

Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Raşit Vural Yağcı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Blim Dalı, Prof. Dr.

Gastroözofageal reflü gastrik içeriğin istemsiz olarak özofagusa hareketidir. Sağlıklı süt çocuklarında, çocuklarda ve erişkinlerde gün boyunca fizyolojik olarak oluşabilmektedir. Bu kaçışlar genellikle kısa süreli ve asemptomatiktir ve gastrik içerik distal özofagustan daha yukarıya yayılmamaktadır. Gastrik içeriğin özofagusa kaçışı çocukta semptomla (1). GÖRH, özofagusun en sık görülen hastalığı olduğu gibi çocukluk çağı hastalıkları içinde de en sık görülen hastalıklar içindedir (2). Her ne kadar mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa bile genetik, çevresel (sigara, diyet), anatomik, hormonal ve nörojenik olaylarla ilgili olduğu gösterilmiştir (3).

Son yıllarda GÖR'ün çoğu üst solunum yolu hastalıklarında risk faktörü olarak dikkat çekmektedir (4). GÖR'ün; orta kulak iltahabı, sinüzit, lenfoid hiperplazi, horlama, larengeal ödem ve nodüllerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). Reflünün tanınması ve tedavisi ile bu grup çocuklarda uygulanacak invaziv işlemler en aza indirebilecektir.

Faringolarengeal reflü (FLR) son yıllarda tanımlanan klinik bir durumdur. Gastroözofageal reflünün tersine FLR'de gastrik içerik üst özofagiya sfinkteri de aşarak farinks içine ulaşmakta ve farinste ve larinkste asite bağlı hasar oluşturmaktadır. Erişkinlerde herhangi bir epizot patolojik kabul edilirken (5), çocuklarda birkaç epizot normal olarak kabul edilmiştir (5).

Gastroözofageal reflü hastalığının altın standart tanı yönteminin olmaması, insidans ve prevalans verilerinin yetersiz olması nedeniyle patolojik ve fizyolojik reflü arasında kesin bir ayırım yapmak mümkün olmamaktadır. Çocuklarda GÖRH prevalansının %1-8 arasında olduğu tahmin edilmektedir (1). Trakeaözofagiya fistül, nörolojik bozukluk, oralmotor disfaji gibi bazı durumlarda insidansı %70'e yükselebilmektedir (6).

Gastroözofagiya reflüyü sınırlamak ve reflünün tetiklediği özofagus hasarını en aza indirmek için üç temel bariyer vardır (3).

1- Antireflü bariyer. Alt özofagiya sfinkter ve diafragmatik krus ve his açısını içermektedir. Bu bariyerler reflünün volümünü ve sıklığını sınırlamaktadır.

2- Özofagusun temizlenme mekanizması. Özofagus epitel ve lümen içindeki içerik arasındaki temas etme süresini sınırlamaktadır. Yerçekimi ve özofagiya peristaltizm özofagiya lümeninden maddelerin atılımını sağlarken, tükürük ve özofagiya sekresyonlar asiti nötralize etmektedir.

3- Doku veya özofagiya mukozal direnç. Özofagus temizlenmesinin bozulduğu uyku, motilite hastalıkları gibi asitle temas süresi uzadığı durumlarda etkilidir.

Bu mekanizmaların herhangi birindeki bozukluk GÖRH gelişimi için risk faktörüdür.

Patofizyoloji

Cohen ve Haris ilk kez 1971 yılında GÖR'nün etiolojisinde temel defektin alt özofagiya sfinkterde (AÖS) olduğunu bildirmişlerdir (7). AÖS fonksiyonel bir bariyerdir ve mide ve özofagustan daha büyük intraluminal basınçlı bir zon olarak görülmektedir. Erişkinlerde bu yüksek basınçlı zon 3-6cm olup, basıncı yaklaşık 20mmHg'dir (10-40mmHg arası). 6mmHg'dan daha az bir basınç GÖR riski taşımaktadır (8). Süt çocuklarında uzunluk yalnızca birkaç milimetredir. Dodds ve arkadaşları ilk kez geçici AÖS gevşemesi fenomeni tanımlamışlardır (TLESRs) (9). Böylece defektif AÖS yerine AÖS'de fonksiyon bozukluğu tanımına yer verilmiştir. Yükselmiş intraabdominal basınçla ilgisi olmayan gastrik distansiyon, AÖS basıncında azalma veya düzensiz geçici gevşemelerle birliktedir. Bu cevapların vagal refleksiyle ilişkili olduğuna inanılmaktadır. Gastrik fundustaki mekanoreseptörlerin uyarılması veya gastrik fundusun gerilmesi, TLESRs ile sonuçlanan vagoempatetik refleksi başlatmaktadır (10).

GÖR epizotlarının yaklaşık %20'sinde bazal AÖS basıncında azalma vardır (11). AÖS basıncının yemek sonrası azalması, hastalarda normaleri kadardır. Gastrik kasılma, gastrik alkalizasyon ve proteinler AÖS basıncını artırır. Gastrin, motilin ve substans P AÖS basıncını artırır. Özofagiya balon dilatasyon, duodenumda yağ varlığı, progesteron, atropin (kedilerde), kolesistokin, glukagon, vazoaktif intestinal peptid (VIP), nitrik oksit (NO), dopamin, sekretin, östrojen, nikotin, ankol, mentol ve çikolata AÖS basıncını azaltmaktadır (3). Her ne kadar antikolinerjik ajan olan atropin AÖS basıncını azaltsa da, TLESRs inhibisyonu yaparak reflüyü de azaltmaktadır (12). GÖR'nün santral kolinerjik blokajla ilişkisine dair bir çok kanıt vardır. Nitrik oksit endojen kaynağı olan L-arjinin TLESRs'yi uzatır (13). Nitrik oksit ayrıca gastrik boşalmayı geciktirmektedir (14) ve hipertrofik pylorik stenozlu infantlarda artmış olması (15), TLESRs'nin gastrik aşırı distansiyon koruyucu rolü olduğunu göstermektedir.

GÖR'ün Neden Olduğu GÖR

Özofagus mukozası ile asitin teması, vagal sinirde irritasyona, disfonksiyona ve inflamasyona neden olmaktadır. Bunun sonucunda AÖS'in fonksiyonunda bozulmaya ve pilorospazma yol açmaktadır. Hem pilorospazm, hem AÖS fonksiyon bozukluğu reflü ile sonuçlanmaktadır.

Intraabdominal Özofagus: Hiatal Herni

Uzun yıllar reflü araştırmaları baryumlu grafilerle yapılmaktaydı. Bu nedenle hiatal herniler hemen hemen reflü ile eş olarak dikkate alınmaktaydı (16). Hiatal herni sağlıklı erişkinlerde sık rastlanan bir durumdur (17). Diafragmanın özofagiya hiatusu yoluyla gastroin-

testinal sistem organlarının herniyasyonudur. Tip I veya sliding herni, frenoözofagiya membranının çevresel laksitesi ve müküler hiatal tünelin genişlemesi olarak bilinmektedir ve gastrik kardiyanın bir bölümü yukarı doğru yer değiştirmiştir. Tahmini prevalansı %10-80 arasında değişkendir (18). Çoğu tip I herni asemptomatiktir. Reflü hastalığı gelişme riski herninin boyutları ile ilişkilidir. Daha az rastlanan paraözofagiya hernilerin tüm çeşitleri tip II, III ve tip IV tüm hiatal hernilerin %5'idir (19).

Hiatal herni çok ciddi derecede reflü özofajit, özellikle barret özofajiti ile ilgilidir (20, 21). Bir çalışmada 930 erişkin GÖR semptomu olan hastanın yapılan tetkiklerinde %17'sinde hiatal herni saptanmıştır. Hiatal hernili olguların %49'unda reflü özofajitli saptanmış ve özofajitli hastaların %60'ında hiatal herni tespit edilmiştir (22). Anlaşılabacağı gibi ciddi reflü hastalığı semptomları daha çok hiatal herni gibi anatomik malformasyon düşündürürken, reflüsü daha az ciddi olgularda TLESRs gibi fonksiyonel anomaliler daha muhtemeldir (23-25).

Özofagogastrik Açı:His açısı

Midenin büyük kurvaturu ve özofagus arasındaki açıdır. Hiatal hernili kişilerde olduğu gibi bazı hastalarda bu açı genişlemiştir. Her ne kadar süt çocuklarında özofagogastrik açının anatomisi ile ilgili bilgiler az olsa da açının pozisyonu postür ve pozisyonla ilgilidir. Özofagiya asit fazlalığı sağ yanına yatarak uyuyanlarda daha fazla görülmektedir (26,27). Özofagiya klirensin sağ yan yatımda geciktirici gösterilmiştir (27).

Gastrik Volüm ve Gastrik Boşalma

GÖR'ü olan erişkin hastaların %10-15'inin mide boşalması gecikmiştir (8). Ciddi GÖR'lü çocuklarda da gastrik elektriksel anormallikler tespit edilmiştir (28). Besin veya sıvı alımına uyum, mide rezervuar fonksiyonu, adaptif ve reseptif fonksiyonlar önemli fizyolojik reflekslerdir (29). Adaptif relaksasyon, mideye besin girdiğinde mide içinde küçük basınç artışlarına cevap olarak gastrik fundus dilatasyonuna yol açan bir refleksdir (29). Mide distansiyonu ile mide mukozasındaki mekanoreseptörler aktive olmakta ve sirküler kasların gevşemesine neden olan NO salınımı tetiklenmektedir. Bu da fundusun gevşemesini sağlamaktadır. Reseptif relaksasyon özofagustan aşağı besin geçişinde mide fundusunun dilatasyonudur (29). Reseptif relaksasyon vagal motor liflerle ilişkilidir. Basıncın tetiklediği adaptif relaksasyonla ters olarak reseptif relaksasyonda gangliyonik nikotik etki söz konusudur. AÖS'in fazik gevşemeleri midenin fundusundaki mekanoreseptörlerin sitümlasyonu ile afferent vagal yolla tetiklenmektedir (30). Proksimal gastrik bölgenin tonusu büyük önem taşımaktadır (31). Sıklıkla kusan SSS hastalıklı çocuklarda anormal gastrik motilite ile ilişkili GÖR vardır (32). Ayrıca nörolojik olarak normal çocuklarda, gastrik disritmiler GÖR hastalığının patolojik komponentinde önemli bir rol oynayabilmektedir (33).

Kronik respiratuar hastalığı ve yetersiz büyüme gelişmesi olan GÖR'lü hastalarda gastrik boşalma gecikmiştir. Yemek sonrası GÖR'ün sıklığı yemeğin miktarı ile ilişkilidir ve bolus beslenme ile daha yüksek gastrik basınç oluşmakta ve TLESRs'ye daha fazla neden olmaktadır. Artmış osmolarite ve yemek içeriğinin volümü gastrik boşalmayı geciktirir ve yemek sonrası GÖR'ü artırmaktadır (34). GÖRH oluşumunda ana faktörler TLESRs ve gastrik boşalım süresinde uzama iken diğer nedenler tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Gastroözofagel reflüyü etkileyen faktörler

Motilite
Özofagiya peristaltizm
Sfinter basıncı
Sfinkter gevşemesi
Gastrik adaptasyon
Gastrik boşalma
Gastrik asidite
Asit sekresyonu
Besin tamponadı
İlaç Tedavisi
Ksantinler
Beslenme rejimleri
Tip
Sıklık
Volüm
Postür
Uyku durumu
Solunum yolu hastalığı
Mekanik ventilasyon
Kronik akciğer hastalığı/Bronkopulmoner displazi
Davidson. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003; 37: 17-22

Klinik

GÖRH olan küçük çocuklarda ana semptom regürjitasyondur (1). Hastalığın diğer bulguları olmaksızın sadece regürjitasyonda bebek mutludur ve beslenme sonrası bebeğin ağzının kenarından besinleri sızdırılması şeklindedir. Bu benign bir olaydır ve tedavisine

gerek yoktur. Regürjitasyon yaşamın ilk yıllarında sık görülen bir durumdur. 4 aylığa kadar çocukların 2/3'üne ve 12 aylık sütçocuklarının %5'inde görülebilmektedir (35). Süt çocuklarının hemen hemen tümünde kendiliğinden düzelmektedir.

GÖRH olan süt çocuklarının küçük bir bölümünde anoreksi, disfaji (zor yutma), odinofaji (ağrılı yutma), beslenme sırasında çocuğun yay pozisyonunu alması, iritabilite, hematemez, anemi, hipoproteinemi, melena ve gelişme geriliği olmaktadır (1). GÖRH süt çocuklarında aynı zamanda yaşamı tehdit eden olayların (ani bebek ölümü sendromu) bir nedeni olup reaktif hava yolu hastalığı, tekrarlayan stridorlar, kronik öksürük ve tekrarlayan pnömoni gibi kronik solunum yolu hastalıkları ile ilişkilidir (2).

Ağrı özofajitin primer semptomudur. Reflünün tetiklediği özofajit yalnızca reflü özofajitinin sıklığına ve süresine bağlı değil aynı zamanda özofagus koruyucu mekanizmaları ve reflünün içeriği arasındaki denge ile de ilişkilidir. Küçük çocuklarda ağlama ile kendini gösterir. Ağrı şiddeti ile endoskopi ve histolojik özofajitin derecesi arasında ilişki gösterilememiştir (36, 37). GÖRH'da kronik inflamasyon sonucunda distal özofagus mukozası yerine barret özofagusu denilen metaplastik potansiyelli özel bir epitel oluşabilmektedir (38). Barret özofagus bir striktür hatta bir adenokarsinom gelişinceye kadar asemptomatik kalabilmektedir.

GÖRH öncesinde çocuklarda tekrarlayan kusmalarla kendini gösterebilmektedir. Daha büyük çocuklarda erişkin gibi kronik göğüs arkasında yanma ve regürjitasyona neden olmaktadır.

Son yıllarda GÖRH'nin alt ve üst solunum yolu hastalıkları ile ilişkisi üzerinde dikkatle durulmaktadır. Özellikle üst solunum yolları hastalıkları ile ilişkisi kulak burun boğaz hekimlerinin bu konu üzerinde yoğunlaştırmıştır. Gastrik içeriğin distal özofagusta sınırlı kalmayıp, üst solunum yolları ile ilgili tüm boşluklara (farinks, sinüs, orta kulak vb.) ulaşması ve burada yaptığı inflamasyon ile enfeksiyona zemin hazırlaması son çalışmalarda sıklıkla gösterilmektedir (5, 39). GÖRH solunum yolları ile ilgili semptomlar çocuğun yaşı ile farklılık göstermektedir. Solunum semptomları açısından süt çocuklarında üst hava yolları semptomları ve apne daha sık görülürken büyük çocuklarda alt hava yolları ve astım daha ön plandadır (2). Bölümümüzde takip edilen GÖRH tanılı çocukların %54.1'nin tekrarlayan üst veya alt solunum yolu hastalıkları, %41.8'nin gastrointestinal yakınmaları ile başvurduğu tespit edildi. Her iki sistemle ilgili yakınması olan hastaların oranı %9 idi. Solunum semptomları yedi yaşından küçük çocuklarda sık rastlanırken, gastrointestinal semptomlar yedi yaşından büyük çocuklarda daha sık gözlemlendi (40). GÖRH'nin komplikasyonları tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Gasroözofageal reflünün komplikasyonları

Semptomlar

- Tekrarlayan kusma
- Kilo kaybı veya kilo alımının yavaş olması
- Süt çocuklarında iritabilite
- Regürjitasyon
- Göğüs arkasında yanma
- Hematemez
- Disfaji veya beslenme reddi
- Apne veya alt solunum yolu hastalıkları
- Hışiltı veya stridor
- Horlama
- Öksürük
- Anormal boyun postürü
- Ses kısıklığı
- Uykuda salya akması
- Ağız kokusu
- Ağız içinde tekrarlayan aftlar

Bulgular

- Özofajit
- Özofagiyal striktür
- Barret Özofajiti
- Larenjit
- Sık tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları
- Tekrarlayan Otit ve sinüzit
- Tekrarlayan pnömoni
- Hipoproteinemi
- Anemi

Orenstein SR, Khan S. Gastroesophageal reflux. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). Pediatric gastrointestinal disease (4th ed) Vol 2. Ontario: BC Decker, 2004: 1219-1240.

Tanı

Gastroözofageal reflü hastalığı için günümüzde altın standart bir tanı yöntemi yoktur. Günümüzdeki mevcut veriler; reflü hastalığı tanısında kullanılan GÖR sintigrafisi, üst GIS'in baryumlu pasaj grafisi, pH monitorizasyonu, üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve özofagusun histopatolojik değerlendirilmesinin bu hastalığın teşhisinde yetersiz olduğunu göstermektedir. GÖRH tanısında en güvenilir ve en değerli yöntem anamnezdır. Dikkatli alınmış bir anamnez ve iyi yapılmış bir fizik muayene ile GÖRH tanısı konulabilir. Aynı zamanda FLR açısından KBB hekimi tarafından yapılacak basit bir muayene ile bu tanı desteklenebilir. Yukarıda sayılan diğer testlerin sınırlı kullanım alanları olup ancak özel durumlarda kullanılmaktadırlar.

Baryum kontrast radyografisi

Üst GIS görüntülemesi pilor stenoza, malrotasyon, hiatal herni ve özofagusta striktür gibi anatomik defektlerin tanımlanmasında önemlidir. Reflü tanısında baryumlu üst GIS değerlendirme sensitivitesi %31, spesifitesi %21 olarak bildirilmiştir (41-43).

Ph monitorizasyonu

Ph monitorizasyonu; ph metre probunun distal ucunun çocuğun AÖS'den süt çocuklarında 3cm, büyük çocuklarda 5cm yukarı yerleştirilmesi ile mideden özofagus içine kaçan asitin 24 saat boyunca özofagusla temas süresini, epizotların sıklığını ve en uzun epizot süresinin ölçülmesinde kullanılan bir testtir (44). Özofagusun asite maruziyet süresinin 24 saatlik süreye oranı reflü indeksi olarak tanımlanmaktadır. Normalin üst sınırı ilk bir yılda %12, sonrası için %6 olarak bildirilmiştir (1). Probu yerleşim yeri, kayıt cihazlarındaki değişiklikler, problemlerin sayısı, kayıt süresi, hastanın aktivitesi, aldığı besinler, çocuğun pozisyonu, sigara maruziyeti gibi nedenlerle sonuçlar farklı çıkabilmektedir (2). GÖR'lü çocuklara aynı şekilde iki gün üst üste ph monitorizasyonu yapılmış çalışmalarda iki gün arasında %30 olguda reflü indeksleri açısından uyumsuzluk saptanmıştır (45). En sık kullanım endikasyonu asit süpresyon tedavisi altında semptomlar gerilemediğinde reflünün devam edip etmediğinin anlaşılmasıdır (2). Ph monitorizasyonu nonasit reflüleri tespit edememektedir.

Endoskopi ve biyopsi

Reflü ile ilişkili özofagus hasarının tanımlanmasında en güvenilir yöntemdir (2). Endoskopi ile hem özofagus epiteli görülebilir hem de biyopsi alma imkanı vardır. Endoskopi ile özofajitin ciddiyeti, striktürler ve Barret özofajiti tespit edilebildiği gibi Crohn hastalığı, eozinofilik, infeksiyöz özofajit ve webler de tanımlanmaktadır. Endoskopik olarak normal görünüm özofajiti dışlamamaktadır (46-48). Endoskopik görüntüleme özofagusta erozyon, ülserasyonlar histopatoloji ile uyumlu görülse de biyopsi ile parçanın lokal bir alandan alınması ve lezyonların yama şekline olması sonucu endoskopik olarak saptanmış olan ciddi özofajit, histopatolojik olarak gözlenemeyebilir. Endoskopik görünüm ile histopatoloji arasındaki zayıf korelasyon nedeni ile endoskopi yapılan hastalardan mutlaka biyopsi alınması önerilmektedir. Daha önceki çalışmalarda anormal pH monitorizasyonu ile endoskopi ve histopatolojik değerlendirme arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilirken (49,50) son yıllarda bunun tersi savunulmaktadır (35).

Nükleer sintigrafi

Gastrik boşalmanda gecikme, GÖR tayini ve aspirasyonun değerlendirilmesi için teknisyum 99m ile işaretlenmiş sıvı veya katı besinin çocuğa içirilmesiyle yapılmaktadır (2). GÖR'de özellikle postprandiyal reflü tanınması açısından faydalıdır. Ancak çocuğun işlem sırasında ağlaması, öksürmesi, stabil durmaması, bazen tetkiğin olması gerektiğinden kısa sürede kesilmesi bu tetkikin sensitivite ve spesifitesini azaltmaktadır.

Impedans

Özofagiya intraluminal impedans asiditeyi ölçmek için sadece reflü varlığını ve miktarını göstermektedir. Ph monitorizasyonu ile birlikte yapıldığında tamamlayıcı test olarak kullanılabilir (2). Günümüzde araştırma çalışmaları için kullanılmaktadır.

Diğer yöntemler

Özofagiya manometri, azalmış AÖS basıncını, TLESRs sıklığını, özofagus peristaltizmindeki defektleri tanımlamada kullanılan bir cihazdır. Ayrıca volümetrik reflüyü tanımlamaktadır. Bu teknikle çoğunlukla araştırmalar için kullanılmaktadır. Özofagus lümeninde bilirubin tayini, GÖRH'da duodenogastrik reflünün potansiyel patojenitesinden dolayı geliştirilmiş bir yöntemdir (51). Duodenogastrik reflü, asit olmaksızın tek başına özofajite neden olmamaktadır. Bu teknikle daha çok araştırmalarda kullanılmaktadır. Yüze elektrogastrografi noninvaziv bir tekniktir. Gastrik miyoelektrik aktiviteyi tespit etmektedir. Kusma, anoreksi ve dispepsi gibi fonksiyonel semptomlarda anormal miyoelektrik aktivite tayininde kullanılmaktadır (52).

GÖRH'nın geniş bir semptom yelpazesi olması ve altın standart bir tanı yönteminin olmaması nedeniyle ayırıcı tanısına bir çok hastalık girmektedir (Tablo 3, 4).

Tedavi

A. Yaşam Düzeni Değişiklikleri

- Koyulaştırılmış gıda
- Sık sık düşük volümde beslenme
- Yatış Pozisyonu
- Başucu yüksekliği
- LES basıncını düşüren ilaç ve gıda tüketimine dikkat

B. Farmakolojik Tedavi

- Asit inhibisyonu yapan ilaçlar
 - . Histamin-2 reseptör antagonistleri (H2RA)
 - . Proton pompa inhibitörleri
 - . Antiasitler
- Prokinetik ajanlar
 - . Domperidon
 - . Betanokol
 - . Metoklopramid
- Yüze Ajanları

C. Cerrahi tedaviler

İnfantlar için yaşam stili değişikliklerinde; formülün içeriğindeki değişiklikler ve uyku pozisyonu ön planda iken adolesanda diyetin düzenlenmesi, uyku pozisyonları, ağırlık kaybı, sigarayı bırakma önemlidir.

Yaşam Düzeni Değişiklikleri

Çocuklarda beslenme değişikliği

Koyulaştırılmış mamalar regürjitasyonu azaltır, ağlamayı azaltır, uyku süresini artırır (53). Koyulaştırıcı ajanlar reflü indeks skorunu

Tablo 3. Pediatrik gastroözofageal reflü hastalığında ayırıcı tanı: GIS yakınmaları

Tanı	Bulgular
KUSMA, REGÜRJITASYON GIS tıkanıklığı	Gelişme geriliği Malrotasyon, Volvulus Pilor stenozu Striktür Annüler pankreas Duodenal web/stenoz İntestinal duplikasyon Bezoar Süperior mezenter arter sendromu Adezyonlar
İnfeksiyonlar	Viral enterit Parazit
Motilite hastalıkları	Akalazya Enterit Pseudo-obstrüksiyon
Besin intoleransı	Besin protein alerjisi
Nnreflü GIS inflamasyonu	Peptik ülser /gastrit Eozinofilik gastroenterit Hepatobilyer hastalıklar Pankreatit
Fonksiyonel GIS hastalıkları	Ruminasyon Siklik kusma sendromu
Ekstragastrointestinal hastalıklar	Metabolik hastalıklar Kafa içi basınç artışı Üremi Üroteropelvik bileşke tıkanıklığı İnfeksiyonlar Migren Hamilelik Toksinler Munchausen sendrom Adrenal yetmezlik
ÖZOFAJIT (ağrı ve irriabilite)	Kolik Besin intoleransı Eozinofilik özofajit Gastrit/peptik ülser İnfeksiyonlar Diffüz özofagiya spazm Hepatobilyer hastalıklar Pankreatit Kardiyak ağrılar Kostokondritis Visseral hiperaljezi
Disfalji	Eozinofilik özofajit Akalazya Diğer özofagiya motilite hastalıkları Globus Vasküler ring
Gelişme geriliği	Beslenme hastalıkları Malabsorbsiyon Metabolik hastalıklar Kromozom anomalileri

Orenstein SR, Khan S. Gastroesophageal reflux. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). Pediatric gastrointestinal disease (4th ed) Vol 2. Ontario: BC Decker, 2004: 1219-1240.

düzeltilmez ancak kusma ataklarının sayısını azaltır (1). Bu formüller ile beslenen bebeklerde diğer standart formülle beslenenlere göre kusmanın ve özofagus asite maruziyetin azaldığı gösterilmiştir. Düşük volüm ve düşük osmolaliteli besinlerin reflüyü azalttığı gösterilmiştir (2).

GÖRH'dan dolayı kilosu düşük olan çocuklarda bu besinlerin kalori yoğunluğu artırılarak kilo artışı sağlanabilir. Bazı süt çocuklarında kilo artımı sağlamak için gece nazogastrik tüple besleme gibi daha agresif yöntemler denenebilir (54).

Süt çocuklarında pozisyon

Süt çocuklarında reflüyü önlenmesi ve tedavisi için prone pozisyonunda yatış önerilmektedir. pH monitorizasyonu ile GÖR'ün prone pozisyonunda yatan bebeklerde supin pozisyonunda yatanlara göre daha az olduğu saptanmıştır. Süt çocukları yan pozisyonunda yatırılmaz. Çünkü süt çocuğu uyku sırasında prone pozisyonuna dönebilir. Prone pozisyonunda uyumak kesintisiz uzun uyku periyotları sağlarken supin pozisyonunda bebek daha kolay uyanabilir ve genellikle gece uyanır ve ağlar. Ancak prone pozisyonunda yatış ani bebek ölüm sendromu (SIDS) ile yüksek oranda ilişkili olduğu unutulmamalıdır (1).

Amerikan Pediatri akademisi prone pozisyonu dışındaki yatışları tavsiye etmektedir (55). Bir yaşından büyük çocuklarda pozisyon tedavisinin etkisi için yeterli çalışma yoktur. Erişkinler gibi sola yatış pozisyonu ve yatak baş ucunun yükseltilmesi faydalıdır.

Çocuk ve Adölesanın Yaşam Düzenindeki Değişiklikler

Gastroözofageal reflü hastalığı olan çocuklarda semptomları tetikleyen kafein, çikolata ve baharatlı yiyeceklerin alınması önlenmelidir. Kilo verilmesi, sigara içiyorsa bırakılması ve alkol alımının önlenmesi gerekmektedir.

Tanı	Bulgular
Apne/Alt Solunum Yolu Hastalıkları	Prematürite Bronkopulmoner hastalıklar RSV/pertusis Sepsis Nöbetler Kardiyak hastalık Laringotrakeomalazi Koanal atrezi Mikrograti Makroglossi Yabancı cisim aspirasyonu Adenoidal veya tonsiller hipertrofi
OTOLARİNGOLOJİK BULGULAR Otit	İnfeksiyonlar
Sinüzit	İnfeksiyonlar Alerjiler Kistik fibrozis İmmotil silya sendromu İmmün yetmezlik
Stridor, horlama	Viral krup Subglottik stenoz Larengomalazi Trakeomalazi Larengeal kist Vasküler halka
HIŞILTI, KRONİK ÖKSÜRÜK	Bronşiyal astma Kistik fibroz Alerjiler Yabancı cisim aspirasyonu İmmotil silya sendromu Postnazal akıntı Pnömoni Bronşit, bronşektazi Öksürük tiki
DENTAL EROZYONLAR	Asidik yiyecek ve içecekler Asidik ilaçlar (ör; aspirin) Bulimia Ruminasyon

Orenstein SR, Khan S. Gastroesophageal reflux. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). Pediatric gastrointestinal disease (4th ed) Vol 2. Ontario: BC Decker, 2004: 1219-1240.

Farmakolojik Tedavi

Gastroezofagiyal reflü hastalığı için farmakolojik tedavi; asitin baskılanması, prokinetik ajanlar ve bariyer ajanları içermektedir. Asit süpresyonunu amacı, hem gastrik asit nötralize ederek hem de ekresyonu azaltarak özofagiya asit maruziyetini azaltmaktır. Prokinetik ajanların amacı; özofagusun kontraktilesinin düzeltilmesiyle reflü miktarını azaltmak, alt özofagiya sfinkter basıncını artırmak, geçici alt özofagiya sfinkter gevşemesinin sıklığını azaltmak ve gastrik boşalmayı hızlandırmaktır. Farmakolojik tedavide kullanılan ilaçlar, dozları ve yan etkileri tablo 5'te gösterilmiştir.

Asiti baskılayıcı tedavi

Gastrik asitin kantitesini azaltarak özofagiya asite maruziyetini azaltmada rol oynar. Antisekretuar ajanlar, H2RA, PPI gastrik asit sekresyonunu azaltırlar, antiasitler gastrik asiti nötralize ederler.

Histamin-2 reseptör antagonistleri

Mukoza iyileşmeyi ve semptomların düzelmesini sağlamaktadırlar. Süt çocuklarında ranitidin ile yapılmış bir çalışmada günde iki kez 2mg/kg/doz uygulama ile reflü indeksinin %44, üç dozda verilmeyle %90 azaldığı gösterilmiştir (56). Süt çocuklarında günlük 5 mg/kg oral ranitidin ile gastrik pH'nın 9-10 saat yüksek kaldığı gösterilmiştir (57). Histamin reseptör antagonistlerinin hafif özofajitlerde, ciddi özofajitlere göre daha etkili olduğu saptanmıştır (58). Klinik uygulamalarda 8 - 10 mg/kg dozlarda kullanılabilirler.

Proton pompa inhibitörleri

Asit süpresyonunda en etkin tedavidir. Özofajitin iyileşmesinde ve semptomların düzelmesinde H2RA'lerinden daha etkilidir. Proton pompa inhibitörleri; H⁺-K⁺-ATPase pompasına kovalent bağlarla bağlanarak aktivasyonunu engeller (59). Optimal etkisinin kahvaltıdan 30.dk önce alınması olduğu gösterilmiştir. Böylece ilacın pik plazma konsantrasyonu yemekle aynı zamana denk gelmektedir. Eğer ikinci doz verilecekse akşam yemeğinden 30.dk önce verilmelidir. Birlikte H2RA verilmesi PPI etkisini inhibe etmemektedir. Proton pompa inhibitörleri aynı zamanda H2RA'lerine dirençli özofajitin tedavisinde de etkilidir (60). Yeterli dozda PPI verilmesine rağmen semptomlar yeterince düzelmiyor ise tanı tekrar sorgulanmalı uygunsuz verilişler kontrol edilmeli veya PPI'nin metabolizmasını hızlandıran hepatik P-450-2C19'da genetik varyasyonlar dikkate alınmalıdır (2).

Ülkemizde PPI ilaçların şurup veya süspansiyon formları bulunmamakta ve özellikle küçük çocukların bu ilaçları kullanmasında zorluklarla karşılaşmaktadır. Küçük çocuklarda kullanılacağı zaman kapsül açılarak içindeki granüller verilmek istenen dozlara ayrılır ve bir kaşık yoğurt veya elma suyu gibi zayıf asidik yiyeceklere konularak verilebilmektedir. Bugün 1 - 18 yaş arası çocuklarda FDA onayı almış tek ilaç Lansaprozole'dir. Ülkemizdeki 15 mg'lık kapsüller yukarıda tanımlandığı gibi içindeki materyel ezilmeden iki dozda verilmektedir. Klinik uygulama dozu 1 - 1.5 mg /kg / gün'dür.

Asit azaltıcı tedavide bir yaklaşımda step up tedavi olarak adlandırılan, standart H2RA ile tedaviye başlanması, daha sonra standart PPI tedavisine geçilmesi ve yüksek doz PPI tedavisi ile tedaviye devam edilmesidir. Buna alternatif bir yaklaşım step down tedavisi olup diğerinin tam tersine, tedaviye yüksek doz PPI ile başlanarak, standart doz PPI'ye geçilmesi ve sonra standart H2RA ile tedavinin sürdürülmesidir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda step down tedavisinin step up tedavisine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (61). Ancak bu konularda çocuklarda yapılmış karşılaştırmalı çalışmalar yoktur.

Antiasit Tedavi

Gastrik asitin nötralizasyonu ile amaç; özofagusun asite maruziyetini azaltmak ve böylece özofajiti ve asitin tetiklediği solunum semptomlarını önlemektir. Yoğun yüksek doz antiasit tedavisinin (magnezyum hidroksit ve alüminyum hidroksit; 700 mmol/1.73m²/gün) 2-42 aylık çocuklardaki peptik özofajitin tedavisinde simetidin kadar etkili olduğu gösterilmiştir (62, 63). Süt çocuklarının alüminyum içeren antiasitlerle tedavisi plazma alüminyum seviyelerini önemli derecede artırır. Bu ajanları alan süt çocuklarında osteopeni, mikrositik anemi, nörotoksisite görülebilmektedir (64,65). Adölesan ve çocuklarda GÖRH tekrarlayan semptomlarının rahatlatılması amacıyla kısa dönem için kullanılabilir.

Prokinetik Tedavi

Her ne kadar prokinetik ajanların alt özofagiya sfinkter basıncını artırdığı düşünülse de az sayıda yapılmış olan çalışmalarda asit reflü sıklığını azaltmada yetersiz kaldığını ve alt özofagiya sfinkterin geçici gevşemelerini azaltmadığı görülmüştür (2).

Metoklopramid; antidopaminerjik ajan olup kolinomimetik ve serotoninenerjik etkileri vardır. Erişkinlerde özofagiya motilite ve klinik üzerine etkileri net değildir. Ranitidinle kombine kullanıldığı bir çalışmada daha iyi bir etki sağlamadığı gibi yan etkilerinde arttığı gösterilmiştir. Dört çalışmanın ikisinde kusmanın volümünü ve sıklığını azalttığı gösterilirken, iki çalışmada plaseboya üstünlüğü gösterilmemiştir (1).

Betanekeol, kolinerjik ajandır. İki kontrollü çalışmanın (6 hafta) birisinde kusmanın volüm ve sıklığını azaltmada plaseboya üstünlüğü gösterilmiş, diğer çalışmada antiasit ve betanekeol karşılaştırıldığında klinik düzelleme ve özofagiya pH monitorizasyonları açısından iki ilaç arasında bir fark bulunamamıştır (1). Düşük doz eritromisin motilin reseptörlerinin aktivasyonu ile gastrik boşalmayı düzeltebilir. Baklofen bir GABAB agonistidir ve TLESRs inhibe ederek etki gösteren bir anti reflü ajandır (2).

Yüzey Ajanları

Sodyum aljinat gastrik içeriğin regürjitasyonunu azaltır ve özofagiya mukozayı korur. Randomize kontrollü çalışmalarda semptomların ve özofagiya pH monitorizasyonunun düzelmesinde çelişkili sonuçlar vardır (66, 67). Gaviscon İnfant özellikle süt çocukluğu dönemi için hazırlanmış bir formudur. Anne sütü alanlardaki abartılı regürjütasyonlarda beslenme sonrası, formula veya inek sütü ile beslenen GÖR lü infantlarda ise biberonun içine ilave edilerek (1-2 poşet / öğünde maksimum 4-5 uygulama/gün) kullanılabilir. Daha büyük çocuklarda ise Gaviscon süspansiyon dan öğün sonrası 5 - 10 ml lik uygulamalar önerilmektedir. Süspansiyonun tuz içeriği yüksek olduğu için dikkatli olunmalıdır.

Tablo 5. Çocuk reflü hastaları için ilaç tedavisi		
İlaçlar	Doz	Yan etkiler
ASİT NÖTRALİZASYON Antiasitler	1ml/kg/doz, 3-8 doz/gün	Konstipasyon, konvülsiyonlar, osteomalazi, hipofosfatemi (Al), İshal (Mg), sıvı retansiyonu (Na), Süt-Alkali Send. (Ca)
H2RA Simetidin Ranitidin Famotidin Nizatidin	10-15mg/kg/doz 4 doz 5 - 8 mg/kg/doz; 2-3 doz Çocuk dozu tanımlanmamış Çocuk dozu tanımlanmamış	Başağrısı, konfüzyon, pansitopeni, jinekomasti Başağrısı, raş, kabızlık, ishal, halsizlik, transminazlarda yükseklik, trombositopeni, başdönmesi Başağrısı, baş dönmesi, kabızlık, ishal, kusma Başağrısı, kabızlık, ishal, baş dönmesi, kusma, anemi, ürtiker
PPI Omeprazol Lansaprazol Pantoprazol Rabeprazol Esomeprazol	0.7-3.3mg/kg/gün 1 veya 2'ye böl. 1.4mg/kg/gün 1veya 2'ye böl. Çocuk dozu tanımlanmamış Çocuk dozu tanımlanmamış Çocuk dozu tanımlanmamış	Başağrısı, raş, ishal, kusma, karın ağrısı, vitamin B12 eksikliği Başağrısı, ishal, karın ağrısı, kusma Başağrısı, ishal, karın ağrısı, kusma, gaz Başağrısı, ishal, karın ağrısı, kusma Başağrısı, ishal, karın ağrısı, kusma, gaz, ağız kuruluğu, kabızlık
YÜZEY AJANLARI Sükralfat Sodyum aljinat	40-80mg/kg/gün 4 dozda ver 0.2-0.5ml/kg/doz 3-8 doz/gün0	Vertigo, kabızlık, ağız kuruluğu, aliminyum toksisitesi, birlikte verilen ilaçların emiliminde azalma Antiasitler gibi
PROKİNETİKLER Metoklopramid Sisaprid Eritromisin Domperidon Betanekol	0.1mg/kg/doz 4 doz 0.2mg/kg/doz 4 doz 3-5mg/kg/doz 3-4 doz Çocuk dozu tanımlanmamış 0.1-0.3mg/kg/doz 3-4 doz	Uyuşukluk, rahatsızlık, distoni, jinekomasti, galaktore İshal, kramplar, kardiyak aritmiler İshal, kusma, kramplar, antibiyotik etki, pilor stenozu Hiperprolaktinemi, ağız kuruluğu, raş, başağrısı, ishal, sinirlilik Hipotansiyon, bronkospazm, salivasyon, kramplar, bradikardi, bulanık görme
Al; aliminyum, Mg; magnezyum, Na; sodyum, Ca; kalsiyum, PPI; proton pompa inhibitörü, H2RA; Histamin-2 reseptör antagonisti (Orenstein SR, Khan S. Gastroesophageal reflux. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). Pediatric gastrointestinal disease (4th ed) Vol 2. Ontario: BC Decker, 2004: 1219-1240)		

Sükralfat jel peptik lezyonlara yapışır ve özofagusun yüzeyini korur. Erişkinlerde sükralfatın (1gr, dört dozda) semptomları azalttığı ve non erozif özofajitli hastalarda mukozal iyileşmeyi kolaylaştırdığı gösterilmiştir (68). Randomize kontrollü bir çalışmada özofajitin tedavisinde sükralfatın simetidin kadar etkili olduğu gösterilmiştir (69). Sükralfat aliminyum kompleksidir ve yan etkileri açısından özellikle çocuklarda dikkat edilemelidir. Çocuklarda GÖR tedavisinde etkisi ve güvenilirliği üzerine yeterli çalışma yoktur.

Cerrahi Tedavi

Medikal tedaviyi takiben düzelmeyen veya medikal tedavileri azaltılamayan hastalara uygulanmaktadır. Nissen funduplikasyonu en popüler tekniktir. Son zamanlarda laparoskopik işlemler rapor edilmektedir. Başarı oranları %57-92 olarak bildirilmektedir. Mortalite oranları büyük serilerde %0-4.7'dir. Ayrıca ülkemizde bazı merkezlerde uygulanan anti-reflü kardiyoplasti yöntemi ile de başarılı sonuçlar alınmaktadır. Cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulan çoğu olgu nörolojik bozukluklu veya ciddi solunum yolu problemi yaşayan veya Barrett özofagus gelişmiş hastalardır. Laparoskopik fundoplikasyonun pediatrik serilerde başarı oranları açık cerrahiye benzer olmakla birlikte hastaların hastanede kalış süreleri azalmıştır (70). Çocuklarda veya süt çocuklarında uzamış tedavi ile cerrahi işlemin yararı ve etkisini karşılaştıran iyi yapılmış çalışmalar yoktur.

Kaynaklar

- Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, Gerson WT, Werlin SL; North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 32:1-31.
- Orenstein SR, Khan S. Gastroesophageal reflux. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). Pediatric gastrointestinal disease (4th ed) Vol 2. Ontario: BC Decker, 2004: 1219-1240.
- Vandenplas Y, Hassall E. Mechanisms of Gastroesophageal Reflux and Gastroesophageal Reflux Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35:119-136.
- Orenstein S. Controversies in pediatric gastroesophageal reflux. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1992;14:338-348.
- Rosbe KW, Kenna MA, Auerbach AD. Extraesophageal reflux in Pediatric patients with upper respiratory symptoms. Arch otolaryngol head, neck surg 2003; 129: 1231-1220.
- Hrabovsky EE, Mullett MD. Patterns of pediatric gastroesophageal reflux. Am Surg 1985; 51:212-6 .
- Cohen S, Harris LD. Does hiatus hernia affect competence of the gastroesophageal sphincter? N Engl J Med 1971; 284:1053-6.
- Richter J. Do we know the causes of reflux disease? Eur J Gastroenterol Hepatol 1999; 11:3-9.
- Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, Egide MS. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. N Engl J Med 1982; 307:1547-52.
- Holloway RH. Gastric distension: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. Gastroenterology 1985; 89:778-84.

11. 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 oesophagitis. *Gut* 1997; 40:167-74.
12. Fang JC, Sarosiek I, Yamamoto Y, Liu J, Mittal RK. Cholinergic blockade inhibits gastro-oesophageal reflux and transient lower oesophageal sphincter relaxation through a central mechanism. *Gut* 1999; 44:603-7.
13. Luiking YC, Weusten BL, Portincasa P, Van Der Meer R, Smout AJ, Akkermans LM. Effects of long-term oral L-arginine on esophageal motility and gallbladder dynamics in healthy humans. *Am J Physiol* 1998; 274: 984-91.
14. Sun WM, Doran S, Jones KL, Ooi E, Boeckxstaens G, Hebbard GS, Lingenfelter T, Morley JE, Dent J, Horowitz M. Effects of nitroglycerin on liquid gastric emptying and antropyloroduodenal motility. *Am J Physiol* 1998; 275:G1173-8.
15. Vanderwinden JM, Mailleaux P, Schiffmann SN, Verhaeghen JJ, De Laet MH. Nitric oxide synthase activity in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *N Engl J Med* 1992; 327:511-5.
16. Zaino C. Hiatal insufficiency and hiatal hernia. In: Zaino C, ed. *The lower esophageal vestibular complex*. Springfield: Thomas, 1963:173-218.
17. Stal P, Lindberg G, Ost A, Iwarzon M, Seensalu R. Gastroesophageal reflux in healthy subjects. Significance of endoscopic findings, histology, age, and sex. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:121-8.
18. Skinner DB. Hernias (hiatal, traumatic and congenital). In Berk JE, ed, *Gastroenterology* (4th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1985:705-32.
19. Perdikis G, Hinder RA. Paraesophageal hiatal hernia. In Nyhus LM, Condon RE, eds, *Hernia*; Philadelphia: JB Lippincott Co, 1995:544-65.
20. Wright RA, Hurwitz AL. Relationship of hiatal hernia to endoscopically proved reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1979; 24:311-3.
21. Ben rejeb M, Bouche O, Zeiton P. Study of 47 consecutive patients with peptic esophageal stricture compared with 3880 cases of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1992; 37:733-6.
22. Petersen H, Johannessen T, Sandvik AK, Kleveland PM, Brenna E, Waldum H, Dybdahl JD. Relationship between endoscopic hiatus hernia and gastroesophageal reflux symptoms. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:921-6.
23. Kahrlas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients. *Gastroenterology* 2000; 118:688-95.
24. Van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJPM. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology* 2000; 119:1439-46.
25. Murray JA, Camillieri M. The fall and rise of hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000; 119:1779-81.
26. 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.
27. Katz LC, Just R, Castell DO. Body position affects recumbent postprandial reflux. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18:280-3.
28. Cucchiara S, Salvia G, Borelli O. Gastric electrical dysrhythmias and delayed gastric emptying in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1103-8.
29. Arakawa T, Uno H, Fukuda T, Higuchi K, Kobayashi K, Kuroki T. New aspects of gastric adaptive relaxation reflex after food intake for more food: involvement of capsaicin-sensitive sensory nerves and nitric oxide. *J Smooth Muscle Res* 1997; 33:81-8.
30. Martin CJ, Patrikios J, Dent J. Abolition of gas reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation by vagal blockage in the dog. *Gastroenterology* 1986; 91:890-6.
31. Zerbib F, Bruley des Varannes S, Ropert A, Lamouliatte H, Quinton A, Galmiche JP. Proximal gastric tone in gastroesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:511-15.
32. Ravelli AM, Milla PJ. Vomiting and gastroesophageal motor activity in children with disorders of the central nervous system. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26:56-63.
33. Cucchiara S, Salvia G, Borrelli O, Ciccimarra E, Az-Zeqeh N, Rapagiolo S, Minella R, Campanozzi A, Riezzo G. Gastric electrical dysrhythmias and delayed gastric emptying in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1103-8.
34. Tolia V, Lin CH, Kuhns LR. Gastric emptying using three different formulas in infants with gastroesophageal reflux: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 15:297-301.
35. Salvatore S, Hauser B, Vandemaale K, Novario R, Vandenplas Y. Gastroesophageal Reflux Disease in Infants: How Much is Predictable with Questionnaires, pH-metry, Endoscopy and Histology? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005; 40:210-215.
36. Ryan P, Lander M, Ong TH, Sheperd R. When does reflux oesophagitis occur with gastroesophageal reflux in infants? A clinical and endoscopic study, and correlation with outcome. *Aust Paediatr J* 1983; 19:90-3.
37. Achem SR, DeVault KR. Recent developments in chest pain of undetermined origin. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2:201-9.
38. Hassall E. Barrett's esophagus: new definitions and approaches in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16:345-64.
39. Bach K, McGrut W, Postma GN. Pediatric laryngopharyngeal reflux. *Ear, Nose & Throat Journal* 2002; 81:27-31.
40. Tümgör G, Yılmaz A, Arıkan Ç, Özgenç F, Yağcı RV, Aydoğdu S. Gastrointestinal ve solunum semptomları ile başvuran gastroözofageal reflü hastalıklı çocuklarda tanı ve tedavi yaklaşımları. 1. Uludağ Pediatri Kış Kongresi 20-23 şubat 2005 Bursa.
41. Seibert JJ, Byrne WJ, Euler AR, et al. Gastroesophageal reflux the acid test: scintigraphy or the pH probe? *AJR Am J Roentgenol* 1983; 140:1087-90.
42. Stephen TC, Younoszai MK, Massey MP, et al. Diagnosis of gastroesophageal reflux in pediatrics. *J Ky Med Assoc* 1994; 92: 188-91. 21. Meyers WF, Roberts CC, Johnson DG, et al. Value of tests for evaluation of gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr Surg* 1985; 20:515-20.
43. Thompson JK, Koehler RE, Richter JE. Detection of gastroesophageal reflux: value of barium studies compared with 24-hr pH monitoring [see comments]. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 621-6.
44. Colletti RB, Christie DL, Orenstein SR. Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGN). Indications for pediatric esophageal pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21:253-62.
45. Nielsen RG, Andersen SK, Husby S. Low reproducibility of 2 x 24-hour continuous esophageal pH monitoring in infants and children: a limiting factor for interventional studies. *Digestive Diseases and Sciences* 2003; 48:1495-502.
46. Chadwick LM, Kurinczuk JJ, Hallam LA, et al. Clinical and endoscopic predictors of histological oesophagitis in infants. *J Paediatr Child Health* 1997; 33:388-93.
47. Biller JA, Winter HS, Grand RJ, et al. Are endoscopic changes predictive of histologic esophagitis in children? *J Pediatr* 1983; 103:215-8.
48. Leape LL, Ramenofsky ML. Surgical treatment of gastroesophageal reflux in children. Results of Nissen's fundoplication in 100 children. *Am J Dis Child* 1980; 134:935-8.
49. Black DD, Haggitt RC, Orenstein SR, et al. Esophagitis in infants. Morphometric histological diagnosis and correlation with measures of gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1990; 98: 1408-14.
50. Cucchiara S, Staiano A, Gobio Casali L, et al. Value of the 24 hour intraesophageal pH monitoring in children. *Gut* 1990; 31: 129-33.
51. Vaezi MF, Ritcher JE. Doudenogastroesophageal reflux and methods to monitor nonacidic reflux. *Am J Med* 2001; 111:160-8.
52. Levy J, Haris J, Chen J, et al. Electrogastrographic norms in children: toward the development of standart methods, reproducible results, and reliable normative data. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33:455-61.
53. Orenstein SR, Magill HL, Brooks P. Thickening of infant feedings for therapy of gastroesophageal reflux. *J pediatr* 1987; 110:181-6.
54. Ferry GD, Selby M, Pietro TJ. Clinical response to short-term nasogastric feeding in infants with gastroesophageal reflux and growth failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983; 2:57-61.

55. Changing concepts of sudden infant death syndrome: implications for infant sleeping environment and sleep position. American Academy of Pediatrics. Task Force on Infant Sleep Position and Sudden Infant Death Syndrome. *Pediatrics* 2000;105:650.
56. Sutphen JL, Dillard VL. Effect of ranitidine on twenty-four-hour gastric acidity in infants. *J Pediatr* 1989; 114:472-4.
57. Mallet E, Mouterde O, Dubois F, et al. Use of ranitidine in young infants with gastro-oesophageal reflux. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36:641-2.
58. Sabesin SM, Berlin RG, Humphries TJ, et al. Famotidine relieves symptoms of gastroesophageal reflux disease and heals erosions and ulcerations. Results of a multicenter, placebo-controlled, dose-ranging study. USA Merck Gastroesophageal Reflux Disease Study Group. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2394-400.
59. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: 9-31.
60. Klinkenberg-Knol EC, Jansen JM, Festen HP, et al. Double-blind multicentre comparison of omeprazole and ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis. *Lancet* 1987; 1:349-51.
61. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118:661-9.
62. Cucchiara S, Staiano A, Romaniello G, et al. Antacids and cimetidine treatment for gastroesophageal reflux and peptic oesophagitis. *Arch Dis Child* 1984; 59:842-7.
63. Iacono G, Carroccio A, Montalto G, et al. Magnesium hydroxide and aluminum hydroxide in the treatment of gastroesophageal reflux. *Minerva Pediatr* 1991; 43:797-800.
64. Sedman A. Aluminum toxicity in childhood. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:383-93.
65. Aluminum toxicity in infants and children. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. *Pediatrics* 1996; 97:413-6.
66. Poynard T, Vernisse B, Agostini H. Randomized, multicentre comparison of sodium alginate and cisapride in the symptomatic treatment of uncomplicated gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12:159-65.
67. Forbes D, Hodgson M, Hill R. The effects of gaviscon and metoclopramide in gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5:556-9.
68. Simon B, Ravelli GP, Goffin H. Sucralfate gel versus placebo in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:441-6.
69. Arguelles-Martin F, Gonzalez-Fernandez F, Gentles MG. Sucralfate versus cimetidine in the treatment of reflux esophagitis in children. *Am J Med* 1989; 86:73-6.
70. Meehan JJ, georgeson KE. The learning curve associated with laparoscopic antireflux surgery in infants and children. *J Pediatr Surg* 1997; 32:426-9.