

ÇOCUKLARDA GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI

Tanı ve Tedavi Rehberi

Ersin GÜMÜŞ

Hayriye HIZARCIOĞLU GÜLŞEN

Hasan ÖZEN



İÇİNDEKİLER

Sunuş.....	5
Tanım.....	7
Patofizyoloji ve Risk Faktörleri.....	8
Klinik Bulgular.....	10
Ayırıcı Tanı.....	10
Tanı Yöntemleri.....	11
Öykü ve Fizik Muayene	11
Üst Gastrointestinal Sistem Kontrastlı Çalışmalar	12
Ultrasonografi	13
Özofagogastroduodenoskopi ve Biyopsi	13
Biyobelirteçler	14
Manometri ve Motilite Çalışmaları	15
Gastroözofageal Reflü Sintigrafisi	15
Proton Pompa İnhibitörü Tedavisine Klinik Yanıt	16
Özofageal pH Monitörizasyonu	16
Çok Kanallı İntraluminal İmpedans ve pH (pH-impedans) Monitörizasyonu	18
Tedavi.....	20
Non-farmakolojik Tedavi	20
Kıvamlaştırıcı Kullanımı	21
İleri Derecede Hidrolize veya Amino Asit Bazlı Formüla	21
Beslenme Sıklığı ve Miktarının Düzenlenmesi	22
Pozisyon Önerileri	22
Yaşam Tarzı Değişiklikleri	22
Farmakolojik Tedavi	23
Antasitler	24
Yüzey Koruyucu Ajanlar	24
H ₂ Reseptör Blokörleri	25
Proton Pompa İnhibitörleri	26
Gastrointestinal Motiliteyi Etkileyen İlaçlar	26
Cerrahi Tedavi	27
Klinik Yaklaşım.....	28
Prognoz.....	29
Kaynaklar.....	30

SUNUŞ

Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği alanı ile ilgili tüm durum ve hastalıklarda ortak dili kullanmak ve ortak yaklaşımları sağlamak amacı ile rehberler hazırlamaktadır. Bu rehberler kanıta dayalı bilimsel araştırmalar ışığında, ancak ülkemizin koşulları da göz önüne alınarak oluşturulmaktadır.

Gastroözofageal reflü ve gastroözofageal reflü hastalığı bebeklikten erişkinliğe kadar bazen aşikâr bazen de atipik bulgularla sıkça karşımıza çıkan, bu nedenle zaman zaman gözden kaçan, zaman zaman da yanlış tanı ile gereksiz tedaviler uygulanan durumlardır. Bu rehber, çocuk gastroenteroloji ve hepatoloji uzmanlarının gastroözofageal reflü tanı ve tedavisinde ortak, güncel ve doğru yolu izlemesi için hazırlanmıştır. Tanıdan tedaviye tüm detayları içeren bu değerli rehberin hepimizin günlük pratiğinde sıkça başvuracağımız bir kaynak olacağına inanıyorum.

Bilginin paylaşılarak çoğalması dileklerimle...

Prof. Dr. M. Ayşe Selimoğlu

Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği Başkanı

Ağustos 2021

TANIM

Gastroözofageal reflü (GÖR) mide içeriğinin özofagus lümenine çıkması olarak tanımlanır ve tek başına görülebileceği gibi tabloya regürjitasyon ve/veya kusma eşlik edebilir.¹ Gastroözofageal reflü sağlıklı bebek ve çocuklarda görülen fizyolojik bir olaydır ve gün içinde çok sayıda reflü meydana gelebilmektedir. Bunlar sıklıkla yemek sonrası dönemde oluşmakta, distal özofagusa sınırlı kalmakta, kısa sürmekte ve herhangi bir belirtiye neden olmamaktadır. Fizyolojik GÖR nadiren 1 haftadan önce ve 6 aydan sonra ortaya çıkar. Regürjitasyon sağlıklı yenidoğanlarda sık görülen bir belirtiye zamanla görülme sıklığı azalmakta ve 12. ay itibarıyla neredeyse tamamen kaybolmaktadır.² Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 948 bebek üzerinde yapılan bir çalışmada, 0-3 aylık bebeklerin %50'sinde günde en az bir kez regürjitasyon görüldüğü; bu oranın 4-6 aylıkken %67'ye yükseldiği, 7-9 ay döneminde %21'e düştüğü ve 10-12 aylık bebeklerin sadece %5'inde regürjitasyonun devam ettiği bildirilmiştir.³ Gastroözofageal reflünün hasta için sıkıntı verici semptomlara ve/veya komplikasyonlara neden olması Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH) olarak tanımlanır.¹ Gastroözofageal reflü ve GÖRH için yapılan bu tanımlamalar North American (NASPGHAN) ve European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) tarafından 2018 yılında hazırlanmış olan klinik uygulama rehberinde de benimsenmiş olmasına rağmen ideal olmaktan uzaktır. Başlıca sorunlar "sıkıntı verici" semptomların tanımlanmasındaki ve reflü olaylarının hastanın semptomlarıyla ilişkilendirilmesindeki güçlüklerdir. GÖRH semptomları spesifik olmayıp yaşa göre değişmektedir. Özellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda reflü-semptom ilişkisini saptamak zordur. Aileler tarafından sıklıkla GÖRH ile ilişkilendirilen huzursuzluk, ağlama, uyku düzensizliği, "back arching (kendini geriye atma)", beslenme reddi ve regürjitasyon gibi semptomların GÖRH için spesifik olmaması ve GÖRH dışındaki hastalık ve klinik durumlarda da görülebilmesi tanıyı güçleştirmektedir. Ailenin endişe düzeyi ve tanı için altın standart bir testin bulunmaması tanısız süreci zorlaştıran diğer faktörlerdir.⁴ Diğer bir sorun ise GÖR ve GÖRH terimlerinin birbiri yerine kullanılmasının yarattığı kavram karmaşasıdır. Klinik olarak GÖR ve GÖRH'yi birbirinden ayırmak her zaman kolay olmasa da fizyolojik bir olay olan GÖR'nin hastanın hayat kalitesini olumsuz etkileyen semptomlarla ve/veya komplikasyonlarla karakterize olan GÖRH'den ayrılması önemlidir ve bu iki kavram birbiri yerine kullanılmamalıdır.⁵

Çocuklarda GÖR ve GÖRH ile ilgili epidemiyolojik veriler kısıtlıdır. Birleşik Krallık'ta yapılan bir veri tabanı taramasında GÖRH insidansı 1.000 kişi-yılı başına 0,84 olarak hesaplanmış ve insidansın 1 yaşından itibaren 12 yaşına kadar azaldığı, sonrasında tekrar artarak 16-17 yaş civarında pik yaptığı (1.000 kişi-yılı başına 1,75-2,26) bildirilmiştir.⁶ Fransa'da GÖR ve GÖRH prevalansını değerlendirmek için yapılan kesitsel gözlemsel bir çalışmada ise 0-17 yaş aralığında GÖR ve GÖRH prevalansının sırasıyla %10,3 ve %6,2 olduğu tahmin edilmiştir.⁷ ABD'de yapılan kesitsel anket çalışmasında 3-9 yaş arası çocukların %1,8'inde, 10-17 yaş arası ergenlerin ise %3,5'inde retrosternal yanma/ağrı bildirilmiştir.⁸ GÖRH prevalansı çocukluk döneminde erişkinlere göre düşük olmakla birlikte, yaşla birlikte artmakta ve ergenlik döneminde en yüksek değerlerine ulaşmaktadır.

PATOFİZYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Gastroözofageal reflü hastalığının patogenezi karmaşık olup tam olarak aydınlatılamamıştır. Özofagusun mide içeriğine maruziyeti, epitelyal bariyerin korunmasını sağlayan özofageal klirens mekanizmalarının yetersiz kalması ve/veya visseral hipersensitivite GÖRH patofizyolojisindeki önemli faktörlerdir. Gastroözofageal bileşkedeki yüksek basınç alanı bir anti reflü bariyeri görevi görür. Bu bariyere rağmen özofagus lümenine ulaşan mide içeriği ise koruyucu mekanizmalar tarafından temizlenerek özofageal epitelin korunması sağlanır. Anti reflü bariyerini oluşturan yapılardaki ya da reflünün temizlenmesinde rol alan koruyucu mekanizmalardaki sorunlar GÖRH ile sonuçlanır.

Mide içeriği yutulan gıdaların dışında temel olarak asit, safra, sindirim enzimleri ve gastrik mikrobiyotadan oluşmaktadır. Pepsin ve safra asitlerinin özofageal mukozal hasar ile ilişkisi gösterilmiş olmakla birlikte, GÖRH patofizyolojisinde esas rol oynayan etken reflü içeriğinin asidik yapısıdır. GÖRH ve Barret özofagusu varlığında görülen özofageal inflamasyonun özofageal mikrobiyotadaki değişiklikler ile ilişkili olabileceğini gösteren yayınlar da mevcuttur.⁹ Ancak, mikrobiyotadaki bu değişikliklerin reflünün bir sonucu mu yoksa GÖRH'nin nedeni mi olduğu konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Gastroözofageal reflünün önündeki ilk engel olan anti reflü bariyerinin meydana getirdiği yüksek basınç alanı esas olarak AÖS ve diyafragma krusları (özellikle sağ diyafragmatik krus) tarafından oluşturulur. Bununla birlikte, başta flap valf mekanizması olmak üzere AÖS'nin uzunluğu, intraabdominal yerleşimi ve His açısı bu bariyerin işlevi açısından önemli diğer bileşenlerdir.¹⁰ AÖS, özofagusun distal ucunda tonik olarak kasılmış düz kas yapısı tarafından oluşturulur ve istirahat basıncı intragastrik basınca göre 15–30 mmHg yüksektir. Diyafragma krusları skuamokolumnar bileşke seviyesinde AÖS'yi çevreleyerek anti reflü bariyerinin oluşturduğu yüksek basınç alanına katkıda bulunur.

GÖR oluşmasında rol alan ana mekanizmalar geçici AÖS gevşemeleri ("transient lower esophageal sphincter relaxations, tLESRs"), düşük AÖS basıncı, yutma ile ilişkili AÖS gevşemeleri ve düşük AÖS basıncı dönemlerinde görülen ıkmama ("straining") olarak sayılabilir.¹¹ Normal AÖS basıncı (>10 mmHg) dönemlerinde görülen reflünün en sık nedeni geçici AÖS gevşemeleridir. Bu gevşemeler yutmadan bağımsız olarak oluşur, peristalsis eşlik etmez, diyafragmatik inhibisyon ile birliktedir ve yutma ile ilişkili AÖS gevşemelerinden daha uzun (>10 sn) sürer.¹² Sağlıklı kişilerde ve GÖRH olanlarda reflü olaylarının büyük çoğunluğundan geçici AÖS gevşemeleri sorumludur.¹³ Geçici AÖS gevşemeleri sağlıklı kişilerde ve GÖRH olanlarda benzer sıklıkta görülmesine rağmen GÖRH olanlarda daha yüksek oranda reflü olayları ile ilişkilidir.¹⁴

Bir reflü olayını takiben özofageal mukoza mide içeriğine maruz kalır. Bu maruziyet epitelyal hasar ve inflamasyona ve sonuç olarak hastalık ile ilişkili semptom ve komplikasyonlara neden olur. Reflü içeriğine maruz kalma süresi ("reflux exposure time" veya "bolus contact time") özofageal temizleme mekanizmaları tarafından belirlenir. Özofageal bolus klirensi reflüyü takiben oluşan özofageal peristaltizm ile başlar ve yutulan tükürüğün tampon etkisi bu sürece yardımcı olur. Bu iki mekanizmadaki bozukluk uzamış özofageal bolus klirensine ve uzamış mukozal reflü maruziyetine neden olur.¹¹

Reflü olayını takiben özofagus duvarındaki mekanoreseptörler tarafından başlatılan antegrad kontraksiyonlar özofageal klirensi başlatan sekonder peristaltik kasılmaları oluşturur. Yutulan tükürük ise bolusun temizlenmesinden ziyade içeriğindeki bikarbonat ile asidik reflü içeriğinin tamponlanarak fizyolojik pH'nın sağlanmasını ve mukozanın asit maruziyetinin kısaltılmasını sağlar. Tükürük salgısının azalması mukozal asit klirensinin uzamasına neden olur. Özofageal motilite sorunları özofageal klirensi bozarak GÖRH patofizyolojisinde rol alır.¹⁵

Özofagusun reflü içeriğine maruziyeti özofageal lezyonlara (özofajit, striktür, Barret özofagusu) ve tipik semptomlara (retrosternal ağrı, regürjitasyon) yol açar. Ancak reflü ile ekstraözofageal semptomlar (tekrarlayan larenjit, farenjit, otit, akciğer enfeksiyonları, kronik öksürük, astım, diş çürükleri) arasındaki ilişkinin patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir. Üst solunum yollarının reflü içeriğine doğrudan maruziyeti ve mikro aspirasyonlar olası bir mekanizma olarak ileri sürülse de distal özofageal reflü maruziyetinin uyardığı vago-vagal refleks cevapların solunum yollarındaki bazı semptom ve komplikasyonlardan sorumlu olabileceği de düşünülmektedir.¹⁶

Mide boşalma zamanında uzama (gastrik distansiyon, intragastrik basınç artışı ve geçici AÖS gevşemelerinin sıklığının artması), hiatus hernisi (anti reflü bariyeri anatomisinin bozulması ve özofagogastrik bileşke basıncının azalması, gastrik asit cebinin büyümesi, özofageal klirensin uzaması), şişmanlık (intraabdominal ve intragastrik basıncın artması) ve kronik akciğer hastalıkları (azalmış intratorasik basınç) GÖRH için tanımlanmış diğer risk faktörleridir.¹⁷ Son yıllarda GÖRH'ye yatkınlık yaratan genetik lokuslar da tanımlanmıştır.¹⁸ Gastroözofageal reflü riskini artıran durumlar Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Gastroözofageal reflü hastalığı açısından yüksek riskli hasta grupları¹⁹

Klinik durum	Yatkınlık yaratan etken
Nörolojik hastalık	Azalmış özofageal klirens • Yüzüstü yatma pozisyonu • Yutma bozukluğu • Anormal kas tonusu Artmış reflü olayı • Artmış GAG refleksi • Gecikmiş mide boşalması • Kabızlık • İskelet anomalileri • İlaç yan etkileri
Şişmanlık	Artmış intraabdominal ve intragastrik basınç
Özofagus atrezisi	Konjenital ve kazanılmış dismotilite İyatrojenik hiatus hernisi
Akciğer nakli	Pnöminektominin katkıda bulunduğu özofageal ve gastrik dismotilite
Kronik akciğer hastalıkları • Bronkopulmoner displazi • İdiyopatik pulmoner fibrozis • Kistik fibrozis	Azalmış intratorasik basınç?

KLİNİK BULGULAR

Gastroözofageal reflü hastalığının klinik bulguları yaşa göre değişir. Regürjitasyon ve kusma süt çocukluğu döneminde GÖRH'nin en sık görülen belirtilerdir. Bunlara ek olarak açıklanamayan aşırı ağlama nöbetleri, irritabilite, geğirme, yüz buruşturma, uyku düzeninde bozulma, iştahsızlık, büyüme geriliği/yeterli kilo alamama, apne, kronik öksürük, hışıltılı solunum, stridor ve Sandifer sendromu (başın geriye atıldığı, boyunda torsiyon ve tortikolisin eşlik ettiği, sırtın geriye doğru yaylanması ile karakterize opistotonik postür) bu yaş grubunda GÖRH'nin belirtileri olabilir. Daha büyük çocuklar ve ergenler ise kronik regürjitasyon, tekrarlayan kusma, disfaji, retrosternal yanma ve ağrı, epigastrik ağrı, kronik öksürük, ses kısıklığı, halitozis ve diş problemleri gibi belirtilerle başvurabilir. Anlaşılabacağı üzere yaş grubuna göre değişmekle birlikte, GÖRH ekstraözofageal/atipik semptomlara da neden olmaktadır. Genellikle hava yolu ile ilişkili olan bu semptomlar çocuk gastroenteroloji uzmanlarına GÖRH şüphesi ile yapılan yönlendirmelerin önemli bir nedenidir. Gastroözofageal reflü hastalığının sistemlere göre belirti ve bulguları Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Gastroözofageal reflü hastalığının sistemlere göre belirti ve bulguları

	Belirtiler	Bulgular
Genel	Huzursuzluk/irritabilite Açıklanamayan aşırı ağlama Uyku bozukluğu Kilo alamama/kilo kaybı Beslenme reddi Sandifer sendromu Nöbet benzeri ataklar	Diş çürükleri Halitozis Demir eksikliği anemisi Büyüme geriliği
Gastrointestinal	Rekürren regürjitasyon/kusma Geğirme Retrosternal yanma/ağrı, nonkardiyak göğüs ağrısı Epigastrik ağrı Yemek sonrası dolgunluk/erken doyma hissi Hematemez, melenas Disfaji/odinofaji Globus farengeus (boğazda takılma hissi)	Özofajit Özofageal striktür Barret özofagusu
Ekstraözofageal/Hava yolu	Hışıltı Stridor Öksürük Ses kısıklığı, boğuk ses Kısa sürede düzelen açıklanamayan olaylar ("Brief Resolved Unexplained Events", BRUE)	Apne/siyanoz atakları Astım Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları Tekrarlayan aspirasyon pnömonisi Tekrarlayan otitis media Tekrarlayan larenjit/farenjit Vokal kord granülomları Subglottik stenoz

AYIRICI TANI

Çocuklarda GÖRH'nin ayırıcı tanısı oldukça geniş bir hastalık grubunu içerir. GÖRH tanısının hasta odaklı ve semptom temelli olması, hastalıkla ilişkili kabul edilen semptomların spesifik olmaması nedenleriyle gastrointestinal sistemle ilişkili ve gastrointestinal sistem dışı birçok hastalık geniş ayırıcı tanı yelpazesi içine girmektedir (Tablo 3).

Tablo 3. Gastroözofageal reflü hastalığının ayırıcı tanısı

Gastrointestinal sistemle ilişkili	Gastrointestinal sistem dışı
Gastrointestinal obstrüksiyon Pilor stenozu Malrotasyon ve volvulus İnvajinasyon Hirschsprung hastalığı Duodenal atrezi Antral/duodenal perde Yabancı cisim İnkarsere herni Süperior mezenterik arter sendromu Diğer gastrointestinal hastalıklar Akalazya Hiatal herni Gastroparezi Gastroenterit Peptik ülser, gastrit Eozinofilik özofajit Eozinofilik gastroenteropati Besin intoleransı Besin alerjisi İnflamatuvar bağırsak hastalığı Pankreatit Apandisit Gastrointestinal motilite bozuklukları Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar	Nörolojik Hidrosefali Subdural hematoma İntrakraniyal kanama İntrakraniyal kitle İntrakraniyal basınç artışı Metabolik/endokrin Galaktozemi Hereditör fruktoz intoleransı Üre siklus defektleri Organik asidemiler Yağ asidi oksidasyon defektleri Metabolik asidoz Konjenital adrenal hiperplazi/adrenal kriz Kardiyak Kalp yetmezliği Vasküler halka Otonomik disfonksiyon Toksik Kurşun toksisitesi Renal Obstrüktif üropati Renal yetmezlik Enfeksiyöz Sepsis/menenjit İdrar yolu enfeksiyonu Üst/alt solunum yolu enfeksiyonları Otitis media Hepatit Diğer İhmal/istismar Kendi kendini kusturma Anoreksiya nervoza Siklik kusma sendromu Ruminasyon sendromu

TANI YÖNTEMLERİ

Öykü ve Fizik Muayene

Ayrıntılı öykü ve fizik muayene fizyolojik GÖR'nin GÖRH'den ve benzer klinik bulgulara neden olabilen diğer hastalıklardan ayrımı için önemli bilgiler sağlar. Süt çocuklarında, bebeğin ne ile beslendiğini (anne sütü veya formüla), kullanılan formülanın özelliklerini, beslenme sıklığını ve miktarını, beslenme pozisyonunu ve süresini, tamamlayıcı beslenmeye başlandı ise verilen ek gıdaların özelliklerini (içeriği, verilme sıklığı ve miktarı) içerecek şekilde ayrıntılı bir beslenme öyküsü alınmalıdır. Regürjitasyon veya kusmanın başlama yaşı, görülme zamanı (noktürnal, beslenmeden hemen sonra, beslenme aralarında), içerik özellikleri (sindirilmiş/sindirilmemiş) ve varsa bunlara yönelik önceki nütrisyonel ve/veya farmakolojik tedaviler sorgulanmalıdır. Bebeğin büyümesi ve gelişim basamakları mutlaka değerlendirilmelidir. Tamamen sağlıklı görünen, beslenme ve büyümesinde sorun olmayan bir bebekte görülen, belirgin semptomlara (örn. aşırı ağlama, huzursuzluk, beslenme reddi) neden olmayan regürjitasyon ve kusma fizyolojik GÖR lehine değerlendirilebilir. Öykü ve fizik muayenede, GÖRH dışı patolojilere işaret eden "alarm" belirti ve bulgularına özellikle dikkat edilmelidir (Tablo 4). Ergenlerde tipik belirti ve bulguların varlığı tanısız açıdan yeterli olabilirken, ekstraözofageal/atipik belirtileri olan hastalarda ileri tanısız incelemeler gerekmektedir.

Tablo 4. Gastroözofageal reflü hastalığı dışında bir patolojiye işaret eden “alarm” belirti ve bulguları

Büyüme geriliği/kilo kaybı
Letarji
Ateş
Aşırı iritabilite/ağrı
Dizüri
6 aydan sonra ortaya çıkan ya da 18 aydan sonrasında devam eden regürjitasyon/kusma
Fontanelde kabarıklık
Baş çevresinde hızlı artış
Makrosefali/mikrosefali
Nöbetler
Anormal nörolojik muayene bulguları, gelişme geriliği
Sebat eden şiddetli kusma
Noktürnal ya da sabah kalkınca kusma
Safralı kusma
Yutma güçlüğü
Hematemez
Kronik ishal
Rektal kanama, melena
Abdominal distansiyon/hassasiyet
Hepatosplenomegali

Üst Gastrointestinal Sistem Kontrastlı Çalışmalar

Üst gastrointestinal sistem kontrastlı çalışmaların çocuklarda GÖRH’nin tanısında rutin kullanımı önerilmemektedir. Bu çalışmaların duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça düşüktür.²⁰ Standart test olarak 24 saatlik pH monitörizasyonu ya da pH-impedans monitörizasyonu ile karşılaştıran farklı pediatrik çalışmalarda duyarlılık %29-51, özgüllük %50-71 ve negatif prediktif değer %20-32 olarak bildirilmiştir.²¹⁻²³ Radyolojik değerlendirmenin kısa süreli olması patolojik reflü olaylarının saptanamamasına neden olabileceği gibi işlem sırasında görülen fizyolojik reflü olayları yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir. Karın ağrısı, kusma, büyüme geriliği gibi özgül olmayan semptomları olan çocuklarda, elektif şartlarda yapılan üst gastrointestinal sistem kontrastlı çalışmaların tanısız katkısının düşük olduğu bildirilmiş ve komplike GÖRH düşünülmeyen sağlıklı görünen çocuklarda, özellikle 2 yaş altında kullanılmaması önerilmiştir.²⁴ Bununla birlikte, özellikle “alarm” belirti ve bulgularının olduğu hastalarda ya da yakınmaları şiddetli olup konvansiyonel tedaviye cevapsız olan çocuklarda anatomik anormalliklerin gösterilmesinde kullanılabilir. Hiatal herni, malrotasyon, volvulus, antral perde, pilor stenozu, duodenal perde, duodenal stenoz, özofageal darlık/striktür, akalazyza, özofagusa dıştan bası gibi sindirim kanalının açıklığını etkileyen anatomik ve mukozal patolojileri, solunum yolu bulguları olan hastalarda trakeaözofageal fistül veya özofageal staz varlığını ve özofageal motilite bozukluklarını göstermede faydalıdır. Bu çalışmalar ayrıca, reflü cerrahisi sonrası yakınmaları devam eden hastalarda cerrahiye bağlı komplikasyonların ve cerrahi başarısızlığının değerlendirilmesinde de kullanılabilir.^{25,26}

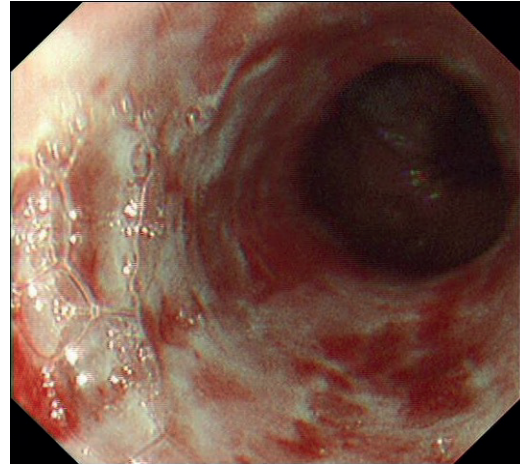
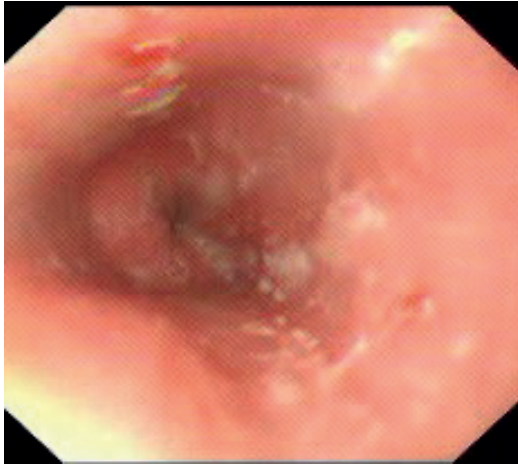
Ultrasonografi

Ultrasonografinin, kontrastlı çalışmalara benzer şekilde, çocuklarda GÖRH tanısını koymada rutin olarak kullanımının yeri yoktur. Ultrasonografi, benzer belirti ve bulgulara neden olan diğer olası patolojilerin saptanmasında, gastroözofageal bileşke morfolojisinin değerlendirilmesinde (abdominal özofageal uzunluk, özofageal çap, özofageal duvar kalınlığı ve gastroözofageal açığı gibi reflü belirteçleri), fonksiyonel olarak reflünün gösterilmesinde, semptomlarla ilişkilendirilmesinde ve şiddetinin belirlenmesinde önemli bilgiler verebilir.²⁷ Hiatus hernisi ve hipertrofik pilor stenozu gibi reflüye yatkınlık yaratan gastrointestinal kanalla ilgili patolojiler, reflüyü taklit eden yakınmalara neden olabilen pankreatobiliyer, genitoüriner patolojiler ve intraabdominal kitleler ultrasonografi yardımıyla gösterilebilir. Özofagogastrik bileşke morfolojisinin değerlendirilmesindeki güçlükler, teknik olarak standardizasyonun olmaması, sonuçların uygulayıcı bağımlı olması, GÖRH tanısının ve şiddetinin değerlendirilmesi için belirlenmiş kriterlerin ve referans değerlerin olmaması ve inceleme süresinin kısa (10-15 dakika) olması ultrasonografinin GÖRH tanısındaki kısıtlılıklardır.²⁷ Testin duyarlılığı ve özgüllüğü ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Standart test olarak 24 saatlik özofageal pH monitörizasyonu ile karşılaştırıldığı bir pediatrik çalışmada renkli Doppler ultrasonografinin duyarlılığı %95,5 özgüllüğü %11 ve negatif prediktif değeri %33,3 olarak bulunmuştur.²⁸ Buna karşılık yine pH monitörizasyonunun referans test olarak kullanıldığı bir başka çalışmada prematüre bebeklerde GÖRH'yi saptamada duyarlılığı ve negatif prediktif değeri düşük (sırasıyla %38 ve %43), özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri ise yüksek (%100) saptanmış olup standart tanısalla yaklaşımda kullanıma uygun olmasa da noninvazif olması nedeniyle pH monitörizasyonunun uygulanamadığı GÖRH şüphesi olan bebeklerde kullanılabileceği bildirilmiştir.²⁹

Özofagogastroduodenoskopi ve Biyopsi

Özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) ve biyopsinin çocuklarda GÖRH'nin tanısında rutin kullanımı önerilmemektedir. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)/ESPGHAN tarafından hazırlanan pediatrik gastrointestinal endoskopi kılavuzunda komplike olmamış GÖRH üst endoskopi endikasyonları dışında bırakılmış, kronik GÖRH olanlarda diğer olası tanıları dışlamak ya da Barret özofagusu süreyansı için kullanılması önerilmiştir.³⁰ Bunun başlıca nedeni bu tetkikin negatif prediktif değerinin düşük olmasıdır. Bir başka ifade ile özofageal mukozanın endoskopik olarak normal olmasının ya da histolojik olarak özofajit bulgularının olmamasının GÖRH olasılığını dışlayamamasıdır.^{4,31} Alarm belirti ve bulgularının (disfaji, hematemez, tedaviye dirençli anemi, büyüme geriliği gibi) varlığında, GÖRH'nin komplikasyonlarını saptamak için (erozif özofajit, striktür, Barret özofagusu gibi) ya da GÖRH'ye yatkınlık yaratan (hiatal herni gibi) ya da GÖRH'yi taklit eden diğer patolojileri (eozinofilik özofajit, enfeksiyöz özofajit, Crohn hastalığı, peptik ülser hastalığı gibi) göstermek için ÖGD ve biyopsi yapılabilir.³¹ Herhangi bir nedenle üst endoskopi yapılan tüm çocuklarda endoskopik bulgu olmasa bile rutin doku örneklemesi yapılması önerilmektedir.³²

Şekil 1. Reflü özofajiti olan bir hastanın endoskopisinde görülen üzeri yer yer beyaz membranla kaplı lineer ülserler (a) ve ağır anemi ile başvuran ileri derecede zihinsel geriliği olan bir hastanın özofagusu (b). Görüldüğü gibi tüm mukoza hiperemik, eksudalarla kaplı ve kolayca kanar özelliktedir. Hastanın alt özofagus sfinkteri görev yapmamakta ve doğrudan mide görülmektedir (Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Gastroenteroloji arşivinden).



Biyobelirteçler

Pepsin, bilirubin ve lipit yüklü makrofajlar gibi biyobelirteçlerin çocuklarda GÖRH'nin tanısında rutin olarak kullanımını destekleyen yeterli veri yoktur. Mide mukozasındaki esas hücreler tarafından üretilen ve reflü içeriğinde yoğun olarak bulunan pepsinin tükürük, orta kulak sıvısı ve bronkoalveoler lavaj/trakeal aspirat gibi sıvılarda saptanmasının GÖRH tanısında kullanılabileceği önerilmiştir. Klinik olarak GÖRH tanısı konulmuş preterm bebeklerin ağız sürüntü örneklerinde eşleştirilmiş kontrollere göre pepsin saptanma oranı (%72'ye karşı %29, $p < 0,001$) ve pepsin seviyesi daha yüksek bulunmuş; testin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değeri, sırasıyla, %72, %71, %58 ve %82 olarak bildirilmiştir.³³ Pozitif prediktif değerin düşük olması ve sağlıklı kontrollerin yaklaşık üçte birinde pozitiflik olması testin rutin kullanımını kısıtlayan bir bulgu olarak değerlendirilebilir. Ayrıca bu çalışmada GÖRH tanısı klinik olarak konulmuş ve referans bir tetkik ile teyit edilmemiştir. Bir başka pediatrik çalışmada, tükürükte pepsin pozitifliği ile ekstraözofageal belirtiler, yaşam kalitesi skorları ve bronkoskopi/özofagogastroduodenoskopi bulguları arasında ilişki gösterilememiştir.³⁴ Tek tükürük örneği ile yapılan pepsin ölçümünün pH-impedans ile gösterilen reflü olaylarını öngörmede duyarlılığının ve özgüllüğünün (sırasıyla %42 ve %58) oldukça düşük olduğu belirtilmiştir.³⁴ Bu bulgular bir başka pediatrik çalışma ile desteklenmiştir. Tükürükteki mutlak pepsin konsantrasyonunun örneğin elde edilme zamanına bağlı olarak fazla değişkenlik gösterdiği (reflü olayından sonra zaman içinde giderek azaldığı), tükürük örneğinin reflü olayından kısa süre sonra alınması gerektiği ve ortalama tükürük pepsin konsantrasyonları yerine seri ölçümlerdeki pozitif örnek frekansının reflü tanısında daha faydalı olabileceği bildirilmiştir.³⁵ Bu testin potansiyel avantajları basit ve non-invazif olması, asidik olmayan reflüleri saptayabilme ve tedavi altındaki hastalarda reflünün değerlendirilmesinde kullanılabileme potansiyelidir. Ancak çocuklarda GÖRH tanısında kullanımı ile ilgili protokollerin geliştirilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gastroözofageal reflünün pediatrik otitis mediadaki orta kulak inflamasyonuna katkıda bulunduğu ve efüzyonlu otitis media tanısı ile miringotomi ya da tüp yerleştirmesi yapılan çocuklarda kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir.^{36,37} Orta kulak sıvısında pepsin saptanması ile GÖRH

hikayesi arasında ilişki bulunmamıştır.³⁸ Efüzyon sıvısındaki pepsin/pepsinojen seviyesi ile pH monitörizasyonunda saptanan faringeal reflü olayları arasında pozitif korelasyon gösterilmiş olmakla birlikte, GÖRH için tanısal kullanımına yönelik standart bir yaklaşım henüz yoktur.^{39,40} Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında pepsin tayininin pH-impedans veya ÖGD ile gösterilmiş patolojik reflü varlığını ön görmedeki duyarlılığı (%57-71) ve özgüllüğü (%53-65) düşüktür.^{41,42} BAL sıvısından hesaplanan lipit yüklü makrofaj indeksinin pH-impedans ve endoskopi ile karşılaştırıldığı çalışmalarda anlamlı bir ilişki saptanmadığından çocuklarda GÖRH'nin tanısında biyobelirteç olarak kullanımı önerilmemektedir.⁴

"Bilitec" yöntemi, doudenogastroözofageal reflünün saptanmasına yönelik geliştirilen ve fiberoptik yolla özofagusta bilirubin varlığını gösteren bir tetkiktir. Bu yöntemle doudenogastroözofageal reflünün çocuklarda tedaviye dirençli GÖRH ve özofajit patogeneğinde rolü olabileceği gösterilmiştir.⁴³⁻⁴⁵ Ancak rutin klinik kullanımı ile ilgili çocuklarda yeterli veri yoktur.⁴

Manometri ve Motilite Çalışmaları

Manometri ve motilite çalışmalarının çocuklarda GÖRH tanısında yeri yoktur. Manometri, pH veya pH-impedans problemlerinin yerleştirilmesi için alt özofagus sfinkterinin yerinin belirlenmesinde en doğru sonuç veren tetkik olmakla birlikte, invazif ve uygulaması zor olması, zaman gerektirmesi ve yaygın olarak ulaşılabilir olmaması nedenleriyle bu amaçla kullanılmamaktadır.⁴⁶ Gastroözofageal reflünün altında yatan olası fizyopatolojik mekanizmalar (geçici AÖS gevşemeleri, hipotansif AÖS basıncı veya hiatal herni) yüksek çözünürlüklü özofageal manometri yardımıyla gösterilebilir.^{11,47} Bu yöntemin GÖRH olan çocuklardaki önemli bir kullanım alanı, fundoplikasyon planlanan hastalarda cerrahi öncesi primer özofageal motilite bozukluklarının ekarte edilmesi ve pH-impedans ile kombine edilerek postoperatif disfaji riskinin değerlendirilmesidir.⁴⁸⁻⁵¹ Refrakter GÖR semptomları olan (8 haftalık optimal asit baskılayıcı tedaviye yanıt vermeyen) çocuklarda özofageal dismotilite tanısı için kullanılmasının gereksiz tetkik ve tedavileri önleyebileceği bildirilmiştir.⁵² Yüksek çözünürlüklü özofageal manometri, öksürük gibi ekstraözofageal semptomları olan çocuklarda pH-impedans ile kombine edildiğinde semptom (öksürük) ile reflü ilişkisini gösterme başarısını arttırdığı gösterilmiştir.⁵³ Ayrıca, GÖRH'ye benzer semptomlara neden olabilen ruminasyon sendromu ve özofageal akalazya gibi özofageal motilite bozukluklarının tanısında kullanımı önerilmektedir.⁵⁴

Gastroözofageal Reflü Sintigrafisi

Gastroözofageal reflü sintigrafisinin çocuklarda GÖRH tanısında yeri yoktur. Teknik olarak, radyonüklid işaretli mama, süt veya portakal suyu içirildikten sonra midedeki radyoaktivitenin özofagusa çıkışının 1 saatlik süre içinde takip edilmesi esasına dayanır. Merkezler arasında uygulama tekniği yönünden bir standardizasyon olmaması ve yaşa göre belirlenmiş normal değerlerin bulunmaması önemli kısıtlılıklardır. Standart test olarak 24 saatlik pH monitörizasyonunun kullanıldığı çalışmalarda duyarlılığı %15-59, özgüllüğü %83-100 arasında bildirilmiştir.^{20,55-59} Klinik olarak GÖRH düşünülen çocuklarda yapılan bir çalışmada pH-impedans monitörizasyonu referans test olarak alındığında duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değeri, sırasıyla, %80,4, %33,3, %87,2 ve %23,1, pH-impedans ile tutarlılığı %73,3 olarak bildirilmiştir.⁶⁰ GÖRH tanısında rutin kullanımı kısıtlı olsa da mide boşalmasının değerlendirilmesinde altın standart

tetkiktir.⁶¹ Ayrıca hava yolu semptomları olanlarda pulmoner aspirasyonun gösterilmesinde de katkı sağlayabilir.⁶²

Proton Pompa İnhibitörü Tedavisine Klinik Yanıt

Proton pompa inhibitörü tedavisine klinik yanıtın GÖRH tanısında kullanılması süt çocuklarında önerilmezken retrosternal yanma, retrosternal ağrı ve epigastrik ağrı gibi tipik GÖR semptomları olan daha büyük çocuklarda ve ergenlerde 4-8 haftalık proton pompa inhibitörü tedavisine verilen klinik yanıt tanısız amaçlı kullanılabilir. Bu yaklaşımın altında yatan mantık, GÖRH açısından tipik semptomların asit baskılayıcı tedaviden fayda görmesinin hastadaki bu semptomların GÖRH ilişkili olduğunu göstermesidir. Tipik reflü belirtileri olan erişkinlerde 1-2 hafta kadar kısa süreli proton pompa inhibitörü tedavisi klinik cevabı değerlendirmek için yeteriyken çocuklardaki çalışmalarda bu süre daha uzun bulunmuştur. Süt çocuklarında yapılan çalışmalarda proton pompa inhibitörü tedavisinin kullanım süresinden bağımsız olarak plaseboya kıyasla semptomlarda anlamlı bir azalmaya yol açmadığı gösterilmiştir.⁶³ Çocuklarda GÖRH ile ilişkili belirtilerin düzelmesinde proton pompa inhibitörlerinin etkinliğinin araştırıldığı randomize kontrollü çalışmalarda en belirgin düzelmenin tedavinin ilk 2-4 haftasında olduğu gösterilmiştir.^{64,65} Bazı hastalarda belirtilerin tedaviye rağmen 2-4 haftadan uzun sürebileceği göz önüne alınarak klinik şüphenin kuvvetine ve hastanın durumuna göre 4-8 haftalık tedavi deneme süresi önerilmiştir.⁴ Kısa süreli proton pompa inhibitörü tedavisi denemesinin ekstraözofageal belirtileri olan çocuklarda GÖRH tanısına yönelik kullanımını önermeye yetecek veri yoktur.³¹

Özofageal pH Monitörizasyonu

Kullanılmaya başlandığı 1990'lardan beri çocuklarda GÖRH'nin tanısında en sık kullanılan tetkiktir. Tetkik, ucunda ortam pH'sındaki değişikliklere duyarlı bir sensör bulunan özel bir kateter transnazal yolla, ucundaki sensör alt özofageal sfinkterin biraz proksimaline konumlanacak şekilde yerleştirilerek yapılır. Taşınabilir bir kayıt cihazına tetkik süresi boyunca (tercihen en az 24 saat) kaydedilen veriler bilgisayar ortamına aktararak analiz edilir. pH'nın 4'ün altına düştüğü anlar asidik reflü olayı olarak kabul edilir. Bu kabulün dayanağı erişkinlerde özofagusun asitle perfüzyonu sırasında retrosternal yanmanın genellikle pH <4 olduğunda görülmesidir.⁶⁶ Analiz sonucunda toplam kayıt süresi, pH'nın 4'ün altında olduğu toplam süre, reflü olaylarının toplam sayısı, 5 dakikadan uzun süren reflü olayı sayısı, en uzun reflü olayının süresi ve tanısız anlamda en önemli parametre olarak kabul edilen reflü indeksi (Ri, pH'nın 4'ün altında olduğu toplam sürenin toplam kayıt süresine oranı) gibi parametreler elde edilir (Şekil 2). Hasta/hasta yakını tarafından kaydedilen uyku-uyanıklık, postür (dik veya yatar pozisyonda) ve beslenme zamanlarının ve semptomların reflü olaylarıyla ilişkisi incelenebilir. Tamamen sağlıklı çocuklarda invaziv tetkiklerin uygulanmasındaki etik sorunlar nedeniyle "gerçek" normal değerleri belirlemek mümkün değildir. Genel görüş olarak antimon elektrotlar için Ri'nin <%3 olması normal, >%7 olması patolojik ve aradaki değerler ise belirsiz olarak kabul edilmektedir.⁶⁷ Bununla birlikte, 1 yaşın altında fizyolojik olarak daha sık reflü olayı görülmesi göz önüne alınarak bu yaş grubunda Ri'nin >%10 olmasının, 1 yaşın üstünde ise >%5 olmasının patolojik kabul edildiği çalışmalar da vardır.^{68,69} Karşılaştırma yapacak altın standart tanısız testin olmaması pH monitörizasyonunun tanısız değerini belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Testin duyarlılığının %41-81 aralığında bildirildiği bir

sistematik derlemede mevcut literatür verilerinin testin tanısal değerini değerlendirmeye imkan verecek kalitede olmadığı belirtilmiştir.⁷⁰ Bu tetkikin en önemli kısıtlılıklarından biri zayıf asit ($4 < \text{pH} < 7$) ve zayıf alkali ($\text{pH} > 7$) reflü olaylarını gösterememesidir. Bu durum reflü olaylarının önemli bir kısmının $\text{pH} > 4$ olduğu bebeklerde ve küçük çocuklarda önem kazanmaktadır. Özofagus proksimaline kadar uzanan reflü olaylarını ve bu reflü olaylarıyla ekstraözofageal belirtilerin korelasyonunu göstermede pH-impedans kadar başarılı değildir. Semptom korelasyonunun gösterilmesindeki bir diğer zorluk da semptomların hasta/hasta yakını tarafından doğru ve eksiksiz bir şekilde kaydedilmesi gerekliliğidir. Bu kısıtlılıklarına rağmen GÖRH düşündüren belirti ve bulguları (örneğin özofajit, özofageal eozinofili) olan çocuklarda asit reflünün gösterilmesinde, persistan klinik belirtilerin asit reflüyle ilişkisinin gösterilmesinde ve asit baskılayıcı tedaviye rağmen belirtileri ya da özofajiti düzelmeyen hastalarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.⁴

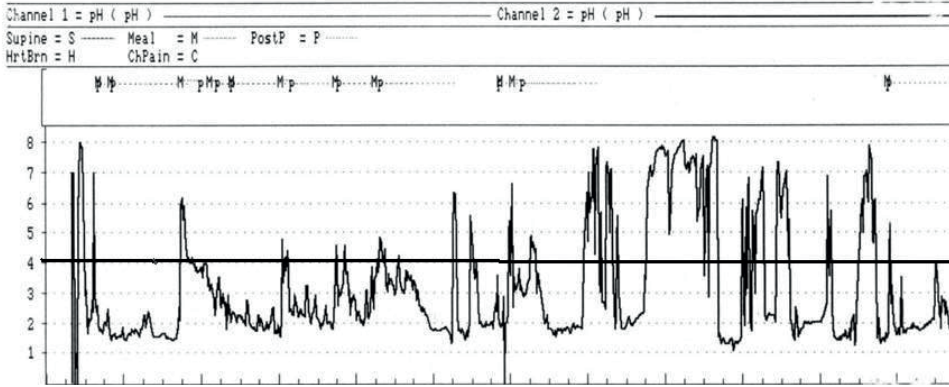
Kablosuz ("wireless") pH monitörizasyonu kateterle ölçüme alternatif olarak geliştirilmiş ve özellikle gelişme geriliği veya otizm gibi hastalıkları olup burundan sarkan bir katetere koopere olamayacak çocuklarda, kistik fibrozisi ve kronik öksürüğü olan hastalarda ya da egzersizle indüklenen semptomları olan çocuklarda tercih edilebilir. Üst endoskopi ile özofagus alt ucu mukozasına tutturulan küçük bir kapsül ile 48 saate kadar kayıt yapılabilir. Çocuklarda ve erişkinlerde katetere göre daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir.^{71,72} Çocuklarda eş zamanlı kablosuz ve konvansiyonel pH monitörizasyonu karşılaştırılabilir sonuçlar vermiştir.⁷² İşlemin komplikasyon oranı %0-15 arasında bildirilmiş olup özofageal yırtılma, göğüs ağrısı, kayıt başarısızlığı ya da cihazın özofageal mukozadan erken ayrılması gibi durumları içermektedir.^{73,74} Orofarengeal pH monitörizasyonu duyarlılığının düşük olması nedeniyle kullanılmamaktadır.⁴

HACETTEPE CUCUK GASTROENTEROLOJİ UNİTESİ

Patient name : _____

Date : 28.06.01

ACID REFLUX (CHANNEL 2)	Total	Uprght	Asleep	Awake
GREATER THAN 120 MIN POSTPRANDIAL				
Duration (HH:MM)	09:05	09:05	06:05	03:00
Number of reflux episodes (#)	60	60	25	36
Number of reflux episodes longer than 5.0 minutes (#)	11	11	7	4
Longest reflux episode (min)	46	46	46	41
Total time pH below 4.00 (min)	270	270	169	101
Fraction time pH below 4.00 (%)	49.6	49.6	46.3	56.3



Şekil 2. Özofageal pH monitörizasyonu. Üstte, altı çizili satırda, toplam kayıt süresinin %49,6'sında pH değerinin <4 olduğu görülmektedir (reflü indeksi). Alttaki grafikte ise kaydın büyük kısmında pH değerinin 4'ün (yatay çizgi ile işaretlenmiş) altında olduğu görülmektedir (Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Gastroenteroloji arşivinden).

Çok Kanallı İntroluminal İmpedans ve pH (pH-impedans) Monitörizasyonu

İntroluminal impedans monitörizasyonu tekniğinin temeli elektriksel iletkenliğin ölçülmesine dayanır. Bu tetkikte, kateterin distal ucundan başlayarak uygulama yaşına göre değişen aralıklarla yerleştirilen elektrotlar arasındaki elektriksel direnç ölçülür ve kaydedilir. pH-impedans monitörizasyonu için kullanılan kateterlerde distal impedans elektrotları arasında 1 veya 2 pH elektrodu da bulunur. Bu sayede reflü olaylarının pH değeri de saptanarak asidik, zayıf asidik ya da zayıf alkali reflü olayları birbirinden ayrılabilir.⁶⁰ pH-impedans monitörizasyonunun çocuklardaki endikasyonları, metodolojisi ve analiziyle ilgili kılavuzlar farklı ulusal ve uluslararası çalışma grupları tarafından yayımlanmıştır.^{46,75,76} Günümüzde GÖRH tanısını koymada en güvenilir test olarak kabul edilmesine rağmen çocuklara ait referans değerlerine yönelik veriler oldukça kısıtlıdır.⁷⁷⁻⁸⁰

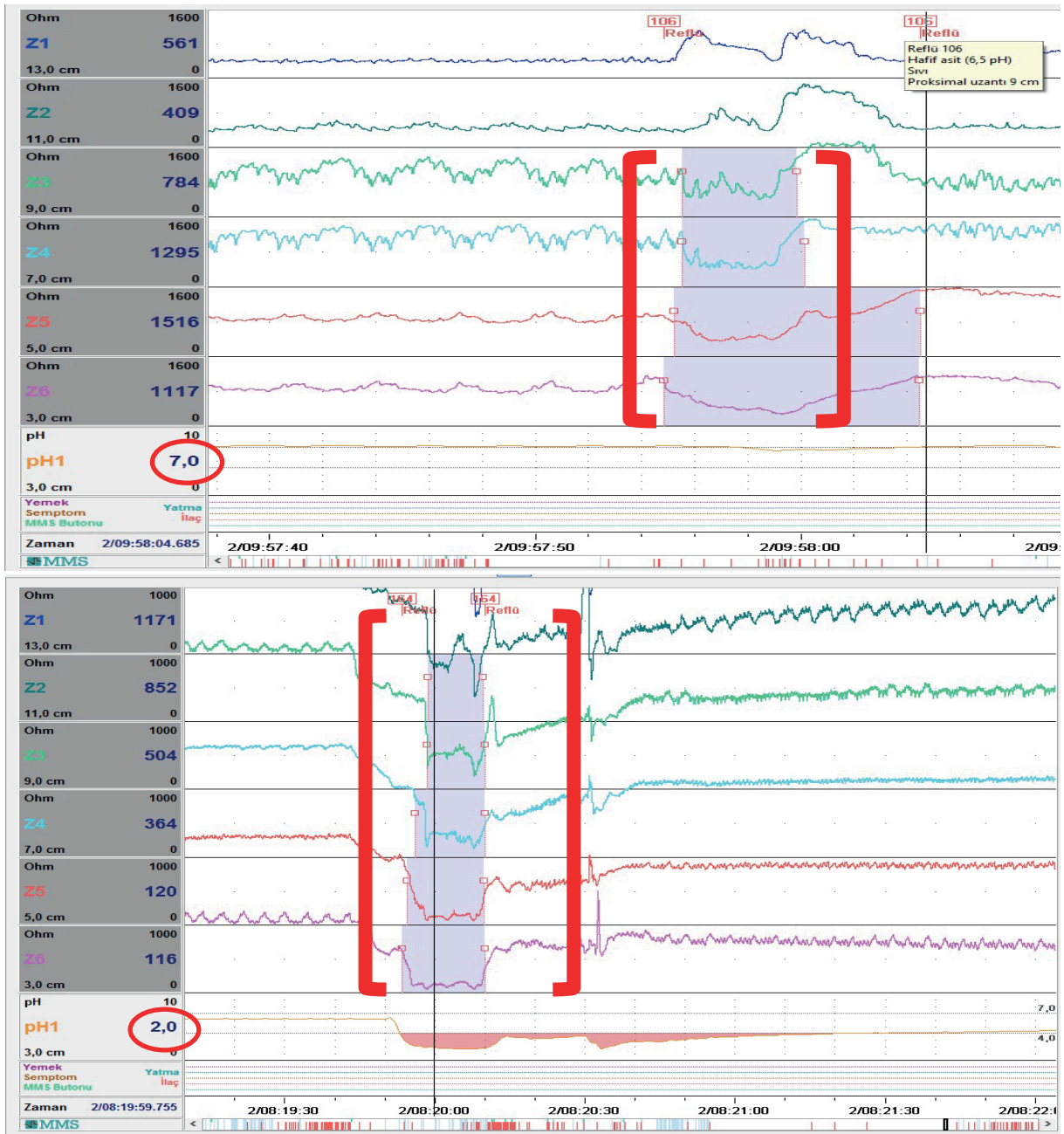
pH-impedans monitörizasyonu GÖRH tanısını koymada konvansiyonel pH monitörizasyonuna üstündür. Asidik reflü olayları yanında pH >4 olan zayıf asit ve zayıf alkali reflü olaylarını da saptayabilmesi (Şekil 3), özofagus boyunca reflünün yüksekliğini değerlendirebilmesi ve proksimal uzanımlı reflü olaylarını gösterebilmesi, reflü mahiyeti hakkında bilgi vermesi (sıvı, gaz ya da karışık) ve reflü olaylarıyla yutma ile ilişkili pH değişikliklerini birbirinden ayırt edebilmesi en önemli avantajlarıdır.⁴ Buna ek olarak bazı hesaplamalar yapılarak reflü olayları ile semptomların ilişkisi değerlendirilebilir (Tablo 5).¹⁹ Bu özellikleri sık beslenen küçük bebeklerde, devamlı enteral beslenen hastalarda ve asit baskılayıcı tedavi alan hastalarda reflü olaylarının daha doğru değerlendirilmesine imkan verir. Maliyetinin konvansiyonel pH monitörizasyonuna

göre yüksek olması, her merkezde bulunmaması, asemptomatik sağlıklı çocuklara ait “gerçek” normal değerlerin belirlenmemiş olması, motilite bozukluğu ve belirgin özofajiti olan hastalarda görülen düşük bazal impedans değerlerinin reflü olaylarını saptamayı zorlaştırması, tetkikin analizinde uygulayıcılar arasında/içinde değişkenlik olması, analizin zaman alması ve tecrübe gerektirmesi, hasta/aile tarafından semptomların doğru ve eksiksiz şekilde kaydedilememesi gibi dezavantajları da bulunmaktadır.^{31,82}

GÖRH düşündürülen belirti ve bulguları veya özofajiti olan çocuklarda asit ve non-asit reflünün gösterilmesinde, persistan klinik belirtilerin asit ve non-asit reflü ile ilişkisinin gösterilmesinde, asit baskılayıcı tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde ve normal endoskopik bulguları olan semptomatik hastalarda non-erozif reflü hastalığı (semptom korelasyonundan bağımsız olarak patolojik reflü saptanması), hipersensitif özofagus (patolojik reflü yokluğunda asit veya non-asit reflü olaylarıyla ilişkili pozitif semptom korelasyonu olması) ve fonksiyonel retrosternal yanma (“functional heartburn”, patolojik reflü ve pozitif semptom korelasyonu olmaması) ayırıcı tanısında kullanımı önerilmektedir.^{4,31} pH-impedans monitörizasyonu reflü olaylarını saptamanın yanında semptom-reflü (asit ve non-asit) ilişkisini değerlendirmede de konvansiyonel pH monitörizasyonu ve diğer standart testlere üstündür.⁸³

Tablo 5. Çok kanallı intraluminal impedans ve pH monitörizasyonunda kullanılan parametreler ve hesaplamalar¹⁹

Reflü ile ilişkili parametreler	
Reflünün mahiyeti	
Sıvı reflü	İmpedans değerinin, en distalden başlamak üzere birbirine komşu 2 veya daha fazla kanalda bazal impedans değerine göre ≥ 50 düşmesi ve takiben bazal değere dönmesi
Asit reflü	pH'nın ≥ 5 saniye süreyle 4'ün altına düşmesi; bazal impedans değerinde ≥ 50 düşme eşlik edebilir veya etmeyebilir
Asidik olmayan reflü	En distalden başlamak üzere birbirine komşu 2 veya daha fazla kanalda bazal impedans değerine göre ≥ 50 düşme olurken pH'nın ≥ 4 olması (bazaline göre yükselebilir, aynı kalabilir veya düşebilir)
Gaz reflü	İmpedans değerinin, en distalden başlamak üzere birbirine komşu 2 veya daha fazla kanalda eş zamanlı ve hızlı bir şekilde yükselmesi (>3000 ohm)
Reflünün uzanımı	
Distale sınırlı	Reflünün özofagustaki yüksekliğinin en distaldeki 2 impedans kanalına sınırlı kalması (Z5 ve Z6)
Proksimale uzanan	Reflünün en proksimaldeki (Z1) veya bir altındaki (Z2) impedans kanalına kadar yükselmesi
Reflü-semptom ilişkisiyle ilgili hesaplamalar	
Semptom indeksi	- Reflü olayları ile ilişkili semptomların yüzdesi $[(\text{reflü ile ilişkili semptomların sayısı})/(\text{toplam semptom sayısı}) \times 100]$ >50 ise anlamlı
Semptom duyarlılık indeksi	- Semptomlarla ilişkili reflü olaylarının yüzdesi $[(\text{semptomla ilişkili reflü olaylarının sayısı})/(\text{toplam reflü sayısı}) \times 100]$ >10 ise anlamlı
Semptomla ilişki olasılığı	- Reflü olayları ve semptomlar arasındaki ilişkinin istatistiksel olasılığı 4 gözlü tablo [reflü var/yok ve semptom var/yok] yapılarak istatistiksel olarak “p” değeri bulunduktan sonra $[(1-p) \times 100]$ formülü ile hesaplanır >95 ise anlamlı (gözlenen reflü-semptom ilişkisi şansa bağlı değil anlamına gelir)



Şekil 3. Çok kanallı intraluminal impedans ve pH monitörizasyonu kayıt örnekleri. Her iki örnekte de impedans kanallarında özofagusta yukarı doğru uzanan reflü saptanmış olup (parantezler arasındaki kayıt alanları), pH kanalında (en alttaki "pH1" yazılı olan kanal) reflünün üstteki örnekte asidik olmadığı, alttakinde ise asidik olduğu görülmektedir. Eğer üstteki çalışma sadece pH monitörizasyonu olarak yapılmış olsaydı asidik olmayan reflü saptanamayacaktı (Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Gastroenteroloji arşivinden).

TEDAVİ

Tedavi planı hastanın yaşı, yakınmaların tipi ve şiddeti, tedaviye verilen cevap gibi faktörler göz önüne alınarak şekillendirilir.

Non-farmakolojik Tedavi

Ebeveynlerin ve yaşı uygunsa hastanın hastalıkla ilgili (tanısal süreç, tedavi seçenekleri, tedavi yan etkileri, hastalığın seyri ve olası komplikasyonları) bilgilendirilmesi ve endişe düzeylerinin azaltılması tedavinin ilk basamağıdır. Birçok bebekte/hastada farmakolojik tedaviye gerek kalmadan GÖR ile ilişkili belirti ve bulgularda belirgin düzelme sağlanabilir. Kıvamaştırıcı

kullanımı, gerekli özel durumlarda ileri derecede hidrolize veya amino asit bazlı formüle kullanımı, beslenme sıklığı ve miktarının modifikasyonu, pozisyon önerileri ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi non-farmakolojik tedavi seçenekleri hastanın yaşına ve klinik durumuna uygun olacak şekilde planlanabilir. Non-farmakolojik tedavi seçenekleri bebeklerin çoğunda ve semptomları hafif/seyrekleşen daha büyük çocuk ve ergenlerde tedavide yeterli olmaktadır. Non-farmakolojik yaklaşımlardan cevap alınamadığında ya da semptomları şiddetli olan hastalarda farmakolojik tedavi seçenekleri denenmelidir.

Kıvamlaştırıcı Kullanımı

Kıvamlaştırıcılar kullanılarak anne sütünün ya da formülanın kıvamının koyulaştırılması GÖRH tedavisinde kullanılabilecek non-farmakolojik yaklaşımlardan biridir. Bu yaklaşımın altındaki mantık kıvamı artırılmış anne sütü veya formülanın regürjitasyona daha dirençli olacağı düşüncesidir. Biberonla beslenen semptomatik term bebeklerde kıvamlaştırıcı kullanımının günlük regürjitasyon frekansını azalttığı gösterilmiştir.⁸⁴ Kıvamlaştırıcıların regürjitasyonsuz gün sayısını, kusma ve görülebilir regürjitasyon sıklığını azalttığı gösterilmiş olmakla birlikte, izole pH monitörizasyonunda reflü ile ilişkili parametreler üzerinde anlamlı etkisi olmadığı saptanmıştır.⁸⁵ Preterm bebeklerde yapılan çapraz tasarımlı ("cross-over") çalışmalarda anne sütü veya formülanın kıvamlaştırıcı ile koyulaştırılmasının reflü olayı (asit veya non-asit) sayısı ve reflü yüksekliği üzerinde etkisi olduğu, ancak pH-impedans monitörizasyonu ile saptanan reflü maruziyetini anlamlı bir şekilde azaltmadığı bildirilmiştir.⁸⁶⁻⁸⁸ Kıvamlaştırıcı kullanımının regürjitasyon ve kusma dışındaki GÖRH ile ilişkili belirti ve bulgulara düzelmeye sağladığına yönelik yeterli veri yoktur. Kıvamlaştırıcı olarak keçiyoynuzu sakızı, guar sakızı, pirinç ve mısır nişastası kullanılabilir. Bu kıvamlaştırıcıların klinik olarak birbirlerine üstünlüğü yoktur.⁸⁹ Pirinç nişastası, iyi çözünmesi, kolay ulaşılabilir ve ucuz olması gibi avantajları nedeniyle süt çocuklarında sıklıkla kıvamlaştırıcı olarak kullanılmaktadır. Ancak inorganik arsenik maruziyeti riski ve anne sütündeki amilazlar tarafından hidrolize edilmesi nedeniyle anne sütünün koyulaştırılmasında kullanılamaması dezavantajlarıdır. Keçiyoynuzu sakızının avantajı ise ek bir kalori yükü oluşturmamasıdır. GÖRH ile ilişkili regürjitasyon ve kusma anne sütüyle beslenmenin kesilmesi için bir endikasyon olmamakla birlikte, şiddetli reflüsü olan bebeklerde anne sütünün koyulaştırılması denenebilir. Bu amaçla kullanılabilecek ticari kıvamlaştırıcılar mevcuttur. Ancak bebeğin yaşına uygun ürünlerin kullanılmasına dikkat edilmelidir. Formülalar kıvamlaştırıcı eklenerek koyulaştırılabileceği gibi ticari olarak koyulaştırılmış şekilde hazırlanmış formülalar da ("AR" [anti reflü] ya da "Comfort" formülalar) mevcuttur. Bunların avantajı, içlerine eklenen kıvamlaştırıcıların formüle bileşimine etkisinin göz önüne alınmış olarak hazırlanması nedeniyle daha dengeli kalori, akışkanlık ve sindirim özelliklerine sahip olmasıdır.

İleri Derecede Hidrolize veya Amino Asit Bazlı Formüle

İleri derecede hidrolize veya amino asit bazlı formülaların inek sütü protein alerjisi olmayan bebek ve çocuklarda GÖRH tedavisinde rutin kullanımını destekleyen veri yoktur. İnek sütü protein alerjisi olan bebekler GÖRH'yi taklit edecek şekilde regürjitasyon ve kusma yakınmalarıyla başvurabilir. Bu iki klinik durumun birbirinden ayrımı güçtür ve bu amaçla inek sütü protein eliminasyonu yapılabilir. Anne sütüyle beslenen bebeklerde annenin diyetinden inek sütünün elimine edilmesi yeterliken formüle ile beslenen bebeklerde ileri derecede hidrolize/amino

asit bazlı formülaya geçilmesi gerekir. Optimum non-farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen ve formüla ile beslenen bebeklerde 2-4 hafta süreyle ileri derecede hidrolize/amino asit bazlı formüla denenmesi önerilmektedir.⁴

Beslenme Sıklığı ve Miktarının Düzenlenmesi

Gereğinden fazla miktarda ve/veya sıklıkta beslenme GÖR için kolaylaştırıcı bir faktördür. Her ne kadar beslenme sıklığı ve miktarının modifikasyonunun GÖRH tedavisinde rutin kullanımını destekleyecek kuvvetli kanıt olmasa da bu girişimler maliyetsiz ve yan etkisiz olması nedenleri ile uygun hastalarda denenebilir. Özofageal asit maruziyeti yüksek olan semptomatik bebeklerde sık beslenmenin reflü indekisinde belirgin düşmeye neden olduğu bildirilmiştir.⁹⁰ Disfaji nedeniyle tüple beslenen yenidoğanlarda ise beslenme süresinin uzatılmasının ve formüla akış hızının azaltılmasının pH-impedans monitörizasyonu ile gösterilmiş toplam ve non-asit reflü olayı sayısını azalttığı, bolus temizlenme zamanını ("bolus clearance time") kısalttığı bildirilmiştir.⁹¹ Hastanın beslenme sıklığı ve miktarı, günlük sıvı ve enerji ihtiyacını karşılayacak şekilde, yaşına ve vücut ağırlığına uygun olarak modifiye edilebilir.

Pozisyon Önerileri

Beslenme sonrası bebeğin hemen yatırılmaması ve bir süre dik pozisyonda olacak şekilde tutulması regürjitasyonu azaltabilir. Baş elevasyonu, sol yan veya yüzüstü yatırmanın pH-impedans monitörizasyonu ile gösterilen reflü parametreleri üzerindeki olumlu etkilerini gösteren çalışmalar vardır.^{90,92-95} Beslenme sonrası ilk 1 saat sağ yan yatırmayı takiben sol yan yatırmaya geçmenin, bunun tersi olacak şekilde pozisyonlamaya kıyasla, mide boşalmasını hızlandırdığı ve sıvı kıvamlı reflü olaylarını azalttığı bildirilmiş, ancak aynı çalışmada sadece sol yan yatırmayla karşılaştırma yapılmamıştır.⁹⁶ Postüral müdahaleler reflü parametrelerinde düzelme sağlamasına rağmen regürjitasyon ve kusma dışındaki semptomlar üzerindeki etkileri net değildir.⁹⁵ Bu sonuçlara rağmen ani bebek ölümü sendromu ("sudden infant death syndrome") riski nedeniyle özellikle uyuyan bebeklerde beşiğin başını yükseltmek de dahil olmak üzere sırtüstü yatırma dışında hiçbir pozisyonlama önerilmemektedir.⁹⁷ Ancak daha büyük çocuklarda baş elevasyonu ve sol yan yatırma GÖRH'nin tedavisinde denenebilir.

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Masaj tedavisinin non-erozif GÖRH olan erişkin hastalarda semptomları ve proton pompası inhibitörü kullanımını azalttığı, yaşam kalitesini artırdığı bildirilmiştir.⁹⁸ Ancak benzer sonuçlar çocuklarda gösterilememiştir. Abdominal masajda damla sakızı yağı ("mastic gum oil") kullanımının etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada yağ kullanımından bağımsız olarak masaj uygulanan bebeklerin semptom skorlarında belirgin azalma gösterilmiş, ancak masaj uygulanmayan bir kontrol grubuyla karşılaştırma yapılmamıştır.⁹⁹ Süt çocuklarında masaj terapisinin GÖRH tedavisinde kullanımıyla ilgili yapılmış olan tek randomize kontrollü çalışmada GÖRH belirtilerinde düzelme açısından kontrollere göre anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir.¹⁰⁰ Masaj tedavisinin bebeklerde GÖRH tedavisinde kullanımını destekleyen yeterli veri yoktur.

Kanıtla dayalı olmamakla birlikte, sigara ve alkol kullanımının kesilmesi, uyku öncesi beslenmeden kaçınılması, alt özofageal sfinkter basıncını düşüren veya mide boşalma zamanını uzatan belirli

besinlerden (yağlı ve baharatlı besinler, nane, soğan, sarımsak, kahve, çikolata, karbonatlı veya kafeinli içecekler) uzak durulması büyük çocuk ve ergenlere önerilmelidir. Şişmanlığın GÖRH riskini artırdığı bilindiğinden, fazla kilolu ya da obez olan çocukların kilo vermesi önerilmelidir. Prebiyotik/probiyotik kullanımının, özel diyetlerin ve hipnoterapi, homeopati, akupunktur, bitkisel terapiler gibi tamamlayıcı tıp yaklaşımlarının çocuklarda GÖRH tedavisinde kullanımıyla ilgili yeterli veri yoktur.

Farmakolojik Tedavi

Gastroözofageal reflü hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar esas olarak gastrik asit sekresyonunu ya da özofageal asit maruziyetini azaltmak yoluyla etki gösterir. Tedavide sık kullanılan ilaçların pediatrik dozları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Gastroözofageal reflü hastalığı tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlar ve pediatrik dozları

İlaç	Doz
Histamin-2 reseptör antagonistleri	
Simetidin^a	≥16 yaş; 4x400 mg veya 2x800 mg, en fazla 12 hafta, maksimum doz 1600 mg/gün
Ranitidin^b	≥1 ay-16 yaş; 5-10 mg/kg/gün, 8-12 saatte bir, maksimum doz 300 mg/gün ≥17 yaş; 2x150 mg veya akşam yemeğinden sonra/yatmadan önce 1x300 mg, maksimum doz 300 mg/gün
Nizatidin^b	≥12 yaş; 2x150 mg veya 10 mg/kg/gün, 12 saatte bir, maksimum doz 300 mg/gün
Famotidin	≥1-16 yaş; 1 mg/kg/gün, 12 saatte bir, maksimum doz 80 mg/gün (2x40 mg) >40 kg çocuklar ve erişkinlerde; 20 mg/doz, günde iki kez, erozif özofajit varlığında 20-40 mg/doz, günde iki kez
Proton pompa inhibitörleri	
Omeprazol	≥1 yaş; 0,7-3,3 mg/kg/gün*, günde bir kez Vücut ağırlığına göre; 3-<5 kg: 2,5 mg/gün, 5-<10 kg: 5 mg/gün, 10-<20 kg: 10 mg/gün (maksimum doz 20 mg/gün), >20 kg: 20 mg/gün (maksimum doz 40 mg/gün), günde bir kez
Lansoprazol	≥1-11 yaş; 0,7-3 mg/kg/gün*, günde bir kez, maksimum doz 30 mg/gün Vücut ağırlığına göre; ≤30 kg: 15 mg/gün, >30 kg: 30 mg/gün, günde bir kez ≥12 yaş ve erişkinlerde; 15-30 mg/gün, günde bir kez
Pantoprazol	≥1-11 yaş; 0,7-3 mg/kg/gün*, günde bir kez, maksimum doz 30 mg/gün Vücut ağırlığına göre; ≤30 kg: 15 mg/gün, >30 kg: 30 mg/gün, günde bir kez ≥12 yaş ve erişkinlerde; 15-30 mg/gün, günde bir kez
Esomeprazol	1 ay-1 yaş (Erozif özofajitin eşlik ettiği GÖRH tedavisinde); Vücut ağırlığına göre; 3-5 kg: 2,5 mg/gün, 5-7,5 kg: 5 mg/gün, 7,5-12 kg: 10 mg/gün, günde bir kez 1-11 yaş; 10 mg/gün, günde bir kez, erozif özofajit varlığında vücut ağırlığına göre; <20 kg: 10 mg/gün, ≥20 kg: 10-20 mg/gün, günde bir kez ≥12 yaş; 20 mg/gün, günde bir kez, erozif özofajit varlığında 20-40 mg/gün, günde bir kez
Rabeprazol	1-11 yaş; Vücut ağırlığına göre; <15 kg: 5 mg/gün (cevap alınamazsa 10 mg/gün'e çıkılabilir), ≥15 kg: 10 mg/gün, günde bir kez ≥12 yaş; 20 mg/gün, günde bir kez
Antasitler ve yüzey koruyucu ajanlar	
Kalsiyum karbonat	2-5 yaş; 400 mg, lüzumu halinde, maksimum doz 1200 mg/gün 6-11 yaş; 800 mg, lüzumu halinde, maksimum doz 2400 mg/gün ≥12 yaş; 1000-3000 mg, lüzumu halinde, maksimum doz 7500 mg/gün

Alüminyum hidroksit ± Magnezyum hidroksit	**Alüminyum içeriğine göre; 300–900 mg/doz, yemeklerden 1–3 saat sonra ve yatmadan önce, maksimum doz 3000 mg/gün
Sodyum aljinat + magnezyum aljinat	2 yaşa kadar kullanılır. Vücut ağırlığına göre; <4,5 kg: 1 saşe, öğünle birlikte veya sonrasında, maksimum doz 6 saşe/gün, ≥4,5 kg: 2 saşe, öğünle birlikte veya sonrasında, maksimum doz 12 saşe/gün
Sodyum aljinat + potasyum bikarbonat	(1 ml’de 100 mg sodyum aljinat, 20 mg potasyum bikarbonat) ≥12 yaş; 5–10 ml, yemeklerden sonra ve yatmadan önce **2–11 yaş; 2,5–5 ml, yemeklerden sonra ve yatmadan önce
Sodyum aljinat + sodyum bikarbonat + kalsiyum karbonat	(1 ml’de 50 mg sodyum aljinat, 26,7 mg sodyum bikarbonat, 16 mg kalsiyum karbonat) 6–11 yaş; 5–10 ml, yemeklerden sonra ve yatmadan önce ≥12 yaş; 10–20 ml, yemeklerden sonra ve yatmadan önce
Sükralfat	**40–80 mg/kg/gün, 6 saatte bir, maksimum doz 2–4 gram/gün
Motiliteyi etkileyen ilaçlar	
Domperidon	**≥12 yaş; 10 mg/doz, günde 3 kez, maksimum doz 30 mg/gün **<12 yaş; 0,25–0,4 mg/kg/doz, günde 3 kez, maksimum 1,2 mg/kg/gün

Bu tablo The Harriet Lane Handbook (21. Edisyon), BNF for children (2020-2021), www.accessdata.fda.gov adresinden ulaşılan reçeteleme bilgileri (“prescribing information”), www.pdr.net adresinden ulaşılan Prescribers’ Digital Reference ve ilaç prospektüsleri incelenerek hazırlanmıştır. Nihai tedavi hastanın klinik durumuna göre planlanmalıdır. *Amerikan Pediatri Akademisi önerileri [101]; **Endikasyon dışı kullanım; a Simetidin, pediatrik verinin yetersiz olması ve potansiyel yan etkileri nedeniyle çocuklarda kullanılmamaktadır; b Kanserojen etkili N-Nitrozodimetilamin (NDMA) maddesini limit değerlerin üzerinde içermesi nedeniyle düzenleyici otoriteler ve/veya üretici firmalar tarafından piyasadan geri çekilmiştir (Lütfen ilgili metni okuyunuz).

Antasitler

Mide paryetal hücrelerinden salgılanan hidroklorik asidi nötralize ederek mide içeriğinin asiditesini tamponlarlar ve reflü sırasında özofageal mukozanın aside maruziyetini azaltırlar. Genel olarak magnezyum hidroksitin kalsiyum karbonat veya alüminyum hidroksitle kombinasyonu şeklinde kullanılırlar. Antasitlerin çocuklarda GÖRH tedavisinde etkinlikleriyle ilgili yeterli kanıt olmamasının yanı sıra potansiyel yan etkileri de bu ilaçların kronik kullanımına dikkatli yaklaşmayı gerektirir. Alüminyum içeren preparatların süt çocuklarında uzun süreli kullanımı serum alüminyum seviyelerinde yükselmeye ve osteopeni, nörotoksisite ve mikrositer anemi gibi toksisite bulgularının gelişmesine neden olabilir.¹⁰² Özellikle böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda alüminyum içeren antasitlerin kullanımından kaçınılmalıdır. Kalsiyum karbonat içeren formların uzun süre ve yüksek doz kullanımı ise süt-alkali sendromuna (hiperkalsemi, alkaloz ve böbrek yetmezliği) neden olabilir.¹⁰³ Bu ilaçların bebeklerde ve çocuklarda GÖRH tedavisinde kronik kullanımı önerilmemektedir.^{4,103} Ancak büyük çocuklarda ve ergenlerde semptomatik rahatlama sağlamak amacıyla ihtiyaç halinde ve kısa süreli kullanımları denenebilir.

Yüzey Koruyucu Ajanlar

Aljinat ve sükralfat klinik pratikte en sık kullanılan yüzey koruyucu ajanlardır. Aljinat bir polisakkarit türevi olup mide asidiyle temas sonrası presipite olarak visköz jel kıvamında bir tabaka oluşturur. Bu sayede hem mide içeriği viskozitesini artırır hem de reflü sırasında özofagus mukozasının aside maruziyetini azaltır. Ülkemizde çocuklarda kullanımı için izole (sodyum aljinat+magnezyum aljinat) ya da antasit kombinasyonu >(sodyum aljinat+sodyum bikarbonat+kalsiyum karbonat)

şeklinde preparatları vardır. Mide içeriği üzerinde bir tabaka oluşturup reflüyü önlemesi için bikarbonatlı olanlar tercih edilmelidir.¹⁰⁴ Aljinatlar, erişkinlerde non-erozif GÖRH tedavisinde plaseboya ve antasitlere üstün bulunmuştur.¹⁰⁵ Gastroözofageal reflü hastalığının çocuklardaki farmakolojik tedavisinin incelendiği 2014 tarihli bir sistematik derlemede alüminyum içermeyen aljinat preparatlarının kanıt düzeyi zayıf olmakla birlikte, semptomlarda düzelme sağladığı, ancak pH-impedans monitörizasyonunda reflü yüksekliği dışında herhangi bir parametreye etki etmediği gösterilmiştir.¹⁰⁶ Ancak bu meta analizden sonra yayınlanan iki farklı çalışmada aljinat tedavisinin süt çocuklarında GÖRH semptomlarında ve reflü ile ilişkili pH-impedans parametrelerinde (asit, non-asit ve proksimal reflü sayısı) anlamlı düzelme sağladığı bildirilmiştir.^{107,108} 2015 yılında yayımlanmış olan The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kılavuzunda aljinatların, anne sütüyle beslenen bebeklerde kıvamaştırıcılara alternatif olarak ya da konservatif tedavilere rağmen semptomları devam eden bebeklerde kullanılabileceği belirtilmiştir.¹⁰⁹ Bununla birlikte, antasitlerde olduğu gibi bebeklerde ve çocuklarda kronik kullanımı önerilmemektedir.⁴

Sükralfat bir sükroz-sülfat-alüminyum bileşiği olup mide asidi varlığında bir jel tabakası oluşturup mukozal yüzeylere bağlanarak gastroözofageal mukozayı asit maruziyetinden korur. Çocuklarda kullanımıyla ilgili yeterli veri yoktur. Etki süresinin kısa olması, etkinliğiyle ilgili yeterli veri olmaması ve olası alüminyum toksisitesi riski nedeniyle bebeklerde ve çocuklarda GÖRH tedavisinde rutin ve kronik kullanımı önerilmemektedir.⁶⁷

H₂ Reseptör Blokörleri

Çocuklarda GÖRH tedavisinde kullanılan H₂ reseptör blokörleri ranitidin, famotidin, simetidin ve nizatidindir. Simetidin, pediatrik verinin yetersiz olması ve potansiyel yan etkileri nedeniyle çocuklarda kullanılmamaktadır. Ranitidin içeren preparatların kanserojen etkili N-Nitrozodimetilamin (NDMA) maddesini limit değerlerin üzerinde içerdiği gerekçesi ile Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından piyasadan çekilmesi önerilmiştir. Ülkemizde de ranitidin içeren tüm preparatlar Sağlık Bakanlığının aldığı karar doğrultusunda Aralık 2020 itibarıyla piyasadan çekilmiştir. Buna ek olarak, ABD’de nizatidin içeren bazı preparatların da benzer risk nedeniyle üretici firmalar tarafından gönüllü olarak geri çekildiği FDA tarafından bildirilmiştir. Bu ilaçlar midedeki paryetal hücrelerin bazolateral membranında bulunan H₂ reseptörlerini kompetitif olarak inhibe ederek mide asit salgısını baskılar. Etkileri proton pompa inhibitörlerine göre hızlı başlamasına rağmen etki süreleri daha kısadır. Etkinlikleri (mide asidinin baskılanması) proton pompa inhibitörlerinden düşüktür. Asit baskılayıcı etkilerine kısa sürede taşiflaksi gelişebilir. Uykuya meyil, baş dönmesi, baş ağrısı, karın ağrısı ve ishal sık görülen yan etkileridir. Simetidin sitokrom P450 enzim inhibitörü özelliği (farmakokinetik ilaç etkileşimleri) ve antiandrojenik etkileri (jinekomasti) tedavide göz önünde bulundurulmalıdır.

H₂ reseptör blokörlerinin GÖRH semptomlarında (regürjitasyon ve kusma), pH-metre parametrelerinde (reflü indeksi, reflü olayı sayısı, uzun süreli reflü sayısı), endoskopik ve histolojik özofajit bulgularında düzelme sağladığı gösterilmiştir.¹¹⁰⁻¹¹³ Bununla birlikte, randomize kontrollü çalışma sayısının az olduğu, çalışmaların kanıt kalitesinin düşük olduğu ve proton pompa inhibitörleriyle karşılaştırmalı çalışmaların yapılması gerektiği bildirilmiştir.^{4,106} Bir H₂ reseptör blokörünün diğerine üstünlüğünü gösteren yeterli veri yoktur. NASPGHAN/ESPGHAN tarafından bebeklerde ve çocuklarda reflü ile ilişkili erozif özofajitin tedavisinde proton pompa inhibitörlerine

alternatif olarak (proton pompa inhibitörlerinin ulaşılabilir olmadığı ya da kontrendike olduğu durumlarda) ve tipik GÖRH semptomları (retrosternal yanma, retrosternal ağrı ve epigastrik ağrı gibi) olan çocukların tedavisinde kullanımı önerilmektedir.⁴

Proton Pompa İnhibitörleri

Çocuklarda GÖRH tedavisinde kullanılan proton pompa inhibitörleri omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol ve pantoprazoldür. Bu ilaçlar mide paryetal hücrelerinin apikal membranlarında bulunan hidrojen-potasyum-adenozintrifosfataz (H⁺K⁺-ATPaz) enzimini seçici ve geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek mide asit salgısını baskılar. Hem bazal hem de uyarılmış asit salgısını inhibe ederler. Asit baskılayıcı etkinlikleri H₂ reseptör blokörlerinden yüksektir ve etkilerine karşı tolerans gelişimi görülmez. Çocuklar tarafından iyi tolere edilen güvenli ilaçlardır. Sık görülen yan etkileri uykuya meyil, baş dönmesi, baş ağrısı, döküntü, bulantı, karın ağrısı, ishal ve kabızlıktır. Genel olarak kahvaltıdan yarım saat önce tek doz olarak kullanılırlar. Bebekler ve küçük çocuklarda ilaç metabolizmasının daha hızlı olması nedeniyle kilogram başına ilaç dozları daha yüksektir. Bir yaştan altındaki çocuklarda farmakokinetik özellikleriyle ilgili yeterli veri olmadığından bu yaş grubunda kullanımına dikkat edilmelidir.

Randomize kontrollü çalışmalarda, bebeklerde regürjitasyonun ve GÖRH ile ilişkili olduğu düşünülen semptomların (ağlama, huzursuzluk, öksürük gibi) tedavisinde proton pompa inhibitörlerinin plaseboya üstün olmadıkları gösterilmiştir.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Daha büyük çocuklardaki GÖRH'nin ve erozif özofajitin tedavisinde ise etkilidirler.^{106,116} Erişkinlerde, proton pompa inhibitörlerinin retrosternal yanmanın ve erozif özofajitin iyileşmesinde H₂ reseptör blokörlerine daha üstün olduğu ve daha hızlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir.¹¹⁷ Bir proton pompa inhibitörünün diğerine üstünlüğünü gösteren yeterli veri yoktur. NASPGHAN/ESPGHAN tarafından bebeklerde ve çocuklarda reflü ile ilişkili erozif özofajitin tedavisinde ilk sıra tedavi seçeneği olarak ve tipik GÖRH semptomları olan çocukların tedavisinde kullanımı önerilmektedir.⁴ antisekretuar tedavilerin (H₂ reseptör blokörleri ve proton pompa inhibitörleri) regürjitasyon, ağlama ve huzursuzluk yakınmaları olan sağlıklı bebeklerin ve tanısız tetkiklerle patolojik reflü varlığının doğrulanmadığı izole ekstraözofageal belirtilerin tedavisinde kullanımı önerilmemektedir.⁴ Bu tedavilerin kronik kullanımının hipoklorhidri, gastrik bakteriyel kolonizasyon ve enfeksiyon (nekrotizan enterokolit, toplum kaynaklı pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonları, gastroenterit ve C. difficile enfeksiyonu) riskini artırdığı bildirilmiştir.^{4,103,118} Bu nedenle uzun süreli tedaviye ihtiyaç duyan çocukların tedavi kesilmesi açısından belirli aralıklarla değerlendirilmesi önemlidir. Semptomatik çocuklarda tedavi etkinliğinin 4-8 hafta sonra değerlendirilmesi, tedaviye cevapsızlık durumunda alternatif tanıların gözden geçirilmesi gerekir.

Gastrointestinal Motiliteyi Etkileyen İlaçlar

Prokinetik ilaçların çocuklarda GÖRH tedavisindeki kullanımları çok sınırlıdır. Alt özofageal sfinkter basıncını artırma (metoklopramid, betanekol, sisaprid, baklofen), özofagus ve/veya mide motilitesini artırma (domperidon, sisaprid, eritromisin), mide boşalmasını hızlandırma (metoklopramid, domperidon, eritromisin, baklofen), geçici alt özofageal sfinkter gevşemelerini azaltma (baklofen) gibi etkileri nedeniyle teorik olarak GÖRH tedavisinde faydalı olacakları düşünülse de yapılan kısıtlı sayıda çalışmada prokinetiklerin çocuklarda GÖRH'nin tedavisinde rutin

olarak kullanılmasını destekleyecek yeterli kanıt elde edilememiştir.¹⁰⁶ Bu ilaçların çocuklardaki kullanımını kısıtlayan bir diğer önemli konu da ciddi yan etki profilleridir.¹¹⁹ Bunların içinden sadece baklofenin, diğer farmakolojik tedavilerin başarısız olduğu çocuklarda cerrahi tedavi öncesi denenebileceği önerilmiştir.⁴

Cerrahi Tedavi

Etkili farmakolojik tedavilerin (H_2 reseptör blokörleri ve proton pompa inhibitörleri) kullanıma girmesiyle birlikte, eskiye göre daha az ihtiyaç duyulsa da anti reflü cerrahisi diğer tedavi seçenekleri başarısız olduğunda belirli endikasyonlar dahilinde uygulanabilir. Cerrahi kararını verirken hastanın yaşı, komorbiditeleri, GÖRH belirtilerinin tipi, süresi ve şiddeti, GÖRH'ye bağlı komplikasyonların varlığı, tedavilere cevabı gibi parametreler göz önünde bulundurulur. Kardiyopulmoner yetmezlik, tekrarlayan apne/aspirasyon ve BRUE gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar cerrahi için başta gelen endikasyonlardır. Bunun dışında, optimal medikal tedaviye rağmen GÖRH ile ilişkili komplikasyonların (özofajit, Barret özofagusu, özofageal striktür, büyüme geriliği gibi) gelişmesi, optimal tedaviye dirençli semptomların olması, GÖRH ile ilişkili komplikasyon riskinin yüksek olduğu kronik hastalıkların (kistik fibrozis, nörolojik hastalık gibi) varlığı, belirti ve bulguların kontrol altına alınması için sürekli farmakolojik tedavi ihtiyacı olması çocuklarda anti reflü cerrahisi için önerilmiş olan endikasyonlardır.⁴

Günümüzde en sık kullanılan cerrahi yöntem fundoplikasyondur. Fundoplikasyon, alt özofageal sfinkter bazal basıncının artırılması, geçici alt özofageal sfinkter gevşemelerinin sayısının azaltılması, intraabdominal özofagus uzunluğunun artırılması, His açısının belirginleştirilmesi ve varsa hiatal herninin düzeltilmesi yoluyla reflü olaylarını azaltır.³¹ Fundoplikasyon hem açık hem de laparoskopik cerrahi yaklaşım yöntemleri ile uygulanabilmektedir. Günümüzde laparoskopik fundoplikasyon çocuklarda altın standart anti reflü cerrahisi olarak önerilmektedir.¹²⁰ Laparoskopik yaklaşım ile hastanın hastanede yatış ve günlük rutinine dönme süresinin daha kısa, postoperatif ağrının ve cerrahi ilişkili morbiditenin daha az olduğu, ancak maliyetin daha yüksek, cerrahi süresinin daha uzun ve cerrahi sonrası GÖRH nüksünün daha sık olduğu bildirilmiştir.^{121,122} Robot yardımlı laparoskopik fundoplikasyon konvansiyonel laparoskopik yaklaşıma alternatif olarak önerilmiştir. Cerrahi süresini kısalttığı bildirilmekle birlikte, çocuklarda konvansiyonel laparoskopik yaklaşıma belirgin bir üstünlüğü gösterilememiştir.^{122,123}

Fundoplikasyonun GÖRH ile ilişkili belirtileri düzeltmedeki başarı oranı %60 ile %90 arasında değişmektedir.¹²⁴ Pediatrik anti reflü cerrahileri nörolojik hastalığı olan ve olmayan çocuklarda yaşam kalitesinde düzelme ve özofageal asit maruziyetinde azalma sağlar.¹²⁵ Ekstraözofageal belirtileri olan hastalarda başarı oranının düşük olduğunu belirten çalışmalar olmakla birlikte, yakın zamanda yapılan bir çalışmada solunum yolu belirtileri olan hastalarda laparoskopik fundoplikasyonun bu belirtilerin düzeltilmesinde %90'ın üzerinde başarılı olduğu bildirilmiştir.¹²⁶ Postoperatif disfaji fundoplikasyon sonrası en sık bildirilen komplikasyondur. Bunun haricinde cerrahi sonrasında geçirme, gaza bağlı şişkinlik sendromu, abdominal distansiyon, erken doyumluk hissi, "dumping" sendromu, özofageal staz nedeniyle aspirasyon riskinin artması, hiatal herni, bağırsak obstrüksiyonu, bağırsak perforasyonu, GÖRH belirtilerinin nüksmesi, plikasyonun açılmasına bağlı tekrar cerrahi gereksinimi gibi sorunlarla karşılaşılabilir.¹²¹ Cerrahi öncesi GÖRH tanısı kesinleştirilmeli ve cerrahinin olası riskleri ve yararları hasta bazında

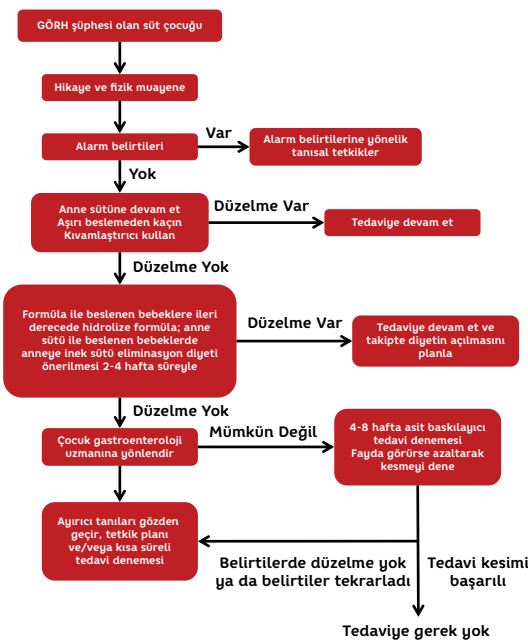
değerlendirilerek cerrahi girişim kararı verilmelidir.

Özofagogastrik bağlantının tamamen kesilmesi esasına dayanan Bianchi prosedürü ("Total esophagogastric disconnection") fundoplikasyonun başarısız olduğu, nörolojik hastalığı olan çocuklarda kurtarma tedavisi olarak ya da fundoplikasyon başarısızlığı riskinin yüksek olduğu şiddetli nörolojik hastalığı olan seçilmiş vakalarda ilk sıra cerrahi seçeneği olarak kullanılabilen bir yaklaşımdır. Teorik olarak GÖR'yi tamamen ortadan kaldırmakla birlikte, fundoplikasyona göre daha invazif bir cerrahi olup daha yüksek oranda postoperatif komplikasyon ve tekrar cerrahi gerekliliği bildirilmiştir.¹²⁷

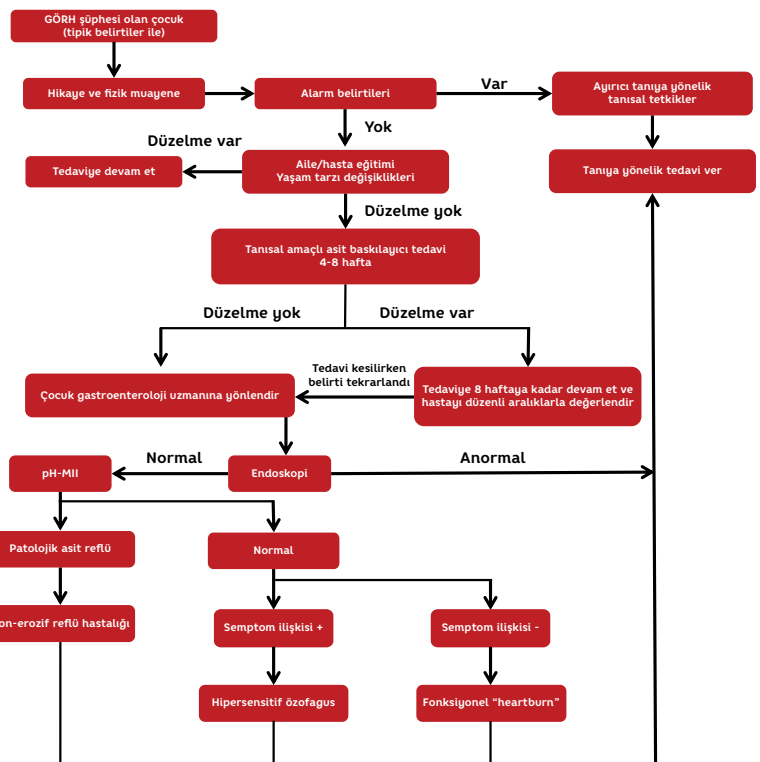
Transpilorik veya jejunal beslenme optimal tedaviye yanıt vermeyen çocuklarda fundoplikasyona alternatif olarak denenebilir.⁴ Nörolojik hastalığı olan çocuklarda aspirasyon pnömonisi gibi ekstraözofageal komplikasyonlar ve mortalite açısından fundoplikasyonla benzer klinik sonuçlar bildirilmiştir.¹²⁸ Ancak tüpte tıkanma, tüpün yer değiştirmesi, invajinasyon ve perforasyon gibi komplikasyonların nadir olmayarak görülmesi kullanımlarını kısıtlamaktadır. Endoskopik radyofrekans ablasyon (Stretta prosedürü) ve endoluminal endoskopik gastroplikasyon GÖRH tedavisi için kullanılabilen endoskopik tekniklerdir. Ancak pediatrik veri çok kısıtlıdır ve çocuklarda rutin kullanımlarını önerebilmek için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.⁴

Klinik Yaklaşım

GÖRH tedavisine yanıt 4-8 haftalık tedaviyi takiben değerlendirilmeli, beklenen yanıtın görülmediği hastalar tedaviye uyum ve belirtilerin nedeni olabilecek GÖRH dışı etiyolojiler açısından değerlendirilmelidir. Altta yatan bir gastrointestinal hastalığa işaret eden alarm belirti ve bulgularının olması, optimal tedaviye dirençli belirtilerin olması, farmakolojik tedavinin kesilememesi durumlarında hastaların bir gastroenteroloji uzmanına yönlendirilmesi önerilmektedir. GÖRH şüphesi olan süt çocuğuna ve daha büyük çocuklara klinik yaklaşım sırasıyla Şekil 4 ve Şekil 5'te sunulan akış şemalarında özetlenmiştir.



Şekil 4. GÖRH şüphesi olan süt çocuğuna yaklaşım



Şekil 5. GÖRH şüphesi olan çocuğa yaklaşım

PROGNOZ

Bebeklerin %95'inde 1 yaş itibarıyla GÖR düzelir.^{2,3} Semptomların 5 yaşın altında başlamasının, özofajit varlığının ve tanı anında asit baskılayıcı tedavi kullanıyor olmanın kötü prognozla ilişkili olabileceği bildirilmiştir.⁴ Cinsiyet, ırk, aile hikayesi, aile hekimine başvuru sayısı, tanı anındaki vücut ağırlığı, tanı anında hava yolu yakınmalarının olmasıyla GÖRH semptomları ve komplikasyonları arasında ilişki gösterilememiştir.³¹ Bir farmakoterapi çalışmasında plasebo grubuna atanan ve reflü özofajiti olan 10 semptomatik bebeğin 1 yıllık takibi sonucunda, hepsinde spontan klinik düzelme olduğu, ancak mikroskopik özofajit bulgularının tüm bebeklerde devam ettiği bildirilmiştir.¹²⁹ Yaşamın ilk 2 yılı içinde sık (>90 gün) regürjitasyon/kusma tarifleyen bebeklerin 9 yaşına geldiklerinde daha sıklıkla GÖR semptomları olduğu gösterilmiştir.¹³⁰ Benzer şekilde, çocukluk çağı GÖRH'nin ergenlik ve erişkinlik döneminde GÖRH görülme riskini artırdığı da bildirilmiştir.^{131,132}

KAYNAKLAR

1. Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol* 104:1278-1295; quiz 1296.
2. Hegar B, Dewanti NR, Kadim M, et al. Natural evolution of regurgitation in healthy infants. *Acta Paediatr* 2009;98:1189-1193.
3. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:569-572
4. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:516-554.
5. Singendonk MMJ, Brink AJ, Steutel NF, et al. Variations in definitions and outcome measures in gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics* 2017;140: e20164166.
6. Ruigomez A, Wallander MA, Lundborg P, et al. Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents in primary care. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:139-146.
7. Martigne L, Delaage PH, Thomas-Delecourt F, et al. Prevalence and management of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: a nationwide cross-sectional observational study. *Eur J Pediatr* 201;171:1767-1773.
8. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:150-154.
9. Hunt RH, Yaghoobi M. The esophageal and gastric microbiome in health and disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017;46:121-141.
10. Mittal RK, Liu J. Flow across the gastro-esophageal junction: lessons from the sleeve sensor on the nature of anti reflux barrier. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:187-190.
11. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2018;154:277-288.
12. Roman S, Holloway R, Keller J, et al. Validation of criteria for the definition of transient lower esophageal sphincter relaxations using high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29.
13. De Giorgi F, Palmiero M, Esposito I, et al. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006;26:241-246.
14. Mittal RK, McCallum RW. Characteristics and frequency of transient relaxations of the lower esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1988;95:593-599.
15. Martinucci I, de Bortoli N, Giacchino M, et al. Esophageal motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014;5:86-96.
16. Naik RD, Vaezi MF. Extra-esophageal manifestations of GERD: who responds to GERD therapy? *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15:318.
17. Menezes MA, Herbella FAM. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *World J Surg* 2017;41:1666-1671.

18. Argyrou A, Legaki E, Koutserimpas C, et al. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. *World J Clin Cases* 2018;6:176-182.
19. Mousa H, Hassan M. Gastroesophageal reflux disease. *Pediatr Clin North Am* 2017;64:487-505.
20. Arasu TS, Wyllie R, Fitzgerald JF, et al. Gastroesophageal reflux in infants and children comparative accuracy of diagnostic methods. *J Pediatr* 1980;96:798-803.
21. Aksglaede K, Pedersen JB, Lange A, et al. Gastro-esophageal reflux demonstrated by radiography in infants less than 1 year of age. Comparison with pH monitoring. *Acta Radiol* 2003;44:136-138.
22. Valusek PA, St Peter SD, Keckler SJ, et al. Does an upper gastrointestinal study change operative management for gastroesophageal reflux? *J Pediatr Surg* 2010;45:1169-72.
23. Macharia EW. Comparison of upper gastrointestinal contrast studies and pH/impedance tests for the diagnosis of childhood gastro-oesophageal reflux. *Pediatr Radiol* 2012;42:946-51.
24. Goldman-Yassen AE, Gross J, Novak I, et al. Identification of clinical parameters to increase the diagnostic yield of the non-emergent upper gastrointestinal series in pediatric outpatients. *Pediatr Radiol* 2019;49:162-7.
25. Schneider A, Gottrand F, Sfeir R, et al. Postoperative lower esophageal dilation in children following the performance of Nissen fundoplication. *Eur J Pediatr Surg* 2012;22:399-403.
26. Musunuru S, Gould JC. Perioperative outcomes of surgical procedures for symptomatic fundoplication failure: a retrospective case-control study. *Surg Endosc* 2012;26:838-42.
27. Savino A, Cecamore C, Matronola MF, et al. US in the diagnosis of gastroesophageal reflux in children. *Pediatr Radiol* 2012;42:515-24.
28. Jang HS, Lee JS, Lim GY, et al. Correlation of color Doppler sonographic findings with pH measurements in gastroesophageal reflux in children. *J Clin Ultrasound* 2001;29:212-7.
29. Pezzati M, Filippi L, Psaraki M, et al. Diagnosis of gastro-oesophageal reflux in preterm infants: sonography vs. pH-monitoring. *Neonatology* 2007;91:162-6.
30. Tringali A, Thomson M, Dumonceau JM, et al. Pediatric gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) guideline executive summary. *Endoscopy* 2017;49:83-91.
31. Gonzalez Ayerbe JI, Hauser B, Salvatore S, et al. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease in infants and children: from guidelines to clinical practice. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2019;22:107-21.
32. Thomson M, Tringali A, Dumonceau JM, et al. Paediatric gastrointestinal endoscopy: European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:133-53.
33. Farhath S, He Z, Saslow J, et al. Detection of pepsin in mouth swab: correlation with clinical gastroesophageal reflux in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:819-24.
34. Dy F, Amirault J, Mitchell PD, et al. Salivary pepsin lacks sensitivity as a diagnostic tool to evaluate extraesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2016;177:53-58.
35. Fortunato JE, D'Agostino RB Jr, Lively MO. Pepsin in saliva as a biomarker for oropharyngeal reflux compared with 24-hour esophageal impedance/pH monitoring in pediatric patients. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29.

36. O'Reilly RC, Soundar S, Tonb D, et al. The role of gastric pepsin in the inflammatory cascade of pediatric otitis media. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141:350-7.
37. Luo HN, Ma SJ, Sheng Y, et al. Pepsin deteriorates prognosis of children with otitis media with effusion who undergo myringotomy or tympanostomy tube insertion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78:2250-4.
38. O'Reilly RC, He Z, Bloedon E, et al. The role of extraesophageal reflux in otitis media in infants and children. *Laryngoscope* 2008;118:1-9.
39. Abd El-Fattah AM, Abdul Maksoud GA, Ramadan AS, et al. Pepsin assay: a marker for reflux in pediatric glue ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:464-70.
40. Abdel-aziz MM, El-Fattah AM, Abdalla AF. Clinical evaluation of pepsin for laryngopharyngeal reflux in children with otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77:1765-70.
41. Rosen R, Johnston N, Hart K, et al. The presence of pepsin in the lung and its relationship to pathologic gastro-esophageal reflux. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:129-33.
42. Abdallah AF, El-Desoky T, Fathi K, et al. Clinical Utility of Bronchoalveolar Lavage Pepsin in Diagnosis of Gastroesophageal Reflux among Wheezy Infants. *Can Respir J* 2016;9480843.
43. Hoffman I, Tertychnyy A, Ectors N, et al. Duodenogastro-esophageal reflux in children with refractory gastro-esophageal reflux disease. *J Pediatr* 2007;151:307-11.
44. Orel R, Vidmar G. Do acid and bile reflux into the esophagus simultaneously? Temporal relationship between duodenogastro-esophageal reflux and esophageal pH. *Pediatr Int* 2007;49:226-31.
45. Jiang M, Chen J, Chen F, et al. Bile and acid reflux in the pathogenesis of reflux oesophagitis in children. *J Paediatr Child Health* 2009;45:64-7.
46. Quitadamo P, Tambucci R, Mancini V, et al. Esophageal pH-impedance monitoring in children: position paper on indications, methodology and interpretation by the SIGENP working group. *Dig Liver Dis* 2019;51:1522-36.
47. Omari TI, Benninga MA, Sansom L, et al. Effect of baclofen on esophagogastric motility and gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2006;149:468-74.
48. Myers JC, Nguyen NQ, Jamieson GG, et al. Susceptibility to dysphagia after fundoplication revealed by novel automated impedance manometry analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:812-e393.
49. Loots C, van Herwaarden MY, Benninga MA, et al. Gastroesophageal reflux, esophageal function, gastric emptying, and the relationship to dysphagia before and after anti reflux surgery in children. *J Pediatr* 2013;162:566-73.
50. Omari T, Connor F, McCall L, et al. A study of dysphagia symptoms and esophageal body function in children undergoing anti reflux surgery. *United European Gastroenterol J* 2018;6:819-29.
51. Omari T. Erratum to "Omari T. Addendum to A study of dysphagia symptoms and esophageal body function in children undergoing anti reflux surgery". *United European Gastroenterol J* 2020;8:1130.
52. Hsing TY, Tsai IJ, Hsu CT, et al. Role of esophageal manometry in children with refractory gastroesophageal reflux symptoms. *Pediatr Int* 2019;61:807-11.
53. Rosen R, Amirault J, Giligan E, et al. Intraesophageal pressure recording improves the

detection of cough during multichannel intraluminal impedance testing in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:22-26.

54. Omari TI, Krishnan U. What is the role of high-resolution oesophageal manometry in paediatrics? *J Paediatr Child Health* 2020;56:1754-9.

55. 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.

56. Tolia V, Kauffman RE. Comparison of evaluation of gastroesophageal reflux in infants using different feedings during intraesophageal pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10:426-9.

57. Orenstein SR, Klein HA, Rosenthal MS. Scintigraphy versus pH probe for quantification of pediatric gastroesophageal reflux: a study using concurrent multiplexed data and acid feedings. *J Nucl Med* 1993;34:1228-34.

58. Balson BM, Kravitz EK, McGeedy SJ. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in children and adolescents with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:159-64.

59. Peter CS, Sprodowski N, Bohnhorst B, et al. Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: no temporal relationship. *Pediatrics* 2002;109:8-11.

60. Uslu Kizilkan N, Bozkurt MF, Saltik Temizel IN, et al. Comparison of multichannel intraluminal impedance-pH monitoring and reflux scintigraphy in pediatric patients with suspected gastroesophageal reflux. *World J Gastroenterol* 2016;22:9595-603.

61. Ng TSC, Putta N, Kwatra NS, et al. Pediatric solid gastric emptying scintigraphy: normative value guidelines and nonstandard meal alternatives. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1830-9.

62. Ravelli AM, Panarotto MB, Verdoni L, et al. Pulmonary aspiration shown by scintigraphy in gastroesophageal reflux-related respiratory disease. *Chest* 2006;130:1520-6.

63. van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, et al. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics* 2011;127:925-35.

64. Baker R, Tsou VM, Tung J, et al. Clinical results from a randomized, double-blind, dose-ranging study of pantoprazole in children aged 1 through 5 years with symptomatic histologic or erosive esophagitis. *Clin Pediatr (Phila)* 2010;49:852-65.

65. Haddad I, Kierkus J, Tron E, et al. Efficacy and safety of rabeprazole in children (1-11 years) with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:798-807.

66. Tuttle SG, Grossman MI. Detection of gastro-esophageal reflux by simultaneous measurement of intraluminal pressure and pH. *Proc Soc Exp Biol Med* 1958; 98:225-7.

67. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:498-547.

68. Patra S, Singh V, Chandra J, et al. Diagnostic modalities for gastro-esophageal reflux in infantile wheezers. *J Trop Pediatr* 2011;57:99-103.

69. Patwari AK, Bajaj P, Kashyp R, et al. Diagnostic modalities for gastroesophageal reflux. *Indian J Pediatr* 2002;69:133-6.

70. van der Pol RJ, Smits MJ, Venmans L, et al. Diagnostic accuracy of tests in pediatric gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2013;162:983-7.

71. Iluyomade A, Olowoyeye A, Fadahunsi O, et al. Interference with daily activities and major adverse events during esophageal pH monitoring with bravo wireless capsule versus conventional intranasal catheter: a systematic review of randomized controlled trials. *Dis Esophagus* 2017;30:1-9.
72. Croffie JM, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Accuracy and tolerability of the Bravo catheter-free pH capsule in patients between the ages of 4 and 18 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:559-63.
73. Cabrera J, Davis M, Horn D, et al. Esophageal pH monitoring with the BRAVO capsule: experience in a single tertiary medical center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:404-8.
74. Rao NM, Campbell DI, Rao P. Two years' experience of using the Bravo wireless oesophageal pH monitoring system at a single UK tertiary centre. *Acta Paediatr* 2017;106:312-5.
75. Wenzl TG, Benninga MA, Loots CM, et al. Indications, methodology, and interpretation of combined esophageal impedance-pH monitoring in children: ESPGHAN EURO-PIG standard protocol. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:230-4.
76. Fukahori S, Kawahara H, Oyama T, et al., Japanese Pediatric Impedance Working G. Standard protocol devised by the Japanese Pediatric Impedance Working Group for combined multichannel intraluminal impedance-pH measurements in children. *Surg Today* 2020;50:664-71
77. Lopez-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, et al. Twenty-four-hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 2006;118:e299-308.
78. Pilic D, Frohlich T, Noh F, et al. Detection of gastroesophageal reflux in children using combined multichannel intraluminal impedance and pH measurement: data from the German Pediatric Impedance Group. *J Pediatr* 2011;158:650-4.
79. Mousa H, Machado R, Orsi M, et al. Combined multichannel intraluminal impedance-pH (MII-pH): multicenter report of normal values from 117 children. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16:400.
80. Cresi F, Cester EA, Salvatore S, et al. Multichannel Intraluminal Impedance and pH Monitoring: A Step Towards Pediatric Reference Values. *J Neurogastroenterol Motil* 2020;26:370-7.
81. Ristic N, Milovanovic I, Radusinovic M, et al. The comparative analyses of different diagnostic approaches in detection of gastroesophageal reflux disease in children. *PLoS One* 2017;12:e0187081.
82. Smits MJ, Loots CM, van Wijk MP, et al. An expert panel-based study on recognition of gastro-esophageal reflux in difficult esophageal pH-impedance tracings. *Neurogastroenterol Motil* 2015;27:637-45.
83. Safe M, Cho J, Krishnan U. Combined Multichannel Intraluminal Impedance and pH Measurement in Detecting Gastroesophageal Reflux Disease in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:e98-e106.
84. Kwok TC, Ojha S, Dorling J. Feed thickener for infants up to six months of age with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12:CD003211.
85. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics* 2008;122:e1268-1277.
86. Corvaglia L, Aceti A, Mariani E, et al. Lack of efficacy of a starch-thickened preterm formula

on gastro-oesophageal reflux in preterm infants: a pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:2735-8.

87. Corvaglia L, Ferlini M, Rotatori R, et al. Starch thickening of human milk is ineffective in reducing the gastroesophageal reflux in preterm infants: a crossover study using intraluminal impedance. *J Pediatr* 2006;148:265-8.

88. Wenzl TG, Schneider S, Scheele F, et al. Effects of thickened feeding on gastroesophageal reflux in infants: a placebo-controlled crossover study using intraluminal impedance. *Pediatrics* 2003;111:e355-9.

89. Salvatore S, Savino F, Singendonk M, et al. Thickened infant formula: What to know. *Nutrition* 2018;49:51-6.

90. Omari TI, Barnett CP, Benninga MA, et al. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in preterm and term infants with reflux disease. *Gut* 2002;51:475-9.

91. Jadcherla SR, Chan CY, Moore R, et al. Impact of feeding strategies on the frequency and clearance of acid and nonacid gastroesophageal reflux events in dysphagic neonates. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:449-55.

92. Omari TI, Rommel N, Staunton E, et al. Paradoxical impact of body positioning on gastroesophageal reflux and gastric emptying in the premature neonate. *J Pediatr* 2004;145:194-200.

93. Corvaglia L, Rotatori R, Ferlini M, et al. The effect of body positioning on gastroesophageal reflux in premature infants: evaluation by combined impedance and pH monitoring. *J Pediatr* 2007;151:591-6.

94. Vandenplas Y, De Schepper J, Verheyden S, et al. A preliminary report on the efficacy of the Multicare AR-Bed in 3-week-3-month-old infants on regurgitation, associated symptoms and acid reflux. *Arch Dis Child* 2010; 95:26-30.

95. Loots C, Kritas S, van Wijk M, et al. Body positioning and medical therapy for infantile gastroesophageal reflux symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:237-43.

96. van Wijk MP, Benninga MA, Dent J, et al. Effect of body position changes on postprandial gastroesophageal reflux and gastric emptying in the healthy premature neonate. *J Pediatr* 2007;151 585-90.

97. Moon RY, Task Force On Sudden Infant Death S. SIDS and Other Sleep-Related Infant Deaths: Evidence Base for 2016 Updated Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment. *Pediatrics* 2016;138.

98. Martinez-Hurtado I, Arguisuelas MD, Almela-Notari P, et al. Effects of diaphragmatic myofascial release on gastroesophageal reflux disease: a preliminary randomized controlled trial. *Sci Rep* 2019;9:7273.

99. Kenari HM, Akhavan M, Sadeghian M, et al. Efficacy of abdominal massage with mastic gum oil on gastroesophageal reflux disease symptoms of infant: a randomized controlled trial. *Integr Med Res* 2020;9:100396.

100. Neu M, Pan Z, Workman R, et al. Benefits of massage therapy for infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Biol Res Nurs* 2014;16:387-97.

101. Lightdale JR, Gremse DA, Section on Gastroenterology H, Nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics* 2013;131:e1684-95.

102. Tsou VM, Young RM, Hart MH, et al. Elevated plasma aluminum levels in normal infants

receiving antacids containing aluminum. *Pediatrics* 1991;87:148-51.

103. Leung AK, Hon KL. Gastroesophageal reflux in children: an updated review. *Drugs Context* 2019;8:212591.
104. Bor S, Kalkan IH, Celebi A, et al. Alginates: From the ocean to gastroesophageal reflux disease treatment. *Turk J Gastroenterol* 2019;30:109-36.
105. Leiman DA, Riff BP, Morgan S, et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta analysis. *Dis Esophagus* 2017;30:1-9.
106. Tighe M, Afzal NA, Bevan A, et al. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD008550.
107. Ummarino D, Miele E, Martinelli M, et al. Effect of magnesium alginate plus simethicone on gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:230-5.
108. Salvatore S, Ripepi A, Huysentruyt K, et al. The effect of alginate in gastroesophageal reflux in infants. *Paediatr Drugs* 2018;20:575-83
109. Davies I, Burman-Roy S, Murphy MS, Guideline Development G. Gastro-oesophageal reflux disease in children: NICE guidance. *BMJ* 2015;350:g7703.
110. Cucchiara S, Staiano A, Romaniello G, et al. Antacids and cimetidine treatment for gastro-oesophageal reflux and peptic oesophagitis. *Arch Dis Child* 1984;59:842-7.
111. Cucchiara S, Gobio-Casali L, Balli F, et al. Cimetidine treatment of reflux esophagitis in children: an Italian multicentric study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:150-6.
112. Cucchiara S, Minella R, Iervolino C, et al. Omeprazole and high dose ranitidine in the treatment of refractory reflux oesophagitis. *Arch Dis Child* 1993;69:655-9
113. Simeone D, Caria MC, Miele E, et al. Treatment of childhood peptic esophagitis: a double-blind placebo-controlled trial of nizatidine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:51-5.
114. Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants : when and how to treat. *Paediatr Drugs* 2013;5:19-27.
115. Gieruszczak-Bialek D, Konarska Z, Skorka A, et al. No effect of proton pump inhibitors on crying and irritability in infants: systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2015;166:767-70.
116. Mattos AZ, Marchese GM, Fonseca BB, et al. Antisecretory treatment for pediatric gastroesophageal reflux disease - a systematic review. *Arq Gastroenterol* 2017;54:271-80.
117. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta analysis. *Gastroenterology* 1997;112:1798-810.
118. De Bruyne P, Ito S. Toxicity of long-term use of proton pump inhibitors in children. *Arch Dis Child* 2018;103:78-82.
119. Cohen S, Bueno de Mesquita M, Mimouni FB. Adverse effects reported in the use of gastroesophageal reflux disease treatments in children: a 10 years literature review. *Br J Clin Pharmacol* 2015;80:200-8.
120. Rothenberg SS. Two decades of experience with laparoscopic nissen fundoplication in infants and children: a critical evaluation of indications, technique, and results. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2013;23:791-4.
121. Dekonenko C, Holcomb GW, 3rd. Laparoscopic fundoplication for the surgical management of gastroesophageal reflux disease in children. *Eur J Pediatr Surg* 2020;30:150-5.
122. Friedmacher F, Till H. Robotic-assisted procedures in pediatric surgery: a critical appraisal

of the current best evidence in comparison to conventional minimally invasive surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2015;25:936-43.

123. Hambræus M, Arnbjörnsson E, Anderberg M. A literature review of the outcomes after robot-assisted laparoscopic and conventional laparoscopic Nissen fundoplication for gastro-esophageal reflux disease in children. *Int J Med Robot* 2013;9:428-32.

124. Mauritz FA, van Herwaarden-Lindeboom MY, Stomp W, et al. The effects and efficacy of anti reflux surgery in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *J Gastrointest Surg* 2011;15:1872-8.

125. Cullis PS, Siminas S, Losty PD. Efficacy of anti reflux surgery in children with or without neurological impairment: a systematic review. *Br J Surg* 2020;107:636-46.

126. Esposito C, Saxena A, Irtan S, et al. Laparoscopic Nissen Fundoplication: an excellent treatment of GERD-related respiratory symptoms in children-results of a multicentric study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2018;28:1023-8.

127. Tanaka Y, Tainaka T, Uchida H. Indications for total esophagogastric dissociation in children with gastroesophageal reflux disease. *Surg Today* 2018;48:971-7.

128. Srivastava R, Downey EC, O’Gorman M, et al. Impact of fundoplication versus gastrojejunal feeding tubes on mortality and in preventing aspiration pneumonia in young children with neurologic impairment who have gastroesophageal reflux disease. *Pediatrics* 2009;123:338-45.

129. Orenstein SR, Shalaby TM, Kelsey SF, et al. Natural history of infant reflux esophagitis: symptoms and morphometric histology during one year without pharmacotherapy. *Am J Gastroenterol* 2006;101:628-40.

130. Martin AJ, Pratt N, Kennedy JD, et al. Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. *Pediatrics* 2002;109:1061-7.

131. Winter HS, Illueca M, Henderson C, et al. Review of the persistence of gastroesophageal reflux disease in children, adolescents and adults: does gastroesophageal reflux disease in adults sometimes begin in childhood? *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1157-68.

132. El-Serag HB, Gilger M, Carter J, et al. Childhood GERD is a risk factor for GERD in adolescents and young adults. *Am J Gastroenterol* 2004;99:806-12.

