemesine rağmen ağrının azalması hastalar ve ebeveynler tarafından iyileşme belirtisi olarak kabul edilebileceğinden dikkatli değerlendirilmelidir.

İntraabdominal basınçtaki artış reflüyü kolaylaştıran nedenlerden biridir. Erişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada reflü epizodlarının %17'sinin intraabdominal basınçtaki geçici artışlara bağlı olduğu gösterilmiştir (59). Obezite, sıkı veya dar giysiler ve ıkınma intraabdominal basıncı arttıran başlıca nedenlerdir. Erişkinlerde kilo verildiğinde reflü yakınmalarında azalma olduğu bilinmektedir. Kabızlık gibi ıkınmaya bağlı intraabdominal basıncı arttıran durumlar üzerinde pek fazla çalışma olmamakla birlikte reflüyü kolaylaştırdığı düşünülmektedir.

Reflünün kendisi de reflü oluşumunu arttıran bir faktördür. Reflü genellikle asit içeriklidir. Asit, özofagus mukozası ile karşılaştığında bölgesel kan akımındaki artışa bağlı doku düzeyinde prostaglandin E₂ ve nitrik oksit salgılanmasında artış görülür. Prostaglandin E₂ mukozanın aside karşı geçirgenliğini artırır. Bu kısır döngü sonucunda, inflamatuvar cevap oluşumuyla birlikte hücre hasarı ve özofajit gelişir (39,51).

Helicobacter pylori reflü etyolojisinde suçlanan bir patojendir. Ancak etki mekanizması tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Çünkü AÖS fonksiyonlarını etkilediği, geçici AÖS gevşemelerini arttırdığı, özofagus klirensini bozduğu veya özofagus mukozasının direncini azalttığı gösterilememiştir. Ancak *Helicobacter pylori*, hipergastrinemiye yol açarak asit salgılanmasını arttırdığından reflü özofajit gelişmesini kolaylaştırabilir (60).

Reflü hastalığının genetik faktörlerden etkilendiği düşünülmüştür. Bazı ailelerde sık rastlanmasından ötürü otozomal dominant bir geçiş olabileceği savunulmuş hatta 13q14 gen lokusu suçlanmıştır. Ancak Orenstein ve arkadaşları (61) tarafından süt çocukluğu dönemindeki bir ferdinde reflü bulunan 5 aile üzerinde yapılan bir çalışmada 13q14 gen lokusu ile reflü hastalığı arasında bir ilişki saptanamamıştır. Erişkin çağda erkeklerde reflü hastalığı daha sık gözlenirse de bu erkek çocuklar için geçerli değildir (62). Alkol, sigara, çeşitli ilaçlar ve bazı gıda maddeleri (yağlı gıdalar, salçalı gıdalar, asitli gıdalar, kakao içeren gıdalar, baharatlar... gibi), hareketsizlik, dar giysiler giyme, yatmadan kısa süre evvel yemek yeme alışkanlığı reflüye yol açan çevresel faktörlerdendir. Bazen davranış, beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri bile tek başına reflüye bağlı yakınmaların kendiliğinden azalmasını sağlayabilmektedir.

2.3 – Reflünün Klinik Bulguları

Reflü belirtileri süt çocuklarında ve daha büyük çocuklarda birbirinden çok farklıdır (29,63,64). Süt çocuklarında tek tip beslenme ve anneden geçen besinsel antiijenlerle birlikte postüral nedenler suçlanırken, daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde reflüye yol açan nedenlere kronik maruziyet ön plana çıkmaktadır (63). Değişik yaş gruplarına ait GÖRH bulguları tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3 – Değişik yaş gruplarına ait GÖRH bulguları (30).			
Bulgular	Süt Çocuğu	Büyük Çocuklar	Genç erişkinler ve Erişkinler
Kusma	++	++	+
Regürjitasyon	+++	++	++
Göğüste yanma hissi / Pirozis	?	++	+++
Karın ağrısı	?	+	++
Göğüs ağrısı	?	+	++
Yutma güçlüğü	?	+	++
Ağlama ve huzursuzluk	+++	+	-
Anemi /Melena /Hematemez	+	+	+
Yemeği reddetme / Erken doyma	++	+	+
Beslenme güçlüğü / Büyüme geriliği	++	+	-
Anormal postür / Sandifer sendromu	++	+	-
Hıçkırık atakları	++	+	+
Dişlerde erozyon / Ağız kokusu	-	+	+
Kaba ses / Globus pharyngeus	-	+	+
Kronik öksürük / aspirasyon	+	+	+
Larenjit / otit	+	+	+
Laringomalazi / stridor / krup	+	+	-
Laringostenoz / dirençli astım / kronik sinüzit	-	+	+
Ses tellerinde nodül	-	-	+
Apne / desatürasyon	+	-	-
Bradikardi	+	?	?
Uyku bozuklukları	+	+	+
Hayat kalitesinin bozulması	?	?	+++
Özofajit	+	+	++
Stenoz	-	(+)	+
Barrett özofagusu / özofagus adenokarsinomu	-	(+)	+
+++ çok sık; ++ sık; + olabilir; (+) nadir; - yok; ? bilinmiyor.			

Regürjitasyon ve kusma süt çocukluğu çağında reflünün en sık bulgusudur ancak özgün ve özgül bir bulgu olmadığından reflü tanısı koyabilmek için tek başına yeterli değildir (64,65). Yutma güçlüğü, göğüste yanma ve ağrı gibi başlıca erişkin semptomları çocuğun yaşı küçüldükçe daha az görülür (36). Ağlama, huzursuzluk,

beslenme ve uyku bozuklukları gibi bulgular ön planda başka hastalıkları düşündürse de, reflüye de bağlı olabilir (4). Ayrıca gıda alerjisi reflü bulgularını taklit edebildiği gibi süt çocuklarının %40'ında reflü ile birlikte olabilir.

Boynun tekrarlayan ani ekstansiyonu, opistotonus ve başın yana doğru bükülmesi olarak tanımlanan ve tortikollis ile karışabilen, distonik hareketlerin görüldüğü bir durum olan Sandifer sendromu nörolojik problemi olmayan çocuklarda reflü için özgün bir bulgudur (64).

Daha büyük çocuklarda reflü bulguları erişkinlerinkine benzer. Reflü semptomlarının prevalansını araştıran bir kesitsel çalışmada, 3-17 yaş arasındaki sağlıklı çocuklarda en sık tarif edilen semptom yaklaşık %25 sıklıkla karın ağrısı olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada, 3-9 yaş arası çocukların %1,8'inde göğüste yanma, %7,2'sinde epigastrik ağrı, %2,3'ünde ise regürjitasyon/ağza acı su gelme tarif edilmiştir. Yaşları 10-17 arasında değişen çocukların ebeveynleri ise aynı şikâyetlerin çocuklarında sırasıyla %3,5, %3, %1,4 oranında olduğunu söylemişlerse de, çocukları %5,2, %5, %8,2 oranında bu yakınmaları tarif etmiştir (36). Çocuklar bazı şikâyetleri dile getirmekte zorlansa da benzer durum ebeveynler için de geçerlidir. Bu nedenle 10 yaşından büyük çocuklarda bulgular sorgulanırken çocuğa da söz hakkı verilmelidir.

Göğüste yanma hissi gerek çocuklarda gerek erişkinlerde sıklıkla reflüde görülmekle birlikte eozinofilik özofajit, özofageal enfeksiyonlar, Crohn hastalığı ve fonksiyonel nedenler gibi reflüyle ilişkili olmayan durumlarda da görülebilir (64).

Uzun süren, tedaviye cevapsız ve komplikasyon gelişen vakalarda özofagus mukozasındaki inflamasyon şiddetli olduğundan, kronik kan kaybına bağlı anemi, nadiren de hematemez ve melenâ görülebilir. Reflü önlenemezse uzun dönemde Barrett özofagusu ve striktür, daha nadir olarak da adenokarsinom görülebilir (30).

Erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda kronik öksürüğü olan hastaların çoğunda gastrohipofaringeal reflü olduğu gözlenmiştir (66). Kronik akciğer hastalığı olan çocuklarda, özellikle kistik fibrozis hastalığında reflü sıktır ve kronik inflamasyona bağlı oluşan cevabın gastroözofageal fonksiyonları da etkilediği düşünülmektedir. Laringofaringeal reflü ise, AÖS ve ÜÖS'den geçerek üst solunum

yollarına ulaşan mide içeriğinin oluşturduğu hasara bağlı gelişen subglottik stenoz, tekrarlayan krup, apne, rinosinüzit, otit ve alt solunum yolu hastalıkları gibi bozuklukların patogeneğinde yer almaktadır. Laringofaringeal bölge, mukoza yapısı itibarıyla asit reflünün zararlı etkilerine çok daha fazla duyarlıdır. Asit ile çok kısa süreli bir temas halinde bile özellikle silialı epitelin hasarıyla silier fonksiyon bozulur ve geniz akıntısı oluşabilir. Sekresyonların birikmesine cevap olarak gelişen duysal ve motor cevap hava yolunu korumaya yöneliktir. Bu nedenle, kronik geniz temizleme ve öksürük görülür. Posterior farenjit, laringofaringeal reflü için patogonomik bir bulgudur (39,67,68).

Astım ve reflü, birlikte sık görülmesine rağmen neden sonuç ilişkisinin hangi yönde olduğu net değildir. Bu hastalarda, özofagus ve trakeobronşial ağacın aynı embriyonik köken ve vagal innervasyonu paylaşması, nörojenik inflamasyon, otonom disfonksiyon, mikroaspirasyonlar, astım ataklarında artmış torakoabdominal basınç, hiatal herni sıklığında artış, diyafragma cruzlarının fonksiyonlarında değişiklikler ve bronş genişletici ilaçlar muhtemel patofizyolojik faktörler olarak suçlanmaktadır (29,69). Bronkospazm sonucu ortaya çıkan hava hapsinin diyafragmayı aşağıya itmesine bağlı olarak AÖS tonusu azalır (13,69). Astımda ortaya çıkan kronik hiperinflasyon ve hava hapsi diyafragmanın düzleşmesine ve gerilmesine neden olduğundan diyafragmanın AÖS'ye desteği azalır. Toraks içi basınç azalırken intraabdominal basınç yükselir (69). Reflüsü olan astımlı hastalarda astıma bağlı kolinerjik aşırı duyarlılığın indüklediği otonom disfonksiyona bağlı olarak AÖS basıncının düştüğü ve geçici AÖS gevşemelerinin arttığı düşünülmektedir (13,69-71). Reflüye bağlı özofagusta oluşan irritasyon ve inflamasyon vagal uyarı ile aside karşı solunum yanıtını arttırmaktadır (69). Ayrıca, reflü bronşial reaktivitenin nörojen yoldan artışına neden olarak bronkospazmı artırır. Substans P ve vazoaaktif intestinal peptid gibi nöropeptidler hem solunum hem de sindirim sistemine ait dokulardan salgılanmaktadır. Bu moleküllerin kuvvetli adrenerjik ve kolinerjik etkileri vardır ve bağışıklık sisteminin düzenleyicisidirler. Özofagusun asit ile inflamasyonu sonucunda kan dolaşımında düzeyi yükselen bu maddeler hava yollarında nörojen inflamasyona yol açabilmektedirler (72,73).

2.4 – Reflüde Tanı Yöntemleri

İyi bir anamnez ve fizik muayenenin tanı aşamasındaki yeri önemlidir ancak reflüye özgün ve özgül bulgular olmadığından tanı için sadece yol göstericidir. İleri tanı amacıyla çeşitli anketler, radyolojik ve sintigrafik görüntüleme yöntemleri, 24 saatlik ambulator pH ölçümü, manometri, impedans ölçümleri, endoskopik değerlendirme ve biyopsi önerilen tetkikler arasındadır.

2.4.1 – Anketler

Pahalı ve invazif tetkikler yapmadan tanı koyabilmek için, semptomları sorgulayan anketler oluşturulmaya çalışılmaktadır. Ancak henüz bu anketler klinik kullanımdan çok akademik kullanım için tercih edilmektedir. Bu anketlerden geçerliliği kanıtlanmış olanlar; Orenstein ve arkadaşları (65,74) tarafından hazırlanan ve daha sonra revize edilen süt çocuğu reflü anketi (I-GERQ-R), Deal ve arkadaşlarının (75) hazırladığı süt çocukları için GSQ-I ve 1-4 yaş arası çocuklar için GSQ-YC gastroenterolojik semptom anketidir. Ancak 4 yaşın üzerindeki çocuklar için hazırlanmış ve geçerliliği kanıtlanmış bir anket henüz bulunmamaktadır (76).

2.4.2 – Radyolojik tetkikler

Yutmanın ve üst Gİ sistemin floroskopik değerlendirmesi reflüden şüphelenilen çocuklarda daima önemlidir. Floroskopi, pilor stenozu, malrotasyon, volvulus, trakeoözofageal fistül gibi anatomik problemleri, akalazya ve yutma disfonksiyonu gibi motor problemleri ve striktür gibi reflüye bağlı gelişebilecek komplikasyonları tanımaya yardımcı olabilir (4,29,30,32,34,67,77). Özellikle anatomik problemleri tanımlamadaki özgünlüğü nedeniyle sıklıkla 4 yaşın altındaki çocuklarda tercih edilen bir yöntemdir. Ancak reflü tanısı için özgüllüğü %36 ve özgünlüğü %62'dir. X ışınlarının zararlı etkileri nedeniyle görüntüleme süresi minimumda tutulmaya çalışıldığından yalancı negatif sonuçlara sık rastlanmakta ya da aynı nedenle fizyolojik reflü epizodlarının görüntüleme esnasında olmasıyla yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilmektedir (4).

2.4.3 – Sintigrafik yöntemler

Sintigrafik yöntemler, mide boşalma zamanının saptanmasında, beslenme sonrası gelişen reflü ataklarının ve aspirasyonların gösterilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Kısa yarı ömrü ve düşük radyoaktivitesi nedeniyle çocuklarda sıklıkla teknesyum 99m tercih edilir. Teknesyum 99m ile işaretli sıvı veya katı gıdanın alınmasından sonra gerçekleştirilen seri görüntülemelerle reflü saptanabilir, ancak reflü epizodlarının saptanamaması reflünün olmadığını göstermez çünkü özgünlüğü çeşitli çalışmalarda %14-90 olarak bildirilmektedir. Mide boşalma zamanının saptanmasında çok değerlidir, ancak standart bir çekim tekniğinin olmaması ve değişik yaş gruplarında normal mide boşalma zamanının kesin olarak tanımlanmamış olması testin değerini azaltan faktörlerdir (4,29).

2.4.4 – 24 saatlik ambulator pH ölçümü

Reflü tanısında, yakın zamana kadar altın standart kabul edilmiş bir yöntemdir. Fleksibl aside duyarlı problemlerin transnazal yoldan özofagus distaline yerleştirilmesine dayanan bu yöntemin, özofagusun asitle temas süresini ve asit reflü ataklarının sayısını belirlemede önemli bir yeri bulunmaktadır (4,29,30,32,34,67,78). Bu işlem 24 saat boyunca olabildiğince normal günlük aktivite kısıtlanmadan uygulanmaya çalışılmaktadır. Sadece asit reflüleri saptayabilen, postprandial ve alkali reflüleri gösteremeyen bu yöntem, günümüzde reflü tanısı için artık tek başına yeterli kabul edilmemektedir.

Reflü atağı özofagus pH'sının belli bir zaman diliminde <4 olduğu dönem olarak tanımlanmaktadır (79). Özofagus pH'sının 24 saat boyunca <4 olduğu toplam sürenin yüzdesini gösteren reflü indeksi, özofagusun asit maruziyetini kümülatif olarak gösterdiğinden değerlendirmede asıl önemli kabul edilen parametredir. Reflü indeksinin normal kabul edilen üst sınırı, süt çocuklarında %11,7, 0-9 yaş çocuklarda %5,4 ve erişkinlerde %6 olarak belirlenmiştir (33,79-81).

Aseptomatik reflü atakları her yaş grubunda fizyolojik olarak görülebilmektedir. Sağlıklı süt çocuklarında 24 saatlik pH monitörizasyonu ile yapılan bir değerlendirmede gün içinde 31 ± 21 asit reflü epizodu saptanmış ve normalin üst sınırı olarak günlük 73 epizod bu yaş grubunda fizyolojik olarak kabul

edilmiştir (33). Daha büyük çocukların değerlendirildiği (0-9 yaş) bir çalışmada günlük ortalama 25 reflü epizodunun normal olduğu saptanmıştır. Erişkinlerde ise günlük 45 reflü epizodu normal kabul edilmektedir (79-82).

5 dakikadan daha uzun süren reflü epizodları uzun reflü olarak kabul edilmektedir. Süt çocuklarında 9,7 uzun reflü/gün, daha büyük çocuklarda 6,8 uzun reflü/gün ve erişkinlerde 3,2 uzun reflü/gün normal kabul edilmektedir (33,79-82).

Çocukluk çağında endoskopik veya histopatolojik olarak ispatlanmış özofajiti olan hastaların yaklaşık %95'inin reflü indeksi patolojik saptanmıştır (83).

2.4.5 – Özofageal manometri

Özofagusa bir kateter yerleştirilerek yapılan seri ölçümlerle reflü patofizyolojisinde rol oynayan, AÖS basınç değişiklikleri, geçici AÖS gevşemelerinin sıklığı ve özofagusun peristaltik hareketlerinin değerlendirilmesini sağlar. Ayrıca reflüyü volümetrik olarak tespit edebilir. Manometrik yöntemler gene de tek başına reflüyü göstermekte yetersizdir. Günümüzde bu tetkik daha çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır (29).

2.4.6 – Özofageal intraluminal impedans ölçümü

Reflü asit karakterde olabileceği gibi alkali de olabilir. 24 saatlik pH ölçümü bize sadece asit reflüleri göstermektedir. Ancak özellikle küçük çocuklarda alkali reflüler asit reflülere göre daha sık olmaktadır. Bunun sık beslenme ve beslenmeyi takiben mide asidinin tamponlanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Asit reflüsü normal düzeylerde saptanan bir süt çocuğu alkali karakterdeki reflüler nedeniyle reflü hastası olabilir. Ayrıca 24 saatlik pH ölçümü sırasında saptanan bir asit reflü epizodu mideden özofagusa doğru olan bir reflü olabileceği gibi, zayıf asit bir gıdanın alınması sırasında görülen geçici bir özofageal asidifikasyondan da kaynaklanabilir. Reflü sıvı ya da gaz halinde olabilir, miktarı az ya da çok olabilir, ancak bu klasik 24 saatlik pH monitörizasyonu ile değerlendirilebilen bir parametre değildir. Bu nedenlerden ötürü geliştirilen çok kanallı intraluminal impedans ölçümü özellikle küçük çocuklarda atlanan alkali reflüleri göstermede çok başarılıdır.

Özofagus lümenine transnazal yerleştirilen bir kateter aracılığıyla, luminal elektriksel değişiklikleri değerlendirerek, reflünün yönünü, reflü içeriğinin madde halini (gaz, sıvı, katı) ve reflü hacmini ölçer. Kateter üzerine basınca duyarlı bir prob yerleştirilerek manometrik ölçümler yapılabileceği gibi aside duyarlı bir prob yerleştirilerek asit, zayıf asit ve alkali reflüler birbirinden ayırt edilebilir (84).

Intraluminal impedans ile 24 saatlik pH ölçümünün karşılaştırıldığı 50 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, 6 saat boyunca eş zamanlı impedans ve özofageal pH ölçümü yapılmıştır. İmpedans ile tespit edilen reflü epizodlarının %15'i pH monitörizasyonu ile de tespit edilebilmiştir. pH monitörizasyonu ile tespit edilen asit reflü epizodlarının yaklaşık yarısı da impedans ile saptanabilmiştir (85). Skopnik ve arkadaşlarının (86), yaptığı bir çalışmada reflü semptomları olan 17 süt çocuğuna hem intraluminal impedans hem de asit ölçümü eş zamanlı olarak yapılmış ve postprandial reflü epizodlarının büyük çoğunluğunun özofagus lümeninde pH düşüşüne yol açmadığı gözlenmiştir. Bu çalışmalarda da görüldüğü üzere çocukluk çağında asit dışı reflü sık olmaktadır. Ayrıca ne intraluminal impedans ölçümü ne de özofageal asit ölçümü tek başına reflü tanısı konmasında yeterli değildir ancak her iki test eş zamanlı yapıldığında birbirinin tamamlayıcısıdır. Bu nedenle hem pH hem de impedans ölçebilen kateterler tanıda kullanılmaktadır.

Intraluminal impedans ölçümü reflünün tespitinde ne kadar başarılı olsa da çeşitli dezavantajlarından ötürü klinik kullanımdaki yeri çocukluk çağında yaygın değildir. Henüz çocuk yaş grubunda normal değerler tanımlanamamıştır. Ölçümlerin analizi 24 saatlik pH ölçümündeki kadar kolay değildir. Analiz yapan bilgisayar programı henüz yeterli değildir. Tüm veriler tek tek bir gastroenterolog tarafından değerlendirilmekte ve gastroenteroloğun tecrübesine göre analiz yarım ile dört saat arasında sürebilmektedir (84).

2.4.7 – Endoskopi ve histopatolojik değerlendirme

Endoskopi, histolojik bulgular ile desteklendiğinde reflüye bağlı özofagus hasarını gösteren en iyi yöntemdir ve özofajit tanısında altın standarttır (29). Endoskopi sırasında özofagus mukozasının normal olması histopatolojik özofajiti

dışlayamadığından çocukluk çağında yapılan her endoskopide mutlaka özofagustan da biyopsi alınması gerekmektedir (4).

El-Serag ve arkadaşlarının (87), 18 ay ile 25 yaş arası nörolojik olarak sağlıklı, konjenital özofagus hastalığı bulunmayan ve reflü tanısı almış 402 çocuğun endoskopik bulgularını değerlendirdiği retrospektif bir analizde, olguların yaklaşık üçte birinde erozif özofajit saptanmıştır. Bu çalışmada da görüldüğü gibi çocukluk çağında özofageal biyopsi alınmadan sadece endoskopik değerlendirme yapılması reflü özofajit tanısında yeterli değildir. Ancak erişkin hasta grubu için geçerliliği kanıtlanmış Savary-Miller sınıflandırması (88), Hetzel sınıflandırması (89) ve en çok tercih edilen sınıflandırma olan Los Angeles sınıflandırması (90) endoskopik özofajit değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmalar tablo 4’te gösterilmiştir.

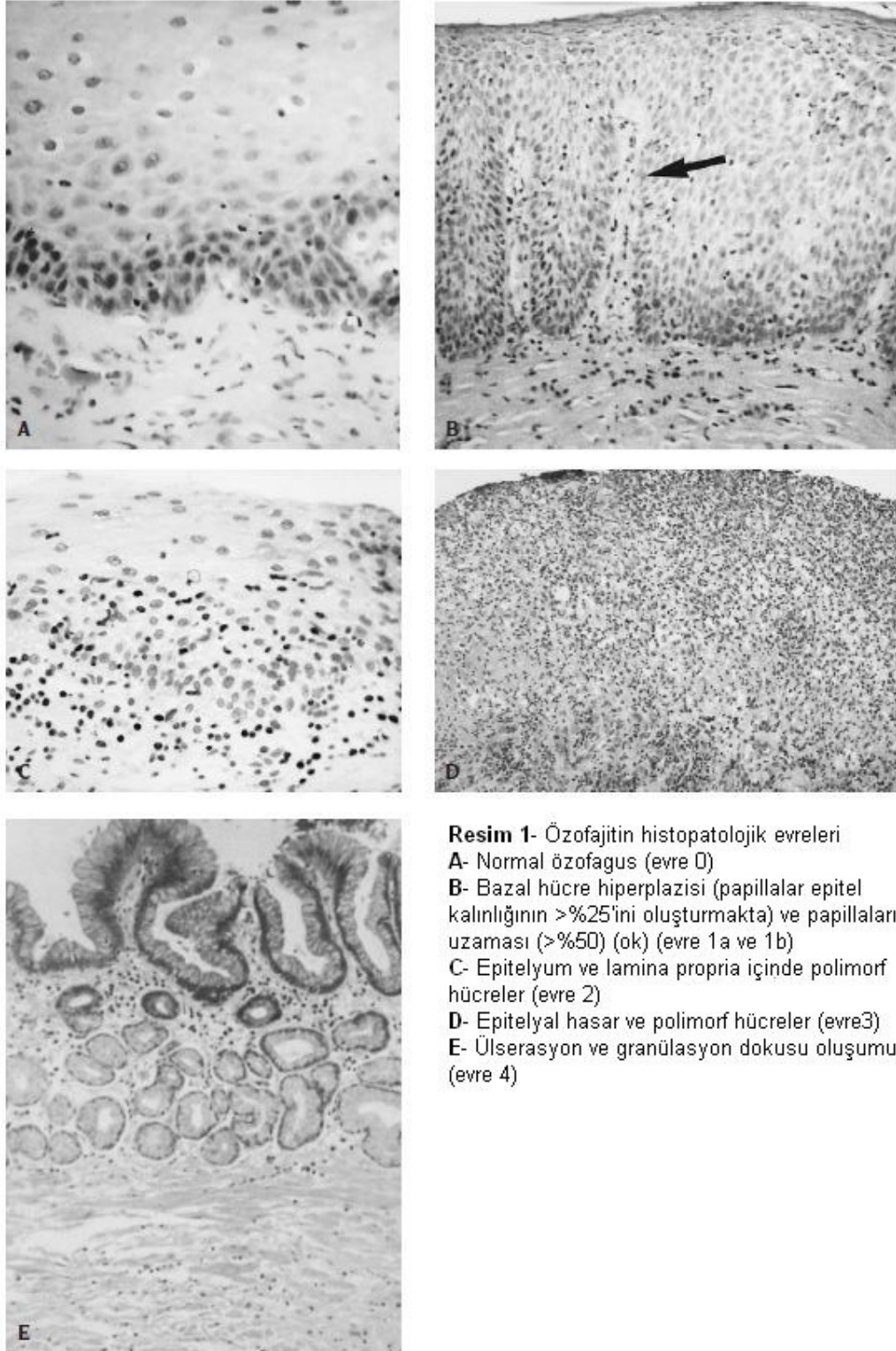
Tablo 4 – Endoskopik özofajit sınıflandırmaları (88-90)

Savary-Miller Sınıflandırması	Evre I	Hemen Z çizgisi üzerinde kırmızı yama veya çizgi şeklinde görünen birleşmeyen erozyonlar.
	Evre II	Mukozada hemorajiye eğilimle birlikte özofagusu çevrelemeyen birleşen longitudinal erozyonlar.
	Evre III	Hemorajiye eğilimle birlikte çepeçevre, birleşen, uzunlamasına erozyonlar, striktür yok.
	Evre IVa	Striktür veya metaplazi ile birlikte olan aktif enflamasyonlu ülserler.
	Evre IVb	Erozyon, ülserasyon ve aktif enflamasyon olmaksızın striktür varlığı.
Hetzel Sınıflandırması	Evre 0	Mukozal anormallik yok.
	Evre I	Makroskopik erozyon olmaksızın eritem, hiperemi ve mukozal friabilite
	Evre II	Özofagusun son 5 cm’lik skuamöz mukozasının %10’dan azında yüzeysel erozyonlar.
	Evre III	Özofagusun son 5 cm’lik skuamöz mukozasının %10-50’sinde yüzeysel erozyonlar veya ülserasyonlar
	Evre IV	Özofagusun son 5 cm’lik skuamöz mukozasının %50’sinden fazlasında birleşen erozyonlar veya özofagusun herhangi bir yerinde derin ülserasyonlar.
Los Angeles Sınıflandırması	Evre A	Hiçbiri iki mukoza katlantısının sınırlarını aşmayan, 5 mm’den kısa bir veya birden fazla mukozal hasar
	Evre B	Hiçbiri iki mukoza katlantısının sınırlarını aşmayan, 5 mm’den uzun bir veya birden fazla mukozal hasar
	Evre C	İki veya daha fazla mukoza katlantısı arasında uzanan ancak özofagusun $\frac{3}{4}$ ’ten azını çepeçevre saran bir veya birden fazla mukozal hasar.
	Evre D	Özofagusun çepeçevre $\frac{3}{4}$ ’ten daha fazlasını tutan bir veya birden fazla mukozal hasar.

Reflü özofajit gelişimi asit reflüye maruziyetin sıklığıyla ilişkilidir. Gözle görülebilir değişikliklerin ortaya çıkması için ise çok fazla asit reflü maruziyeti gerektiği düşünülmektedir. Bu nedenle, çocuğun yaşı dikkate alındığında reflü özofajit tanısı koymak için sadece endoskopik kriterlere bağlı kalmak çocukluk çağında yeterli değildir. Ancak kronik akciğer hastalığı ve nörolojik problemler gibi ciddi özofagus dismotilitesi olan hasta gruplarında endoskopik özofajit bulgularının daha kısa zamanda geliştiği bildirilmektedir (91).

Çocuklarda endoskopik sınıflandırma yeterli olmadığı için histopatolojik bulgular daha önemlidir. Biyopsinin alındığı yer tanıda çok önemlidir çünkü özofagogastrik bileşkede stratifiye skuamöz epitelden kolumnar epitele geçiş söz konusudur. Reflüye bağlı görülen mikroskopik değişiklikler erişkin özofagusunun distal 2-5 cm'lik bölümünde normalde de görülen bulgulardır ve fizyolojik reflüye bağlı olabilir. Biyopsiler tercihen erişkinlerde özofagogastrik bileşkenin en az 5 cm üzerinden, süt çocuğu ve çocuklarda ise en az 2,5 cm üzerinden alınmalıdır (29,92-94). Reflü özofajit tanısı stratifiye skuamöz özofagus epitelindeki değişikliklere ve mikroskopik inflamatuvar cevaba göre konulur. Bu değişikliklerden en önemlileri bazal hücre hiperplazisi, papillaların uzaması, papillaların ucundaki venüllerde genişleme ve konjesyon ile polimorf nüveli lökosit ve lenfosit infiltrasyonudur. Hücreler arası boşlukta genişleme, ödem ve konjesyon tanı için tek başına yeterli değildir (91,92). Johnson ve arkadaşları (95), papiller uzama ve bazal hücre hiperplazisi ile özofagus pH'sının 4'ün altında olması arasında anlamlı ilişki saptamıştır. Özofagusta görülen histopatolojik değişiklikler ve klinik anlamları tablo 5'te ve resim 1'de gösterilmiştir.

Tablo 5 – Özofagusta görülen histopatolojik değişiklikler ve klinik tanı (96,97)		
Evre	Histolojik bulgu	Klinik tanı
0	Normal	Normal
1a	Bazal hücre hiperplazisi	Reflü
1b	Papillaların uzaması	
1c	Damarsal genişlemeler	
2	Epitel içinde veya lamina propriada veya polimorfonükleer hücreler	Özofajit
3	Epitelyal hasar ile birlikte polimorfonükleer hücreler	
4	Ülserasyon ve nekroz	
5	Kolumnar Epitel	Barrett özofagusu



Özofagusta intraepitelyal lenfositler normalde de görülmektedir ancak sayıca artmaları özofajit için anlamlıdır, bazen lamina propria'yı da infiltre edebilirler.

Nötrofiller ileri derecedeki enflamasyonda baskın olarak görülürler ve hem epiteli hem de lamina propria'yı infiltre ederler (92). Eozinofillerin sık görüldüğü ve baskın oldukları durumlar ise gıda alerjisi, eozinofilik gastroenterit, bazı enfeksiyonlar, nadiren reflü, ilaç kullanımı, özofageal leiomyomatozis, çöliak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları, Churg-Strauss sendromu gibi vaskülitler ve skleroderma gibi bazı bağ doku hastalıklarıdır (98).

Barrett özofagusu, kronik mukozal hasara bağlı gelişen premalign bir bozukluktur. GÖRH, Barrett özofagusu için bir risk faktörüdür. Barrett özofagusu ise özofagus adenokarsinomu için bir risk faktörüdür. Barrett özofaguslu hastalarda, asit reflü epizotlarının süresinin ve sıklığının arttığı gösterilmiştir. Bu hastalarda özofagusa safra reflüsü de sık olur (99). Hastalığın gelişiminde asit ve alkali reflünün birlikte rol oynadığı da ileri sürülmüştür. Safra asitlerinin distal özofagusta hasar yaptığı gösterilmiş ve bu hasarın asit varlığında daha fazla olduğu bildirilmiştir (100,101). Günümüzde, Barrett özofagusunun skuamöz epitelyal kök hücrelerin anormal farklılaşması, özofagus submukozal bezlerinin anormal farklılaşması veya midedeki proksimal kök hücrelerin farklılaşmasındaki bozukluklarla birlikte yanlış migrasyonu nedeniyle geliştiği düşünülse de, altta yatan sebep henüz anlaşılamamıştır. Barrett özofagusunun kesin tanısı endoskopik biyopsi ile konulabilir. Histopatolojik olarak gastroözofageal bileşkenin proksimalinde özelleşmiş kolumnar epitel ve goblet hücreleri (intestinal metaplazi) görülür. Çocuk yaş grubunda nadir rastlanan bir bozukluk olan Barrett özofagusunun, kronik akciğer hastası olan, kemoterapi alan ve nörolojik problemleri olan çocuklarda insidansı daha yüksektir (102).

2.5 – Reflü Tedavisi

Tedavi seçenekleri genel olarak konservatif önlemler, farmakolojik ve cerrahi tedaviler olarak sınıflandırılmaktadır. Farmakolojik tedavinin hedefi, mide asidinin tamponlanması, asit salgısının azaltılması ve Gİ motilitenin hızlandırılmasıdır.

2.5.1 – Konservatif önlemler

GÖRH tanısı alan hastalarda tedavinin ilk basamağını konservatif önlemler oluşturur ve farmakolojik tedavinin tamamlayıcısı olarak görülürler. Hastalara

sıklıkla önerilen bu önlemlerin geçerliliği ve yararlılığı için bugüne kadar yapılan çalışmalarda yeterli kanıt ulaşılamamıştır ve daha fazla sayıda çalışma gerekmektedir (103). Buna rağmen aşağıda belirtilen bu önlemler çoğu pediatrist tarafından önerilmektedir.

Süt çocukluğu döneminde doğru postürün reflüyü ve kusmayı önleyeceği düşünülmüş, bu amaçla yapılan çalışmalardan birinde 60° açıyla otururken ve yüzükoyun yatarken gelişen reflüler değerlendirilmiş, sonuçta oturma reflyü kolaylaştırdığı ve yüzükoyun yatarken reflü ataklarının çok seyrek olduğu gözlenmiştir (51,104). Ancak yüzükoyun yatış ani bebek ölümü sendromu nedenleri arasında başı çekmektedir. Başka bir çalışmada ise yüzükoyun yatma ile yatak başını 30° yükselterek yüzükoyun yatma arasında reflü gelişimi açısından anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir (105). Günümüzde önerilmekte olan, yatak başının 30° yükseltilmesi ve sağ yan yatış pozisyonu ile mide boşalma hızının arttığı ve mide içeriğinin gastroözofageal bileşkeden uzaklaştığı gösterilmiştir (51,105).

Emzik kullanımı veya sakız çiğneme ile tükürük salgısı artırılarak özofagusun temizlenmesinin ve mide asidinin tamponlanmasının daha iyi olabileceği düşünülmüştür. Bir çalışmada yüzükoyun yatan bebeklere emzik verilip 2 saat boyunca pH monitörizasyonu yapıldığında reflü epizodlarının arttığı, oturan çocuklarda ise reflü epizodlarının azaldığı gözlenmiştir (106). Sakız çiğnemenin ise, özellikle yemek sonrası gelişen asit reflü ataklarının azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (107).

Bebek mamalarının koyulaştırılmasıyla özofagusun kendini temizleme becerisi değişmediğinden reflü atakları azalmamış ama kusma belirgin olarak önlenmiştir (108). Ancak mamaların koyulaştırılması için genellikle pirinç unu gibi tahıl kaynaklı katkıları kullanılmaktadır ve tahıl proteinlerine erken dönemde duyarlılık kazanma çöliak hastalığı için bir risk faktörüdür.

Sık aralarla küçük miktarlarda beslenme, mide boşalmasını hızlandırdığı için olumlu ancak postprandial reflü sayısını arttırdığı için de olumsuz etkiler gösterebilmektedir. Yemek yedikten sonra hemen uzanılmaması ve gece yatmadan

1,5-2 saat öncesinde gıda alınmaması önerilmektedir. Karın içi basıncını arttırabilecek sıkı, vücudu saran, küçük gelen kıyafetler giyilmemelidir (109).

Gazlı ve asitli içecekler, salçalı, yağlı ve kakaolu gıdalar AÖS basıncını azalttığından tüketimi kısıtlanmalıdır. Ozmolaritesi yüksek gıdalar mide boşalmasını yavaşlattığından çok şekerli gıdalardan uzak durulmalıdır (4,103,109). Obez hastalarda, kilo verdikten sonra reflü sıklığı ve şiddetinde azalma olduğu gözlenmiştir (109).

2.5.2 – Farmakolojik Tedaviler

Patolojik reflü saptandığında prokinetik ajanları, asit sekresyonunu engelleyen veya mukozal korunmayı sağlayan ilaçları kapsayan medikal tedavi basamağına geçilmektedir. Bu farmakolojik ajanların seçimi farklı hasta gruplarında değişen önceliklerle belirlenmektedir (4,29,30,32,34,67).

2.5.2.1 – Asit salgılanmasını baskılayan ilaçlar

Tablo 6 – Asit salgılanmasını baskılayan ilaçlar.		
İLAÇ	DOZU	YAN ETKİLERİ
Histamin ₂ reseptör antagonistleri (H ₂ RA)		Baş ağrısı, konfüzyon, raş, pansitopeni, jinekomasti, kabızlık, ishal, bulantı, karaciğer enzimlerinde yükselme, anemi, ürtiker
Simetidin	10-15mg/kg/doz x3	
Ranitidin	3-5 mg/kg/doz x2	
Famotidin	Pediatrik doz?	
Nizatidin		
Proton pompa inhibitörleri (PPI)		Baş ağrısı, raş, ishal, kusma, karın ağrısı, vitamin B12 eksikliği, ağız kuruluğu
Omeprazol	0,7-3,3 mg/kg/gün ÷ 1-2	
Lansoprazol	1,4 mg/kg/gün ÷ 1-2	
Pantoprazol	Pediatrik doz?	
Rabeprazol		
Esomeprazol		

Bu gruptaki ilaçlar, asitle ilgili şikâyet ve komplikasyonların tedavisinde en etkili ilaçlardır (29,110). Bu gruptaki ilaçlar tablo 6'da gösterilmiş olup, proton pompa inhibitörleri (PPI) ve Histamin₂ reseptör antagonistlerinden (H₂RA) oluşur. Tedavi süresi ve kullanılan dozdan bağımsız olarak PPI'lerin, pirozisi azaltmada ve

özofajitin iyileşmesinde ve şikâyetlerin daha çabuk düzelmesinde H_2RA 'lara göre daha üstün olduğu erişkin çalışmalarında gösterilmiştir (111). Ancak benzer karşılaştırma çocuklarda yapılamamıştır. Bu sonuç daha büyük çocuklarda kabul edilebilir olsa da daha küçük çocuklarda ve süt çocuklarında asit salgılanmasının kuvvetli bir şekilde baskılanmasının gerekliliği şüphelidir (29). Asit salgılanmasının baskılanması özofajitin iyileşmesini sağlasa da reflü patogenezinde asıl önemli rolü oynayan dismotiliteyi tedavi etmez (30).

H_2RA 'lar, parietal hücrelerdeki histamin₂ reseptörlerini inhibe ederek asit salgısını azaltırlar. Yan etkileri bildirilmiş olsa da plaseboya göre anlamlı fark saptanamamıştır ve kullanımı güvenli ilaçlardır. Simetidin, uzun süreli kullanımda görülen endokrinolojik yan etkilerinden ötürü çocuklarda kullanımı kısıtlanmıştır (4,30). Süt çocukları üzerinde yapılan bir çalışmada, günde 2 kere 2mg/kg/doz ranitidin kullanımının mide pH'sının <4 olduğu süreyi %44 azalttığı, günde 3 kere kullanıldığında ise %90 azalttığı gözlenmiştir (112). Erişkinler üzerinde yapılan çok sayıda çalışmada simetidin, ranitidin ve famotidinin, şikâyetlerin azalmasında ve özofagus mukozasının iyileşmesinde plaseboya üstünlüğü gösterilmiş olsa da hafif derecedeki özofajitte etkinliği ağır özofajite göre çok daha iyidir (113).

Erozif özofajiti olan süt çocukları ve çocuklar üzerinde yapılan randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada 30-40 mg/kg/gün simetidin kullanılarak yapılan değerlendirmede klinik ve histopatolojik bulgulara plaseboya göre belirgin iyileşme olduğu gözlenmiştir (114). Bir başka randomize ve plasebo kontrollü çalışmada 10 mg/kg/gün nizatidinin plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir (115). Ranitidin ve famotidinin çocukluk çağı özofajit tedavisi için etkinliğini gösteren randomize kontrollü bir çalışma olmasa da yaygın görüş simetidin ve nizatidin kadar etkili oldukları yönündedir (4).

Asit salgısını en etkili şekilde azaltan ilaçlar PPI grubundadır. Etki mekanizması parietal hücrelerde bulunan $H^+-K^+-ATPaz$ pompasının inhibisyonuna dayanır. PPI, aktive olmak için mide asidine ihtiyaç duyar. Bu nedenle kullanımda en etkili oldukları ve plazmada en iyi konsantrasyona ulaştıkları zaman yemekten 1-1,5 saat önce alındıkları zamandır (116). Beraberinde H_2RA grubu bir ilaç kullanılırsa asit salgısı baskılanacağından etkinliği azalır. H_2RA 'ya göre daha etkili ilaçlardır,

yüksek doz H₂RA'ya cevapsız hastalarda ve erozif özofajitin remisyonunda çok daha başarılıdır (4,29,30,116). Reflü özofajiti olan 25 süt çocuğu ve çocuğun, tedaviye cevaplarının değerlendirildiği bir çalışmada omeprazolün yüksek doz ranitidine göre semptomların azalmasında, histopatolojik iyileşmede ve reflü indeksini düşürmede daha etkili olduğu gözlenmiştir (117). Benzer etkinlik lansoprazol ile yapılan bir başka pediatrik çalışmada da gözlenmiş ve lansoprazolün çocukluk çağında kısa süreli kullanımının güvenilir ve etkin olduğu görülmüştür (118). Ancak uzun süreli kullanımda güvenilirliği henüz net değildir. Asit salgısının uzun süreli baskılanmasına bağlı olarak gastrik florada proliferasyon, teorik olarak maligniteye ilerleyebilen enterokromaffin benzeri hücre hiperplazisi, hipergastrinemiye bağlı parietal hücrelerde hiperplazi ve psödohipertrofi görülebileceğinden kullanım süresi kısa tutulmalıdır. Alındıktan 1,5 saat sonra plazma konsantrasyonu pik yapar. Düzenli bir şekilde günlük tek doz olarak kullanıldığında ikinci dozdan itibaren etkinliği 24 saatten uzun sürer. Tedavi edici etkisi mukozal iyileşme de göz önünde bulundurulduğunda 6-12 hafta içinde ortaya çıkmaktadır (119,120).

Mide asidi reflüye yol açsa da aynı zamanda ağız yoluyla alınan patojenlerin eliminasyonu için de gereklidir. Bu nedenle asit baskılayıcı ilaçların özellikle risk grubundaki hastalarda kısa süreli kullanımda bile bazı enterik enfeksiyonların ve toplumdan kazanılmış pnömoninin görülme sıklığında artışa yol açtığını gösteren çalışmalar vardır. Bu etki PPI'lerde H₂RA'lara göre daha belirgindir (120). Omeprazolün natural killer (doğal öldürücü) T lenfosit fonksiyonlarını inhibe ettiği gösterilmiştir (121). Mide asidinin kalsiyum emilimindeki rolü nedeniyle uzun süreli kullanımda kemik kırıkları ve osteoporoz görülebilir. B₁₂ vitamininin emilimi için gereken intrinsik faktör mide asidinin azaldığı durumlarda B₁₂ vitaminiyle kompleks oluşturamaz ve vücut bu vitaminden faydalanamaz. Sonuçta uzun dönemde nörolojik problemler ve anemi gözlenebilir (120).

2.5.2.2 – Asit nötralizasyonu yapan ilaçlar

Antiasitlerin kullanım amacı, mide asidini tamponlayarak ve özofagusun asit maruziyetini azaltarak reflü bulgularını erken dönemde ve kısa süreli hafifletmektir (4). En sık kullanılan ajanlar olan magnezyum hidroksit ve alüminyum hidroksit, sık aralarla ve yüksek dozda kullanıldığında 2-42 ay arası çocuklardaki özofajit

tedavisinde bir H₂RA olan simetidin kadar etkilidir (122). Ancak alüminyum içeren bileşikler plazma alüminyum düzeylerini yükselterek osteopeni, mikrositik anemi ve nörotoksositeye yol açabilir (4,29). Magnezyum hidroksit ve kalsiyum karbonat içeren anti-asitlerin etkinliği ve güvenilirliği üzerine pek fazla araştırma yoktur (4). Anti-asitlerin uzun süreli kullanımı önerilmemektedir (30). Asit nötralizasyonu yapan ilaçlar tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7 – Asit nötralizasyonu yapan ilaçlar (Antiasitler)		
İLAÇ	DOZU	YAN ETKİLERİ
Al hidroksit Mg hidroksit Ca karbonat	1 ml/kg/doz, 3-8doz/gün	Kabızlık, konvülsiyon, ishal (Mg), osteomalazi, hipofosfatemi (Al), sıvı retansiyonu, süt-alkali sendromu(Ca)

2.5.2.3 – Mukoza koruyucu ilaçlar

Tablo 8 - Mukoza Koruyucu Ajanlar		
İLAÇ	DOZU	YAN ETKİLERİ
Sükralfat	40-80 mg/kg/gün ÷ 3	Vertigo, kabızlık, ağız kuruluğu, beraberinde alınan ilaçların emiliminde azalma
Sodyum alginat	0,2-0,5 ml/kg/doz 3-8doz/gün	

Sodyum alginat, mide içeriğinin üzerinde yüzeysel bir visköz jel tabakası oluşturarak mide içeriğinin özofagusa kaçışını engeller ve böylece özofagus mukozasını korur. Tek başına kullanımı veya prokinetiklerle kombinasyonunun etkinliği yetersizdir (4,30). Diğer reflü ilaçlarının emilimini ve etkinliğini azaltabilmektedir. Formülündeki sodyum yükü nedeniyle hipernatremi yapabilir (30).

Sükralfat, peptik lezyonların yüzeyini jel gibi kaplayarak mukozal yüzeyi koruyan bir ajandır. Nonerozif reflü özofajiti olan erişkinlerde yapılan bir çalışmada semptomları azalttığı ve iyileşmeyi kolaylaştırdığı görülmüştür (123). Yapılan tek randomize pediatrik çalışmada ise özofajit tedavisinde simetidin kadar etkili olduğu gösterilmiştir (124). Ancak bir alüminyum bileşiği olduğundan yan etkileri açısından dikkatli kullanılmalıdır. Çocukluk çağında kullanımı için etkinliği ve güvenilirliğine dair yeterli çalışma yoktur (4).

2.5.2.4 – Prokinetik ilaçlar

Tablo 9 – Prokinetik ilaçlar		
İLAÇ	DOZU	YAN ETKİLERİ
Metoklopramid	0,1 mg/kg/doz x 3	Distoni, galaktore, kardiyak toksisite
Sisaprid	0,2 mg/kg/doz x 3	İshal, kramp, kardiyak aritmi
Eritromisin	3-5 mg/kg/doz x 3-4	İshal, kusma, antibiyotik etki, pilor stenozu
Domperidon	Pediyatrik doz ?	Hiperprolaktinemi, raş, baş ağrısı, ishal
Betanekol	0,1-0,3 mg/kg/doz x 3-4	Hipotansiyon, bronkospazm, bradikardi

Prokinetikler, AÖS basıncı üzerindeki etkileri sayesinde regürjitasyonu önleyen, özofagus peristaltizmini ve klirensini arttıran, mide boşalmasını hızlandıran ilaçlardır. Kolinerjik aktiviteyi arttırmak için kullanılırlar. Metoklopramid ve domperidon, dopaminerjik reseptörleri bloke ederek ayrıca kusmayı önleyici etki de gösterirler (30).

Metoklopramidin etkinliği konusunda şüpheler olmakla birlikte saptanan pozitif sonuçlar intravenöz kullanıma bağlı gözlemsel sonuçlardır (125). AÖS basıncını artırır, mide boşalmasını hızlandırır ve motor aktiviteyi arttırarak kusmayı azaltır (30,125). Çocukluk çağında yapılan 4 çalışmanın ikisinde kusma miktarı ve sıklığının azaldığı gözlenmesine rağmen diğer ikisinde plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (125-128). Ekstrapiramidal (distonik reaksiyonlar, irritabilite) ve nöroendokrin (galaktore) yan etkiler oluşturabildiğinden çocuklarda kullanımı sınırlıdır. Bu yan etkiler dopaminerjik reseptörleri bloke edici özelliğinden kaynaklanmaktadır (7,30,125).

Domperidonun AÖS basıncını arttırıcı veya özofajiti tedavi edici etkisi plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilememiştir. Gastrokinetik etkisini midedeki periferik dopamin reseptörlerini antagonize ederek gösterir. Domperidon da metoklopramid gibi dopaminerjik reseptörleri bloke eder ancak kan beyin bariyerini çok az miktarda geçebildiğinden santral yan etkileri daha nadirdir (126,129). Serum prolaktin seviyesini arttırabilmektedir (129).

Makrolid grubu bir antibiyotik olan eritromisin, aynı zamanda bir motilin analogudur. Düşük dozlarda mide boşalmasını arttırabilmektedir (130,131). Sistemik kullanımda süt çocukluğu döneminde hipertrofik pilor stenozu gelişme riskini arttırmaktadır (132). Uzun süre düşük dozlarda kullanıldığında antibakteriyel özelliğine karşı direnç gelişebildiğinden dikkatli kullanılmalıdır (130). Son yıllarda yapılan bir Cochrane meta-analizinde diğer prokinetiklere göre üstünlüğü gösterilememiştir (110).

Betanekol, kolinerjik bir ajan olduğundan ve bronkospazm yaptığından çocuk yaş grubunda kullanımı önerilmeyen bir prokinetiktir (4,29).

Araştırmalar sonucunda, bahsedilen tüm bu prokinetik ajanlar arasında reflü tedavisinde etkinliği gösterilebilmiş tek ajan sisapridir (133,134). 7 araştırmada elde edilen bulguların karşılaştırıldığı bir Cochrane değerlendirmesinde, sisapridin plaseboya göre belirgin bir şekilde asit reflü ataklarının sayısını azalttığı gözlenmiştir (135). Ancak özellikle kardiyak toksisiteye bağlı ölümlere yol açan sisaprid 2000 yılında piyasadan kaldırılmıştır (4).

2.5.3 – Cerrahi tedavi

Konservatif ve farmakolojik tedavinin yetersiz kaldığı hastalar cerrahi adaydır. Bu hastalarda genellikle ağır özofajit, striktür oluşumu ve Barrett özofagusu gözlenmektedir. Bu hastalara sıklıkla ağır akciğer problemleri, tekrarlayan aspirasyon, nörolojik problemler ve reflüye bağlı beslenme güçlüğü eşlik etmektedir. Açık cerrahi veya laparoskopik, parsiyel veya tam fundoplikasyon uygulanan teknikler vardır. Son yıllarda bazı endoskopik teknikler de tanımlanmıştır. Bu tekniklerden en çok uygulananı 1954 yılında tanımlanan Nissen fundoplikasyonudur (4,136).

Nissen fundoplikasyonu hem açık cerrahi hem de laparoskopik yöntemler kullanılarak yapılabilir. Her iki yöntemin de başarısı tecrübeli ellerde hemen hemen aynıdır. Özofagusta varsa hiatal herni tamir edilerek mide fundusunda yapılan bir disseksiyon ve plikasyon sonrasında fundus özofagusun mide ile birleştiği bölüme özofagusu 360° saracak şekilde tespit edilmektedir. Bu prosedürün ana komplikasyonu disfaji, gaz ve karında şişliktir (136). İşlem sonrasında

fundoplikasyon başarısız olabilir, %1,7-14 arasında tekrarlayan reflü atakları görülebilir (137-139). Yara enfeksiyonu, karındaki kesi çevresinden herniasyon, dumping sendromu, ince barsak obstrüksiyonu, pnömoni, özofagus striktürleri ve obstrüksiyonu diğer komplikasyonlarıdır (136,139). Nörolojik yönden sağlıklı olan çocuklarda işlemin başarısı daha iyi olmakla birlikte komplikasyonlar da daha azdır (4,136).

Cerrahi yöntemlerle farmakolojik yöntemleri karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma yoktur, ancak cerrahi yöntemin geri dönüşümsüz olması ve fundoplikasyon başarısızlığının sık görülmesi nedeniyle cerrahiye yönlendirilen vakaların yeterli ve düzenli farmakolojik tedaviye rağmen reflü bulguları iyileşmemiş olan hastalardan seçilmesi büyük önem taşımaktadır (136).

Son yıllarda endoskopik yöntemlerle de reflü tedavisi yapılmaktadır. Geliştirilen teknikler çok yeni olup daha çok erişkin hastalarda uygulanmaktadır. Yöntemlerden biri AÖS'ne endoskopik olarak radyo dalgaları uygulanmasıdır. Bu yöntemle teorik olarak nöroliz yapılmakta ve geçici AÖS gevşemelerinin nörolojik modülasyonu değiştirilerek sfinkter yetmezliği düzeltilebilmektedir. Diğer bir endoskopik tedavi yöntemi ise gastroözofageal bileşke çevresindeki submukozaya veya musküler tabakaya mekanik koruyucu bir bariyer oluşturmak amacıyla etilen vinil alkol kopolimerlerinin enjeksiyonudur. Ancak komplikasyonlar nedeniyle bu yöntemden vazgeçilmiştir. Üçüncü endoskopik yöntem ise AÖS'nin daraltılmasını amaçlamaktadır. Bunun için çeşitli suture ve plikasyon teknikleri kullanılmaktadır (140). Endoskopik plikasyon, medikal tedaviye cevapsız, yaşları 6-16 arasında değişen 17 çocuk üzerinde uygulanmış ve gastroözofageal bileşkeye üç ayrı noktada suture konmuştur. İşlem sonrasındaki bir yıllık takipte yakınmaların sıklığında ve şiddetinde azalma olduğu ve yaşam kalitesinde artış olduğu saptanmıştır (141). Çocukluk çağında endoskopik yöntemlerin uygulanabilir ve güvenilir olduğunun gösterilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

3. KABIZLIK

3.1 – Tanımlar ve Epidemiyoloji

Kabızlığın standart bir tanımı olmamakla birlikte, haftada 3 kereden az, sert kıvamda, geniş çaplı veya keçi pisliği şeklinde dışkının görüldüğü, makat ağrısının ve sıklıkla kanama ve anal fissürün eşlik ettiği dışkılama şeklidir. Neonatal dönemden sonra vakaların %90'ından fazlasında kabızlık fonksiyoneldir. Organik nedenler arasında barsağın konjenital bozuklukları, nörolojik hastalıklar, hipotiroidi, kistik fibrozis, hiperkalsemi, diabetes mellitus, renal asidoz, çeşitli ilaçların kullanımı (antiasitler, sükralfat, demir, kodein, fenitoin, imipramin gibi) yer almaktadır. En sık görülen konjenital kabızlık nedeni olan Hirschsprung hastalığı 4500 canlı doğumda bir görülmektedir. Anorektal malformasyonlar 1/7000, diğer enterik nöromusküler bozukluklar ise 1/40000 oranında görülmektedir (26). Kabızlığın organik nedenleri tablo 10'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 10 – Kabızlığın organik nedenleri (142)	
Anatomik Anal stenoz Anüs imperforatus Anterior yerleşimli anüs Striktür Sinir ve kas yapısı anormallikleri Prune Belly sendromu Gastroşizis Down sendromu Hirschsprung hastalığı Psödo-obstrüksiyon İntestinal nöronal displazi Omurilik bozuklukları Tethered cord Omurilik yaralanmaları Spina bifida Bağ dokusu hastalıkları Sistemik lupus eritematozus Skleroderma Psikiyatrik bozukluklar Anoreksiya nervoza	İlaçlar Antikolinerjikler Narkotikler Antidepresanlar Kemoterapötikler (vinkristin) Pankreatik enzim ekstreleri Kurşun D vitamini intoksikasyonu Metabolik bozukluklar Hipokalemi Hiperkalsemi Hipotiroidi Diabetes mellitus Barsağa ait bozukluklar Çöliak hastalığı İnek sütü proteinine karşı intolerans Kistik fibrozis İnflamatuar barsak hastalığı (stirktür) Maliginiteler

Fonksiyonel kabızlık tanısı aileden alınan anamneze ve fizik muayeneye göre konulur. Bu nedenle alınan anamnez çok önemlidir. Yapılan bir anket çalışmasında 100 süt çocuğu annesine kabızlığın tanımı sorulduğunda, %45'i barsak hareketlerinin olmaması, %23'ü sert dışkılama, %10'u birkaç gün boyunca dışkılamamanın olmaması, %6'sı ise dışkılama sırasında ağrı ve huzursuzluk olması şeklinde fikir belirtmişlerdir (143). Evrensel bir tanımlamanın olmaması ve klinik yaklaşımda farklılıklar olması nedeniyle çeşitli kriterler oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu nedenle, 1999 yılında çocukluk çağı fonksiyonel GİS bozuklukları Roma II semptomaya dayalı kabızlık tanı kriterleri ilk kez tanımlanmış ve 2006 yılında Roma III kabızlık tanı kriterlerinin yayınlanmasıyla değiştirilmiş ve güncellenmiştir (144). Roma III kriterleri tablo 11'de gösterilmiştir. Ancak fonksiyonel kabızlık için tanımlanan Roma III kriterleri 4 yaş üzerindeki çocuklar içindir. Dört yaş altındaki çocuklarda anatomik ve fizyolojik açıdan GİS'in henüz erişkinlerdeki kadar olgunlaşmamış olması, konjenital anomalilerin ve Gİ sistemi etkileyen besin alerjilerine bağlı inflamasyon ve dismotilitenin daha sık görülmesi ve süt çocukluğu döneminden sonra dışkılama sayısının fizyolojik olarak azalması nedeniyle henüz geçerliliği kanıtlanmış, organik faktörleri dışlayabilecek kriterler oluşturulamamıştır (144,145).

Tablo 11 – Fonksiyonel kabızlık için Roma III çocukluk çağı fonksiyonel GİS bozuklukları semptomaya dayalı tanı kriterleri (144)

1 – Son iki ayda aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının olması: a) Haftada 3 kereden az dışkılama b) Haftada en az 1 kez dışkı kaçırmak c) Dışkı tutma alışkanlığı d) Ağrılı ve zorlu dışkılama, makat ağrısı e) Rektal muayene ile büyük ve sert dışkı tespit edilmesi f) Geniş çaplı dışkılama 2 – İrritabl barsak sendromu kriterlerinin dışlanması. Bu kriterler: (her iki kriterin de olması gerekmektedir.) a) Aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının karında rahatsızlık hissi veya ağrıya eşlik etmesi gerekmektedir: i) Dışkılama ile şikâyetlerin düzelmesi ii) Dışkılama sıklığında değişiklikler olması iii) Dışkının görünümünde değişiklikler olması b) Hastanın şikâyetlerini açıklayabilecek inflamatuvar, anatomik, metabolik veya neoplastik bir durumun olmaması
--

Sağlıklı defekasyon, günde 1-2 kere yumuşak kıvamda dışkılama olarak tanımlanmaktadır. Ancak yaşa, tüketilen besinlere ve yaşam tarzına göre bu tanım değişiklikler göstermektedir. Sağlıklı çocuklarda normal dışkılama sıklığı tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12 - Sağlıklı çocuklarda normal dışkılama sıklığı		
Yaş	Haftalık dışkılama sayısı	Günlük dışkılama sayısı
0 – 3 ay		
Anne sütü alan	5 – 40	2,9
Formüla alan	5 – 28	2
6 – 12 ay	5 – 28	1,8
1 – 3 yaş	4 – 21	1,4
3 yaş üstü	3 – 14	1

Fonksiyonel kabızlığı olan çocukların %40’ında semptomlar daha hayatın ilk yılında ortaya çıkmaya başlar. Çocukluk çağında kronik kabızlığa yol açan en önemli faktör çocukların bilinçli veya bilinçsiz olarak dışkı tutmalarıdır. Bu durum genellikle çocuğun ağırlı dışkılama korkusunun bir sonucu olarak ortaya çıktığı için özellikle tuvalet eğitiminin başlangıç döneminde sık görülür. Başlangıçta akut olan kabızlık problemi önlem alınmazsa kronikleşir (26,146,147). Akut dönem genellikle süt çocuğu döneminde anne sütünden daha yüksek miktarda protein ve karbonhidrat içeren ek gıdalar ve inek sütüne geçiş döneminde yaşanır (148). Oyun çocukluğu döneminde ise oyunu bırakmayı istememe veya televizyona dalma, okul çağında ise bazen de ebeveynlerin de yönlendirmesiyle okul tuvaletlerinin hijyeninden çekinmeye bağlı dışkı tutma davranışı sık görülür (26,146,147,149). Süt çocuklarında yetersiz veya erken dönemde verilen tuvalet eğitiminin de dışkı tutmaya neden olduğu düşünülmektedir (150). Dışkı tutulması ile bir kısır döngü başlar, rektumda devamlı su emilimiyle sertleşen ve miktarı artan dışkı, daha seyrek aralıklarla ve daha fazla eforla atılmaya çalışılır. Anal bölgede yangı ve irritasyon ile kanama ve bazen fissür gelişebilir ve bu durum dışkılamayı daha ağırlı hale getirir. Eğer akut dönemde tedavi edilmezse hasta ağrı nedeniyle dışkı tutmaya başlar (151). Bol miktarda dışkı rektumu gerdiğinde internal anal sfinkter gevşer ve anal kanal kısalmır. Sonuçta eksternal anal sfinkter de bu itici güç karşısında daha fazla dayanamaz ve sert, taşlaşmış dışkı etrafından kontrol edilemeyen ve iç çamaşırı kirleten dışkı akışı gerçekleşir ve lekelenme (soiling) görülür (152). Kronik kabızlığı olan çocuklarda

zamanla distal kolonda kalıcı motilite bozuklukları daha da belirginleşmeye başlar (147). Rektumda his kaybı görülür ve rektumun dolu ya da boş olduğu algılanamaz. Sonuçta kabızlık probleminin uzaması ile katı formda dışkı kaçırma olarak tanımlanan enkoprezis gözlenebilir. Sert dışkının yarattığı mekanik travmaya bağlı rektal kanama ve anal fissür görülebilir.

Çocuklardaki kabızlık prevalansı kesin olarak bilinmemektedir. Genel pediatri polikliniklerine yapılan başvuruların %3'ünü, pediatrik gastroenteroloji konsültasyonlarının ise %25'ini dışkılama bozuklukları oluşturur (153). Kabızlık tüm dünyada sık karşılaşılan bir problem olmakla birlikte değişik çalışmalarda sıklığı %0,3 ile %37 arasında bildirilmiştir (154-158). En yüksek oranlar İngiltere (%34) (154) ve Brezilya'dan (%28-37) (156-158) bildirilmiştir. Ülkemiz çocukları üzerinde yapılan çoğu çalışma araştırma tekniği açısından yetersizdir. Bu tür araştırmalar dışında, Edirne'de yaşayan 7-12 yaş arasındaki 1900 okul çocuğu ve ebeveyninin katıldığı bir anket çalışmasında kabızlık prevalansı %7,2 olarak saptanmıştır (149). Fakültemiz Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı önderliğinde yapılan ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrenci Kongresi'nde (MASCO) sunulan, kabızlık sıklığının ve eşlik eden faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada, 3-17 yaş arası sağlıklı 1020 çocuğa anket uygulanmış ve kabızlık sıklığı %10,1 (kızlarda %9,6, erkeklerde %10,5) olarak saptanmıştır (159).

Özellikle tuvalet eğitimi sırasında ve okula başlanılan ilk yıllarda kabızlık daha sık görülmektedir. Erkek çocuklarda daha sık rastlanmaktadır (26,27,147). Çocukluk çağı fonksiyonel kabızlığı erişkinlerdekinden oldukça farklıdır. Dışkı kaçırma ve dışkı tutma alışkanlığı çocuklarda daha belirgindir. Bununla birlikte çocuklarda tedaviye cevap erişkinlere göre daha iyidir (26).

3.2 – Kabızlığın Patofizyolojisi

Barsak hareketlerinin istemli kontrolü ortalama 28. ayda kazanılan bir beceridir (160). Zaman içinde kazanılan dışkılamayı kontrol etme becerisi, rektal ampullanın dolmasıyla oluşmuş dışkının katı, sıvı veya gaz içeriğinin fark edilmesi ve bunun uygun zamana kadar muhafaza edilmesinden ibarettir. Bu mekanizmadan sorumlu yapılar eksternal ve internal anal sfinkter, puborektal kas ve rektumdur. Bu

işlevin sürekliliğinden ve dışkılamanın sağlanmasından sorumlu faktörler ise anal kanaldaki yüksek basınç bölgesi, rektumun viskoelastik özelliği ve dışkı hacmidir (161). Dışkı kolondan anorektuma itilir ve burada dışkılama gerçekleşinceye kadar depolanır. Anorektum, pelvik zemin kasları, otonomik-somatik sinir sistemi ve anal sfinkterin de içinde bulunduğu karmaşık bir mekanizma ile dışkıyı depolar ve eliminasyonunu sağlar. Anal kanalı saran internal ve eksternal anal sfinkterler dinlenme halinde puborektal kasın da yardımıyla anorektal açığı oluştururlar. Bu açı genelde 85-105°'dir (27,147). Dışkı kitlesi dışkılama sırasında anorektuma itilince, barsak duvarındaki gerilme sonucu oluşan internal anal sfinkterdeki refleks gevşeme, dışkının anal kanaldaki mekanik reseptörlerle temasını sağlar. Bu arada kasılan eksternal sfinkter de kişiye dışkılama için karar verme zamanı tanır. Dışkılamaya karar verilirse, ıkınma sonucu artan rektum içi basınç dışkıyı anal kanala iter. Bu esnada gevşeyen puborektal kas, pelvik zeminin aşağıya inmesini ve anorektal açının düzleşmesini sağlar. Eksternal anal sfinkterin gevşemesi sonucunda dışkı dışarı atılır. Eğer dışkılama ertelenirse, puborektal kas ile eksternal sfinkter istemli olarak kasılır ve açığı 85-105°'de sabit tutmaya çalışır, sonuçta rektum genişleyerek lümendeki içeriğe uyum sağlar (26).

Dışkılamadaki problemler yukarıda bahsedilen olaylar zincirinin herhangi bir halkasında olabilecek gerek anatomik gerekse fizyolojik işleyişteki bozukluklardan ileri gelir. Dışkı kıvamı, kolon çapı ya da motilitesinde meydana gelen değişiklikler kabızlığa neden olabilir. Aynı zamanda, dışkının rektumdan atılmasını etkileyen nedenler sonucu da kabızlık görülebilir. Zayıf propulsif aktivite, motiliteyi inhibe eden metabolik hastalık veya ilaçların yanı sıra diffüz kas veya sinir hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkabilir (26). Özellikle omurilik lezyonlarına bağlı rektal his kaybı ile kabızlık görülebilirken aynı zamanda rektum duvarını devamlı geren kronik sert kıvamlı dışkı varlığında da rektum atonik bir hal aldığı için rektal his kaybı görülebilmektedir (162). Ayrıca levator ani kasının spastik kasılmaları veya puborektal kasın gevşeme problemleri nedeniyle oluşan fonksiyonel çıkış obstrüksiyonuna bağlı olarak da kabızlık görülebilir (163).

Kronik kabızlıkta en büyük problem, dışkıyı ilerletici yüksek amplitüdlü peristaltik dalgaların süresinde ve sıklığında görülen azalmadır. Kronik kabızlığı olan 14 kadın üzerinde yapılan manometrik ölçümlerde sağlıklı kadınlardan oluşan

kontrol grubuna göre yüksek amplitüdlü peristaltik dalgaların sıklığının ortalama yaklaşık 2,5 kat azaldığı ve hatta hastaların dördünde bu dalgaların 24 saat boyunca hiç ortaya çıkmadığı gözlenmiştir (164). Aynı zamanda gıda alımına karşı kolonun cevabı da bozulmuştur. Yapılan bir çalışmada gıda alımından sonra, daha zayıf bir kontraktıl aktivite ve transvers, inen ve sigmoid kolonda yüksek amplitüdlü peristaltik dalgaların sayısında azalma saptanmıştır (165). Bu hastalarda yüksek amplitüdlü dalgaların sayısında azalma olsa da peristaltizm için gereken nöronal aktivitenin geri dönüşümsüz olarak bozulmadığı, tedavi amacıyla bisakodil kullanıldığında yüksek amplitüdlü peristaltik dalgaların kalitatif ve kantitatif açıdan yeterli düzeyi yakaladığı gösterilerek ispatlanmıştır (166).

Enterik nöromusküler problemler de kabızlığa yol açabilir. Yeni doğanlarda, Hirschsprung hastalığı (konjenital agangliyozis) barsak obstrüksiyonu yapan en sık nedendir. Histopatolojik olarak distal barsağın myenterik ve submukozal pleksusundaki nöroektodermal gangliyon hücrelerinin migrasyonunu tamamlayamaması olarak tanımlanır. Olguların %75'inde hastalık rektosigmoid bölgede sınırlıdır. Şikâyetler, gangliyon hücrelerini içeren proksimal kolon segmentinin dilatasyonunu takiben, gangliyon hücrelerinin olmadığı distal kolon segmentinin dilate olamaması sonucu genellikle hayatın ilk aylarında ortaya çıkar. Safralı kusma, karın distansiyonu, beslenmeyi reddetme en sık görülen yakınmalardır. Tanı, biyopsiyle intramural gangliyon hücrelerinin olmadığının gösterilmesiyle konur. Tedavisi gangliyon içermeyen barsak bölümünün cerrahi rezeksiyonudur (167).

Ayrıca internal anal sfinkter akalazyası da sık rastlanan bir kabızlık nedenidir. Bu hastalarda lekelenme ve dışkı retansiyonunun bulunmaması fonksiyonel kabızlıktan ayırt edilmesinde faydalıdır. Histopatolojik değerlendirme sonucunda normal yapıda ve sayıda gangliyon hücreleri görülür. Anorektal manometre ile değerlendirildiğinde internal anal sfinkterde gevşemenin yetersiz olduğu saptanır. Patogenez tam olarak anlaşılamamakla birlikte, intramusküler innervasyon bozukluklarının neden olduğu düşünülmektedir. İnternal anal sfinkterin gevşetilmesi için botulinum toksini uygulaması henüz deneme aşamasındadır (168).

İntestinal nöronal displazi submukozal pleksustaki gangliyonların disfonksiyonuna bağlı gelişen bir diğer kabızlık nedenidir. Hirschsprung

hastalığından farklı olarak gangliyon hücreleri vardır ancak normalden daha büyük ve sayıca daha fazla olmalarına rağmen fonksiyonel değildirler. Bu hastalığın nedeni bilinmemektedir ve konjenital bir bozukluk olduğu düşünülmektedir. Klinik bulguları Hirschsprung hastalığındaki gibidir ancak tanı koyulmasında gecikmeler olabilir. Kesin tedavisi olmamakla birlikte cerrahi tedaviyle fayda sağlanmaktadır (191).

3.3 – Fonksiyonel Kabızlıkta Klinik Belirti ve Bulgular

Kabızlığı olan hastaların değerlendirilmesinde öykü ve fizik muayene çok önemlidir ve çoğunlukla tek başına yeterlidir. Öyküde kabızlığın başlangıç yaşına dikkat edilmeli ve beslenme anamnezi ayrıntılı olarak alınmalı, yetersiz sıvı alımı ve liften fakir beslenme mutlaka sorgulanmalıdır (170).

Süt çocukluğu döneminde kabızlık, huzursuzluk, erken doyma veya beslenmeyi reddetme, dışkı tutma gibi semptomlarla aile tarafından fark edilir. Çocuğun aniden çok sıkıntılı olduğu, vücudunun kasıldığı, yüzünün solduğu, bacaklarını çaprazladığı, sıklıkla bir köşeye koştığı veya kanepenin arkasına saklandığı görülebilir. Bu durum aile tarafından zorlu dışkılamaya bağlansa da, aslında çocuk dışkılamayı durdurmak için bu davranışları sergilemektedir (170). Dışkılama ile rahatlayan karın ağrısı, erken doyma, mide bulantısı, kusma, kilo kaybı, karında şişlik ve gaz, dışkı tutma alışkanlığı, dışkıda kan görme, geniş çaplı dışkılama, keçi pisliği gibi dışkılama, makat bölgesinde fissür ve anal deri katlantısı (skin tag) kabızlıkta sık rastlanan bulgulardır ve mutlaka sorgulanmalıdır (26,146,147,170).

Ayrıca, ilaç kullanımı, ailede kabızlık öyküsü, hipotiroidi bulguları, mekonyum çıkarma zamanı, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarının varlığı, nöromotor gelişim ve çocuğun psikososyal gelişiminin sorgulanması da tanıda yol göstericidir (170).

Fizik muayenede tüm sistemler değerlendirilmelidir. Fonksiyonel kabızlıkta karın hafifçe gergindir ve gaz varlığında bu gerginlik artar. Palpasyonla sol alt kadranda veya suprapubik bölgede dışkı kitlesi ele gelebilir. Anal bölgenin inspeksiyonunda anterior yerleşimli anüs, perianal irritasyona bağlı eritem, anal

fissür veya deri katlantısı, perianal bölgeye veya çamaşıra bulaşmış dışkı artığı görülebilir. Rektal tuşe ile anal refleks ve anal tonus değerlendirilebilir, sert dışkı palpe edilmesi ve ampullanın geniş olması anlamlıdır. Sırt ve bel muayenesinde görülebilecek bir sakral gamze spina bifida açısından ileri tetkik istenmesini destekler. Nörolojik muayene ihmal edilmemelidir. Büyüme parametreleri etkilenmiş olabileceğinden vücut ölçümleri mutlaka yapılmalıdır (147,170)

3.4 – Fonksiyonel ve Organik Kabızlıkta Tanı

Fonksiyonel kabızlığın tanısı Roma III tanı kriterleri kullanılarak klinik olarak yapılabilir. Çoğu olguda ileri inceleme gerekli olmamakla birlikte, organik patolojilerin düşünüldüğü az sayıdaki hastada ayrıntılı öykü ve fizik muayeneye ek olarak düz karın grafisi, baryumlu grafi, defekografi, anorektal manometre, rektal biyopsi ve tiroit fonksiyon testleri yararlı olabilir. Kronik kabızlığa sıklıkla idrar yolu enfeksiyonu eşlik edebileceğinden karın ağrısı, enürezis, dizüri, sık idrara çıkma gibi şikâyetleri olan çocuklarda idrar tetkiki ve kültürü yapılmalıdır (147).

Kronik yorgunluk, ciltte kuruluk, saç dökülmesi, kilo alma ve hareketlerde yavaşlama gibi klasik bulguların yanı sıra kabızlık da hipotiroidinin bir bulgusudur. Hipotiroidi tiroksin replasmanı ile tedavi edilmekte ve tiroksin replasmanı bu hastalarda kabızlığı da düzeltmektedir. Hastalığın erken dönemi olduğu düşünülen subklinik hipotiroidide klasik bulgular görülmeyebileceğinden kabızlık yakınmasıyla başvuran tüm hastalarda tiroit fonksiyonları değerlendirilmelidir.

Direkt batın grafisinde her zaman bir miktar dışkı görülebilir ve bu hiçbir zaman kabızlık anlamına gelmez. Direkt batın grafisi, fonksiyonel nedenlerden çok organik nedenlerin tanınmasında faydalı bir yöntemdir. Hirschsprung hastalığı gibi organik nedenlerde hasta barsak segmentinin genişlemiş görünümü tanıda yol göstericidir (167). Kolon geçiş zamanı, radyoopak küçük halkalar yutulduktan sonra günlük çekilen seri grafiyle saptanabilir. Ancak bu zaman kabız çocukların çoğunda normal saptanır ve daha çok erişkinlerde görülen yavaş geçişli (slow-transit) kabızlığın tanısında yararlıdır. Yavaş geçişli kabızlıkta tüm halkalar barsağın çeşitli segmentlerinde dağınık olarak izlenir (26). Ayrıca lumbosakral vertebranın

görsüntülenmesi okült spina bifida gibi nörolojik problemlerin tanınmasında faydalıdır.

Baryumlu grafiler sayesinde Hirschsprung hastalığında agangliyonik segment ile gangliyonik segment arasındaki geçiş zonu her zaman olmasa da gözlenebilir. Ancak bunun klinik değeri sadece operasyon öncesi cerraha bir fikir vermesinden ibarettir. Çocukluk çağında kabızlık tanısı için genellikle kullanımı gerekmemektedir (147).

Defekografi, baryumlu kontrast maddenin rektumdan verilmesi sonrasında dışkılamanın floroskopik olarak değerlendirilmesidir. Yüksek doz radyasyona maruziyet ile beraber yapılmasının ve yorumlanmasının çocukluk çağında zor olması nedeniyle pek tercih edilmemektedir (147).

Anorektal manometri, rektuma yerleştirilen balonlu bir prob aracılığıyla, anal sfinkter kaslarının dinlenme, ıkınma ve gerilme anındaki basınçlarını ölçmekte kullanılır. Dışkılama sırasında karın içi basınç artışının etkisiyle, pelvik ve rektal basınç da artar ve anal kanal basıncı azalır, böylece dışkılama için yeterli basınç farkı oluşmuş olur. Manometrik ölçüm amacıyla yerleştirilen balon şişirilerek ve söndürülerek, internal anal sfinkterin gevşemesine cevap olarak oluşan rektoanal inhibitör refleksin yeterliliği değerlendirilir. Defekasyon becerisinde bozukluk olan çocuk bu balonu dışkılamaya çalıştığında, tüm sfinkterlerin kasıldığı ve anal kanal basıncının arttığı gözlenir (147). Fonksiyonel kabızlığı olan çocuklarda anorektal manometrik değerlendirme normaldir, bu nedenle tanıda tercih edilen bir yöntem değildir, daha çok organik ve nedeni saptanamayan olgularda faydalı olabilir (171).

Kolonik manometri, kolon motilitesini ölçen kateterin kolonoskop ile yerleştirilmesini gerektirmektedir. Bu yöntemde tüm kolon hareketleri saatlerce izlenerek kayıt edilebilir. Bazen kolon hareketlerini başlatmak veya arttırmak için bisakodil gibi uyarıcılar kullanılabilir. Bu tetkik inatçı kabızlığı olan çocuklar için kullanılabilir ancak çok az merkezde uygulanmaktadır ve tanıdaki değerinin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (147,171,172).

3.5 – Fonksiyonel Kabızlıkta Tedavi

Farmakolojik tedavi, beslenme değişiklikleri ve davranışların düzenlenmesi temel tedavi basamaklarını oluşturur ve her biri diğerinin tamamlayıcısıdır. Başarılı bir tedavi için önce beslenme ve davranış eğitimi verilmeli, birikmiş sert dışkı boşaltılmalı, tekrar dışkı birikimi önlenmeli ve düzenli hasta takibi ile normal barsak hareketleri sağlanmalıdır (173).

3.5.1 – Beslenme ve davranış eğitimi

Beslenme ve doğru dışkılama davranışları konusunda yeterli bilgilendirme hem ailenin tedaviye inancını arttırmak hem de karşılaşılabilecek sorunlar açısından destek olmak ve yeterli motivasyonu sağlamak amacıyla tedavide çok önemli bir yer tutar.

Liften fakir gıdalarla beslenme fonksiyonel kabızlıkta sık rastlanan bir durumdur. İki yaşından büyük çocuklar için önerilen günlük lif tüketimi en az 5 g'dır (174). Castillejo ve arkadaşlarının (175), yaptığı bir çalışmada kolon geçiş zamanının yavaş olduğu bilinen çocuklara günlük ihtiyaçlarını karşılayacak miktarda standardize lifli bir karışım verildiğinde, bir ayın sonunda ortalama kolon geçiş zamanının anlamlı olarak azaldığı ve sert dışkılama ve makat ağrısı tarif eden çocukların sayısında belirgin azalma olduğu gözlenmiştir. Liften zengin tahılların, meyvelerin ve sebzelerin dengeli bir beslenme rejimi oluşturularak kabızlığı olan çocuğa verilmesi ve bu tür gıdaların yenmesinin teşvik edilmesi önerilmektedir.

Sıvı alımının artırılması da yaygın bir öneridir. Sıvı alımı arttığında kolon içindeki sıvı miktarı da artar ve dışkılama sayısında artış görülür. Ancak yapılan bir çalışmada çocukların günlük sıvı alımlarını yarı yarıya arttırmaları istendiğinde dışkılama sıklığı ve dışkı şeklinde bir değişiklik saptanmamıştır (176). Bunun, ince ve kalın barsağın emilim kapasitesinin bu tür değişikliklere yüksek uyum yeteneğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle sıvı alımının artırılması sıklıkla önerilen bir durum olsa da faydasını gösteren bir kanıt yoktur.

Önerilen davranış tedavileri temel olarak çocuğun defekasyon amacıyla düzenli olarak tuvalete gitmesini alıştırmaya yöneliktir. En sık önerilen yöntem olan

yemeklerden sonra tuvalete gidip oturma ve 10-15 dakika boyunca ıkınma, yemek sonrası oluşan gastrokolonik refleksinde katkısıyla dışkılamayı kolaylaştırmaktadır. Ayrıca dışkılama amacıyla sık tuvalete gitme kakayı tutma davranışının önlenmesinde de faydalıdır. Uygun yaş grubunda oluşturulacak bir ödüllendirme sistemi çocuğun da bu tedaviye uyumunu kuvvetlendirecektir (173).

3.5.2 – Farmakolojik tedavi

Tedavide laksatif ajanlar, lavmanlar, dışkı yumuşatıcılar ve barsak hareketlerini uyarıcı ilaçlar kullanılabilir. İlaç tedavisinin amacı öncelikle sert dışkıyı boşaltmak, dışkıyı yumuşatmak ve sonrasında normal ve yumuşak dışkılamanın devamlılığını sağlamaktır (177). Günümüzde kullanılan farmakolojik ajanların dozları ve yan etkileri tablo 13’te özetlenmiştir.

Tablo 13 – Kabızlık tedavisinde kullanılan ilaçlar (147,173)		
Adı	Dozu	Yan etkileri
Hipertonik fosfatlı lavman	<2 yaş: kullanılmamalı ≥2 yaş: 6 ml/kg (maks. 135 ml/gün)	Mekanik travma, kusma, distansiyon, hipokalsemi, hiperfosfatemi
Laktüloz	1-3 ml/kg/gün	Gaz, kramp, hipernatremi
Sorbitol	1-3 ml/kg/gün	Gaz, kramp, hipernatremi
Magnezyum hidroksit ve Magnezyum sitrat	1-3 ml/kg/gün	Hipermagnezemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi
PEG	5-10 ml/kg/gün	Bulanti, gaz, kramp, kusma
Bisakodil	<2 yaş: kullanılmamalı ≥2 yaş: 5-10 ml/kg/gün	Melanosis koli, hipertrofik osteoartropati, nefropati
Senna alkaloidleri	2,5-7,5 ml/kg/gün	İdiosinkrazik hepatit

Barsakta birikmiş sert dışkıyı boşaltmak için ağızdan ve rektal yolla verilen ilaçlar kullanılabilir. İnvazif olmaması ve kullanım kolaylığı nedeniyle genellikle oral tedaviler tercih edilse de lavman ile daha hızlı sonuç almak mümkündür. Birikmiş dışkı hipertonic fosfatlı lavman ile boşaltılır; 6-12 saat ara ile iki lavman yeterlidir. Lavman sonrasında hipokalsemi, hipernatremi ve hiperfosfatemi

görülebileceğinden dikkatli olunmalıdır. Bebeklerdeki kabızlıkta gliserin içerikli fitiller faydalı olabilir (147,173,177).

Sonraki aşamada dışkıyı yumuşatmak ve yumuşak dışkılamamanın devamlılığını sağlamak için laksatif ajanlar kullanılır. Hedef günde 1-2 kere, makat ağrısı olmadan yumuşak kıvamda dışkılamayı sağlamaktır. İdame tedavisi uzun sürelidir. Hastaların takibi başlangıçta aylık olarak yapılmalı ve her kontrolde kullanılan ilaç %25 oranında azaltılarak 4-6 ayda kesilmesi hedeflenmelidir. Bu dönem süresince doğru dışkılama ve lifli beslenme alışkanlığı kazandırılmaya çalışılmalıdır (173,177).

Sık kullanılan laksatifler magnezyum hidroksit veya sitrat, laktüloz, sorbitol ve polietilen glikol (PEG) solüsyonlarıdır. Magnezyum hidroksit veya sitrat, barsakta çok düşük miktarda emilebilen tuz molekülleridir. Ozmolariteyi arttırarak ve prostaglandinler ve kolesistokinin salgılanmasını uyarak barsak motilitesini arttırırlar (178).

Laktüloz ve sorbitol, kolon boyunca emilmeyen ama barsak bakterileri tarafından metabolize edilen bir disakkarittir. Ozmolariteyi ve barsak volümünü arttırarak dışkılama sayısını arttırır ve dışkıyı yumuşatır (173).

PEG, barsak tarafından emilmeyen, kolon bakterileri tarafından metabolize edilmeyen, yüksek moleküler ağırlıklı bir moleküldür. Ozmolariteyi ve barsak volümünü arttırarak barsak hareketlerini hızlandırır. Elektrolit içeren ve içermeyen formülleri vardır (173).

Bisakodil ve senna alkaloidleri gibi uyarıcı laksatifler önemli yan etkileri nedeniyle artık pek kullanılmamaktadırlar (147).

Psikolojik sorunları olan hastalar ve hiç dışkı birikimi olmadan lekelenme şikâyeti olan hastalar psikiyatrist veya psikolog tarafından değerlendirilmelidirler (173).

4 – GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ VE KABIZLIK ARASINDAKİ İLİŞKİ

Gastroözofageal reflü ve kabızlık, gastrointestinal dismotilite ile ilgili olduğu düşünülen ve çocukluk çağında en sık rastlanan fonksiyonel gastrointestinal sistem bozukluklarından. Embriyolojik, fizyolojik ve klinik bulgularla, reflü ile kabızlık arasında dismotiliteye sebep olmaları nedeniyle bir ilişki ileri sürülmüşse de, çocukluk çağında bu ilişki ile ilgili henüz yeterli veri bulunmamaktadır.

İntrauterin dönemde gastrointestinal sistem, ağızdan anüse kadar aynı endodermden köken almaktadır. Sindirim sistemini oluşturan primitif barsak, kör bir tüp şeklinde olup çevre mezodermin kontrolünde ön barsak (foregut), orta barsak (midgut) ve arka barsak (hindgut) olmak üzere üç ayrı fonksiyonel bölüme ayrılır. Ön barsaktan özofagus, mide, karaciğer ve solunum yolları, orta barsaktan duodenum, jejunum, ileum ve kolonun proksimal kısmı, arka barsaktan ise distal kolon ve rektoanal bölge oluşmaktadır (5). Embriyolojik kökeni aynı olan dokularda bazı hastalıklar benzer mekanizmalarla gelişebilmekte veya birbirine eşlik edebilmektedir. Buna örnek olarak yarık damağı olan çocuklarda konjenital kalp anomalilerine de sıklıkla rastlanması veya primer over tümörlerine sıklıkla primer endometrial tümörlerin de eşlik etmesi sayılabilir. Benzer şekilde, reflü ve astım patogeneğinde rol alan ortak nörojenik ve antijenik faktörlerin, akciğer ve gastrointestinal kanalın primitif barsaktan gelen embriyolojik kökenine bağlı olabileceği savunulmuştur (5,179).

Gastrointestinal sistem iki beyin tarafından yönetilmektedir, bunlardan biri santral sinir sistemi, diğeri enterik sinir sistemidir. Her iki sinir sistemi de karşılıklı ilişki ve koordinasyon içindedir. Bu dengeyi bozan herhangi bir durum varlığında barsak motilitesi bozulur. Buna örnek olarak, serebral palsili çocuklarda gastrointestinal dismotilite bozukluklarının daha sık görülmesi verilebilir. Gastrointestinal sistemin nöromotor kontrolü, özofagustan transvers kolonun ortasına kadar olan bölgede nervus vagustan gelen parasempatik liflerle; distal kolon ve rektumda ise sakral parasempatik liflerle sağlanır ve bu dağılım embriyolojik gelişime paralellik göstermektedir. İnterstisyel Cajal hücreleri, gastrointestinal kanal

boyunca bulunan, santral sinir sistemi ve enterik sinir sisteminden gelen uyarıları işleyen ve kaslar cevabın entegrasyonunu sağlayan myoenterik hücrelerdir. Bu hücreler motilitesi olan üreter gibi diğer kanal yapısındaki organlarda da bulunur. Kronik kabızlık, hipertrofik pilor stenozu ve gastroparezi gibi motilite bozukluklarının, Cajal hücrelerinin sayısal eksikliğine veya fonksiyonel yetersizliğine bağlı olduğu gösterilmiştir (15,16,19,21). Cajal hücrelerinin gecikmiş olgunlaşmasının süt çocuğunun geçici dismotilitesinin bir sebebi olabileceği düşünülmektedir (19).

Özofagus ve rektumda gözlenen motor aktivite ve sfinkter mekanizması benzerlik göstermektedir. Yutma işlemi sırasında, farinksin kısa süreli kasılmasını ÜÖS'nin gevşemesi izler ve boyun kasları larinksi yukarı ve öne doğru çektiğinde lokma özofagusa geçer. Lokmanın özofagus boyunca ilerlemesi primer peristaltizm olarak adlandırılan ve yutma ile uyarılan yüksek amplitüdlü peristaltik kasılmalarla olur. Son peristaltik dalga geçene kadar AÖS açık kalır ve lokma mideye aktarılır. Alt gastrointestinal sistemde, dışkı kolonun yüksek amplitüdlü peristaltik dalgalarıyla rektuma geldiğinde, iç anal sfinkterin gevşemesi ve pelvik taban kasları ile dış anal sfinkterin kasılması sonucunda dışkı retansiyonu sağlanır. Rektumda biriken dışkının oluşturduğu rektal distansiyon eşik değere ulaştığında dışkılama ihtiyacı oluşur ve istemli olarak pelvik duvar kaslarının ve dış anal sfinkterin gevşemesiyle defekasyon gerçekleşir.

İntraabdominal basınç artışı reflüyü kolaylaştıran nedenlerden biridir. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada reflü epizodlarının %17'sinin intraabdominal basınçtaki geçici artışlara bağlı olduğu gösterilmiştir (59). İkinma intraabdominal basıncı arttıran başlıca nedenlerden biridir. Kabızlık gibi ıkınma hissinin arttıran durumlarda intraabdominal basıncın artmış olmasının reflüyü kolaylaştırdığı düşünülmektedir (4,59).

Mide boşalmasındaki yavaşlama reflü patogenezinde rol oynayan faktörlerden biridir. Kronik kabızlık da mide boşalmasını yavaşlatan bir faktördür. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada kronik kabızlığı olan hastaların mide boşalma süresinin sağlıklı bireylere göre yaklaşık iki kat uzadığı gösterilmiştir (6). Benzer şekilde, istemli olarak dışkılamanın baskılanması sonucu mide boşalma zamanının

uzadığının gösterilmesi, mide boşalmasındaki gecikmeyle kabızlık arasındaki ilişkiye işaret etmektedir (7).

Sebze ve meyve gibi lifli gıdaların tüketimi kabızlık tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda lifli gıdalarla beslenmenin mide boşalmasını hızlandırarak reflü üzerine olumlu etkiler sağladığı gösterilmiştir. Buradan da anlaşılabacağı gibi kronik kabızlık ve reflü tedavilerinde motilitenin hızlandırılmasının hedeflenmesi her iki hastalığın da temelde dismotiliteden kaynaklandığını göstermektedir (180).

Reflü ve kabızlığı olan erişkinlerde yapılan çalışmalarda kabızlık tedavisinden sonra reflü belirtilerinde (erken doyma, göğüste yanma, aralıklı kusma, beslenme sonrası şişkinlik, karın üst kadranda ağrısı) azalma olduğu bildirilmektedir (6). Norveç'te yapılan 65000 kişinin katıldığı ve reflü semptomlarına eşlik eden faktörlerin sorgulandığı bir anket çalışmasında, reflü semptomları tarif eden hastaların %38,3 'ünde kabızlık olduğu gösterilmiştir (181). Çinli 2231 erişkin hastada yapılan bir başka çalışmada, kabızlığın nonerozif reflü hastalığı için bağımsız bir risk oluşturduğu ancak reflü özofajit için anlamlı bir risk oluşturmadığı gösterilmiştir (8). Bu ilişkiyi gösteren başka erişkin çalışmaları da bulunmakla beraber çocuklarda kabızlık ile reflü arasındaki ilişki daha az irdelenmiş bir konudur (10,182). Erişkinlerde bildirilen bu verilere karşılık, çocuklarda kabızlık ile reflü arasında olası bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir. Reflü semptomları ile başvuran ve reflü tedavisine cevapsız 34 çocuğun değerlendirildiği bir vaka sunumunda reflü tedavisine yanıtızlığın nedeninin kabızlık olabileceği savunulmuştur (10). Bu hastalara uygun kabızlık tedavisi verildiğinde çoğu hastada yakınmaların bir ay içinde düzelmesi ya da belirgin iyileşme sağlanması bu düşünceyi desteklemektedir. Ancak bu çalışmada, vakalar semikantitatif olarak karşılaştırılmış ve herhangi bir istatistiksel analiz yapılmamıştır. Bir başka çalışmada, 205 süt çocuğu ve 15 büyük çocuk, klinik yakınmaları ve 24 saat pH monitörizasyonu sonuçlarına göre reflü ve kabızlık açısından değerlendirildiğinde, bu iki hastalık arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır (9). Ancak bu çalışmada, hastalar çoğunlukla süt çocuklarından oluştuğu için yaş gruplarına göre homojen bir dağılım yoktur. Henüz katı gıdaların diyetle tam olarak katılmadığı bu yaş grubunda kabızlığın en sık nedenleri nörolojik problemler, konjenital anomaliler ve gastrointestinal sistemi etkileyen besin

alerjilerine bağlı inflamasyon ve dismotilitedir. Bu nedenle bu verilerin erişkin çalışmalarında elde edilen verilerle karşılaştırılması mümkün değildir. Ancak erişkinlere benzer şekilde beslenen daha büyük çocuklarda kabızlık, reflü belirtileriyle ilişkili olabilir ve tek başına kabızlığın tedavisi reflü yakınmalarında düzelme sağlayabilir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Ocak 2009 – Temmuz 2009 tarihleri arasında gerçekleştirilen bu çalışma retrospektif ve prospektif iki kısımdan oluşmaktadır.

Hastalar

Retrospektif kısımda, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme polikliniğinde Ocak 2000 – Mayıs 2009 tarihleri arasında gastrointestinal sistemi ilgilendiren bir rahatsızlık nedeniyle başvuran ve endoskopi yapılması gereken 47 aydan büyük hastalar değerlendirmeye alındı. Endoskopi ve histopatolojik değerlendirme sonucunda reflü özofajiti saptanan hastalar çalışmaya dâhil edildi.

Prospektif kısımda, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme polikliniğine Mart 2009 – Haziran 2009 tarihleri arasında ciddi gastroözofageal reflü semptomları ile başvuran ve ileri araştırma gerektiren 47 aydan büyük hastalar çalışmaya alındı.

Reflü yakınmaları, özofageal yakınmalar, karın ağrısı, mide yakınmaları, hipofaringeal yakınmalar ve nonspesifik yakınmalar olarak gruplandırıldı (Tablo 14). Hastaların yakınmaları 0-2 arasında sayılar verilerek derecelendirildi. Bu derecelendirme tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 14 – Reflü yakınmaları	
Özofageal yakınmalar	Göğüste yanma ve ağrı, ağza acı su gelme, regürjitasyon, bulantı ve kusma
Karın ağrısı	
Mide yakınmaları	Geğirme, karında şişkinlik ve gaz, mide yanması, ağız kokusu
Hipofaringeal yakınmalar	Yutma güçlüğü, ses kısıklığı, öksürük ve hırıltı
Nonspesifik yakınmalar	Kilo kaybı veya kilo alamama, erken doyma

Tablo 15 – Reflü yakınmalarının derecelendirilmesi	
Skor	Yakınma
0	Yakınma yok
1	Hastayı çok etkilemeyen, seyrek yakınma
2	Hemen her gün olan, hastayı etkileyen yakınma

Hem retrospektif hem de prospektif kısımda, kronik hastalığı veya sekonder reflüye ve kabızlığa neden olabilecek hastalığı (spina bifida, Hirschsprung hastalığı, hipotiroidi, nöromotor gelişme geriliği, mental retardasyon, herhangi bir nedenle daha önce Gİ sistem cerrahisi geçirmiş çocuklar, kronik akciğer hastalığı, astım, kronik böbrek yetmezliği, çölyak hastalığı, crohn hastalığı, ülseratif kolit, korozif özofajit gibi) olanlar ve dosya bilgilerinde eksiklik saptananlar çalışma dışında tutuldu.

Verilerin toplanması

Retrospektif Kısım

Retrospektif kısımda hasta dosyaları incelendi. Bu hastaların ilk başvuruındaki öyküleri ve fizik muayeneleri değerlendirilerek, dosya protokol numarası, doğum tarihi, cinsiyeti, başvuru sırasındaki yakınmaları ve Roma III çocukluk çağı fonksiyonel GİS bozuklukları semptomaya dayalı kabızlık tanı kriterleri kullanılarak kabızlığı olan hastalar belirlendi (144). Hastaların endoskopi raporları özofagus, mide ve duodenuma ait endoskopik bulgular açısından ayrı ayrı değerlendirildi ve endoskopi yapılan tarihteki hasta yaşı ay olarak belirlendi.

Bu hastalara endoskopi işlemi sabah açlığı takiben IV sedasyon altında uygulanmıştır. İşlem sırasında yaşa uygun boyutta Pentax EPK-100p (Pentax Europe GmbH, Almanya) veya Fujinon Eve 200 Processor (Fujinon Europe GmbH, Almanya) endoskopi cihazları kullanılmıştır. Endoskopik olarak özofagus, mide (fundus, korpus, antrum) ve duodenum göz ile değerlendirilmiş ve endoskopik bulgular her anatomik bölüm için ayrı ayrı kayıt edilmiştir. Endoskopik özofagus bulguları Hetzel sınıflandırması (89) dikkate alınarak sınıflandırılmıştır. İşlem sırasında rutin olarak özofagustan en az 2, korpustan en az 3, antrumdan en az 3 ve duodenumdan en az 3 biyopsi alınarak işlem tamamlanmış ve endoskopik lezyon görülen hastalarda ayrıca lezyondan da biyopsiler alınmıştır. Biyopsi örnekleri

formol içinde muhafaza edilerek Patoloji Ana Bilim Dalı'na histopatolojik inceleme için gönderilmiştir.

Alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirmesi aynı patolog tarafından yapılmıştır. Reflü özofajit bulguları hafif, orta ve ağır şiddetli olarak sınıflandırılmıştır. Histopatolojik olarak antrum ve korpus ayrı ayrı değerlendirilmiş ve *Helicobacter pylori* yoğunluğu güncelleştirilmiş Sydney skorlaması (183) kullanılarak, 0 (yok), 1(hafif), 2 (orta), 3 (ağır) olarak ifade edilmiştir.

Elde edilen tüm veriler Microsoft Excel veri tabanında kayıt edildi.

Prospektif Kısım

Son 5 ay içinde reflü yakınmaları nedeniyle başvuran ve ileri inceleme yapılması gereken hastaların yakınmaları ve demografik bilgileri Microsoft Excel veri tabanında kayıt edildi. Bu hastalarda reflü varlığı 24 saatlik pH monitörizasyonu yapılarak araştırıldı ve reflü saptananlar çalışmaya dâhil edildi. Bu hastalar ayrıca Roma III çocukluk çağı fonksiyonel GİS bozuklukları semptomu dayalı kabızlık tanı kriterleri (144) kullanılarak değerlendirildi ve kabızlığı olanlar ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldı.

Özofageal pH monitörizasyonu

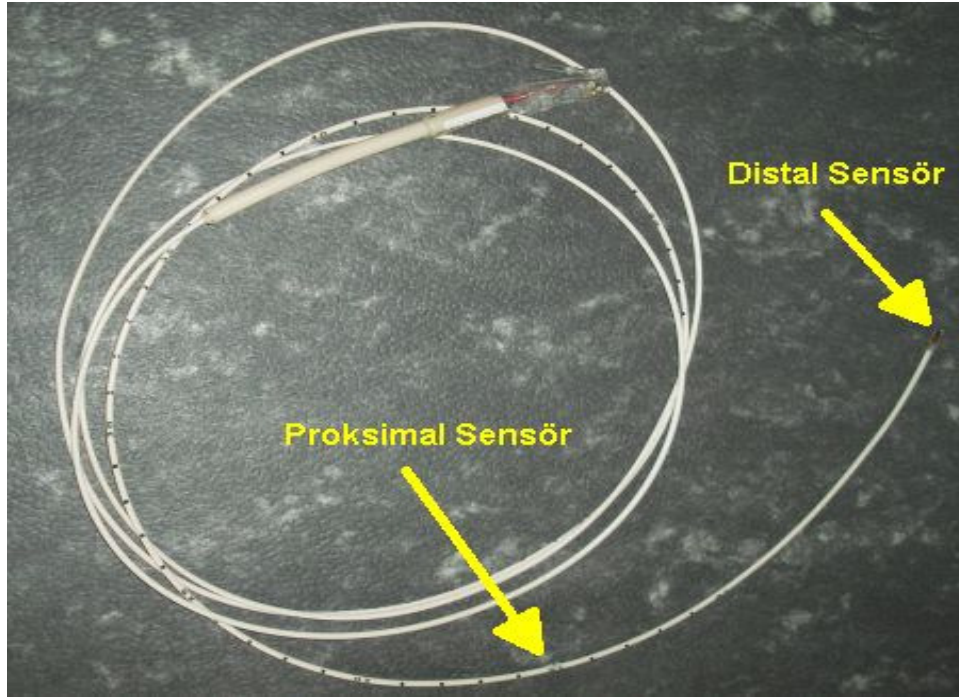
Hastalar işlem öncesinde yaşlarına göre 4-6 saat süreyle aç bırakıldı. İşlem öncesinde tekrar boyları ölçülen hastaların özofagus boyu Strobel ve arkadaşları (184) tarafından bildirilen, burun ucu ile AÖS arasındaki uzunluğu dikkate alarak özofagus boyunu hesaplayan formüle ($[0,252 \times \text{boy(cm)}] + 5$) göre hesaplandı.

24 saatlik pH monitörizasyonu Ditrappet MKIII (Synectics Medical, İsveç) pH ölçüm cihazı (Resim 2) kullanılarak yapıldı. Yerleştirilen kateter (pHersaflex disposable pH catheter, MMS, B.V., Hollanda) (Resim 3) çift sensörlü olup sensörler arası mesafe 15 cm'dir. Her işlemten önce prob, pH'ı 1 olan asit ve pH'ı 7 olan alkali solüsyonlar (Flexilog pH buffer solutions, Oakfield Instruments Ltd, İrlanda) kullanılarak kalibre edildi. Kalibrasyon sonrasında, Strobel formülü kullanılarak hesaplanmış olan burun ucu – AÖS arası mesafenin %87'si hesaplandı ve probun proksimal sensörü bu noktaya gelecek şekilde transnazal yoldan yerleştirildi. Böylece distal sensör işlem boyunca mide pH'sını ölçecek şekilde mideye yerleşmiş

oldu. Prob ilerletme yöntemi (185) ile kontrol edilen pH değişimi dikkate alınarak proksimal sensörün AÖS'nin yaklaşık olarak 3-5 cm proksimalinde yerleşmiş olduğu gözlendi ve kayıt işlemi başlatıldı. Kayıt boyunca hastaların alıştıkları beslenme ve uyku düzenine devam etmeleri sağlandı (Resim 4). İşlem süresince, postür değişiklikleri (yatış pozisyonuna geçiş), beslenme, kusma ve öksürük ataklarının zamanı kayıt edildi.



Resim 2 - Digitrapper MKIII (Synectics Medical, İsveç) pH ölçüm cihazı



Resim 3 – pH ölçüm kateteri - pHersaflex disposable pH catheter, MMS, B.V., Hollanda

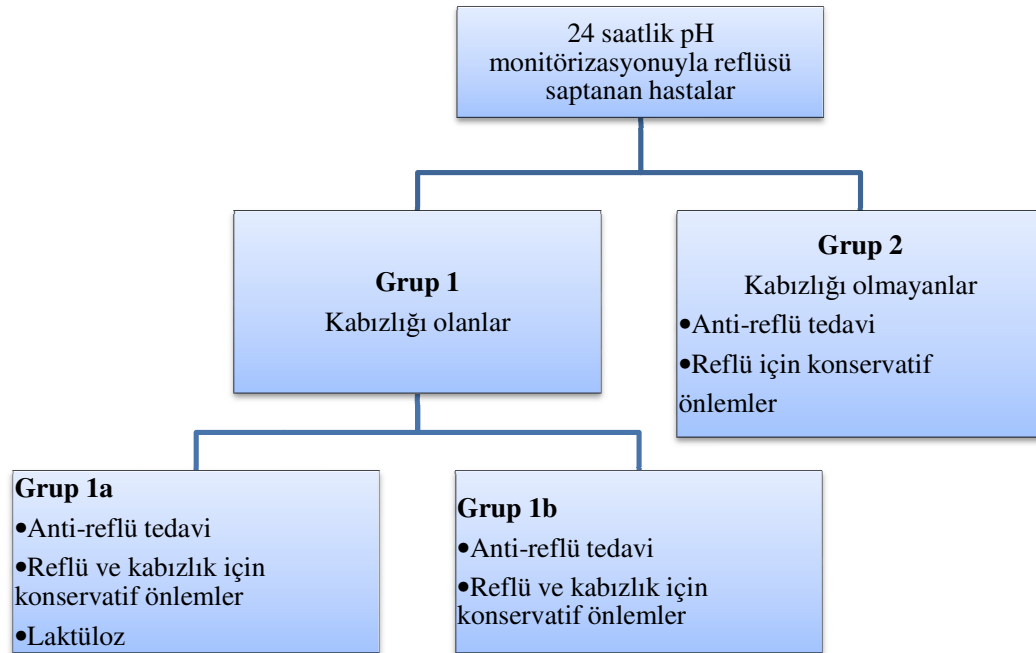


Resim 4 – 24 saatlik pH monitörizasyonu işlemi sırasında görüntülenen bir hasta

İşlemin sonunda elde edilen veriler, Polygram for Windows (Synectcis Medical, İsveç) bilgisayar programı ile değerlendirilerek reflü sayısı, toplam reflü süresi, 5 dakikadan uzun reflü sayısı, en uzun reflü süresi, DeMeester skoru (186) ve reflü indeksi belirlendi ve yüksek bulunan sonuçlar ile hastalara gastroözofageal reflü hastalığı tanısı kondu.

Tedavi ve izlem

Prospektif kısımda 24 saat pH monitörü yapılarak reflü tanısı almış olan hastalar Roma III tanı kriterlerine göre kabızlığı olan ve olmayan hastalar olarak 2 gruba ayrıldı. Hastaların çalışma ve kontrol gruplarına göre dağılımı ve uygulanan tedaviler şekil 5 'te gösterilmiştir.



Şekil 5 – Prospektif aşamada hastaların gruplara göre dağılımı.

Reflü ve kabızlık için konservatif önlemler hastanın da bulunduğu bir ortamda sözlü ve yazılı olarak aileye anlatıldı. Reflü için:

- Çocuğun yattığı yatağın baş kısmının, yatağın ayaklarının altından olmak şartıyla 30° yükseltilmesi
- Yemek yedikten sonra hemen yatılmaması
- Gece yatmadan 1,5-2 saat öncesinde hiçbir şey yenilip içilmemesi
- Sıkı, vücudu saran, küçük gelen, dar kıyafetlerin giyilmemesi
- Kola gibi gazlı ve asitli içecekler, çay, kakao içeren yiyecekler (çikolata, kahve, kakaolu bisküvi, çikolatalı pasta, dondurma... gibi), cipsler, kızartmalar, bol salçalı yiyecekler ve abur cuburların kesinlikle tüketilmemesi öğütlendi.

Kabızlık için:

- Öğlen ve akşam yemeklerinde mutlaka sebze yemeği (özellikle kabak, bamya, bal kabağı, semizotu, pırasa, karnabahar, brokoli, kereviz, enginar, taze fasulye, lahana ...) yenilmesi
- Her öğünde mutlaka salata yenilmesi (özellikle marul, domates, salatalık, turp, havuç, mısır ...)
- Bol meyve (özellikle elma, armut, kayısı, kivi, kavun, incir ...) tüketilmesi
- Muz yenmemesi
- Bol su içilmesi
- Günde bir bardaktan çok süt tüketilmemesi
- Her öğünden sonra tualete oturularak 10 dakika boyunca ıkınılması öğütlendi.

Tüm hastalara, antireflü tedavi olarak 0,2-0,5 ml/kg/doz sodyum alginat günlük 3 doz ve lansoprazol 1mg/kg/doz günlük tek doz olarak başlandı. Hastalara sodyum alginatı ana öğünlerden 10-15 dakika sonra tok karnına ve lansoprazolü sabah aç karnına almaları söylendi.

Kabızlığı olan hastalar kendi aralarında kabızlık tedavisi açısından randomize edildi. Laktüloz alanlar grup 1a ve laktüloz almayanlar grup 1b olarak adlandırıldı. Grup 1a'daki hastalara öncelikle sert dışkının giderilmesi amacıyla sodyum fosfat

içeren lavman tedavinin ilk günü bir kez uygulandı. Dışkıyı yumuşatmak için oral yoldan laktüloz günlük iki doz olarak önerildi. İlk gün 1ml/kg/doz başlangıç tedavisinden sonra dışkı yumuşayana ve ağrısız dışkılama olana kadar dozun günlük 1 ml/kg arttırılması ve dışkının yumuşak ve ağrısız yapılabildiği dozdan idameye geçilmesi önerildi.

Hastaların tedaviye başladıktan 1 ay ve 2 ay sonra tedaviye ve konservatif önlemlere uyumları ve tedavi başlangıcındaki reflü ve kabızlık yakınmaları tekrar incelendi. Reflü yakınmaları tablo 14'te gösterildiği gibi 0-2 arasında derecelendirildi. Gruplar, tedavi öncesi, tedavinin birinci ayı ve tedavinin ikinci ayındaki yakınmalar arasındaki değişiklikler açısından değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı.

Retrospektif kısımda veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı.

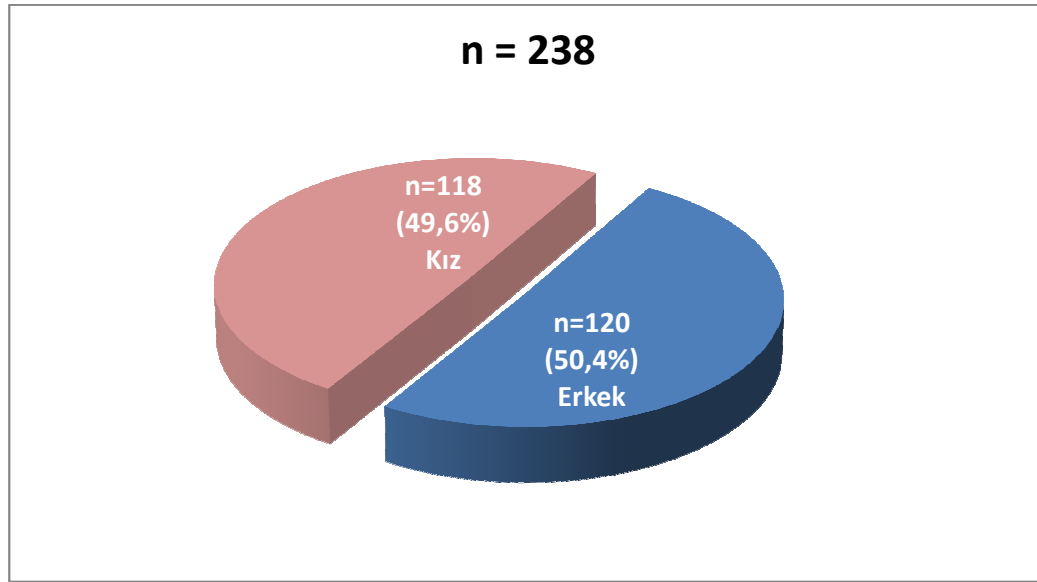
Prospektif kısımda veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Grup içi tedavi öncesi, 1. ay ve 2. ay ölçümleri arasındaki farklılığın tespitinde Friedman testi ve anlamlılığa neden olan dönemin tespiti için Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı.

Tüm sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi

BULGULAR

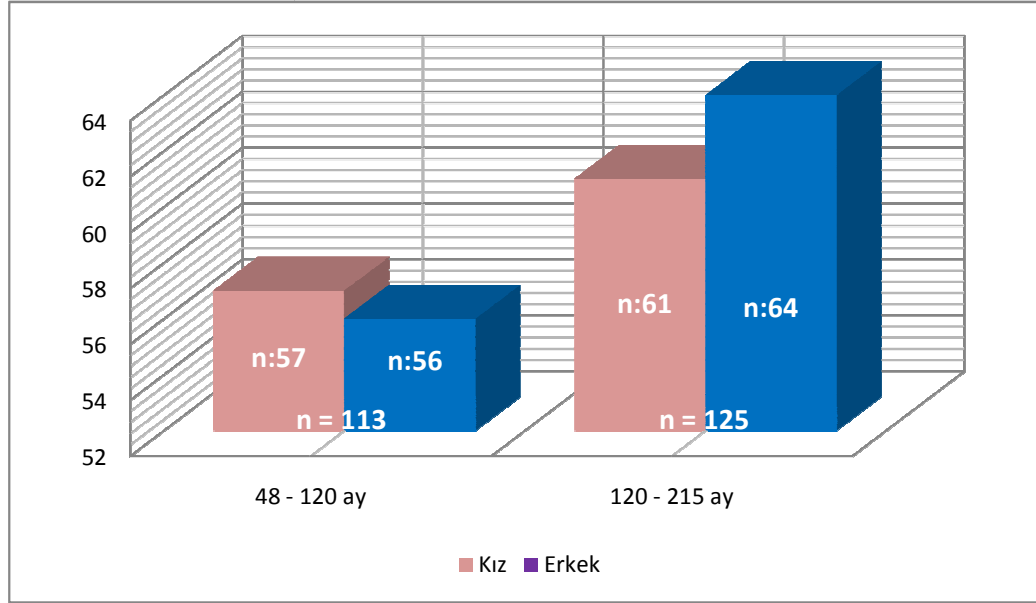
Retrospektif Kısım

Çalışmaya, Ocak 2000 – Mayıs 2009 tarihleri arasında gastrointestinal sistemi ilgilendiren bir rahatsızlık nedeniyle başvuran, 47 aydan büyük, endoskopi yapılması gereken ve endoskopi ve histopatolojik değerlendirme sonucunda reflü özofajit saptanan 238 hasta çalışmaya dâhil edildi. Bu hastaların 118'i (%49,6) kız ve 120'si (%50,4) erkektir (Şekil 6).



Şekil 6 – Çalışma grubunun cinsiyete göre dağılımı.

Çocukların reflü özofajit tanısı aldığı yaş 48 ile 207 ay arasında değişmekte olup, ortalama tanı yaşı $121,68 \pm 43,58$ 'dir. Şekil 7'de çocukların yaş gruplarına göre dağılımı görülmektedir.

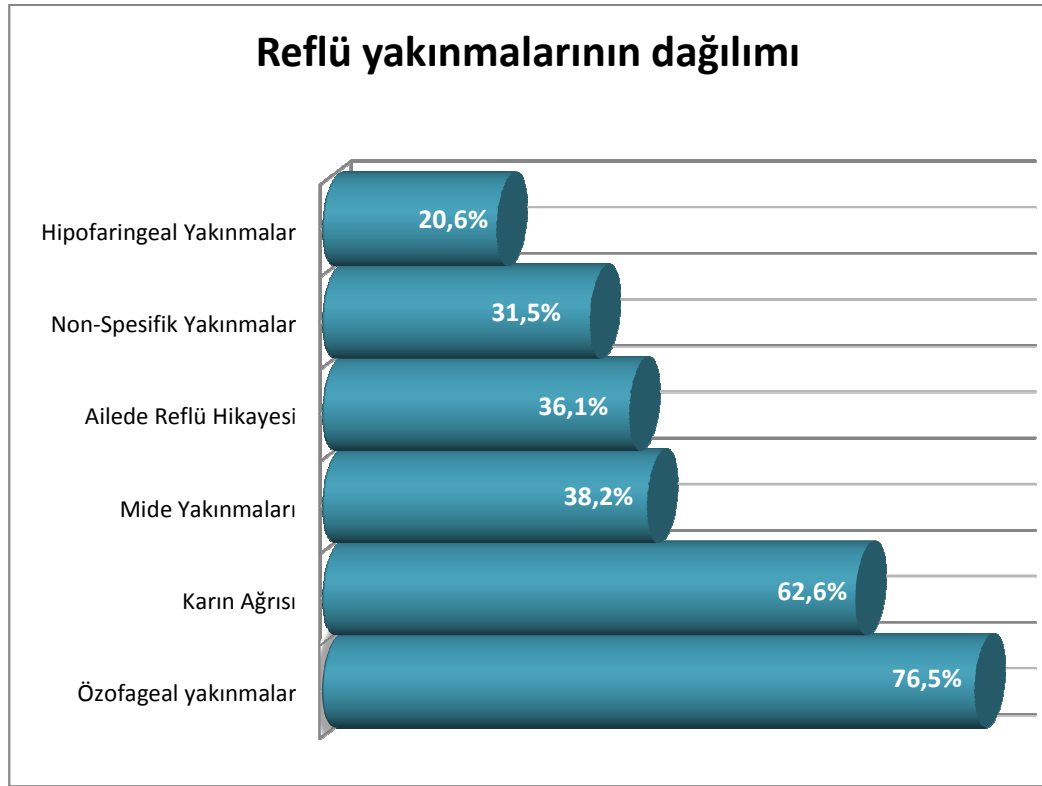


Şekil 7 – Çalışma grubunun yaş gruplarına göre dağılımı.

Kızların reflü özofajit tanı yaşı ortalaması $121,93 \pm 42,50$, erkeklerin ise $121,43 \pm 44,79$ olup yaş grupları arasında istatistiksel fark yoktur ($p=0,930$).

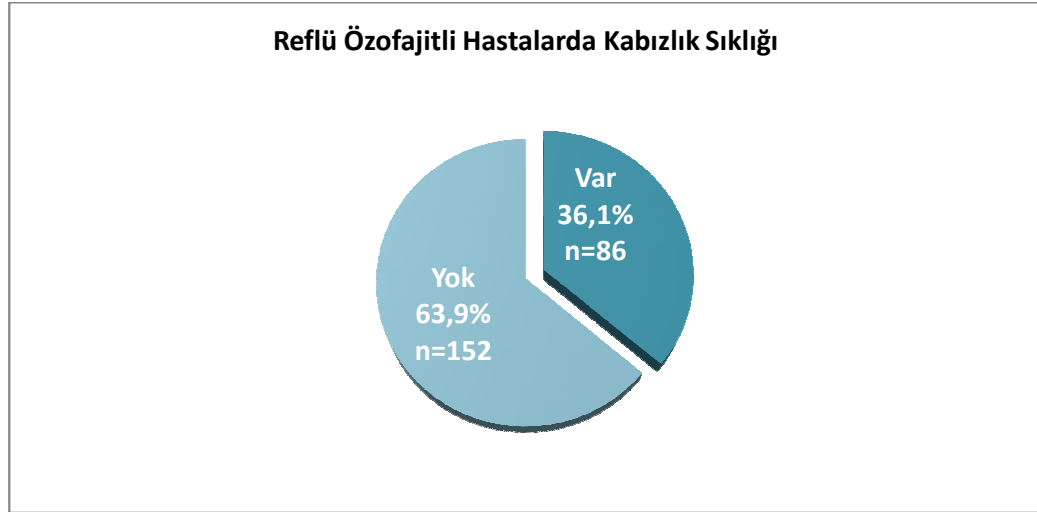
Reflü Yakınmaları ve Kabızlığın Değerlendirilmesi

Olguların 182'sinde (%76,5) özofageal yakınmalar, 149'unda (%62,6) karın ağrısı, 49'unda (%20,6) hipofaringeal yakınmalar, 91'inde (%38,2) mide yakınmaları, 75'inde (%31,5) nonspesifik yakınmaları mevcuttu. Birinci dereceden akrabasında reflü hikâyesi olan olgu sayısı 86'dır (%36,1). Reflü yakınmalarının dağılımı şekil 8'de gösterilmiştir.



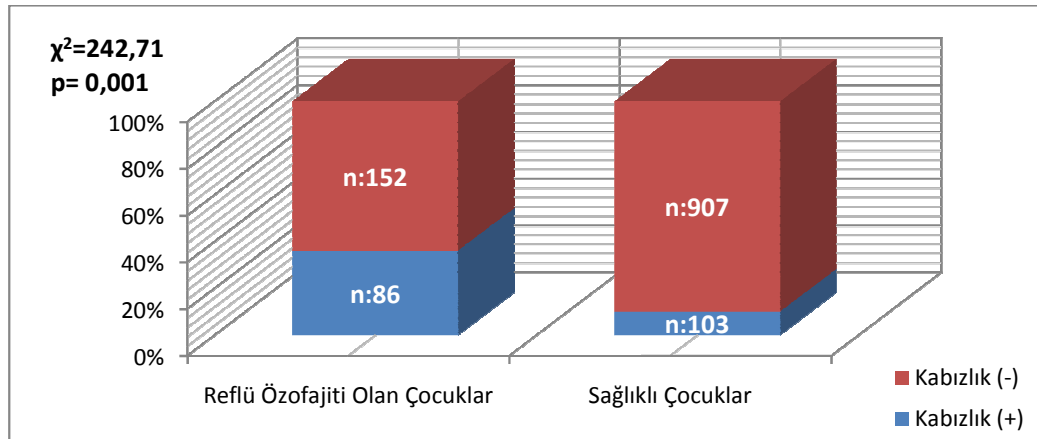
Şekil 8 - Reflü yakınmalarının dağılımı

Reflü özofajit tanısı almış çocukların %36,1'inde kabızlık saptandı (Şekil 9).



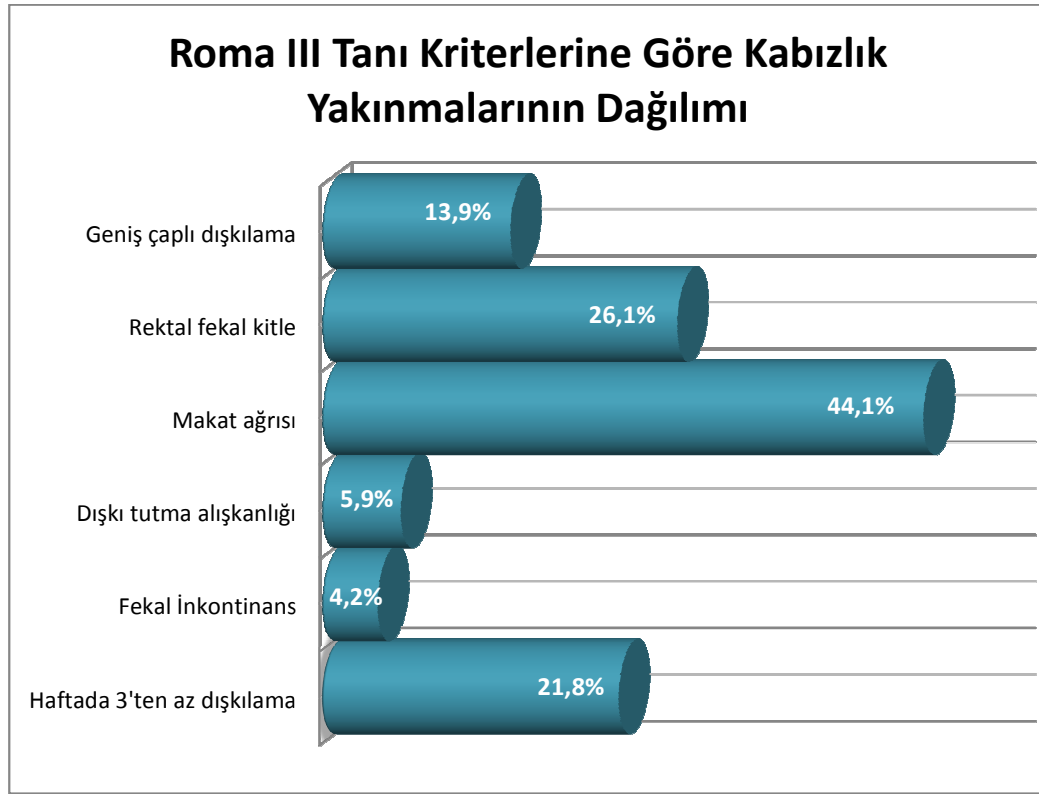
Şekil 9 – Reflü özofajitli hastalarda kabızlık sıklığı

Fakültemiz Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı önderliğinde yapılan ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrenci Kongresi'nde (MASCO) sunulan, kabızlık sıklığının ve eşlik eden faktörlerin araştırıldığı çalışmada, 3-17 yaş arası sağlıklı 1020 çocuğa anket uygulandığında kabızlık sıklığı % 10,1 (kızlarda % 9,6, erkeklerde % 10,5) olarak saptanmıştır (159). Reflü özofajitli çocuklarla sağlıklı çocuklarda elde edilen kabızlık sıklığı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı bulundu ($\chi^2=242,71$, $p=0,001$). Şekil 10'da sağlıklı ve reflü özofajiti olan çocuklardaki kabızlık sıklığının dağılımı görülmektedir.



Şekil 10 - Reflü özofajiti olan çocuklarda ve sağlıklı çocuklarda kabızlık sıklığının dağılımı

Çalışma grubu, Roma III çocukluk çağı fonksiyonel GİS bozuklukları semptomaya dayalı kabızlık tanı kriterleri kullanılarak kabızlık açısından değerlendirildi. Olguların 52'sinde (%21,8) haftada 3'ten az dışkılama, 10'unda (%4,2) fekal inkontinans, 14'ünde (%5,9) dışkı tutma alışkanlığı, 105'inde (%44,1) makat ağrısı, 62'sinde (%26,1) rektal fekal kitle ve 33'ünde (%13,9) geniş çaplı dışkılama yakınması saptandı (Şekil 11).



Şekil 11 - Roma III Tanı Kriterlerine Göre Kabızlık Yakınmalarının Dağılımı

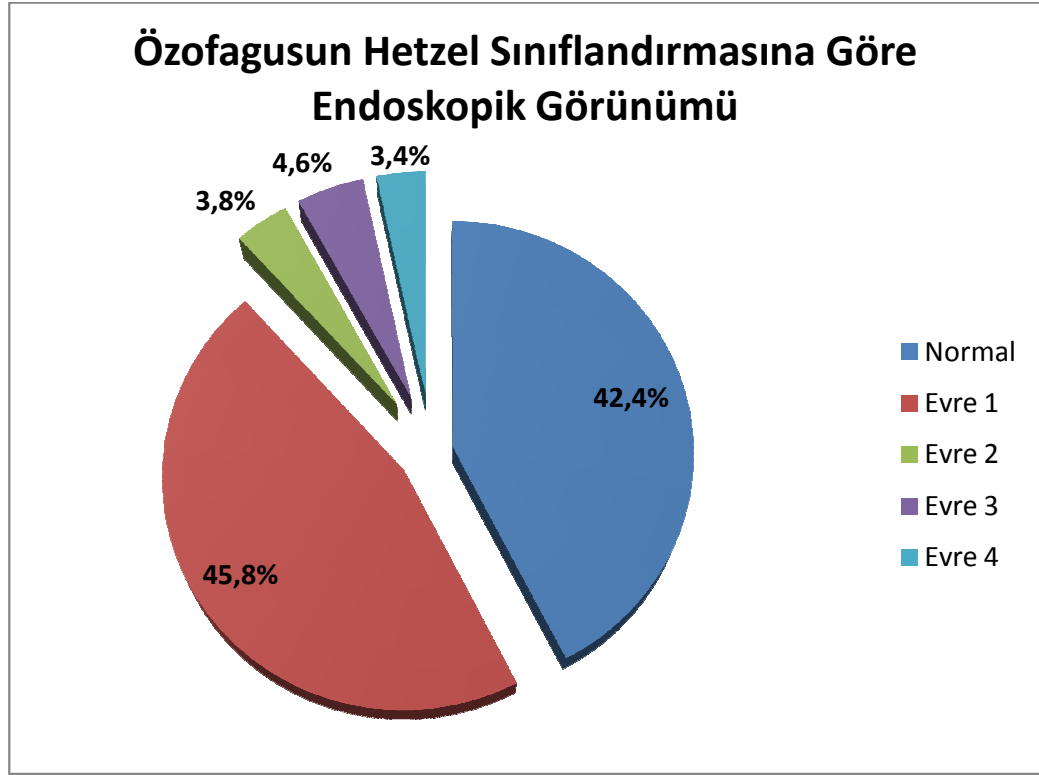
Özofageal yakınmalar, karın ağrısı, hipofaringeal yakınmalar, mide yakınmaları, nonspesifik yakınmalar ve birinci dereceden akrabada reflü hastalığı öyküsü varlığı ile kabızlık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 16).

Tablo 16 - Reflü semptomları ile kabızlık ilişkisi

		Kabızlık		<i>p</i>
		Var n (%)	Yok n (%)	
Özofageal yakınmalar	Var	68 (%37,4)	114 (%62,6)	$\chi^2:0,51;$ $p:0,477$
	Yok	18 (%32,1)	38 (%67,9)	
Karın ağrısı	Var	57 (%38,3)	92 (%61,7)	$\chi^2:0,77;$ $p:0,378$
	Yok	29 (%32,6)	60 (%67,4)	
Hipofaringeal yakınmalar	Var	18 (%36,7)	31 (%63,3)	$\chi^2:0,01;$ $p:0,922$
	Yok	68 (%36,0)	121 (%64,0)	
Mide yakınmaları	Var	34 (%37,4)	57 (%62,6)	$\chi^2:0,10;$ $p:0,756$
	Yok	52 (%35,4)	95 (%64,6)	
Nonspesifik yakınmalar	Var	27 (%36,0)	48 (%64,0)	$\chi^2:0,001;$ $p:0,977$
	Yok	59 (%36,2)	104 (%63,8)	
Ailede reflü hikayesi	Var	33 (%38,4)	53 (%61,6)	$\chi^2:0,29;$ $p:0,589$
	Yok	53 (%34,9)	99 (%65,1)	

Endoskopik Bulgular ve Kabızlık

Endoskopik inceleme sırasında özofagus Hetzel sınıflandırmasına (89) göre değerlendirilmiştir. 101 olgunun (%42,4) endoskopik özofagus görünümü normal iken, 109'unun (%45,8) Evre 1, 9'unun (%3,8) Evre 2, 11'inin (%4,6) Evre 3 ve 8'inin (%3,4) Evre 4 ile uyumludur. Özofagusun Hetzel sınıflandırmasına göre endoskopik görünümü şekil 12'de gösterilmiştir.



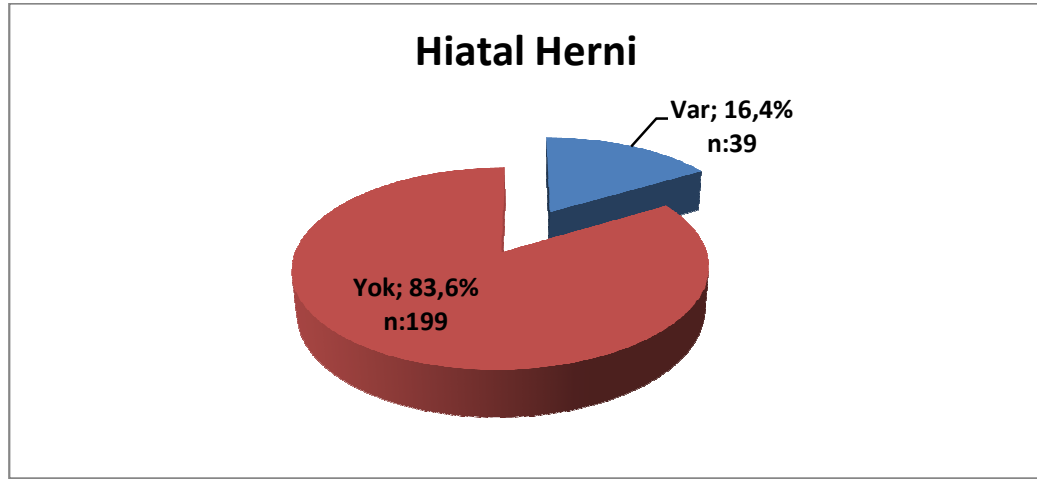
Şekil 12 – Özofagusun Hetzel Sınıflandırmasına Göre Endoskopik Görünümü

Özofagusun endoskopik görünümü ile kabızlık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17 - Özofagusun Endoskopik Görünümü ile Kabızlık İlişkisi

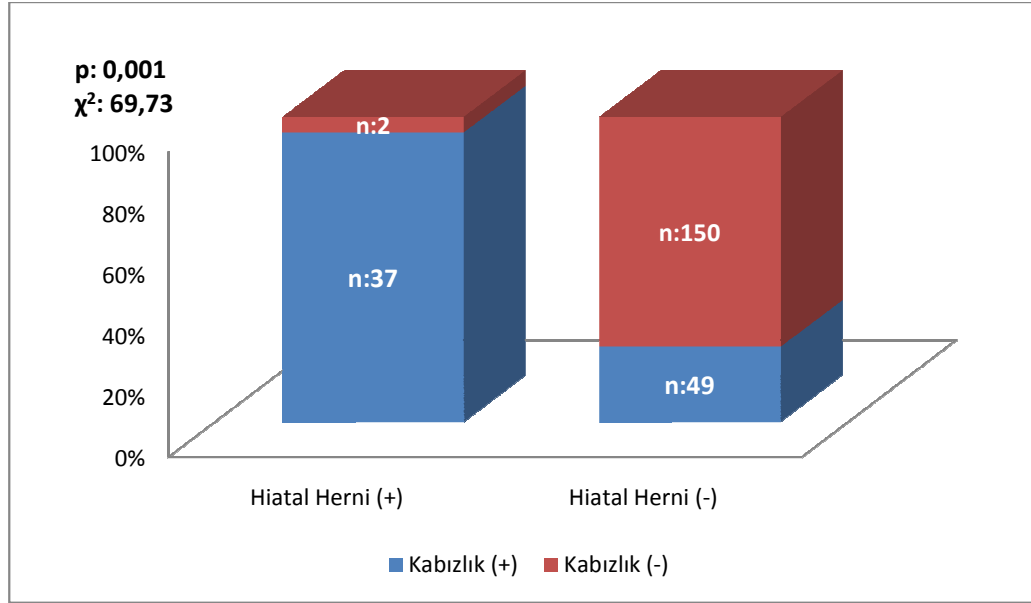
Özofagusun Endoskopik Görünümü	Kabızlık	
	Var n (%)	Yok n (%)
Normal	38 (%37,6)	63 (%62,4)
Evre 1	35 (%32,1)	74 (%67,9)
Evre 2	5 (%55,6)	4 (%44,4)
Evre 3	4 (%36,4)	7 (%63,6)
Evre 4	4 (%50,0)	4 (%50,0)

Çocukların 39’unda (%16.4) hiatal herni görülürken, 199’unda (%83.6) hiatal herni saptanmadı (Şekil 13).



Şekil 13 - Hiatal Herni Dağılımı

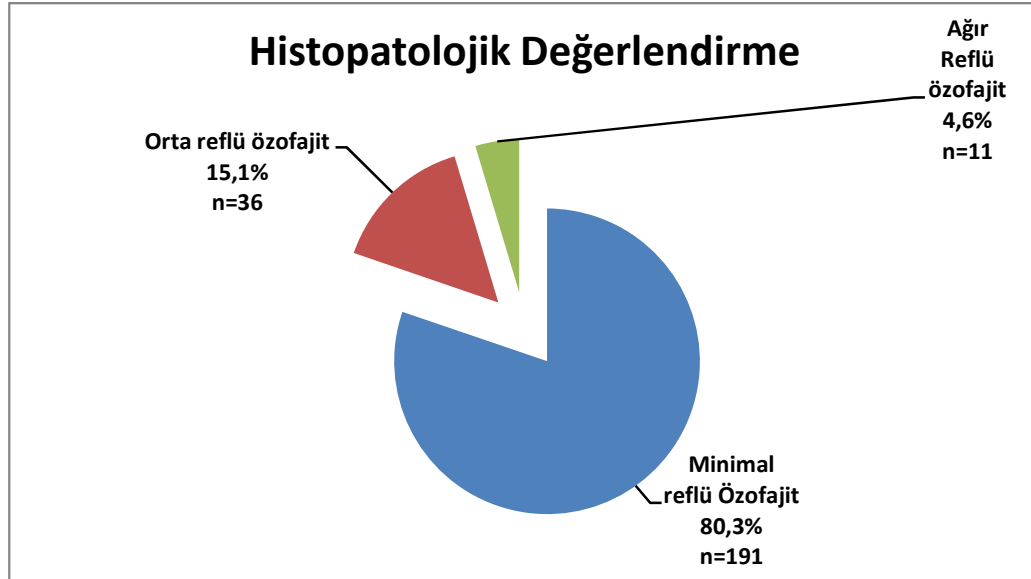
Hiatal hernisi olan çocuklarda kabızlık görülme oranı, hiatal hernisi olmayan çocuklardaki kabızlık görülme oranından anlamlı olarak yüksek bulundu (Şekil 14).



Şekil 14 - Hiatal Herni Varlığına Göre Kabızlık Dağılımı

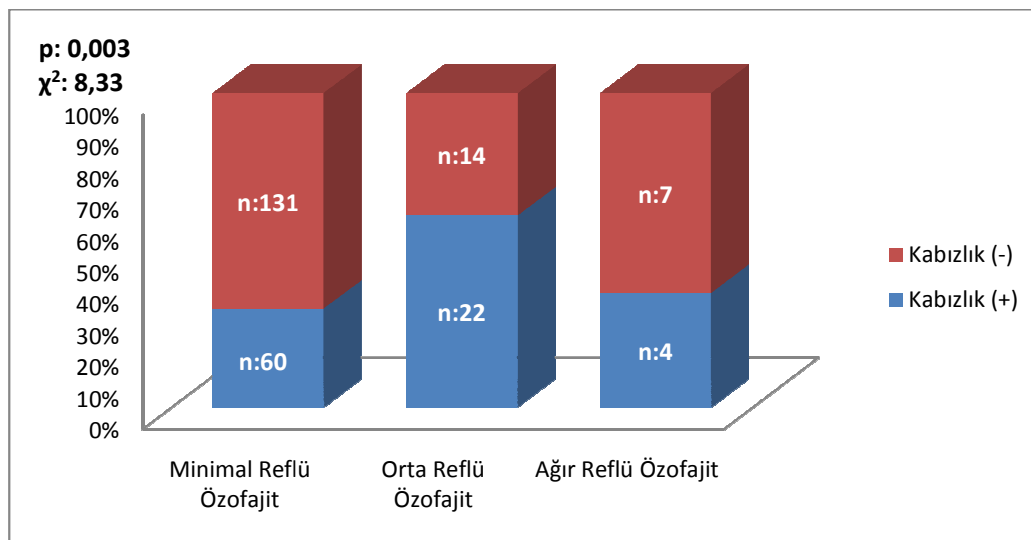
Histopatolojik Bulgular ve Kabızlık

Özofagusun histopatolojik değerlendirmesi sonucunda, vakaların 191'inde (%80,3) minimal reflü özofajit, 36'sında (%15,1) orta reflü özofajit ve 11'inde (%4,6) ağır reflü özofajit saptandı (Şekil 15).



Şekil 15 - Özofagusun Histopatolojik Değerlendirmesi

Özofagusun histopatolojik görünümü ile kabızlık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p < 0.01$). Histopatolojik olarak reflünün derecesi arttıkça kabızlık sıklığının da arttığı saptandı (Şekil 16 ve tablo 18).



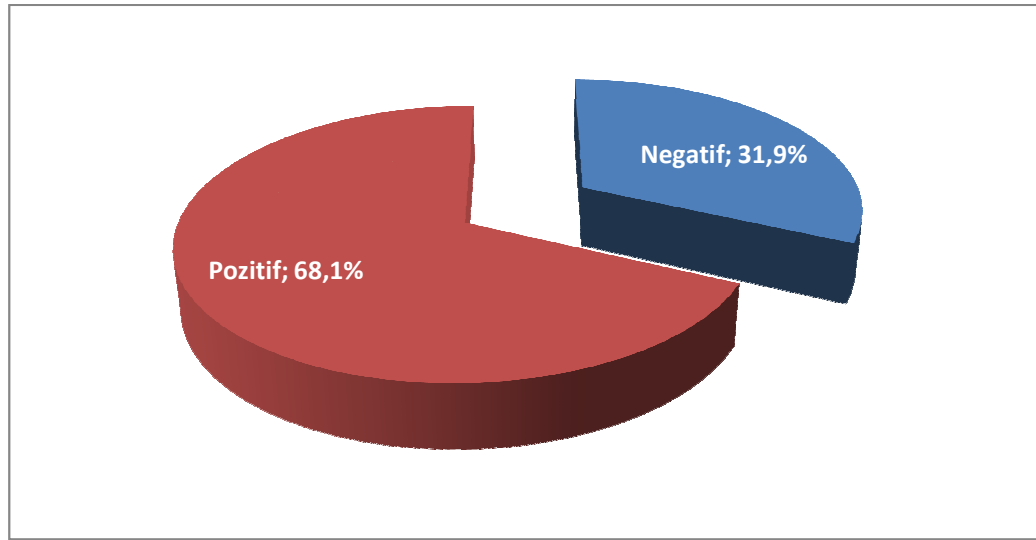
Şekil 16 - Histopatolojik Özofagus Görünümüne Göre Kabızlığın Dağılımı

Tablo 18 - Özofagusun Histopatolojik Değerlendirmesi ile Kabızlık Arasındaki İlişki

Histolojik Olarak Özofagus	Kabızlık	
	Var n (%)	Yok n (%)
Minimal reflü özofajit	60 (%31,4)	131 (%68,6)
Orta / Ağır reflü özofajit	26 (%55,3)	21 (%44,6)

(χ^2 :8,33; p :0,003)

Çalışma grubunda histopatolojik olarak *Helicobacter pylori* (HP) varlığı değerlendirildiğinde olguların 162 'si (%68,1) HP pozitif, 76'sı (%31,9) HP negatif saptandı (Şekil 17).

**Şekil 17 - *Helicobacter pylori* dağılımı**

Helicobacter pylori pozitif olanların %34,6'sında, *Helicobacter pylori* negatif olanların %39,5'inde kabızlık saptandı. Ancak *Helicobacter pylori* ile kabızlık arasında istatistiksel ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (tablo 19).

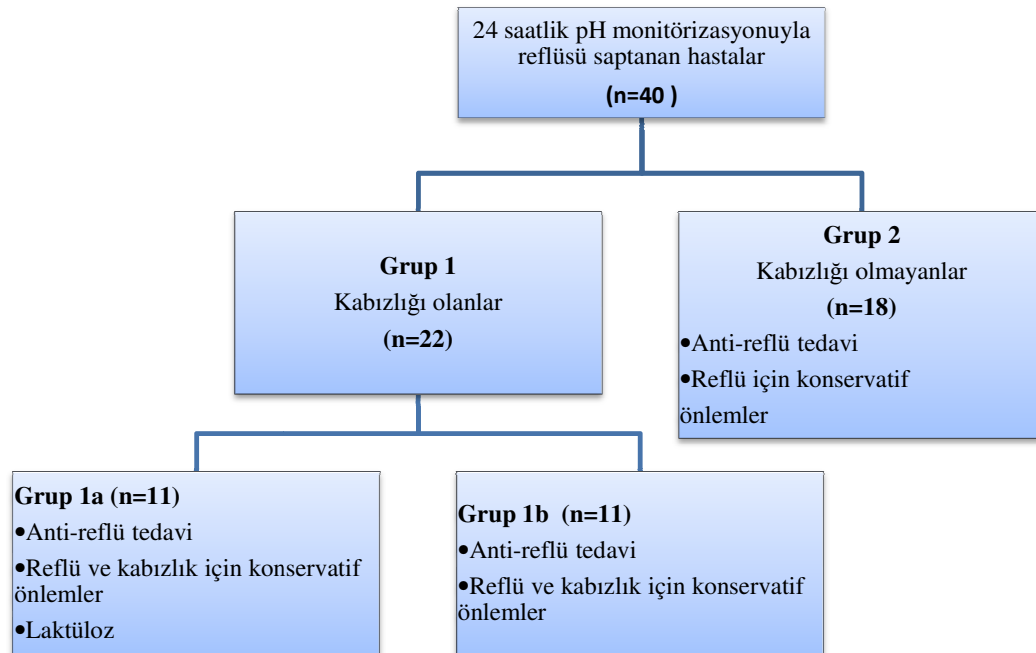
Tablo 19 - *Helicobacter pylori* ile Kabızlık İlişkisi

N=238	Kabızlık	
	Var n (%)	Yok n (%)
H.pylori Pozitif	56 (%34,6)	106 (%65,4)
H.pylori Negatif	30 (%39,5)	46 (%60,5)

($\chi^2:0,54$; $p:0,46$)

Prospektif Kısım

Çalışmaya Mart 2009 – Temmuz 2009 tarihleri arasında ciddi gastroözofageal reflü yakınmaları ile başvuran ve ileri araştırma gerektiren 47 aydan büyük, 24 saatlik pH monitörizasyonu ile gastroözofageal reflü hastalığı tanısı almış olan 40 hasta dâhil edildi ve kabızlığı olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Kabızlığı olan hastalar da randomize edilerek iki gruba ayrıldı ve gruplardan birine medikal tedavi olarak laktüloz verildi, diğerine verilmedi. Tüm hastalara etik nedenler de göz önünde bulundurularak antireflü tedavisi ile birlikte kabızlığı olmayan gruba reflü konservatif önlemleri, kabızlığı olan gruba ise reflü ve kabızlık konservatif önlemleri anlatıldı. Tüm hastalar tedavi öncesi, tedavinin birinci ayı ve tedavinin ikinci ayında reflü yakınmaları açısından değerlendirildi (Şekil 18).



Şekil 18 – Hastaların çalışma gruplarına göre dağılımı

Olguların 17’si (%42,5) kız ve 23’ü (%57,5) erkektir. Olguların yaşları 49 ay ile 181 ay arasında değişmekte olup ortalama yaşları $91,42 \pm 33,22$ aydır. Olguların 22’sinde (%55) Roma III tanı kriterlerine göre kabızlık saptandı. Gruplar arasında demografik özellikler açısından fark bulunmadı ($p > 0,05$) (tablo 20).

Tablo 20 - Demografik Özelliklere Göre Grupların Değerlendirilmesi

	Grup 1a (Ort±SD)	Grup 1b (Ort±SD)	Grup 2 (Ort±SD)	p
Yaş	90,73±27,14	98,36±34,08	87,61±36,98	$F:0,35;$ $p:0,71$
Kız	6 (%54,5)	5 (%45,5)	6 (%33,3)	$\chi^2:1,31;$
Erkek	5 (%45,5)	6 (%54,5)	12 (%66,7)	$p:0,52$

Grupların 24 saatlik pH monitörizasyonu sonuçları tablo 21’de gösterilmiş olup gruplar arasında pH monitörizasyon parametreleri açısından fark yoktur. ($p>0,05$) (tablo 21)

Tablo 21 – Olguların 24 saatlik pH monitörizasyonu sonuçları

pH Monitörizasyonu Parametreleri	Grup 1a Ort±SD	Grup 1b Ort±SD	Grup 2 Ort±SD	p
Reflü sayısı	392,27±272,22 (223 – 1100)	403,00±244,73 (218 – 942)	461,05±235,54 (127 – 964)	$KW:1,79;$ $p:0,409$
Uzun reflü sayısı (>5 dk)	8,18±8,60 (0 – 32)	8,73±10,28 (0 – 33)	10,22±10,65 (1 – 40)	$KW:0,39;$ $p:0,822$
En uzun reflü süresi (dk)	26,45±24,08 (4 – 67)	25,27±20,52 (4 – 60)	58,16±98,64 (5 – 408)	$KW:1,65;$ $p:0,439$
DeMeester skoru (%)	83,76±70,33 (38,3 – 288,6)	78,35±52,17 (38,9 – 179,7)	116,14±93,00 (16,9 – 297,6)	$KW:0,59;$ $p:0,742$
RI* (%)	19,42±13,46 (8,4 – 55,2)	20,18±16,74 (7,9 – 54,2)	24,45±22,60 (4,3 – 83,3)	$KW:0,65;$ $p:0,724$

*reflü indeksi

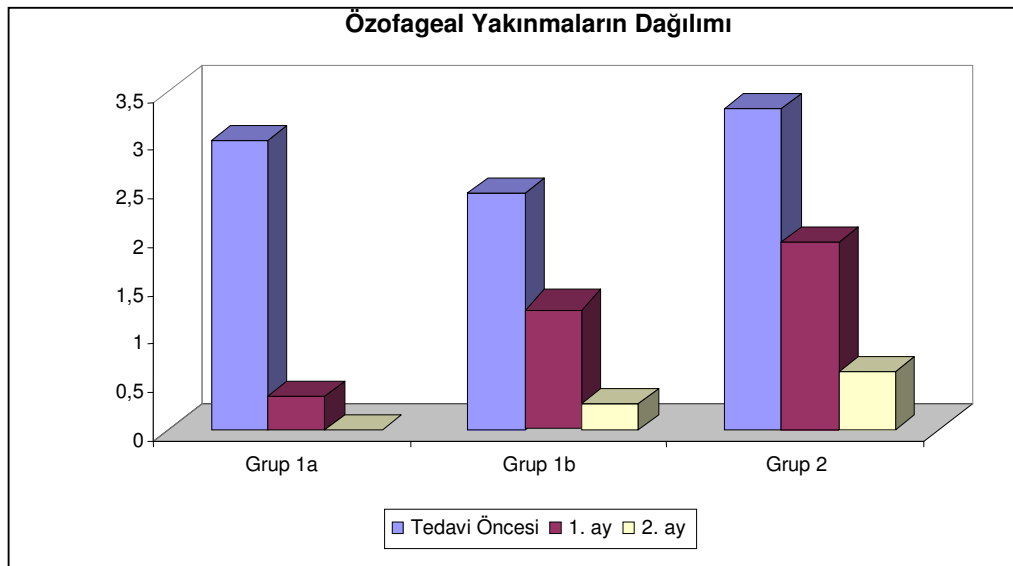
Grupların Tedavi Öncesi, Tedavinin Birinci Ayı ve Tedavinin İkinci Ayındaki Reflü Yakınmalarının Değerlendirilmesi

A – Özofageal yakınmalar

Olguların tedavi öncesi ve 2. aydaki özofageal yakınma skorları arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$). Grup 1a'daki olgularda özofageal yakınmalar açısından tedavinin birinci ayının sonunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında belirgin düzelme olduğu bulundu ($p=0,001$). Özofageal yakınmaların gruplara göre dağılımı tablo 22 ve şekil 19'da gösterilmiştir.

Tablo 22 - Gruplara Göre Özofageal Yakınmaların Değerlendirilmesi

Özofageal Yakınmalar	Grup 1a Ort±SD (Medyan)	Grup 1b Ort±SD (Medyan)	Grup 2 Ort±SD (Medyan)	p
Tedavi Öncesi	3,00±2,04 (3)	2,45±2,25 (2)	3,33±1,68 (3)	<i>KW:1,56; p:0,459</i>
1. ay	0,36±0,80 (0)	0,91±0,94 (1)	1,94±0,99 (2)	<i>KW:16,11; p:0,001**</i>
2. ay	0,00±0,00 (0)	0,27±0,46 (0)	0,61±0,97 (0)	<i>KW:5,54; p:0,063</i>



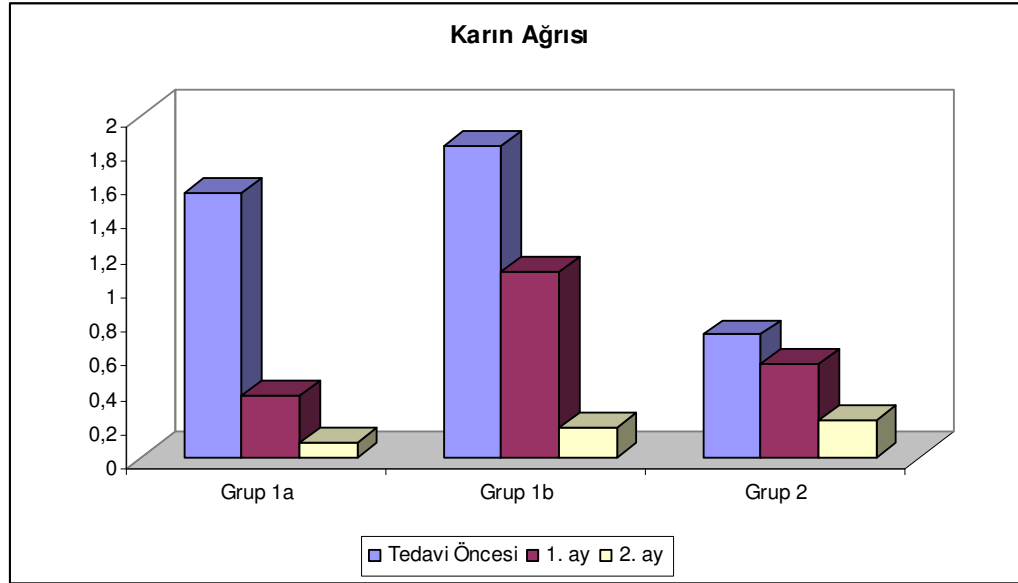
Şekil 19 - Özofageal yakınmaların dağılımı

B – Karın ağrısı

Grup 2'inin tedavi öncesi karın ağrısı skoru, Grup 1a ve Grup 1b'den anlamlı şekilde düşük bulundu ($p<0,01$). Olguların 1. ay ve 2. aydaki karın ağrısı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Karın ağrısı yakınmasının gruplara göre dağılımı tablo 23 ve şekil 20'de gösterilmiştir.

Tablo 23 - Gruplara Göre Karın Ağrısının Değerlendirilmesi

Karın Ağrısı	Grup 1a Ort±SD (Medyan)	Grup 1b Ort±SD (Medyan)	Grup 2 Ort±SD (Medyan)	p
Tedavi Öncesi	1,55±0,82 (2)	1,82±0,60 (2)	0,72±0,95 (0)	<i>KW:10,49; p:0,005**</i>
1. ay	0,36±0,50 (0)	1,09±0,94 (1)	0,55±0,78 (0)	<i>KW:4,03; p:0,133</i>
2. ay	0,09±0,30 (0)	0,18±0,40 (0)	0,22±0,55 (0)	<i>KW:0,44; p:0,804</i>



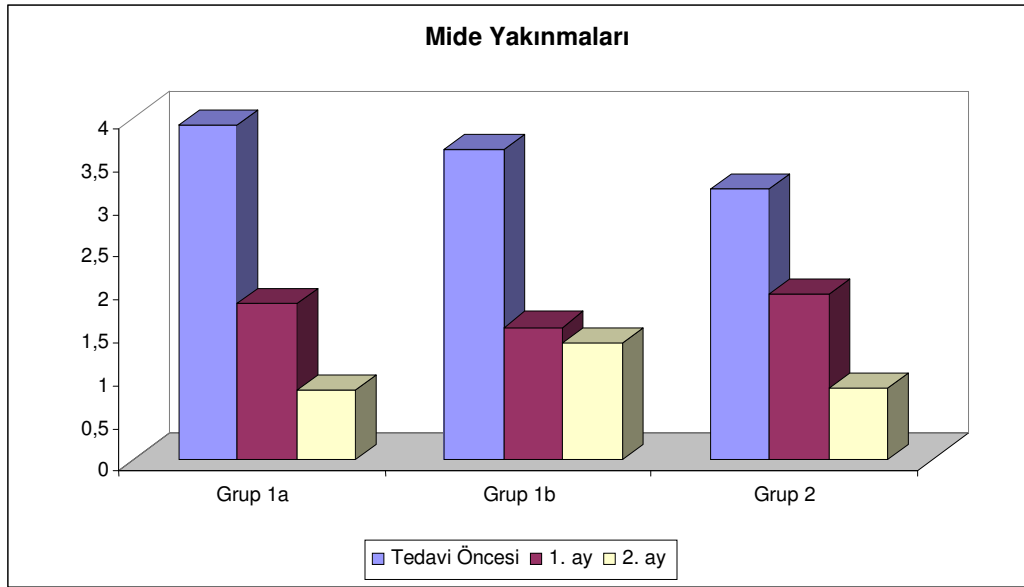
Şekil 20 - Karın ağrısı grafiği

C – Mide yakınması

Olguların tedavi öncesi, 1. ay ve 2. aydaki mide yakınması skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Mide yakınmasının gruplara göre dağılımı tablo 24 ve şekil 21’de gösterilmiştir.

Tablo 24 - Gruplara Göre Mide Yakınmalarının Değerlendirilmesi

Mide Yakınmaları	Grup 1a Ort±SD (Medyan)	Grup 1b Ort±SD (Medyan)	Grup 2 Ort±SD (Medyan)	p
Tedavi Öncesi	3,90±1,57 (4)	3,63±2,65 (4)	3,16±2,09 (3)	<i>KW:1,13; p:0,569</i>
1. ay	1,82±1,16 (2)	1,55±1,50 (1)	1,94±1,39 (2)	<i>KW:0,50; p:0,779</i>
2. ay	0,82±0,60 (1)	1,36±1,12 (1)	0,83±1,15 (0,5)	<i>KW:2,57; p:0,277</i>



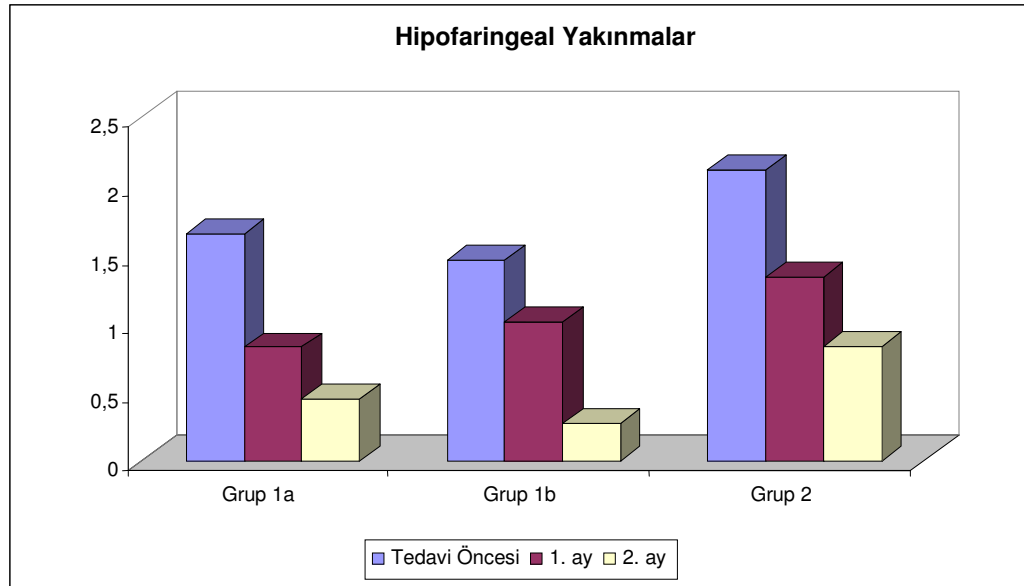
Şekil 21 - Mide Yakınmaları

D – Hipofaringeal yakınmalar

Olguların tedavi öncesi, 1. ay ve 2. aydaki hipofaringeal yakınma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Hipofaringeal yakınmaların gruplara göre dağılımı tablo 25 ve şekil 22’de gösterilmiştir.

Tablo 25 - Gruplara Göre Hipofaringeal Yakınmaların Değerlendirilmesi

Hipofaringeal Yakınmalar	Grup 1a Ort±SD (Medyan)	Grup 1b Ort±SD (Medyan)	Grup 2 Ort±SD (Medyan)	p
Tedavi Öncesi	1,64±1,50 (2)	1,45±2,02 (0)	2,11±1,08 (2)	$KW:2,82;$ $p:0,244$
1. ay	0,82±0,75 (1)	1,00±1,79 (0)	1,33±0,97 (1)	$KW:3,74;$ $p:0,154$
2. ay	0,45±0,82 (0)	0,27±0,65 (0)	0,83±1,04 (0)	$KW:2,66;$ $p:0,264$



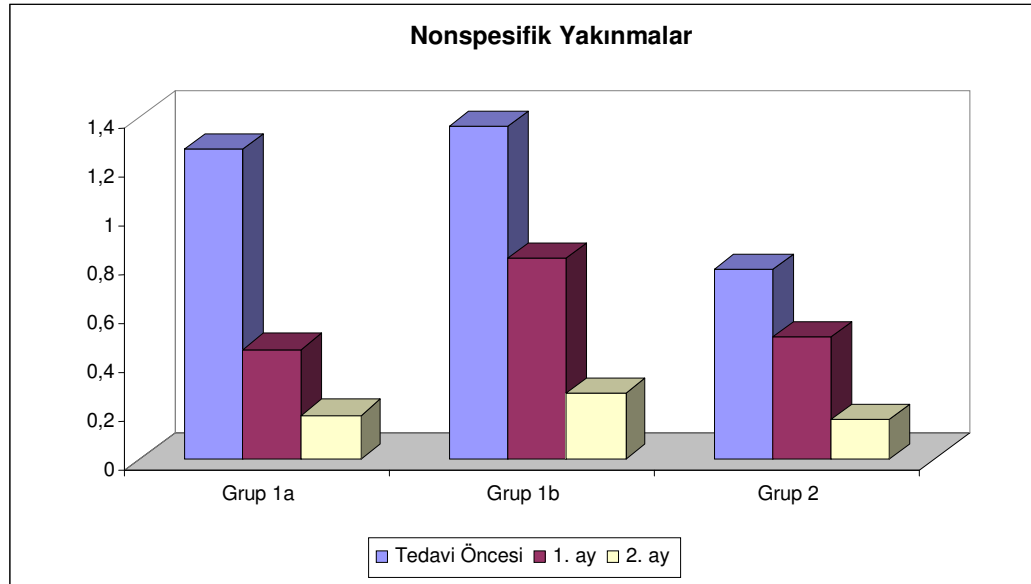
Şekil 22 - Hipofaringeal yakınmalar

E – Nonspesifik yakınmalar

Olguların tedavi öncesi, 1. ay ve 2. aydaki nonspesifik yakınma skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Nonspesifik yakınmaların gruplara göre dağılımı tablo 26 ve şekil 23'te gösterilmiştir.

Tablo 26 - Gruplara Göre Nonspesifik Yakınmaların Değerlendirilmesi

Nonspesifik Yakınmalar	Grup 1a Ort±SD (Medyan)	Grup 1b Ort±SD (Medyan)	Grup 2 Ort±SD (Medyan)	p
Tedavi Öncesi	1,27±1,10 (2)	1,36±1,20 (2)	0,78±1,39 (0)	<i>KW:3,08; p:0,215</i>
1. ay	0,45±0,68 (0)	0,82±1,32 (0)	0,50±1,04 (0)	<i>KW:0,44; p:0,801</i>
2. ay	0,18±0,60 (0)	0,27±0,47 (0)	0,16±0,51 (0)	<i>KW:1,38; p:0,501</i>



Şekil 23 - Nonspesifik yakınmalar

BULGULARIN ÖZETİ

Retrospektif Kısım

1 – Çalışmaya alınan 238 çocuğun 118'i kız (%49,6) ve 120'si (%50,4) erkekti. Ortalama reflü özofajit tanı yaşı $121,68 \pm 43,58$ olup çalışma grubunda cinsiyet ve yaş açısından fark yoktu.

2 – Çalışmaya alınan reflü özofajiti olan 238 çocuğun 86'sında (%36,1) kabızlık saptandı. Bu oran, sağlıklı çocuklarda bildirilen %10,1 oranıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek oranda anlamlı olduğu bulundu.

3 – Reflü özofajitli hastaların %60'tan fazlasında göğüste yanma ve ağrı, ağza acı su gelme, regürjitasyon, bulantı ve kusma ve karın ağrısı yakınması saptandı. Ancak reflü yakınmaları ile kabızlık arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

4 – Reflü özofajitli çocukların birinci dereceden akrabasında reflü öyküsü bulunma oranı %36,1 (86/238) olarak bulundu. Ancak ailede reflü hikâyesi ile kabızlık arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

5 – Roma III çocukluk çağı fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıkları kabızlık tanı kriterleri kullanılarak yapılan değerlendirmede en belirgin semptomun makat ağrısı olduğu saptandı (%44,1, 105/238) saptandı.

6 – Reflü özofajiti olan hastaların %42,4'ünde (101/238) özofagus endsokopik olarak normal bulundu. Histopatolojik olarak reflü özofajit saptanan hastaların geri kalan %57,6'sında (137/238) endoskopik olarak evre 1-4 özofajit vardı. Ancak histopatolojik özofajiti olan bu hastalarda endoskopik bulgularla kabızlık arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

7 – Reflü özofajiti olan çocukların %16,4'ünde (39/238) hiatal herni saptandı. Hiatal herni ilişkili reflü özofajiti olan bu çocukların %94,9'unda aynı zamanda kabızlığın da eşlik ettiği saptandı.

8 – Özofagusun histopatolojik olarak değerlendirilmesi sonucunda 191 olguda (%80,3) minimal derecede reflü özofajit, 36 olguda (%15,1) orta derecede reflü özofajit ve 11 olguda (%4,6) ağır derecede reflü özofajit saptandı. Reflü özofajitin

derecesi arttıkça kabızlık oranında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü ($p=0,003$)

9 – *Helicobacter pylori* hastaların %68,1'inde (162/238) pozitif, %31,9'unda (76/238) negatif olarak bulundu. *Helicobacter pylori* varlığı ile kabızlık arasında bir ilişki saptanmadı.

Prospektif Kısım

1 – 24 saatlik pH monitörizasyonu sonucunda gastroözofageal reflü hastalığı tanısı almış 40 hastanın 17'si (%42,5) kız, 23'ü (%57,5) erkek olup yaş ortalaması $91,42 \pm 33,22$ aydı.

2 – Bu hastaların 22'sinde (%55) kabızlık saptandı. Kabızlığı olan ve olmayan gruplar arasında hastaların cinsiyet, yaş ve 24 saatlik pH monitörizasyonu sonuçları arasında istatistiksel fark yoktu.

3 – Olgular tedavi öncesi, tedavinin birinci ayı ve tedavinin ikinci ayında reflü semptomları açısından sorgulandığında:

- a. Tedavinin birinci ayında, laktüloz alan grupta özofageal yakınmalarda diğer gruplara göre anlamlı azalma olduğu saptandı. Tedavinin ikinci ayında ise gruplar arasında özofageal yakınmalar açısından anlamlı fark saptanmadı.
- b. Tedavinin birinci ayında, laktüloz alan grupla almayan grup arasında karın ağrısı yakınmasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da laktüloz alan grup lehine daha belirgin azalma olduğu saptandı. Tedavinin ikinci ayında ise gruplar arasında karın ağrısı yakınması açısından anlamlı fark saptanmadı.
- c. Mide yakınması, hipofaringeal yakınmalar ve nonspesifik yakınmalarda tedavinin hiçbir döneminde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Gastroözofageal reflü ve kabızlık, gastrointestinal sistemin birbirinden çok farklı iki bölgesinin motilite bozukluğudur. Gastroözofageal reflü gelişiminde ön planda gastroözofageal bileşkenin yetersizliği ile birlikte özofagus bütünlüğünü koruyucu ve zarar verici faktörler arasındaki dengenin bozulması rol oynamaktadır (4). Fonksiyonel kabızlığın ise özellikle çocukluk çağında ağrılı dışkılama korkusunun bir sonucu olarak bilinçli veya bilinçsiz dışkı tutma, buna bağlı gelişen pelvik dissinerji ve liften fakir gıdalarla beslenmeye bağlı geliştiği düşünülmektedir (26). İntraabdominal basınç artışı ve mide boşalmasında gecikme reflüyü kolaylaştıran faktörlerdir. İkinma intraabdominal basıncı arttıran başlıca nedenlerden biridir ve istemli olarak dışkılamamanın baskılanması sonucunda artan intraabdominal basıncın mide boşalma zamanının uzamasına neden olduğu gösterilmiştir (7). Bu bilgiler çerçevesinde kabızlık ile gastroözofageal reflü arasında bir ilişki olduğu ileri sürülebilir.

Kabızlığın standart bir tanımı olmamakla birlikte, haftada 3 kereden az, sert kıvamlı, geniş çaplı veya keçi pisliği şeklinde dışkının görüldüğü, makat ağrısının ve sıklıkla kanama ve anal fissürün eşlik ettiği dışkılamadır. Neonatal dönemden sonra vakaların % 90'ından fazlasında kabızlık fonksiyoneldir. Fonksiyonel kabızlık tanısı iyi bir anamnez ve fizik muayene ile Roma III çocukluk çağı fonksiyonel GİS bozuklukları semptoma dayalı tanı kriterleri kullanılarak konulabilmektedir (144,187). Organik kabızlık tanısında iyi bir fizik muayenenin yanı sıra laboratuvar, radyolojik ve endoskopik tetkikler gerekebilmektedir. Nörolojik problemler, kronik hastalıklar, anatomik ve metabolik problemler gibi organik nedenlere bağlı kabızlığa sıklıkla reflü hastalığının da eşlik ettiği bilinmektedir. Bu hasta grubunda göğüste yanma, karında şişkinlik ve gaz, mide bulantısı ve kusma, erken doyma ve karın ağrısı gibi yakınmalar daha sık görülmektedir (6,7,181).

Mide içeriğinin özofagusa kaçışı olarak tanımlanan reflü, süt çocukluğu ve oyun çağı döneminde sık görülmektedir. Bu yaş grubunda çoğunlukla fizyolojik olan reflü 12-18 ay civarında kendiliğinden geriler. Eğer hayatı tehdit eden akut olay, kilo

alamama, beslenmeyi reddetme, karın ağrısı, retrosternal yanma ve bulantı-kusma gibi yaşamı olumsuz etkileyen semptomlar görülüyorsa bu reflü patolojiktir ve gastroözofageal reflü hastalığı olarak adlandırılır. Reflü yakınmaları çocukluk çağında değişkendir ve yaş ilerledikçe göğüste yanma ve ağrı ile ağza acı su gelmesi gibi tipik erişkin yakınmaları daha iyi tarif edilebilir. Tipik gastrointestinal sistem bulgularının yanı sıra astım, kronik öksürük, larenjit, diş çürükleri ve kalp dışı göğüs ağrısı gibi ekstraözofageal bulgularla da seyredebilir (67-72,181,188). Hastaların yaklaşık yarısının ekstraözofageal yakınmalarla sağlık merkezlerine başvurduğu bilinmektedir (188). Erişkin hastalar üzerindeki çalışmalar sonucunda birçok araştırmacı tarafından kabızlığın nonerozif reflü hastalığı için bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Fakat reflü özofajit ve gastroözofageal reflü hastalığı için bir risk faktörü olabileceği düşünülse de yeterli kanıt bulunmamaktadır (8,182). Erişkinlerde bildirilen bu verilere karşılık, çocuklarda kabızlık ile reflü arasında olası bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir. Özellikle klasik reflü tedavisine yanıt vermeyen hastalarda yanıtızlığın nedenlerinden birinin kabızlık olabileceği iddia edilmişse de, neden sonuç ilişkisinin hangi yönde olduğunu gösteren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır (10). Çalışmamızda reflü özofajiti olan çocukların %36,1'inde kabızlık saptanmıştır. Ayrıca reflü özofajitin derecesi arttıkça kabızlık sıklığının da arttığı bulunmuştur. Gastroözofageal reflü hastalığı ile birlikte kabızlığı da olan çocuklara, antireflü tedavi ile birlikte kabızlık için de medikal tedavi verildiğinde özofageal yakınmalarda daha erken dönemde gerileme olduğu saptanmıştır. Bu bulgular göz önüne alındığında kabızlık ve gastroözofageal reflü gastrointestinal sistemin motilite bozukluğudur ve çocukluk çağında gastroözofageal reflü yakınmalarıyla başvuran hastalarda kabızlık, kabızlık yakınmalarıyla başvuran hastalarda gastroözofageal reflü daha iyi sorgulanmalıdır. Bu neden sonuç ilişkisinin yönü ne olursa olsun pediatrik yaş grubunda görülen gastroözofageal reflü hastalığına eşlik eden kabızlık sıklığının belirlenmesi, bu hastaların izlemi ve tedavisinin planlanmasında önemlidir.

Genel pediatri polikliniklerine yapılan başvuruların % 3'ünü, pediatrik gastroenteroloji konsültasyonlarının ise % 25'ini dışkılama bozuklukları oluşturur (153). Yurtdışındaki değişik çalışmalarda çocuklarda kabızlık sıklığı %0,3 ile %37 gibi geniş bir aralıkta değişen oranlarda bildirilmektedir (154-158,189). Son yıllarda

Amerika’da yapılan Roma II tanı kriterlerinin kullanıldığı bir çalışmada yaşamın ilk yılında kabızlık prevalansı %2,9, 2 yaşın altındaki çocuklarda prevalansı %4,5 ve 2-3 yaş arasındaki prevalansı %10,9 olarak bildirilmiştir. Ayrıca 2 yaşın altındaki çocuklarda kabızlığın %97 sıklıkta fonksiyonel olduğu bildirilmiştir (189). Ip ve arkadaşlarının (190), Roma II kriterlerini modifiye ederek yaptıkları çalışmada, 3-5 yaş arası çocukların %29,6’sında kabızlık olduğunu bildirmiştir. Bir başka çalışmada 4-17 yaş arası çocukların %18’inde fonksiyonel kabızlık olduğu ve yaş ilerledikçe bu sıklığın azaldığı bildirilmiştir (191). En yüksek oranlar İngiltere (%34) ve Brezilya’dan (%28-37) bildirilmiştir (154,156-158). Sağlıklı Türk çocuklarında kabızlık sıklığını araştıran çoğu çalışma teknik olarak yetersizdir. Çam ve arkadaşlarının (159), 3-17 yaş arasındaki sağlıklı çocuklarda kabızlık sıklığını ve eşlik eden faktörleri araştırdığı çalışmada, kabızlık sıklığı %10,1 olarak bulunmuştur. İnan ve arkadaşlarının (149) yaptığı çalışmada ise 7-12 yaş arasındaki çocuklarda kabızlık sıklığı %7,2 olarak saptanmıştır.

Bu veriler ışığında, batılı ülkelerde 4-18 yaş arası çocuklarda kabızlığın ortalama %10-15 sıklıkta görüldüğü varsayılmaktadır. Yaş ilerledikçe kabızlık sıklığı azalmakta ancak özellikle tuvalet eğitiminin verildiği 2-3 yaş civarında ve okula başlanan yaş grubunda yüksek oranlar bildirilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da kabızlık sıklığı batılı ülkelerde bildirilen bu oranlara yakın bulunmuştur. Yüksek oran saptanan çalışmalar 2000 yılından önce yapılmış çalışmalar olup, oranların yüksekliği örneklem gruplarının yetersizliği, veri toplama yöntemlerindeki farklılıklardan (telefon ile anket yapma, okul taraması, hasta bilgi bankalarındaki kayıtların kullanılması... vb.) ve geçerliliği kanıtlanmış kriterler kullanılmadığından kaynaklanmaktadır. Değişik toplumlar arasında görülen bu farklılıklar kültürel, çevresel, sosyoekonomik ve ırka özel faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. Bununla beraber, farklı kabızlık tanımlamalarının kullanılması ve farklı yaş gruplarının değerlendirilmiş olması da bu çalışmaların birbiriyle karşılaştırılmasını engellemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda genellikle Roma tanı kriterleri kullanılmıştır. Ülkemizde yapılan ve yukarıda sözü geçen her iki çalışmada da Roma III tanı kriterlerine göre tanı konmuştur. Ancak bu çalışmalar anket çalışması olduğundan abdominal ve rektal muayene yapılamamıştır. Roma III tanı

kriterlerinden en az ikisinin olması durumunda kabızlık tanısı konulduğundan sağlıklı çocuklardaki kabızlık sıklığı bulunandan daha fazla olabilir.

Çalışmamızda endoskopik biyopsi sonucunda histopatolojik reflü özofajit tanısı almış 4-18 yaş arası çocuklarda kabızlık sıklığı %36,1 olarak saptanmış, reflü özofajitin derecesi arttıkça kabızlık sıklığının da arttığı gözlenmiştir. Çalışmamız sonucunda ülkemizdeki ve yurtdışındaki sağlıklı çocuklarda benzer yaş gruplarında elde edilen veriler değerlendirildiğinde reflü özofajiti olan çocuklarda kabızlık sıklığının sağlıklı çocuklara göre 2-3,5 kat daha yüksek olduğu görülmektedir. Du ve arkadaşlarının (8), erişkin hastalar üzerinde gastroözofageal reflü hastalığı, reflü özofajit ve non-erozif reflü hastalığındaki risk faktörlerini araştırdığı çalışmada hastalar reflü semptomları, beslenme alışkanlıkları ve kabızlık açısından anketlerle taranmış ve reflü semptomu olan her hastaya endoskopi yapılmıştır. Hastaların tanıları endoskopik olarak Los Angeles sınıflandırmasına (90) göre konulmuştur. Endoskopi sonrasında reflü özofajit ve nonerozif reflü hastalığı saptanan hastalar gastroözofageal reflü hastası olarak kabul edilmiş ve saptanmayan hastalarla karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda kabızlığın nonerozif reflü hastalığında %35,9, reflü özofajitte %25,7 ve gastroözofageal reflü hastalığında %30,9 sıklıkta görüldüğü saptanmıştır. Kabızlığın nonerozif reflü hastalığı ve gastroözofageal reflü hastalığı için bir risk faktörü olduğu ancak reflü özofajit için bir risk oluşturmadığı ileri sürülmüştür. Bu çalışmanın eksikliği hastaların tanısının endoskopik olarak konulması ve bulguların histopatolojik olarak kanıtlanmamasıdır. Bir diğer eksik ise kabızlık tanısı için geçerliliği kanıtlanmış kriterler kullanılması yerine hastaların kabız olduğunu belirtmesi tanı için yeterli sayılmıştır. Çalışmamızda, Du ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak reflü özofajiti olan çocukların %36,1'inde kabızlık saptanmıştır. Özofagusun endoskopik görünümü Hetzel sınıflandırmasına (89) göre sınıflandırılmış ve özofagusun endoskopik görünümü ile kabızlık arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak histopatolojik değerlendirme sonucunda reflü özofajit derecesi arttığında kabızlık görülme oranında anlamlı artış saptanmıştır. Çalışma yaş gruplarının birbirinden çok farklı olması ve kabızlık sıklığının yaş ilerledikçe azalması göz önüne alındığında çocukluk çağında reflü özofajite eşlik eden kabızlık sıklığının yüksek bulunması anlamlı bir bulgudur. Bu bulguyla birlikte gastroözofageal reflü hastalığı ve kabızlığı olan çocuklarda antireflü tedaviyle

birlikte verilen laksatif tedavinin özofageal yakınmalarda daha erken dönemde düzelme sağlaması bu iki hastalık arasındaki ilişkiyi kuvvetlendiren bir bulgudur.

Salvatore ve arkadaşlarının (9) yaptığı bir çalışmada ise, reflü yakınmaları ile başvuran 205 süt çocuğu ve 15 büyük çocuk 24 saat pH monitörizasyonu ile reflü açısından değerlendirilmiştir. Bu grupta olguların %25'inde kabızlık saptanmıştır. Kabızlığın gastroözofageal reflü için bir risk oluşturmadığı bildirilen bu çalışmada, reflü indeksi >10 olan çocuklarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kabızlık sıklığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda 24 saatlik pH monitörizasyonu ile gastroözofageal reflü hastalığı tanısı almış olan 40 hastanın %55'inde kabızlık saptanmıştır. Bu çalışmada kabızlığın gastroözofageal reflü için bir risk oluşturmadığı bulunmuş olsa da, olguların neredeyse tamamını süt çocuğu dönemindeki çocukların oluşturması, kabızlığın en sık nedeninin nörolojik problemler, konjenital anomaliler, immatürite ve Gİ sistemi etkileyen besin alerjilerine bağlı inflamasyon ve dismotilite olduğu bu yaş grubunda, yanlış sonuçlar elde edilmesine neden olabilecek bir etkidir. Nörolojik ve konjenital problemler genellikle 4 yaşından evvel tanı almaktadır. Gastrointestinal sistem fonksiyonları açısından üç yaşından sonra erişkinlerle çocuklar arasında fark yoktur (5). Besin alerjisi, 5-17 yaş grubunda 0-5 yaş grubuna göre belirgin olarak daha az görülmektedir (192). Bu etkenleri dışlayabilmek için çalışmamıza reflü tanısı aldığı tarihte 47 aydan büyük olan çocuklar dâhil edilmiştir.

Gastroözofageal reflü hastalığında 4-18 yaş grubunda en sık görülen yakınmalar göğüste yanma veya acıma, ağza acı su gelme, regürjitasyon, bulantı ve kusma, epigastrik ağrı ve yanma, yutma güçlüğü, geğirme, öksürük veya hırıltı, ses kısıklığı, ağız kokusu, erken doyma veya şişkinliktir. Reflüye kabızlık eşlik ettiğinde göğüste yanma, karında şişkinlik ve gaz, mide bulantısı ve kusma, erken doyma ve karın ağrısı gibi yakınmaların daha belirgin olduğu ileri sürülmektedir (10). Çalışmamızda reflü yakınmaları, özofageal yakınmalar (göğüste yanma ve ağrı, ağza acı su gelme, regürjitasyon, bulantı ve kusma), karın ağrısı, mide yakınmaları (geğirme, karında şişkinlik ve gaz, mide yanması, ağız kokusu), hipofaringeal yakınmalar (yutma güçlüğü, ses kısıklığı, öksürük ve hırıltı) ve nonspesifik yakınmalar (kilo kaybı veya kilo alamama, erken doyma) olarak gruplandırılmıştır.

Bu yakınmalar belirlenirken ve gruplandırma yapılırken erişkin ve pediatrik semptomatoloji çalışmaları örnek alınmıştır (28,36,75,76,193). Bu yakınmaların geçerliliği kanıtlanmış bir anket çalışmasıyla değerlendirilmesi daha uygun olsa da, 4 yaşın üzerindeki çocuklar için hazırlanmış ve geçerliliği kanıtlanmış bir anket henüz bulunmamaktadır (76). Çalışmamızda en sık görülen reflü yakınması özofageal yakınmalar (%76,5) olup, bunu karın ağrısı (%62,6) takip etmektedir. Gupta ve arkadaşlarının (193) yaptığı semptomatoloji çalışmasında çocuklarda gastroözofageal reflü hastalığında regürjitasyon ve kusma, karın ağrısı ve öksürük yakınmalarının olguların %60'tan fazlasında görüldüğü, göğüste yanma hissinin ise özellikle büyük çocuklarda %47 sıklıkta tarif edildiği bulunmuştur ve çalışmamızdaki bulgularla benzerlik göstermektedir. Ancak öksürük ve hırıltı yakınması olan hastalarda alerjik faktörlerin rol oynayabileceği inflamasyon ve dismotilitenin reflü ve kabızlığa yol açabileceği düşünüldüğünden, çalışmamıza alerji tetkiklerinden (IgE, rutin prik test veya spesifik radyoalergosorbent test (RAST)) herhangi biri yüksek saptanan hastalar dahil edilmemiştir. Bu nedenle bizim çalışmamızda öksürük ve hırıltı daha düşük oranda saptanmıştır. Erişkinlerde reflünün ana bulgusu göğüste yanma hissi olarak bildirilmekteyken, çocuklarda bu kadar ön plana çıkan bir bulgu değildir. Çünkü göğüste yanma hissi, özellikle küçük çocuklarda genellikle karın ağrısı veya bulantı olarak ifade edilmektedir. Çalışmamızda reflü yakınmalarıyla kabızlık arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Reflü tedavisinde proton pompa inhibitörleri bu yakınmaların iyileşmesinde diğer tedavi yöntemlerine göre daha üstün olsa da tedaviye cevapsızlık oranı erişkinlerde %10-25 arasında değişmektedir (194). Tedaviye cevapsızlık durumunda öncelikle ilaçların doğru şekilde kullanıldığından ve reflüye ait konservatif önlemlere uyulduğundan emin olunmalıdır. Bu önlemlere rağmen tedaviye cevapsızlık devam eden hastalarda ileri tetkik planlanmalıdır. Tedaviye cevapsızlığın nedeni hiatal herni, akalazya, gastroparezi, gastrit, irritabl barsak sendromu gibi gastrointestinal sistemin diğer anatomik ve motilite bozuklukları olabilir. Borowitz ve arkadaşları (10), uygun antireflü tedaviye cevap vermeyen çocuklarda cevapsızlığın nedeninin kabızlık olabileceğini düşünmüş ve 34 vakalık bir seri yayınlamıştır. Ancak bu vakalar semikantitatif olarak karşılaştırılıp herhangi bir istatistiksel analiz uygulanmamıştır. Bu çalışmada kabızlığın tedavisi için hastalara öncelikle sert

dışkının giderilmesi amacıyla lavman yapılmış ve oral laksatif ilaçlar verilmiş, aynı zamanda antireflü tedaviye de (histamin₂ reseptör antagonisti veya proton pompa inhibitörü, antiasit) devam edilmiştir. Hastaların çoğunda ilk bir ay içinde özofageal yakınmalarda belirgin düzelme veya tam iyileşme olduğu saptanmış ve en geç tam iyileşmenin 6 ay içinde gerçekleştiği bildirilmiştir

Çalışmamızda kabızlık tedavisinin gastroözofageal reflü semptomları üzerine etkisi kantitatif olarak araştırılmıştır. Çalışma gruplarından laktüloz tedavisi alan grupta, diğer iki gruba göre tedavinin birinci ayında özofageal yakınmalarda (göğüste yanma ve ağrı, ağza acı su gelmesi, regürjitasyon, bulantı ve kusma) belirgin olarak düzelme olduğu saptanmıştır. Çalışmamız, Borowitz ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerlik göstermekte ancak Borowitz ve arkadaşlarının çalışmasındaki gözleme dayanan değerlendirmeyi istatistiksel olarak da kanıtlamaktadır. Bu nedenle, antireflü tedaviyi uygun şekilde kullanmasına rağmen tedaviye cevap vermeyen olgularda kabızlık mutlaka sorgulanmalıdır. Kabızlık saptanan hastaların antireflü tedavisine gerek konservatif gerekse medikal kabızlık tedavisi eklendiğinde, yüksek maliyetli ve invazif tetkiklerle ileri reflü araştırmasına gerek kalmayacaktır.

Çalışmamızda diğer reflü yakınmaları değerlendirildiğinde gruplar arasında karın ağrısı açısından anlamlı bir fark bulundu. Kabızlığı olmayan grupta karın ağrısı yakınmasının kabızlığı olan gruba göre daha az olduğu saptandı. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, 4-17 yaş arasındaki çocuklarda sağlık merkezlerine karın ağrısı nedeniyle yapılan başvuruların en sık sebebinin kabızlık olduğu saptanmıştır (195). Gastroözofageal reflü hastalığıyla birlikte kabızlığı da olan hastalarda karın ağrısı yakınmasının daha sık olduğu ileri sürülmektedir (10). Kabızlıkta, rektumda bulunan sert kıvamdaki dışkı gastrointestinal kanalda obstrüksiyona neden olur. Akut dönemde kramp tarzında ağrı ve rektal bölgede hassasiyet ile bulgu veren bu durum obstrüksiyonun arkasında daha fazla dışkının birikmesiyle kronikleşmekte ve daha şiddetli karın ağrısına yol açmaktadır. Gastroözofageal reflüde ise, karın ağrısı genellikle beslenmeyle ilişkili olup epigastrik bölgede hissedilir. Çocukluk çağında yakınmaların ifadesinin de zor olduğu göz önüne alındığında gastroözofageal reflünün tek bulgusu karın ağrısı olabilir. Çocuklarda nedeni bilinmeyen her karın ağrısı ileri tetkik gerektirmektedir. Çalışmamızda, laktüloz tedavisi alan grupta

birinci ayın sonunda karın ağrısı yakınmalarında belirgin azalma görülürken laktüloz tedavisi almayan grupta karın ağrısı yakınmasındaki azalma bu kadar belirgin değildi. Bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması muhtemelen örneklem grubunun küçük olmasından kaynaklanmaktadır. Bu iki grup arasında tedavinin ikinci ayında yakınma skorları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastalara önerilen kabızlık ve reflü konservatif önlemleri, beslenme ve yaşam tarzı değişikliğini beraberinde getirdiğinden, bu önlemlere zamanla uyum sağlanıyor olması, tedavinin ikinci ayında gruplar arasındaki farkı ortadan kaldıran neden olabilir.

Çalışmamızda laktüloz tedavisinin mide yakınmaları (geğirme, karında şişkinlik ve gaz, mide yanması, ağız kokusu), hipofaringeal yakınmalar (yutma güçlüğü, ses kısıklığı, öksürük ve hırıltı) ve nonspesifik yakınmaların (kilo kaybı veya kilo alamama, erken doyma) azalmasında bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Hipofaringeal yakınmalarla seyreden gastroözofageal reflü hastalığı olgularında tedavinin daha yüksek dozda ve daha uzun süre verilmesi gerektiği bilinmektedir (67). Bu nedenle hipofaringeal yakınmalarla birlikte kabızlığı da olan çocuklara uygun kabızlık tedavisinin verilmesi iyileşmeyi hızlandırabilecek bir faktör olabilir. Kilo kaybı veya kilo alamama ve erken doyma yakınmaları ise aslında çocukluk çağında reflü hastaları tarafından sık olarak dile getirilen yakınmalardır. Klinik tecrübemizde, gastroözofageal reflünün veya kabızlığın uzun süreli tedavisi sırasında hastaların oral alımlarının artması ve erken doyma yakınmalarının düzelmesi sık rastladığımız bir durumdur. Ancak örneklem sayısının az olması ve hasta takip süresinin iki ay ile kısıtlanması nedeniyle bu çalışmadan bu sonucu çıkarmak mümkün değildir. Daha büyük örneklem gruplarında yapılacak prospektif çalışmalarla kabızlığın iştahsızlık ve erken doyma yakınmaları ile olan ilişkisi ve kabızlık tedavisinin bu yakınmaların giderilmesindeki katkısı araştırılmalıdır.

Bazı ailelerde sık rastlanmasından dolayı reflü hastalığının genetik faktörlerden etkilendiği düşünülmüş ve otozomal dominant bir geçiş olabileceği savunulmuşsa da ispatlanamamıştır. Bu konudaki az sayıda veri vaka sunumları, ikiz araştırmaları ve ailevi reflü semptomlarını araştıran çalışmalardan elde edilmiştir ve bir gen tanımlanamamışsa da ailevi yatkınlığın üzerinde halen durulmaktadır (196-

199). Trudgill ve arkadaşlarının (197) çalışmasında bir ferde reflü yakınması bulunan ailenin diğer üyelerinde aynı yakınmaların görülme sıklığı %27 olarak tespit edilmiştir. Mohammed ve arkadaşlarının (199) yaptığı geniş kapsamlı bir ikiz çalışmasında ise reflü hastalığı saptanma sıklığı monozigotik ikizlerde %42 ve dizigotik ikizlerde %26 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda reflü özofajiti olan çocukların %36,1'inin birinci dereceden akrabasında reflü hikâyesi mevcuttu. Ancak bu bulgu, aynı ortamı paylaşan, aynı gıdaları tüketen ve benzer şekilde yaşayan aile bireylerini etkileyen ortak çevresel faktörlerin, genetik yatkınlığı ön plana çıkarmakta olduğunu gösteriyor olabilir. Gastroözofageal reflü hastalığında ailevi yatkınlık, çevresel faktörlerin etkisinin de değerlendirildiği ve sorumlu genin gösterildiği çalışmalarla aydınlatılması gereken bir konudur.

Hiatal herni gastroözofageal reflüyü kolaylaştıran mekanik faktörlerden biridir. Geniş hiatal herni varlığında kalın barsak anslarının da hiatal defektten geçerek mekanik obstrüksiyona bağlı kabızlık yapabildiği bilinmekle beraber başka bir neden sonuç ilişkisi bulunamamıştır. Çalışmamızda hiatal hernisi olan reflü özofajitli çocuklarda kabızlığın daha sık görüldüğü bulunmuştur. Bu bulgu ilgi çekici olup, hiatal herni ve kabızlık arasındaki ilişki intraabdominal basınç değişiklikleriyle ilgili olabileceğinden manometrik tekniklerin kullanıldığı prospektif çalışmalarla araştırılması uygun olacaktır.

Sonuç olarak, reflü özofajiti olan 4-18 yaş arasındaki çocuklarda kabızlık sıklığı %36,1 olarak bulunmuştur ve bu oran sağlıklı çocuklardaki kabızlık sıklığına göre anlamlı olarak yüksektir. Histopatolojik olarak reflü özofajitin derecesi arttıkça ve hiatal herni varlığında kabızlık sıklığı da artmaktadır. Gastroözofageal reflü hastalığı ile birlikte kabızlığı olan çocuklarda uygulanacak laksatif tedavi sayesinde özofageal yakınmalarda ve karın ağrısında daha erken bir iyileşme sağlandığı saptanmıştır.

Bu çalışma dünyada çocuk yaş grubunda reflü yakınması olan çocuklarda kabızlığı istatistiksel yöntemlerle araştıran ve reflü özofajit ile kabızlık arasında anlamlı bir ilişki kuran ilk çalışma olması nedeniyle önem taşımaktadır. Kabızlık tanısının en güncel kriter olan Roma III tanı kriterleri ile konulması, reflü özofajit tanısının histopatolojik olarak konulması ve gastroözofageal reflü hastalığı tanısının

halen geçerliliğini koruyan 24 saatlik pH monitörizasyonu ile konulması sonuçların güvenilirliğini arttırmaktadır. Bu sonuçların daha büyük örneklem gruplarında prospektif olarak araştırılması ve doğrulanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1 – Bayliss WM, Starling EH. The movements and the innervation of the small intestine. *J Physiol.* 1899;24(2):99-143.
- 2 – Szurszewski JH. A migrating electric complex of canine small intestine. *Am J Physiol.* 1969;217(6):1757-1763.
- 3 – Milla P, Cucchiara S, DiLorenzo C, Rivera NM, Rudolph C, Tomomasa T. Motility disorders in childhood: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35(Suppl. 2):187-195.
- 4 – North American Society For Pediatric Gastroenterology and Nutrition: Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32(Suppl. 2):1-31.
- 5 – Sadler TW. Digestive system. In: Sadler TW eds. Langman's Medical Embryology, 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins,2000:285-320.
- 6 – van der Sijp JR, Kamm MA, Nightingale JM, Britton KE, Granowska M, Mather SJ, Akkermans LM, Lennard-Jones JE. Disturbed gastric and small bowel transit in severe idiopathic constipation. *Dig Dis Sci.* 1993;38:837-844.
- 7 – Tjeerdsma HC, Smouth AJPM, Akkermans LMA. Voluntary suppression of defecation delays gastric emptying. *Dig Dis Sci.* 1993;38:832-836.
- 8 – Du J, Liu J, Zhang H, et al. Risk factors for gastroesophagel reflux disease, reflux esophagitis and non-erosive reflux disease among Chinese patients undergoing upper GI endoscopic examination. *World J Gastroenterol.* 2007;13:6009-6015.
- 9 – Salvatore S, Luini C, Arrigo S. Gastroesophageal reflux and constipation: How strong is the motility connection? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(Suppl. 1):74-75.

- 10 – Borowitz SM, Sutphen JL. Recurrent vomiting and persistent gastroesophageal reflux caused by unrecognised constipation. *Clin Pediatr*. 2004;43:461-466.
- 11 – Lacy BE, Weiser K. Gastrointestinal motility disorders: An update. *Dig Dis*. 2006;24:228-242.
- 12 – Connor FL, Di Lorenzo C. Motility. In: Walker WA, Goulet OJ, Kleinman RE, Sanderson IR, Sherman PM, Schneider BL eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 4th ed. BC Decker Inc., 2004:55-69.
- 13 – Guyton AC, Hall JE. Gastrointestinal Physiology. In: Guyton AC, Hall JE eds. *Textbook of Medical Physiology*, 11th ed. Elsevier Inc., 2006:771-825.
- 14 – Altaf MA, Sood MR. The nervous system and gastrointestinal function. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14:87-95.
- 15 – Lee JI, Park H, Kamm MA, Talbot IC. Decreased density of interstitial cells of Cajal and neuronal cells in patients with slow transit constipation and acquired megacolon. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1292-1298.
- 16 – Sabri M, Barksdale E, Di Lorenzo C. Constipation and lack of colonic interstitial cells of Cajal. *Dig Dis Sci*. 2003;48:849-853.
- 17 – Yamataka A, Ohshiro K, Kobayashi H, Lane GJ, Yamataka T, Fujiwara T, Sunagawa M, Miyano T. Abnormal distribution of intestinal pacemaker (C-KIT-positive) cells in an infant with chronic idiopathic intestinal pseudoobstruction. *J Pediatr Surg*. 1998;33:859-862.
- 18 – Boeckxstaens GE, Rumessen JJ, de Wit L, Tytgat GN, Vanderwinden JM. Abnormal distribution of the interstitial cells of Cajal in an adult patient with pseudoobstruction and megaduodenum. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2120-2126.
- 19 – Langer JC, Berezin I, Daniel EE. Hypertrophic pyloric stenosis: ultrastructural abnormalities of enteric nerves and the interstitial cells of Cajal. *J Pediatr Surg*. 1995;30:1535-1543.

- 20 – Porcher C, Baldo M, Henry M, Orsoni P, Julé Y, Ward SM. Deficiency of interstitial cells of Cajal in the small intestines of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:118-125.
- 21 – He CL, Soffer EE, Ferris CD, Walsh RM, Szurszewski JH, Ferrugia G. Loss of interstitial cells of Cajal and inhibitory innervation in insulin-dependent diabetes. *Gastroenterology*. 2001;121:427-434.
- 22 – Pardi DS, Miller SM, Miller DL, Burgart LJ, Szurszewski JH, Lennon VA, Ferrugia G. Paraneoplastic dysmotility: loss of interstitial cells of Cajal. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1828-1833.
- 23 – Huizinga JD. Gastrointestinal peristalsis: joint action of enteric nerves, smooth muscle and interstitial cells of Cajal. *Microsc Res Tech* . 1999;47:239-247.
- 24 – Kawahara H, Dent J, Davidson G. Mechanisms responsible for gastro-esophageal reflux in children. *Gastroenterology*. 1997;113:399-408.
- 25 – Jones MP, Wessinger S. Small intestinal motility. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22:111-116.
- 26 – Milla PJ. The Pathophysiology of Constipation. *Ann Nestlé*. 2007;65:55-61
- 27 – Croffie JM, Fitzgerald JF. Idiopathic constipation. In: Walker WA, Goulet OJ, Kleinman RE, Sanderson IR, Sherman PM, Schneider BL eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 4th ed. BC Decker Inc.,2004:1000-1015.
- 28 – Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: A pediatric practice-based survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151:569-572.
- 29 – Orenstein SR, Khan S. Gastroesophageal reflux. In: Walker WA, Goulet OJ, Kleinman RE, Sanderson IR, Sherman PM, Schneider BL eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 4th ed. BC Decker Inc.,2004:384-399.
- 30 – Vandenplas Y, Salvatore S, Hauser B. Gastroesophageal reflux disease. In: Guandalini S eds. *Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1st ed. Taylor & Francis Group. 2004:39-60.

- 31 – Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. One year follow up of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. *Pediatrics*. 1998;102:E67.
- 32 – Cleveland RH, Kushner DC, Schwartz AN. Gastroesophageal reflux in children: results of a standardized fluoroscopic approach. *Am J Roentgenol*. 1983;141:53-56.
- 33 – Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R. Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 1991;88:834-840.
- 34 – Orenstein SR, Peters J, Khan S, Youssef N, Hussain SZ. The esophagus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Saunders, 2002:1217-1227.
- 35 – Henry SM. Discerning differences: gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease in infants. *Adv Neonatal Care*. 2004;4:235-247.
- 36 – Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: A pediatric practice-based survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:150-154.
- 37 – Thomson M. The pediatric esophagus comes of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34(suppl.1):40-45.
- 38 – Richter J. Do we know the causes of reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(suppl.1):3-9.
- 39 – Vandenplas Y, Hassall E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35:119-136.
- 40 – Dent J. Patterns of lower esophageal sphincter function associated with gastroesophageal reflux. *Am J Med*. 1997;103:29-32.
- 41 – Pandolfino JE, Zhang QG, Ghosh SK, Han A, Boniquit C, Kahrilas PJ. Transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux: mechanistic analysis using concurrent fluoroscopy and high-resolution manometry. *Gastroenterology*. 2006;131:1725-1733.

- 42 – Sifrim D, Silny J, Holloway RH, Janssens JJ. Patterns of gas and liquid reflux during transient lower esophageal sphincter relaxation: a study using intraluminal electrical impedance. *Gut*. 1999;44:47-54.
- 43 – Shay SS, Conwell DL, Mehindru V, Hertz B. The effect of posture on gastroesophageal reflux event frequency and composition during fasting. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:54-60.
- 44 – Katz LC, Just R, Castell DO. Body position affects recumbent postprandial reflux. *J Clin Gastroenterol*. 1994;18:280-283.
- 45 – Boyle JT. Acid secretion from birth to adulthood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(suppl.1):12-16.
- 46 – Helm JF. Determinants of esophageal acid clearance in normal subjects. *Gastroenterology*. 1987;85:607-612.
- 47 – Cadiot G, Bruhat A, Rigaud D, Coste T, Vuagnat A, Benyedder Y, Vallot T, Le Guludec D, Mignon M. Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux esophagitis. *Gut*. 1997;40:167-174.
- 48 – Thomson M. Esophagitis. In: Walker WA, Goulet OJ, Kleinman RE, Sanderson IR, Sherman PM, Schneider BL eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 4th ed. BC Decker Inc., 2004:400-423.
- 49 – Kapila YV, Dodds WJ, Helm JF, Hogan WJ. Relationship between swallow rate and salivary flow. *Dig Dis Sci*. 1984;29:528-533.
- 50 – von Schonfeld J, Hector M, Evans DF, Wingate DL. Esophageal acid and salivary excretion: is chewing gum a treatment option for gastroesophageal reflux? *Digestion*. 1997;58:111-114.
- 51 – Orenstein SR. Effects on behaviour state of prone versus seted positioning for infants with gastroesophageal reflux. *Pediatrics*. 1990;85:765-767.
- 52 – Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. Effects of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology*. 1988;4:73-74.

- 53 – Orlando RC. Review article: Esophageal mucosal resistance. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12:191-197.
- 54 – Zicari A, Corrado G, Cavaliere M, Frandina G, Rea P, Pontieri G, Cardì E, Cucchiara S. Increased levels of prostaglandins and nitric oxide in esophageal mucosa of children with reflux esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;26:194-199.
- 55 – El Ouzzani T, Mei N. Electrophysiologic properties and role of the vagal thermoreceptors of lower esophagus and stomach of cat. *Gastroenterology.* 1982;83:995-999
- 56 – Smid SD, Page AJ, O'Donnell T, Langman J, Rowland R, Blackshaw LA. Esophagitis induced changes in capsaicin sensitive tachykininergic pathways in the ferret lower esophageal sphincter. *Neurogastroenterol Motil.* 1998;10:403-411
- 57 – Patterson PE, Harding SM. Gastroesophageal reflux disorders and asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 1999;5:63-67
- 58 – Niemantsverdriet EC, Timmer R, Breumelhof R, Smout AJ. The role of excessive gastroesophageal reflux, disordered esophageal motility and decreased mucosal sensitivity in the pathogenesis of Barrett's esophagus. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997;9:515-519
- 59 – Dodds WJ, Stef JJ, Hogan WJ. Factors determining pressure measurement accuracy by intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology.* 1976;70:117-123.
- 60 – el-Omar EM, Penman ID, Ardill JE, Chittajallu RS, Howie C, McColl KE. Helicobacter pylori infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology.* 1995;109:681-691.
- 61 – Orenstein SR, Shalaby TM, Finch R, Pfuetzner RH, DeVandry S, Chensny LJ, Bannada MM, Whitcomb DC. Autosomal dominant infantile gastroesophageal reflux disease: exclusion of a 13q14 locus in five well characterized families. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2725-2732.

- 62 – Peeters S, Vandenplas Y. Sex ratio of gastroesophageal reflux in infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;13:314-315.
- 63 – Orenstein SR. Infantile reflux: different from adult reflux. *Am J Med.* 1997;103:114-119.
- 64 – Sherman PM, Hassall E, Fagundes U, Gold BD, Kato S, Koletzko S, Orenstein SR, Rudolph C, Vakil N, Vandenplas Y. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1278-1295.
- 65 – Orenstein SR, Shalaby TM, Cohn J. Reflux symptoms in 100 normal infants: diagnostic validity of the infant gastroesophageal reflux questionnaire. *Clin Pediatr.* 1996;35:607-614.
- 66 – Paterson WG, Murat BW. Combined ambulatory esophageal manometry and dual-probe pH metry in the evaluation of patients with chronic unexplained cough. *Dig Dis Sci.* 1994;39:1117-1115.
- 67 – Stavroulaki P. Diagnostic and management problems of laryngopharyngeal reflux disease in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70:579-590.
- 68 – Tolia V. Gastroesophageal reflux and supraesophageal complications: really true or ballyhoo? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:269-273.
- 69 – Harding SM. Gastroesophageal reflux, asthma and mechanisms of interaction. *Am J Med.* 2001;111:8-12.
- 70 – Theodoropoulos DS, Lockey RF, Boyce HW, Bukantz SC. Gastroesophageal reflux and asthma: a review of pathogenesis, diagnosis and therapy. *Allergy.* 1999;54:651-661.
- 71 – Harding SM, Sontag SJ. Asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:23-32.
- 72 – Field SK. Asthma and gastroesophageal reflux: Another piece in the puzzle. *Chest.* 2002;121:1024-1027.

- 73 – Hamamoto J, Kohrogi H, Kawano O, Iwagoe H, Fujii K, Hirata N, Ando M. Esophageal stimulation by hydrochloric acid causes neurogenic inflammation in the airways of guinea pigs. *J Appl Physiol*. 1997;82:738-745.
- 74 – Kleinman L, Rothman M, Strauss R, Orenstein SR, Nelson S, Vandenplas Y, Cucchiara S, Revicki D. The infant gastroesophageal reflux questionnaire revised: development and validation as an evaluative instrument. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:588-596.
- 75 – Deal L, Gold BD, Gremse DA, Winter HS, Peters SB, Fraga PD, Mack ME, Gaylord SM, Tolia V, Fitzgerald JF. Age-specific questionnaires distinguish GERD symptom frequency and severity in infants and young children: development and initial validation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41:178-185.
- 76 – Kleinman L, Revicki DA, Flood E. Validation issues in questionnaires for diagnosis and monitoring of gastroesophageal reflux disease in children. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006;8:230-236.
- 77 – Hiorns MP, Ryan MM. Current practice in paediatric videofluoroscopy. *Pediatr Radiol*. 2006;36:911-919.
- 78 – Porro GB, Pace F. The role of continuous esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1991;3:501-509.
- 79 – Euler AR, Byrne WJ. Twenty-four-hour esophageal intraluminal pH probe testing. A comparative analysis. *Gastroenterology*. 1981;80:957-961.
- 80 – Sondheimer JM. Continuous monitoring of distal esophageal pH: a diagnostic test for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr*. 1980;96:804-807.
- 81 – Boix-Ochoa J, Lafuenta JM, Gil-Vernet JM. Twenty-four-hour esophageal pH monitoring in gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surg*. 1980;15:74-78.
- 82 – Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, Bonavina L, Schwizer W, Hinder RA, Albertucci M. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:1102-1111.

- 83 – Black DD, Haggitt RC, Orenstein SR, Whittington PF. Esophagitis in infants. Morphometric histological diagnosis and correlation with measures of gastroesophageal reflux. *Gastroenterology*. 1990;98:1408-1414.
- 84 – van Wijk MP, Benninga MA, Omari TI. Role of the Multichannel Intraluminal Impedance Technique in Infants and Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;48:2-12.
- 85 – Wenzl TG, Moroder C, Trachterna M, Thomson M, Silny J, Heimann G, Skopnik H. Esophageal pH monitoring and impedance measurement: a comparison of two diagnostic tests for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34:519-523.
- 86 – Skopnik H, Silny J, Heiber O, Schulz J, Rau G, Heimann G. Gastroesophageal reflux in infants: evaluation of a new intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;23:591–598.
- 87 – El-Serag HB, Bailey NR, Gilger MA, Rabeneck L. Endoscopic manifestations of gastroesophageal reflux disease in patients between 18 months and 25 years without neurological deficits. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1635-1639.
- 88 – Savary M, Miller G. L'oesophage: manuel et atlas d'endoscopie. Soleure, France: Gasmann AG, 1977.
- 89 – Hetzel DJ, Dent J, Reed WD, Narielvala FM, Mackinnon M, McCarthy JH, et al. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology*. 1988;95:903-912.
- 90 - Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999;45:172-180.
- 91 – Hassall E. Macroscopic versus microscopic diagnosis of reflux esophagitis: erosions or eosinophils? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;22:321-325.

- 92 – Vandenplas Y. Reflux esophagitis in infants and children: a report from the working group on gastroesophageal reflux disease of the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;18:413-422.
- 93 – Jarvis LR, Dent J, Whitehead R. Morphometric assessment of reflux esophagitis in fiberoptic biopsy specimens. *J Clin Pathol.* 1985;38:44-48.
- 94 – Groben PA, Siegal GP, Shub MD, Ulshen MH, Askin FB. Gastroesophageal reflux and esophagitis in infants and children. *Perspect Pediatr Pathol.* 1987;11:124-151.
- 95 – Johnson LF, DeMeester TR, Haggitt RC. Esophageal epithelial response to gastroesophageal reflux. A quantitative study. *Am J Dig Dis.* 1978;23:498-509.
- 96 – Knuff TE, Benjamin SB, Worsham F, Hancock JE, Castell DO. Histologic evaluation of chronic gastroesophageal reflux: an evaluation of biopsy methods and diagnostic criteria. *Dig Dis Sci.* 1984;29:194-201.
- 97 – Leape LL, Bhan I, Ramenofsky ML. Esophageal biopsy in the diagnosis of reflux esophagitis. *J Pediatr Surg.* 1981;16:379-384.
- 98 – Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:11-28.
- 99 – Iascone C, DeMeester TR, Little AG, Skinner DB. Barrett's esophagus: Functional assessment, proposed pathogenesis, and surgical therapy. *Arch Surg.* 1983;118:543-549.
- 100 – Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, Healy M, O'Moore RR, Hennessy TP. Implication of duodenogastric reflux in the pathogenesis of Barrett's esophagus. *Br J Surg.* 1988;75:540-543.
- 101 – Waring JP, Legrand J, Chinichian A, Sanowski RA. Duodenogastric reflux in patients with Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci.* 1990;35:759-762.

- 102 – Graeme-Cook F, Lauwers GY. Esophageal and gastric neoplasms. In: Walker WA, Goulet OJ, Kleinman RE, Sanderson IR, Sherman PM, Schneider BL eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*, 4th ed. BC Decker Inc., 2004:535-550.
- 103 – Carroll A, Garrison M, Christakis D. A systematic review of nonpharmacological and nonsurgical therapies for gastroesophageal reflux in infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156:109-113.
- 104 – Orenstein SR, Whittington PF, Orenstein DM. The infant seat as treatment for gastroesophageal reflux. *N Engl J Med*. 1983;309:760-763.
- 105 – Orenstein SR. Prone positioning in infant gastroesophageal reflux: is elevation of the head worth the trouble? *J Pediatr*. 1990;117(pt 1):184-187.
- 106 – Orenstein SR. Effect of nonnutritive sucking on infant gastroesophageal reflux. *Pediatr Res*. 1988;24:38-40.
- 107 – Moazzez R, Bartlett D, Anggiansah A. The effect of chewing sugar-free gum on gastro-esophageal reflux. *J Dent Res*. 2005;84:1062-1065.
- 108 – Vandenplas Y, Hachimi-Idrissi S, Casteels A, Mahler T, Loeb H. A clinical trial with an "anti-regurgitation" formula. *Eur J Pediatr*. 1994;153:419-423.
- 109 – Festi D, Scaioli E, Baldi F, Vestito A, Pasqui F, Di Biase AR, Colecchia A. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15:1690-1701.
- 110 – van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD002095.
- 111 – Chiba N, de Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. The speed of healing and symptom relief in grade II-IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 1997;112:1798-1810.

- 112 – Mallet E, Mouterde O, Dubois F, Flipo JL, Moore N. Use of ranitidine in young infants with gastro-oesophageal reflux. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;36:641-642.
- 113 - Sabesin SM, Berlin RG, Humphries TJ, et USA Merck Gastroesophageal Reflux Disease Study Group. Famotidine relieves symptoms of gastroesophageal reflux disease and heals erosions and ulcerations. Results of a multicenter, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arch Intern Med.* 1991;151:2394–2400.
- 114 – Cucchiara S, Gobio-Casali L, Balli F, Magazzú G, Staiano A, Astolfi R, Amarri S, Conti-Nibali S, Guandalini S. Cimetidine treatment of reflux esophagitis in children: an Italian multicentric study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989;8:150–156.
- 115 – Simeone D, Caria MC, Miele E, Staiano A. Treatment of childhood peptic esophagitis: a double-blind placebo-controlled trial of nizatidine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;25:51–55.
- 116 – Wolfe MM, Sacke G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease and stress related erosive syndrome. *Gastroenterology.* 2000;118(suppl.1):9-31.
- 117 – Vigneri S, Termini R, Leandro G, Badalamenti S, Pantalena M, Savarino V, Di Mario F, Battaglia G, Mela GS, Pilotto A. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med.* 1995;333:1106–1110.
- 118 – Scott LJ. Lansoprazole: in the management of gastroesophageal reflux disease in children. *Pediatr Drugs.* 2003;5:57-61.
- 119 – Croom KF, Scott LJ. Lansoprazole: in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents. *Drugs.* 2005;65:2192-2135.
- 120 – Nealis TB, Howden CW. Is there a dark side to long-term proton pump inhibitor therapy? *Am J Ther.* 2008;15:536-542.
- 121 – Alkim H, Unal S, Okur H, Imir T. Omeprazole inhibits natural killer cell functions. *Dig Dis Sci.* 2008;53:347-351.
- 122 - Cucchiara S, Staiano A, Romaniello G, Capobianco S, Auricchio S. Antacids and cimetidine treatment for gastro-oesophageal reflux and peptic oesophagitis. *Arch Dis Child.* 1984;59:842-847.

- 123 – Simon B, Ravelli GP, Goffin H. Sucralfate gel versus placebo in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10:441-446.
- 124 – Arguelles-Martin F, Gonzalez-Fernandez F, Gentles MG. Sucralfate versus cimetidine in the treatment of reflux esophagitis in children. *Am J Med.* 1989;86:73-76.
- 125 – Leung C, Lai W. Use of metoclopramide for the treatment of gastroesophageal reflux in infants and children. *Curr Ther Res.* 1984;36:911-915.
- 126 – De Loore I, Van Ravensteyn H, Ameryckx L. Domperidone drops in the symptomatic treatment of chronic pediatric vomiting and regurgitation. A comparison with metoclopramide. *Postgrad Med J.* 1979;55:40-42.
- 127 – Machida HM, Forbes DA, Gall DG, et al. Metoclopramide in gastroesophageal reflux in infancy. *J Pediatr.* 1988;112:483-487.
- 128 – Bellissant E, Duchamel JF, Guillot M, et al. The triangular test to assess the efficacy of metoclopramide in gastroesophageal reflux. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;61:377-384.
- 129 – Bines JE, Quinlan JE, Treves S, Kleinmann RE, Winter HS. Efficacy of domperidone in infants and children with gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992;14:400-405.
- 130 – Kaul A. Erythromycin as a prokinetic agent. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:13-15.
- 131 – Stern MA, Wolf BC. Erythromycin is a prokinetic agent: a prospective randomised, controlled study of efficacy in nasoenteric tube placement. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:2011-2013.
- 132 – Mahon BE, Rosenman MB, Kleiman MB. Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr.* 2001;139:380-384.

- 133 – Vandenplas Y, the ESPGHAN Cisapride Panel. Current pediatric indications for cisapride. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31:480-489.
- 134 – Rode H, Millar AJW, Melis J, Cywes S. Esophageal assessment of gastroesophageal reflux in 18 patients and the effect of two prokinetic agents: cisapride and metoclopramide. *J Pediatr Surg.* 1987;22:931-934.
- 135 – Augood C, MacLennan S, Gilbert R, Logan S. Cisapride treatment for gastroesophageal reflux in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;3:CD002300.
- 136 – IPEG Standard and Safety Committee. IPEG guidelines for the surgical treatment of pediatric gastroesophageal reflux disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2008;18:x-xiii.
- 137 – Okuyama H, Kubota A, Kawahara H, Oue T, Yagi M. The efficacy and long term outcome of laparoscopic Nissen fundoplication in neurologically impaired children. *Pediatr Endosurg Innov Tech.* 2004;8:5–11.
- 138 – Liu D, Wynn A, Rodriguez JA, Hill CB, Loe WA. Laparoscopic Nissen-Rossetti fundoplication in children. *Pediatric Endosurg Innov Tech.* 2001;5:19–22.
- 139 – Diaz DM, Gibbons TE, Heiss K, Wulkan ML, Ricketts RR, Gold BD. Antireflux surgery outcomes in pediatric gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1844–1852.
- 140 – Elakkary E, Duffy A, Roberts K, Bell R. Recent advances in the surgical treatment of achalasia and gastroesophageal reflux disease. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:603-609.
- 141 – Thomson M, Fritscher-Ravens A, Hall S, Afzal N, Ashwood P and Swain CP. Endoluminal gastroplication in children with significant gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 2004;53:1745-1750.
- 142 – Wyllie R. Clinical manifestations of gastrointestinal disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed. Saunders, 2002:1197-1204.
- 143 – Potts MJ, Sesney J. Infant constipation: maternal knowledge and beliefs. *Clin Pediatr.* 1992;31:143-148.

- 144 – Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology*. 2006;130:1377–1390.
- 145 – Boccia G, Manguso F, Coccorullo P, Masi P, Pensabene L, Staiano A. Functional defecation disorders in children: PACCT criteria versus Rome II criteria. *J Pediatr*. 2007;151:394-398.
- 146 – Culbert TP, Banez GA. Integrative approach to childhood constipation and encopresis. *Pediatr Clin N Am*. 2007;54:927-947.
- 147 – Taminiau J, Benninga M. Constipation and encopresis in childhood. In: Guandalini S eds. Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 1st ed. Taylor & Francis Group. 2004:247-258.
- 148 – Iacono G, Cavataio F, Montalto G, Florena A, Tumminello M, Soresi M, Notarbartolo A, Carroccio A. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med*. 1998;339:1100-1104.
- 149 – İnan M, Aydın ÇY, Tokuç B, Aksu B, Ayvaz S, Ayhan S, Ceylan T, Başaran UN. Factors associated with childhood constipation. *J Paediatr Child Health*. 2007;43:700-706.
- 150 – Taubman B, Buzby M. Overflow encopresis and stool toileting refusal during toilet training: a prospective study on the effects of therapeutic efficacy. *J Pediatr*. 1997;131:768-771.
- 151 – Fitzgerald JF. Difficulties with defecation and elimination in children. *Clin Gastroenterol*. 1977;6:283-297.
- 152 – Fitzgerald JF. Encopresis, soiling, constipation: what's to be done? *Pediatrics*. 1975;56:348-349.
- 153 – Sonnenberg A, Koch T. Physician visits in the United States for constipation: 1958 to 1986. *Dig Dis Sci*. 1989;34:606-611.
- 154 – Yong D, Beattie RM. Normal bowel habit and prevalence of constipation in primary-school children. *Ambul Child Health*. 1998;4:277–282.
- 155 – van der Wal MF, Benninga MA, Hirasing RA. The prevalence of encopresis in a multicultural population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:345–348.

- 156 – de Araujo Sant'Anna AM, Calcado AC. Constipation in school-aged children at public schools in Rio de Janeiro, Brazil. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;29:190–193.
- 157 – Zaslavsky C, A´vila EL, Araujo MA, et al. Constipação intestinal da infância—um estudo de prevalência. *Rev AMRIGS.* 1988;32:100–102.
- 158 – Maffei HV, Moreira FL, Oliveira WM, et al. Constipação intestinal em escolares. *J Pediatr.* 1997;73:340–344.
- 159 – Çam S, Alkan A, Karataş G, Kurt K, Yazımcı N, Danışman: Pehlivanoglu E, Ertem D, Tutar E. Türk çocuklarının dışkılama alışkanlıkları ve ailelerin kabızlık konusundaki bilgi durumları. *MASCO Özet Kitabı.* Mayıs 2004. Sözel Sunum No:17.
- 160 – Largo RH, Stutzle W: Longitudinal study of bowel and bladder control by day and at night in the first six years of life. I: Epidemiology and interrelations between bowel and bladder control. *Dev Med Child Neurol.* 1977;19:598-606.
- 161 – Largo RH, Molinari L, von Siebenthal K, Wolfensberger U. Development of bladder and bowel control: significance of prematurity, perinatal risk factors, psychomotor development and gender. *Eur J Pediatr.* 1999;158:115-122.
- 162 – Meunier P, Marechal JM, de Beaujeu MJ. Rectoanal pressures and rectal sensitivity studies in chronic childhood constipation. *Gastroenterology.* 1979;77:330-336.
- 163 – Read NW, Timms JM, Barfield LJ, Donnelly TC, Bannister JJ. Impairment of defecation in young women with severe constipation. *Gastroenterology.* 1986;90:53-60.
- 164 – Bassotti G, Gaburri M, Imbimbo BP, Rossi L, Farroni F, Pelli MA, Morelli A. Colonic mass movements in idiopathic chronic constipation. *Gut.* 1988;29:1173-1179.
- 165 – Bassotti G, Gaburri M. Manometric investigation of high-amplitude propagated contractile activity of the human colon. *Am J Physiol.* 1988;255:660-664.

- 166 – Kamm MA, van der Sijp JRM, Lennard-Jones JE. Observations on the characteristics of stimulated defecation in severe idiopathic constipation. *Int J Colorect Dis*. 1992;7:197-201.
- 167 – Haricharan RN, Georgeson KE. Hirschsprung disease. *Semin Pediatr Surg*. 2008;17:266-275.
- 168 – Ciamarra P, Nurko S, Barksdale E, Fishman S, Di Lorenzo C. Internal anal sphincter achalasia in children: clinical characteristics and treatment with Clostridium botulinum toxin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37:315-319.
- 169 – Skába R, Frantlová M, Horák J. Intestinal neuronal dysplasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:699-701.
- 170 – Sauvat F. Diagnosis of constipation in children. *Ann Nestlé*. 2007;65:63-71.
- 171 – van der Plas RN, Benninga MA, Büller HA, Bossuyt PM, Akkermans LM, Redekop WK, Taminiau JA. Biofeedback training in treatment of childhood constipation: a randomised controlled study. *Lancet*. 1996;348:776-780.
- 172 – Di Lorenzo C, Flores AF, Reddy SN, Hyman PE. Use of colonic manometry to differentiate causes of intractable constipation in children. *J Pediatr*. 1992;120:690-695.
- 173 – Liem O, Di Lorenzo C, Taminiau JAJM, Mousa HM, Benninga MA. Current treatment of childhood constipation. *Ann Nestlé*. 2007;65:73-79.
- 174 – Williams CL, Bollella M, Wynder EL. A new recommendation for dietary fiber in childhood. *Pediatrics*. 1995;96:985-988.
- 175 – Castillejo G, Bulló M, Anguera A, Escribano J, Salas-Salvadó J. A controlled, randomized, double-blind trial to evaluate the effect of a supplement of cocoa husk that is rich in dietary fiber on colonic transit in constipated pediatric patients. *Pediatrics*. 2006;118:641-648.
- 176 – Young RJ, Beerman LE, Vanderhoof JA. Increasing oral fluids in chronic constipation in children. *Gastroenterol Nurs*. 1998;21:156-161.

- 177 – Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(suppl.1):1-13.
- 178 – Donowitz M, Rood RP. Magnesium hydroxide: new insights into the mechanism of its laxative effect and the potential involvement of prostaglandin E₂. *J Clin Gastroenterol.* 1992;14:20-26.
- 179 – Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9:104-115.
- 180 – El-Serag HB, Satia JA, Rabeneck L. Dietary intake and the risk of gastro-oesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers. *Gut.* 2005;54:11–17.
- 181 – Jansson C, Nordenstedt H, Wallander MA, Johansson S, Johnsen R, Hveem K, Lagergren J. Severe symptoms of gastro-oesophageal reflux disease are associated with cardiovascular disease and other gastrointestinal symptoms, but not diabetes: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:58-65.
- 182 – Zimmerman J, Hershcovici T. Bowel symptoms in nonerosive gastroesophageal reflux disease: nature, prevalence, and relation to acid reflux. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:261-265.
- 183 – Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996;10:1161-1181.
- 184 – Strobel CT, Byrne WJ, Amment ME, Euler AR. Correlation of esophageal lengths in children with height: application to the Tuttle test without prior esophageal manometry. *J Pediatr.* 1979;94:81-84.
- 185 – 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;37:1185-1191.

- 186 – Johnson LF, Demeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 1974;62:325-332.
- 187 – Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, Walker LS. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130:1527-1537.
- 188 – Shaw GY. Application of ambulatory 24-hour multiprobe pH monitoring in the presence of extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000;184:15-17.
- 189 – Loening-Baucke V. Prevalence, symptoms and outcome of constipation in infants and toddlers. *J Pediatr*. 2005;146:359–363.
- 190 – Ip KS, Lee WT, Chan JS, Young BW. A community-based study of the prevalence of constipation in young children and the role of dietary fibre. *Hong Kong Med J*. 2005;11:431–436.
- 191 – Loening-Baucke V. Prevalence rates for constipation and faecal and urinary incontinence. *Arch Dis Child*. 2007;92:486-489.
- 192 – Branum AM, Lukacs SL. Food allergy among U.S. children: trends in prevalence and hospitalizations. *NCHS Data Brief*. 2008;10:1-8.
- 193 – Gupta SK, Hassall E, Chiu YL, Amer F, Heyman MB. Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients. *Dig Dis Sci*. 2006;51:858-863.
- 194 - Richter JE. The patient with refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2006;19:443-447.
- 195 – Loening-Baucke V, Swidsinski A. Constipation as cause of acute abdominal pain in children. *J Pediatr*. 2007;151:666-669.
- 196 – Jochem VJ, Fuerst PA, Fromkes JJ. Familial Barrett's esophagus associated with adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 1992;102:1400–1402.

- 197 – Trudgill NJ, Kapur KC, Riley SA. Familial clustering of reflux symptoms. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1172–1178.
- 198 – Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, Nyren O, Locke GR III, Pedersen NL. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology*. 2002;122:55–59.
- 199 – Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut*. 2003;52:1085–1089.

