

**T.C.  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

**GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI DÜŞÜNÜLEN  
ÇOCUKLARDA ÖZEFAGUSUN ENDOSKOPIK BULGULARI  
İLE HİSTOPATOLOJİK SONUÇLARI ARASINDAKİ  
İLİŞKİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**Uzm. Dr. Gülnihan KIRBAŞ**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Aydan KANSU**

**ANKARA 2014**

# KABUL VE ONAY

## ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Gülrihan Kırbaz	Tarih: 29.03/2014
Anabilim/Bilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hastalıkları Bilim Dalı	
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Aydan Kandı	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Gastrointestinal reflü hastalığı düşünülen çocuklarda otelastin endoteknik bulgular ile histopatolojik sonuçların karşılaştırılması ile ilişkisinin retrospektif analizi.	
Tezin Niteliği: <input type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input checked="" type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	

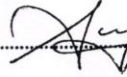
III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekeçli açıklamalarınızı buraya yazınız	

### Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Semra Atalay

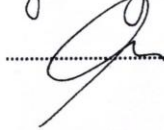


..... Anabilim/Bilim Dalı

### Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Aydan Kandı

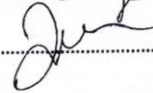


..... Anabilim/Bilim Dalı

### Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Doç. Dr. Zeynep Kuloplu



..... Anabilim/Bilim Dalı

## TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi, Ankara Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı'ndaki yan dal uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi, deneyim, sevgi ve hoşgörüsüyle bana daima örnek olarak tez çalışmamı yürüten, kendisiyle birlikte çalışmış olmaktan ötürü her zaman onur duyacağım çok değerli hocam, Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Aydan Kansu'ya

Kendisiyle birlikte çalışmaktan onur duyduğum, bilgi ve deneyimlerini büyük bir titizlik ile aktararak yetişmemde son derece emeği geçen, çok kıymetli hocam ve ablam Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Zarife Kuloğlu'na

Yan dal uzmanlık eğitimim sırasında mesleki bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam olan emekli Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı, Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı emekli öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Nurten Girgin'e, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Semra Atalay'a ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli tüm öğretim üyelerine,

Tezimin histopatolojik değerlendirmelerindeki yardımlarından dolayı, Patoloji Anabilim Dalı değerli öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Arzu Ensari'ye,

En derin saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Yan dal eğitimim sırasında ve bittikten sonra verdiğim ara döneminde bana karşı her zaman destek olan sevgili eşim İsmail Kırbaş ve oğlum Mehmet Eren Kırbaş'a,

Tüm hayatım boyunca desteğini ve sevgisini esirgemeyen anne ve babama

Sonsuz teşekkür ederim.

Gülrihan KIRBAŞ

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

KABUL VE ONAY .....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
TABLolar DİZİNİ .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
RESİMLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. SIKLIK VE TANIM .....	3
2.2. GASTROÖZEFAGAEL REFLÜ PATOGENEZİ.....	4
2.2.1. Anti Reflü Bariyer .....	5
2.2.1.1. Diafram ve Hiatus Hernisi .....	9
2.2.1.2. Özefagogastrik Açık: His açısı.....	10
2.2.2. Özefagusun Temizleme Mekanizmaları (Özefageal Klirens) .....	10
2.2.3. Doku veya Mukozal Direnç .....	11
2.2.4. Üst Özefagus Sfinkteri (ÜÖS) .....	13
2.2.5. Mide Hacmi ve Mide Boşalma Hızı .....	14
2.2.6. Helicobakter Pylori (Hp) .....	14
2.2.7. Genetik.....	15
2.3. KLİNİK .....	16
2.4. TANI .....	20
2.4.1. Baryumlu Özefagografi .....	21
2.4.2. Radyonüklid Tc <sup>99m</sup> Sintigrafisi .....	22
2.4.3. Özefageal Manometre.....	22
2.4.4. 24 Saatlik Ph Monitorizasyonu .....	23
2.4.5. Asit Perfüzyon (Berstein) Testi .....	25
2.4.6. Özefageal Bilirubin Monitorizasyonu (Bilitec) .....	25
2.4.7. Lipid Yüklü Makrofajların Saptanması .....	25

2.4.8. Multikanal İntroluminal Empedans Monitorizasyonu .....	25
2.4.9. Endoskopi .....	26
2.4.10. Histopatoloji.....	29
2.5. AYIRICI TANI .....	36
2.6. GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ HASTALIĞININ KOMPLİKASYONLARI .....	37
2.7. GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI TEDAVİSİ .....	38
2.7.1. Yaşam Düzeni Değişiklikleri.....	39
2.7.2. Farmakolojik Tedavi.....	40
2.7.2.1. Asiti Baskılayıcı Tedavi.....	40
2.7.2.2. Prokinetik Tedavi .....	41
2.7.2.3. Yüzey Ajanları .....	42
2.7.3. Cerrahi Tedavi .....	43
3. HASTALAR ve YÖNTEM.....	45
3.1. HASTALAR.....	45
3.2. ÇALIŞMADA UYGULANAN DIŞLANMA KRİTERLERİ .....	45
3.3. ENDOSKOPI .....	46
3.4. HİSTOPATOLOJİ.....	46
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	47
3.6. ETİK KURUL ONAYI .....	48
3.7. İZLEM FORMU.....	48
4. BULGULAR .....	49
4.1. ENDOSKOPIK BULGULAR .....	52
4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	55
4.3. HELİCOBAKTER PYLORİ TANISININ HİSTOPATOLOJİK REFLÜ ÖZEFAJİT TANISI İLE KARŞILAŞTIRILMASI.....	63
5. TARTIŞMA .....	64
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	76
7. SONUÇLAR .....	77
ÖZET.....	82
SUMMARY .....	85
KAYNAKLAR .....	88

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ALTE</b>	: Hayatı tehdit edici olay
<b>AÖS</b>	: Alt özefagus sfinkteri
<b>BÖ</b>	: Barret özefagus
<b>EGF</b>	: Epidermal büyüme faktörü
<b>ERH</b>	: Eroziyon reflü hastalığı
<b>ESPGHAN</b>	: Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition)
<b>FDA</b>	: Besin ve İlaç Yönetimi
<b>GABA B</b>	: Gama Amino Bütirik Asid B
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>GÖR</b>	: Gastroözefageal reflü
<b>GÖRH</b>	: Gastroözefageal reflü hastalığı
<b>H2RA</b>	: Histamin 2 reseptör antagonistleri
<b>Hp</b>	: Helicobakter pylori
<b>İL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>ITLESR</b>	: Uygun olmayan alt özefagus sfinkter gevşemeleri
<b>MGERD</b>	: Distal özefagus mukozasında metaplastik değişikliklerle birlikte olan gastroözefageal reflü hastalığı
<b>NASPGHAN</b>	: Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition)
<b>NERH</b>	: Eroziyon olmayan reflü hastalığı
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>ÖGD</b>	: Özefagogastroduodenoskopi.

<b>PEDS-CORİ</b>	: Pediatrik Endoskopi Veri Sistemi (Data from Pediatric Endoscopy Data-base System- Clinical Outcomes Research Initiative).
<b>PPI</b>	: Proton pompa inhibitörü
<b>QTc</b>	: Düzeltilmiş QT aralığı.
<b>RE</b>	: Reflü özefajit
<b>SPSS</b>	: İstatistiksel analize yönelik bir bilgisayar programı (Statistical Package for the Social Sciences for Windows Release 15.0).
<b>SSS</b>	: Santral sinir sistemi
<b>TLESR</b>	: Geçici alt özefageal sfinkter gevşemesi
<b>ÜÖS</b>	: Üst özefagus sfinkteri
<b>ÜSYE</b>	: Üst solunum yolu enfeksiyonu

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 2.1.</b>	Gastroözefageal Reflüyü Önleyen Doğal Koruyucu Mekanizmalar .....	4
<b>Tablo 2.2.</b>	Alt Özefagus Sfinkter Basıncını Etkileyen Faktörler .....	9
<b>Tablo 2.3.</b>	Doku veya Mukozal Direnç.....	11
<b>Tablo 2.4.</b>	Gastroözefageal Reflü Semptomları ve Bulguları.....	19
<b>Tablo 2.5.</b>	GÖRH Tanısında Sık Kullanılan İnceleme Yöntemleri .....	21
<b>Tablo 2.6.</b>	Los Angeles Reflü Özefajit Sınıflaması .....	28
<b>Tablo 2.7.</b>	Diğer Endoskopik Özefajit Derecelendirme Sistemleri .....	29
<b>Tablo 2.8.</b>	Gastroözefageal Reflü ve Özefajit Tanısı İçin Knuff & Leape Histolojik Kriterleri .....	31
<b>Tablo 2.9.</b>	Çocukluk Çağında Gastroözefageal Reflü Hastalığında Ayırıcı Tanı.....	37
<b>Tablo 2.10.</b>	Gastroözefageal Reflü Hastalığının Komplikasyonları .....	38
<b>Tablo 2.11.</b>	Gastroözefageal reflü tedavisi .....	38
<b>Tablo 2.12.</b>	Alt Özefagus Sfinkterini Zayıflatan ve Özefageal Mukozada Zedelenmeye Yol Açan Maddeler ve İlaçlar .....	39
<b>Tablo 2.13.</b>	GÖRH Olan Çocuklarda Farmakoterapi .....	43
<b>Tablo 4.1.</b>	Olası GÖR ve Dispepsi Grubundaki Hastaların Cinsiyete ve Yaş Ortalamasına Göre Karşılaştırılması .....	49
<b>Tablo 4.2.</b>	Olası GÖR ve Dispepsi Grubunun Ortak Şikayetler Açısından Karşılaştırılması.....	51
<b>Tablo 4.3.</b>	Olası GÖR ve Dispepsi Grubunun Endoskopik Görünüme Göre Sınıflandırılması .....	52
<b>Tablo 4.4.</b>	Endoskopik Görünümün Cinsiyete Göre Karşılaştırılması .....	52



<b>Tablo 4.5.</b>	Olası GÖR ve Dispepsi Grubunun Endoskopik Görünüme Göre Karşılaştırılması.....	53
<b>Tablo 4.6.</b>	Olası GÖR Grubunda Şikayetlerin Endoskopik Görünüme Göre Karşılaştırılması.....	54
<b>Tablo 4.7.</b>	Dispepsi Grubunda Şikayetlerin Endoskopik Görünüme Göre Karşılaştırılması.....	55
<b>Tablo 4.8.</b>	Histopatolojik Reflü Özefajit Tanısının Cinsiyete ve Yaş Ortalamasına Göre Karşılaştırılması .....	56
<b>Tablo 4.9.</b>	Olası GÖR Grubunda Şikayetlerin Histopatolojik Reflü Özefajit Tanısı ile Karşılaştırılması.....	58
<b>Tablo 4.10.</b>	Dispepsi Grubunda Şikayetlerin Histopatolojik Reflü Özefajit Tanısı ile Karşılaştırılması.....	59
<b>Tablo 4.11.</b>	Olası GÖR ve Dispepsi Grubunda Ortak Şikayetlerin Histopatolojik RE Tanısı ile Karşılaştırılması.....	60
<b>Tablo 4.12.</b>	Olası GÖR ve Dispepsi Grubunda Hastaların Endoskopik Görünüm ve Histopatolojik Tanı Açısından Gruplandırılması .....	61
<b>Tablo 4.13.</b>	Olası GÖR ve Dispepsi Grubundaki Hastaların Histopatolojik Reflü Özefajit (-) ve ERH, NERH Olmasına Göre Karşılaştırılması.....	62
<b>Tablo 4.14.</b>	Endoskopik Görünümün Histopatolojik Reflü Özefajit Tanısı ile Karşılaştırılması.....	62
<b>Tablo 4.15.</b>	Helicobakter pylori Tanısının Histopatolojik Reflü Özefajit Tanısı ile Karşılaştırılması.....	63

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Şekil 1.</b> Gastroözefageal Reflüye Karşı Koruyucu ve Kolaylaştırıcı Mekanizmalar .....	5
<b>Şekil 2.</b> Tüm Hastalarda Yaş Dağılım Grafiği.....	50
<b>Şekil 3.</b> Histopatolojik Reflü Özefajit Tanısının Yaş Dağılım Grafiği.....	56
<b>Şekil 4.</b> Histopatolojik Reflü Özefajit Tanısının Cinsiyet Dağılım Grafiği.....	57

## RESİMLER DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Resim 1.</b>	Gastroözefageal Bileşke ve AÖS Anatomisi .....	6
<b>Resim 2.</b>	Üst Özefagus Sfinkteri .....	13
<b>Resim 3.</b>	24 Saatlik İki Kanallı Özefageal Ph Monitorizasyonu Trasesi .....	24
<b>Resim 4.</b>	24 Saatlik Ph Monitorizasyon Sonucu .....	24
<b>Resim 5.</b>	24 Saatlik Ph Monitorizasyon Sonucu .....	24
<b>Resim 6.</b>	Los -Angeles Reflü Özefajit Sınıflamasının Endoskopik Görünümü .....	28
<b>Resim 7.</b>	Grade 1 - Hafif şiddette reflü özefajit .....	31
<b>Resim 8.</b>	Grade 2 – Orta şiddette reflü özefajit.....	32
<b>Resim 9.</b>	Grade 3 – Şiddetli reflü özefajit .....	32
<b>Resim 10.</b>	Papiller elongasyon .....	33
<b>Resim 11.</b>	Vasküler konjesyon ve dilatasyon.....	33
<b>Resim 12.</b>	Bazal hücre hiperplazisi .....	34
<b>Resim 13.</b>	Dilate intersellüler aralıklar (intraepitelyal ödem).....	34
<b>Resim 14.</b>	Nötrofil lökosit infiltrasyonu .....	35
<b>Resim 15.</b>	Eozinofil infiltrasyonu .....	35
<b>Resim 16.</b>	Lenfosit infiltrasyonu .....	36

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Gastroözefageal reflü (GÖR) midedeki asit, pepsin, safra ve pankreas enzimlerinin özefagustan yukarı doğru kaçmasıdır. Reflü sağlıklı bebeklerde fizyolojiktir. Genellikle ilk bir yaşta kendiliğinden düzelmektedir. Çocukluk çağında tekrarlayan kusma ve regürjitasyonun en sık nedenidir. Büyüme ve gelişme geriliği, tekrarlayan alt ve üst solunum sistemi hastalıkları ve özefajit gibi yaşam kalitesini etkilediği durumlarda patolojiktir. Bu durumda gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) olarak adlandırılır (1-3). GÖRH sindirim kanalının en sık rastlanan klinik sorunlarından birisidir (4,5). Çocuklarda görülme sıklığı %2 ile %7 arasında değişmektedir (1-3).

GÖR tanısı için altın standart bir yöntem yoktur. Hastaların yakınmaları ile kullanılan yöntemlerin sonuçları her zaman uyumlu olmamaktadır (1-6). Endoskopi, özefagus epitelinin doğrudan gözle incelenmesine ve biyopsi alınmasına olanak sağladığından önemli bir tanı yöntemidir (5,7). Ancak endoskopik görünümün normal olması ile histopatolojik özefajit varlığı dışlanamayabilmektedir. Endoskopik olarak eritem veya solukluk gibi hafif mukozal değişikliklerin görülmesinin de her zaman reflüye bağlı özefajitin kanıtı olmayacağı ileri sürülmektedir (5, 8, 9). Çocuklarda özefagustaki endoskopik bulgular ile histopatolojik tanı ilişkisini değerlendiren çalışmalarda; GÖRH tanısı için özefagusun endoskopik ve histolojik bulguları arasındaki ilişkinin her zaman uyum göstermediği ileri sürülmektedir (5, 7, 9, 10).

Helicobakter pylori (Hp) enfeksiyonu GÖRH ve özefageal adenokarsinom ile bağlantısı olan çevresel bir faktördür. Bazı araştırmacılar, H. pylori enfeksiyonunun GÖRH için koruyucu bir faktör olduğu hipotezini ileri sürmüşlerdir. Özellikle Asya ülkelerinde, Hp enfeksiyonu ve GÖRH prevalansı arasında negative bir birlikteliğin bulunduğu doğrulanmıştır. Ancak Hp eradikasyonu sonrasında GÖRH prevalansında anlamlı bir artış meydana geldiği gösterilememiştir (5,11).

Son 20 yıl içinde gelişen teknoloji ürünü videoendoskopların kullanımı ile görünüm kalitesinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Yine, ilerleyen histopatolojik

teknikler ve histolojik sınıflandırmadaki yenilikler de GÖRH'nın tanısal yaklaşımına katkı sağlamıştır. Bu yüzden, özefajit tanısı yönünden geçmişte endoskopik ve histolojik değerlendirmeler arasındaki uyumsuzluğun, günümüzde en az düzeylere indirilebildiği bildirilmektedir.

Çalışmamızda; GÖRH'ni düşündüren yakınmaları olan ve dispeptik yakınmaları olan çocuklarda reflü özefajit sıklığını göstermek, yakınmalarla reflü özefajiti arasındaki ilişkiyi ortaya koymak, endoskopik bulgularla histopatolojik bulgular arasındaki ilişkiyi ve Hp ile reflü özefajiti (RE) arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. SIKLIK VE TANIM

GÖR; mide içeriğinin istemsiz olarak özefagusa hareketidir (1-3). GÖR sağlıklı süt çocuklarında ve erişkinlerde gün boyunca fizyolojik olarak oluşabilmektedir. Bu kaçışlar genellikle 3 dakika gibi çok kısa süreli ve asemptomatiktir ve mide içeriği distal özefagustan daha yukarılara yayılmamaktadır (7).

GÖR çocukluk çağında tekrarlayan kusma ve regürjitasyonun en sık nedenidir. Regürjitasyon sağlıklı süt çocuklarında %40-65 oranında görülebilmektedir ve bu oran bir yaşında %1'e düşmektedir (12).

Mide içeriğinin özefagusa kaçışı belirtiyeye yol açıyor ve çocukta büyüme geriliği, solunum sistemi hastalıkları ve özefajit gibi hastalıklara neden oluyor veya yaşam kalitesini düşürüyor ve patolojik sekel bırakıyorsa GÖRH olarak adlandırılır. Bu nedenle GÖR ile GÖRH arasındaki ayrımı yapmak çok önemlidir (1-3).

GÖRH, özefagusun en sık görülen hastalığı olduğu gibi çocukluk çağı hastalıkları içinde de en sık görülen hastalıktır (13). Her ne kadar mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da genetik, çevresel (sigara, diyet), anatomik, hormonal ve nörojenik olaylarla ilgili olduğu gösterilmiştir (14). Son yıllarda GÖR çoğu üst solunum yolu hastalıklarında risk faktörü olarak dikkat çekmektedir (15). GÖR'nün; orta kulak iltahabı, sinüzit, lenfoid hiperplazi, horlama, larengeal ödem ve nodüllerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (16).

GÖRH'nin altın standart tanı yönteminin olmaması, insidans ve prevalans verilerinin yetersiz olması nedeniyle patolojik ve fizyolojik reflü arasında kesin bir ayrım yapmak mümkün olmamaktadır. Çocuklarda GÖRH prevalansının bazı yayınlarda %1-8, bazı yayınlarda da %2-7 arasında olduğu tahmin edilmektedir (7). Trakeaözefagiyal fistül, nörolojik bozukluk, oral motor disfaji gibi bazı durumlarda insidansı %70'e yükselebilmektedir (17).

GÖRH pekçok hastalık ile ilişkilidir. Nöromusküler hastalıklar üst gastrointestinal sistem (GİS) motilitesini etkileyerek veya dolaylı olarak karın içi basıncı ve postürü etkileyerek GÖRH'na neden olabilirler. Respiratuar hastalıklar ise abdominal-torasik basıncı etkileyerek GÖRH'na yol açabilirler. Reflüsü olan erişkin hastalarda, olmayanlara göre çocukluk çağında GÖRH semptomlarının daha çok görüldüğü bilinmektedir (13).

## 2.2. GASTROÖZEFAGAEAL REFLÜ PATOGENEZİ

Özefagus müsküler tüp şeklinde olup 6. servikal ile 11. torasik vertebra arasında bulunur. Üstte krikofarengal, altta gastroözefageal bileşkede iki adet sfinkterik yapısı vardır. Alt özefagus sfinkteri (AÖS) işlevsel bir yapıdır. Diafragmatik krus, özefagogastrik açığı, intraabdominal özefagus ve fenoözefageal bağdan meydana gelir. Üst özefagus sfinkteri (ÜÖS) de krikofarengal kas liflerinden oluşur (18, 19).

İnsan vücudunda GÖR'yü önleyen doğal koruyucu mekanizmalar vardır (Tablo 2.1) (16,18-21).

**Tablo 2.1.** Gastroözefageal Reflüyü Önleyen Doğal Koruyucu Mekanizmalar

---

### A-Anti Reflü Bariyer

1. Alt özefagus sfinkteri (AÖS)
2. Motilite
3. Sinirsel uyarı
4. Hormonal uyarı
5. Diafram ve hiatus hernisi
6. Özefagogastrik açığı - His açığı

### B-Özefagusun Temizleme Mekanizmaları

1. Hacim etkisi
2. Asit nötralizasyonu (sekonder peristaltizm ve tükürük bikarbonatı)

### C-Doku veya Mukozal Direnç

1. Epitel öncesindeki koruma (mukus ve su tabakası)
2. Epitelin koruyuculuğu (hücre zarı)
3. Epitel sonrası koruma (metabolik tamponlama)
4. Gastroduodenal etki (reflü içeriğinin gücü ve hacmi)

### D- Üst özefagus Sfinkteri

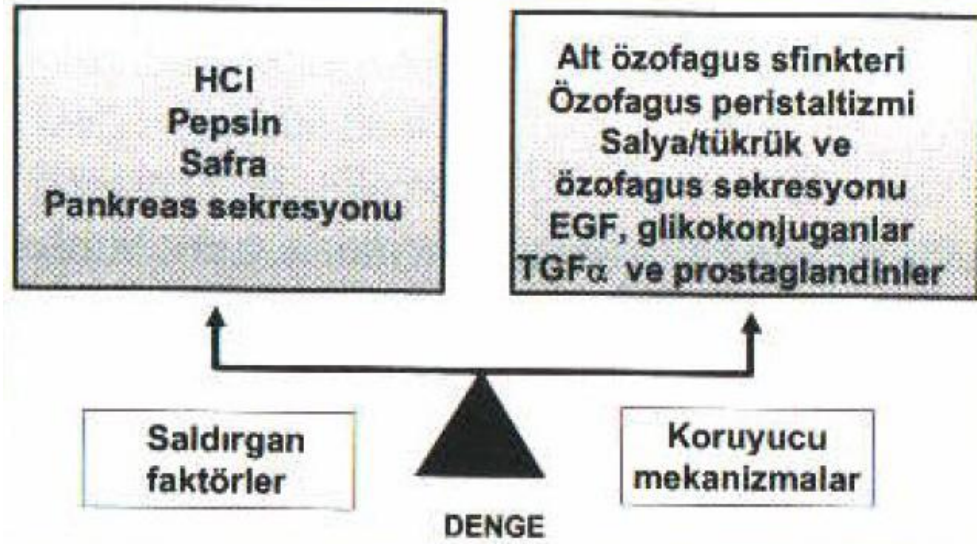
### E- Mide Hacmi ve Mide Boşalma Hızı

### F- Helicobakter Pylori (Hp)

### G- Genetik

---

GÖR gelişmesinde birçok mekanizma etkili olur ve patolojik gastroözefageal reflünün meydana gelmesinden reflüye karşı koruyucu ve reflüyü kolaylaştıran mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması sorumlu tutulur (Şekil 1). Mideden özefagusa kaçan mide içeriğindeki en zararlı madde mide asididir. Ancak asitle birlikte safra ve pankreas enzimlerinin de bulunması özefagustaki hasarlanmanın şiddetini artırmaktadır. Aksine tükürük bezlerinden salgılanan tükürük, içerdiği bikarbonat ve büyüme faktörleri nedeniyle özefagus mukozasını reflünün zararlı etkisinden koruyucu etkiye sahiptir. Özefagus mukozasının aside duyarlılığı her insanda farklı olduğundan aynı şiddette aside maruz kalma sonrasında özefagusta oluşan hasarlanmanın derecesi ve semptomların şiddeti de değişik olmaktadır (22-24).



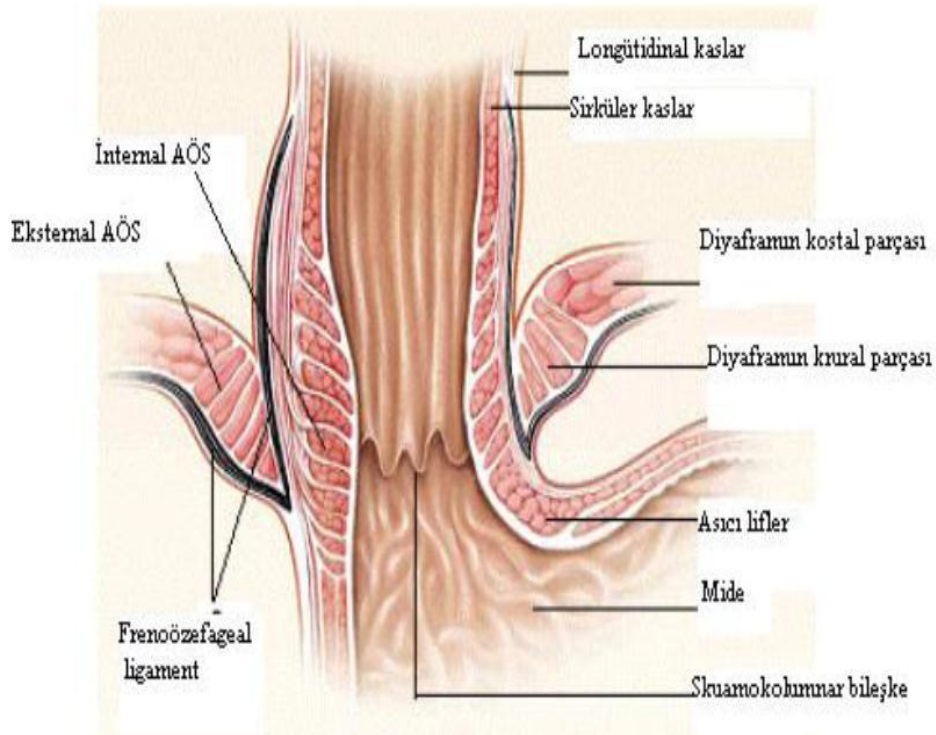
**Şekil 1.** Gastroözefageal Reflüye Karşı Koruyucu ve Kolaylaştırıcı Mekanizmalar

### 2.2.1. Anti Reflü Bariyer

Cohen ve Haris ilk kez 1971 yılında GÖR'nün etyolojisinde temel defektin AÖS'de olduğunu bildirmişlerdir (25). AÖS reflüden koruyucu doğal yapıların en önemli elemanıdır. AÖS fonksiyonel bir bariyerdir, mide ve özefagustan daha büyük intraluminal basınçlı bir bölge olarak görülmektedir. Erişkinlerde bu yüksek basınçlı bölge 3-6cm olup, basıncı yaklaşık 20 mmHg'dır (10-40 mmHg arası). Süt çocuklarında uzunluk yalnızca birkaç milimetredir (26).



Distal özefagusun 1-3,5 cm'lik kısmındaki sirküler kas tabakası AÖS'i oluşturacak şekilde özelleşmiştir. Bu sfinkter özefagusu saran iç ve dış bileşenlerden oluşur. Diyaframın kruraları AÖS'nin **dış bileşenini** oluştururlar üst 2 cm'lik kısmını çepeçevre sararak özefageal hiatus içerisinde yer alırlar. Özefagus göğüs boşluğundan karın boşluğuna diyaframın sağ crus'undaki özefageal hiatusdan geçerek ulaşır. Sağ crus'u AÖS'i çevreler, inspirasyonda ve diğer karın içi basıncının arttığı durumlarda kasılarak eksternal sfinkter benzeri bir işlev görür. **AÖS iç bileşeni** alt özefagusun iç düz kasları ve midenin üst kısmındaki asıcı liflerden oluşur. Sfinkterin alt 2 cm'lik bölümü ise karın içine yerleşmiştir (Resim 1). Normalde karın boşluğundan göğüs boşluğuna doğru pozitif bir basınç gradiyenti mevcuttur. AÖS istirahat halinde kasılmış halde olup mide basıncından 10-30 mmHg daha yüksek bir basınç oluşturarak reflü oluşmasını engeller (27, 28).



**Resim 1.** Gastroözefageal Bileşke ve AÖS Anatomisi

Nefes alma sırasında diyafram kruraları alt özefagusa bası yaparak basıncı yükseltir, nefes verirken basıncı düşürür. Sfinkterin sinirsel uyarısı oldukça karışıktır. Afferent uyarı Nukleus Solitaryus'a gider. Parasempatik lifler Vagus içerisindeki Myenterik pleksusa gelir. Sempatik lifler de göğüs boşluğuna geçerken Vagus'a

katılarak Myenterik pleksusta sonlanır. Postganglionik maddeler AÖS'nin gevşemesini sağlar ve özefagus boyunca salınarak peristaltizmi uyarır. Farengeal reseptörlerin veya Vagus'un uyarılması AÖS'ni geçici olarak gevşeterek peristaltizmi başlatır. Alt özefagus sfinkterinin asıl işlevi yutma esnasında gevşeyerek besinlerin özefagusa geçmesini sağlamak ve mide kasılması sırasında yüksek basınç oluşturarak mide içeriğinin özefagusa geri kaçmasını engellemektir (16,18-21). Yutkunma ile birlikte gıdaların özefagusdan mideye geçişini sağlamak amacıyla AÖS basıncı düşer ve 3-6 sn. kadar düşük kaldıktan sonra tekrar istirahat basıncına ulaşır.

Alt özefagus sfinkter basıncı nörojenik, miyojenik ve humoral mekanizmaların kontrolü altındadır. Alt özefagus sfinkter basıncı 10 mmHg'nın altında olması halinde reflü sıklığı artarken basıncın 5 mmHg altına düşmesi hemen her zaman GÖR ile birlikte dir. Normalde AÖS basıncı diurnal bir ritm gösterir. Geceleri uyku sırasında basınç daha yüksek, yemek sonrasında daha düşüktür. Fiziyojik reflü gün içinde ve özellikle postprandial peryodda olurken noktürnal reflü görülmez. Gastroözefageal reflü hastalarının ise %60-70'inde noktürnal reflü bulunur.

Alt özefagus sfinkter yutkunma olmadan da özellikle yemek sonrası dönemde ve uykunun REM fazında olmak üzere kısa süreli olarak (genellikle <5 dk) gevşeyebilir. Normal insanlarda gün içinde saatte 1-4 kez kadar olabilen bu olay (ortalama 50-60 / 24 saat) AÖS'nin geçici gevşemeleri olarak adlandırılır ve normal insanlardaki fiziyojik reflünün hemen tamamından sorumludur (transient lower esophageal sphincter relaxation-TLESR-geçici alt özefageal sfinkter gevşemesi) (22). Günümüzdeki kanıtlar antireflü bariyeriyle ilgili en önemli etkenin geçici alt özefagus sfinkter gevşemeleri (TLESR=GAÖSG) olduğunu göstermektedir (29). Fiziyojik olarak TLESR yutma sonrası midede biriken havanın dışarı atılmasını sağlar. Normalde AÖS, yutma sonrası 5-10 sn süreyle gevşeyerek gıdaların mideye geçişine izin verir. Yutma sonrası oluşan AÖS gevşemesi ile TLESRs arasında farklılıklar mevcuttur, TLESRs faringeal kasılma olmadan oluşur ve lümeni kapatan özefagus peristaltizmine eşlik etmez ve yutma sonrası oluşan gevşemelere kıyasla uzun sürelidir (>5-10 vs 20-30 sn) ve diyaframın inhibisyonu ile birlikte dir (30, 31). Yapılan çalışmalarda TLESRs frekansının hastalarla sağlıklı kişilerde benzer

olduğunu, ancak hastalarda bunların daha fazlasının asit reflüsü ile birlikte olduğu anlaşılmıştır. Diğer bir deyişle GÖRH hastalarında TLESRs ile birlikte olan asit temas süresinin daha uzun olduğu bulunmuştur (32).

Antireflü bariyeri reflü oluşumunu her zaman engelleyemez, sağlıklı kişilerde bile günlük birçok kez reflü gerçekleşir. RE'de karın içi basınç artışı ve AÖS yetersizliği de önemlidir ve bunlar asid temas süresinin uzun olmasına neden olur (29, 33, 34).

AÖS postprandiyal peryod dışında günün diğer vakitlerinde ve uykunun REM fazı dışındaki diğer dönemlerinde de gevşeyebilir ki bu durum AÖS'nin uygun olmayan geçici gevşemeleri olarak adlandırılır ve son çalışmalarda GÖRH'daki patolojik reflüden daha çok bu mekanizmanın sorumlu olduğu kabul edilmektedir (inappropriate transient lower esophageal sphincter relaxation- ITLESR-AÖS'nin uygun olmayan geçici gevşemeleri).

Sonuç olarak normal insanlarda ve GÖRH'da GÖR aşağıda belirtilen üç değişik mekanizmadan biri ile oluşur.

- 1- AÖS'nin geçici gevşemeleri ile birlikte olan spontan reflü (TLESRs ve ITLESR)
- 2- Karın içi veya mide içi basıncın artmasına bağlı reflü (karın duvarı kaslarının kasılması, asit, pilor stenozu vb.)
- 3- Devamlı düşük sfinkter basıncı nedeniyle oluşan serbest reflü (hipotonik sfinkter veya sklerodermada olduğu gibi) (35, 36)

AÖS basıncını etkileyen faktörler Tablo 2.2'de gösterilmiştir (37, 38).

**Tablo 2.2.** Alt Özefagus Sfinkter Basıncını Etkileyen Faktörler

AÖS basıncını etkileyenler	AÖS basıncında artma	AÖS basıncında azalma
Gastrik kasılma	+	
Proteinler	+	
Gastrin, Motilin	+	
Substans P, Anjiotensin II	+	
Alfa adrenerjikler	+	
Kolinerjik agonistler	+	
Betaadrenerjik antagonistler	+	
Sekretin, Dopamin, Somatostatin		+
Progesteron, Östrojen		+
Vazoaktif intestinal peptid		+
Teofilin, Yağlar		+
Alkol, Nikotin, Çikolata		+
Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar		+
Özofagus balon dilatasyonu		+
Kolinerjik antagonistler		+
Alfa adrenerjik antagonistler		+
Beta adrenerjikler		+

### 2.2.1.1. Diafram ve Hiatus Hernisi

Uzun yıllar reflü araştırmaları baryumlu grafilerle yapılmaktaydı. Bu nedenle hiatal herniler hemen hemen reflü ile eş olarak dikkate alınmaktaydı (39). Hiatal herni sağlıklı erişkinlerde sık rastlanan bir durumdur ve diaframın özefageal hiatusu yoluyla GİS organlarının herniasyonudur (40).

Tip I-sliding herni (kayan tip), frenoözefageal membranın çevresel laksisitesi ve müsküler hiatal tünelin genişlemesi olarak bilinmektedir ve mide kardiyasının bir bölümü yukarı doğru yer değiştirmiştir. Kayan tipte hiatal herni varlığında diaframın fonksiyonu kaybolur ve tahmini prevalansı %10- 80 arasında değişir (41). Çoğu Tip I herni asemptomatiktir. Reflü hastalığının gelişme riski herninin boyutları ile ilişkilidir. Daha az rastlanan paraözefageal herniler tüm hiatal hernilerin %5'ini oluşturur (42). Hiatal herni çok ciddi derecede reflü özefajit, özellikle Barret özefajiti (BÖ) ile ilişkilidir (43, 44). Ancak reflü semptomları hiatus hernisi bulunan

hastaların sadece %10'unda bulunur. Hiatus hernisi saptanan olguların %42'sinde özefajit yoktur. Endoskopik olarak reflü saptanan olguların %18-19'unda hiatus hernisi saptanır. Hiatus hernisi varlığında reflü oluşabilmesi için, AÖS basıncının düşük olması gerektiği gösterilmiştir (45 - 47).

Buradan da anlaşılacağı gibi ciddi reflü hastalığı semptomları daha çok hiatal herni gibi anatomik malformasyonu düşündürürken, reflüsü daha az ciddi olgularda TLESRs gibi fonksiyonel anomaliler olma olasılığı daha muhtemeldir (48 - 50).

### **2.2.1.2. Özefagogastrik Açı: His açısı**

Midenin büyük kurvaturu ve özefagus arasındaki açıdır. Hiatal hernili kişilerde olduğu gibi bazı hastalarda bu açı genişlemiştir. Açının pozisyonu postür ve pozisyonla ilgilidir. Özefageal asit fazlalığı sağ yanına yatarak uyuyanlarda daha fazla görülmektedir. Özefageal klirensin sağ yan yatmakla geciktiği gösterilmiştir (51,52).

### **2.2.2. Özefagusun Temizleme Mekanizmaları (Özefageal Klirens)**

GÖRH'da mukozal hasarlanmanın şiddeti reflü materyalinin içeriğine ve özefagus mukozası ile temas süresine bağlıdır. Özefageal temizleme mekanizmaları özefagus mukozasının reflü materyaline maruz kalma süresinin kılmasını sağlar. Sağlıklı bir insanda bir reflü atağında sonra özefagusa kaçan reflü materyalinin klirensi 3-5 dakikalık bir sürede tamamlanır. Özefagusun primer ve sekonder peristaltizmi, yutulan tükürük, özefagusdaki submukozal glandların bikarbonattan zengin sekresyonları ve yer çekimi özefageal klirensi sağlayan başlıca mekanizmalardır. Sekonder peristaltizm özellikle gece uyku sırasındaki klirensi sağlaması bakımından önemlidir. Tükürük, hem yüksek miktarda bikarbonat içermesi sayesinde özefagusa kaçan asidi nötralize etmekte hem de içerdiği epidermal büyüme faktörü (EGF-Epidermal Growth Factor) nedeniyle epitel rejenerasyonunu hızlandırmaktadır (22, 23, 53, 54). Yerçekimi ve persitaltizm bolus ile reflü olan içeriği temizler, salya ve özefagus bezlerinin salgıları ise reflü içeriğinin hacmi 1 mL' ye indiğinde etkili olur (55). Yapılan çalışmalarda özefajiti olan hastaların yaklaşık %50'sinde intraözefageal asit temizlenmesinde uzama olduğu gösterilmiştir (56). Lüminal asit temizlenmesinde gecikme GÖRH oluşumunu tam olarak ortaya

koymaya yeterli değildir çünkü sonuçta lüminal asit temizlenmesindeki gecikme birkaç dakikadır (57). Bu sonuçlar da hastaların bir grubunda GÖRH patogenezinde doku direncinin önemli rol oynadığını göstermektedir.

### 2.2.3. Doku veya Mukozal Direnç

Özefagus mukozası hem yapısal hem de fonksiyonel özellikleriyle reflünün oluşturacağı hasarlanmaya karşı direnç gösterir ve bu direnç mekanizmaları Tablo 2.3'de gösterilmektedir.

**Tablo 2.3.** Doku veya Mukozal Direnç

- 
- 1) Epitel öncesi koruma (preepitelyal)
    - a. Mukus
    - b. Hareketsiz su tabakası
    - c. Yüzeysel bikarbonat iyonları
  - 2) Epitelin koruyuculuğu (epitelyal)
    - a. Apikal hücre membranı
    - b. Apikal bağlantı kompleksi
      - i. Sıkı bağlantı (tight junctions)
      - ii. Tutucu bağlantı (adherens junctions)
      - iii. İntersellüler glikokonjigat
    - c. Sitozolik pH regülasyonu
      - i. Sodyum-hidrojen değiştiricileri
      - ii. Sodyum bağımlı klorid-bikarbonat değiştiricileri
    - d. Sitozolik tamponlar
      - i. Protein
      - ii. Fosfatlar
      - iii. Bikarbonat (karbonik anhidraz kaynaklı)
    - e. Ekstasellüler tamponlar
      - i. Bikarbonat
      - ii. Fosfatlar
      - iii. Protein
      - iv. Hücre tamir mekanizmaları
        1. Onarım
        2. Çoğalma
  - 3) Epitel sonrası koruma –metabolik tamponlama (postepitelial)
    - a. Kan akımı
    - b. Doku asid-baz dengesi
  - 4) Gastroduodenal etki (reflü içeriğinin gücü ve hacmi)
-

Yapısal bir engel oluşturan epitel yüzeyindeki mukus-bikarbonat-su tabakası, **preepitelyal savunma** mekanizmaları olup H<sup>+</sup> iyonlarının intersellüler aralığa difüzyonuna engel olarak etki gösterirler (23, 24, 53). Özefagusdaki pre-epitelyal savunma mide ve duodenumdaki benzer yapılardan çok daha zayıftır ve özefagusta iyi tanımlanmış bir mukus tabakası veya bikarbonat salgısı mevcut değildir. İnsanlarda lüminal pH:2 iken bu özefagusta 10 kat azaltılır ve yüzey pH 3 olur, oysa ki aynı durumda mide yüzeyinde pH:6-7 olmaktadır, bu tamponlama kapasitesinin zayıf olması ve preepitelyal defansın özefagusta zayıf oluşu sonucunda luminal asiditenin direkt olarak yüzey epiteline ulaşması peptik ülserli hastaların aksine GÖRH'da tedavide kullanılan ilaçların neden daha yüksek dozda ve daha sık aralıklarla alınması gerektiğini bir ölçüde açıklayabilir (57, 58).

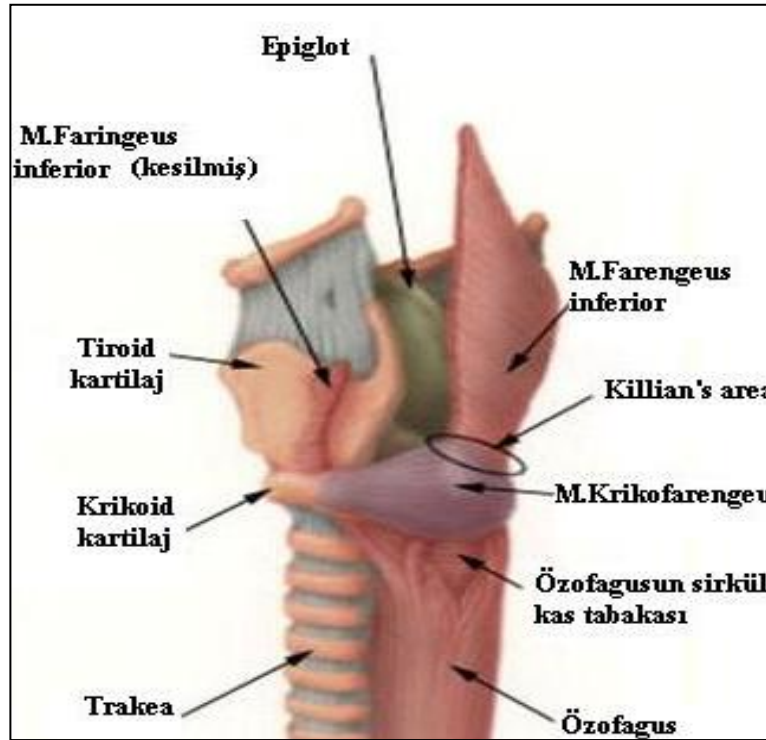
**Epitelyal savunma;** asıl savunma hattı olup, yapısal ve fonksiyonel bileşenlerden oluşmaktadır. Hücre içi ve hücre dışındaki tampon sistemleri (proteinler, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, karbonik anhidraz enzimi) ve H<sup>+</sup> iyonunun hücre dışına atılmasını sağlayan iyon değiştirici sistemler (bazolateral membran Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> ve Na<sup>+</sup>a bağımlı Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> pompası), hücre membranı- hücreler arasındaki sıkı bileşkeler (zonula okludens-zonula adherens) epitelyal savunma sistemleridir. Bu mekanizma çok önemli olup, koruyucu etkisi invitro çalışmalarda da gösterilmiştir (23, 24, 53). Epitelyal savunmanın fonksiyonel bileşenleri epitelyal hücrelerin asiti taşıyabilme ve tamponlayabilme kapasiteleriyle ilişkilidir. Hücre içi tamponlama fosfatlar, proteinler, bikarbonat ve karbonik anhidraz ile sağlanır (60). Tamponlama kapasitesi aşıldığında asit hücreden iki transmembran proteini aracılığı ile uzaklaştırılır. Reflüye bağlı hücre asidifikasyonu sonrası bu pompalar hücre dışı Na<sup>+</sup> veya HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ile H<sup>+</sup> iyonunu değiştirirler (61). Ancak tüm bu mukozal direnç mekanizmalarının sınırlı bir kapasitesi olup, bu kapasite asit, alkol, yüksek ısı, yüksek osmolalite veya sigara ürünleri aracılığı ile aşıldığında hastalık ortaya çıkmaktadır (62).

Mukoza için gerekli olan oksijen, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ve diğer maddelerin mukozaya ulaşmasını ve H<sup>+</sup>, CO<sub>2</sub> ve diğer metabolik artıkların mukozadan uzaklaştırılmasını sağlayan mukoza kan akımı ise **postepitelyal** defans sistemini oluşturur. Sigara, alkol, çok sıcak içecekler, yüksek oranda tuz ve baharat içeren hipertonic gıdalar, tetrasiklin, doksisisiklin, C vitamini, bifosfonatlar (alendronate) ve KCl gibi ilaçlar özefagus mukozasının aside direncini azaltabilirler (23, 24, 53).

Teorik olarak mide sıvısındaki; hidroklorik asit, pepsin, safra asitleri ve pankreatik enzimler özefagus epitelinde zedelenmeye yol açabilir. Ancak mide pH'sı asidik olduğunda asıl saldırgan etkenler, hidroklorik asit ve asit ortamda aktive olan pepsindir (57). Asit ortamda konjuge safra asitleri potansiyel olarak zedeleyici olabilirlerse de GÖRH'na olan katkısı halen tartışmalıdır (63). Birçok çalışmada da özellikle komplike GÖRH hastalarında duodeno-gastro-özefageal reflü olduğunu gösteren sonuçlar elde edilmiştir. Safra reflüsünün asit reflüsü ile birlikte, pirozise neden olduğu ayrıca asitle birlikte, asitin tek başına yaptığından daha fazla yakınmaya yol açtıkları bildirilmiştir (64, 65, 66).

#### 2.2.4. Üst Özefagus Sfinkteri (ÜÖS)

Üst özefagus sfinkteri ya da krikofarengal kas iki parçadan oluşur. Killian alanı (iki kas parçası arası) ve Lamier üçgen (arkada üst özefagus ile krikofarengal kas arası) ÜÖS' de göreceli olarak zayıf alanlardır (Resim 2).



**Resim 2.** Üst Özefagus Sfinkteri

Farengal pleksus, N.Vagus ve N.Glossofarengus ile uyarılır. Her zaman tonik kasılma halindedir, istirahat basıncı 100 mmHg'ye ulaşabilir. ÜÖS nefes alma



sırasında hava yutulmasını ve mide içeriğinin solunum yollarına kaçmasını engeller (18, 67).

### **2.2.5. Mide Hacmi ve Mide Boşalma Hızı**

Gastroözefageal reflüsü olan erişkin hastaların %10-15'inde mide boşalması gecikmiştir (26). Ciddi GÖR'lü çocuklarda da gastrik elektriksel anormallikler tespit edilmiştir (68). Besin veya sıvı alımına uyum, mide rezervuar fonksiyonu, adaptif ve reseptif fonksiyonlar önemli fizyolojik reflekslerdir (69).

**Adaptif relaksasyon;** mideye besin girdiğinde mide içinde küçük basınç artışlarına cevap olarak gastrik fundus dilatasyonuna yol açan bir reflekstir. Mide distansiyonu ile mide mukozasındaki mekanoreseptörler aktive olmakta ve sirküler kasların gevşemesine neden olan nitrik oksid (NO) salınımı tetiklenmektedir. Bu da fundusun gevşemesini sağlamaktadır.

**Reseptif relaksasyon;** özefagustan aşağı besin geçişinde mide fundusunun dilatasyonudur. Reseptif relaksasyon vagal motor liflerle ilişkilidir. Basıncın tetiklediği adaptif relaksasyonla ters olarak reseptif relaksasyonda gangliyonik nikotinic etki söz konusudur (70). Santral sinir sistemi (SSS) hastağı olan çocuklarda görülen kusma anormal mide motilitesi ile ilişkilidir (71). Ayrıca nörolojik olarak normal çocuklarda, mide disritimleri GÖR hastalığının patolojik komponentinde önemli bir rol oynayabilmektedir (72). Kronik respiratuar hastalığı ve yetersiz büyüme ve gelişmesi olan GÖR'lü hastalarda mide boşalması gecikmiştir. Artmış osmolarite ve yemek içeriğinin volümü mide boşalmasını geciktirir ve yemek sonrası GÖR'yü artırmaktadır (73).

### **2.2.6. Helicobakter Pylori (Hp)**

Helicobakter pylori enfeksiyonu ile GÖRH arasında Hp'nin reflüyü artırabileceğı konusunda veriler olmakla birlikte bu ilişkinin tam tersini savunan yayınlar da vardır.

**1- Helicobakter pylori enfeksiyonunun GÖRH gelişimine karşı koruyucu etkileri:**

**-Mide asit sekresyonunun azalması:** Bakterinin mide korpusunda oluşturduğu kronik gastrit sonucunda gelişebilen atrofik gastrit, midedeki M3 reseptör sayısında azalma, interlökin-1 (IL-1) sekresyonunda artma vb. sebepler nedeniyle mide asit sekresyonu azalabilir.

**-Mide asidinin nötralizasyonu:** Bakteri tarafından sentezlenen amonyak asidi nötralize ederek mide içi pH'yı yükseltir.

**2-Helicobakter pylori enfeksiyonunun GÖRH oluşumunu kolaylaştırıcı etkileri:**

**-AÖS istirahat basıncında ve TLESR sıklığında artış:** Kardiadaki Hp enfeksiyonu nedeniyle açığa çıkan sitokinler ve prostoglandinlerin etkisiyle AÖS basıncı azalabileceği ve TLESR sıklığında artma olabileceği ileri sürülmüştür.

**-Hipergastrinemi ve asit sekresyonunun artması:** Antrum ağırlıklı Hp enfeksiyonu sırasında antrumdaki gastrin salgılayan G hücrelerinin uyarılması ve somatostatin salgılayan D hücrelerinin sayı ve fonksiyonunun azalması mide asit sekresyonunu artırabilir.

**-Mide boşalmasında gecikme:** Helicobakter pylori enfeksiyonu sırasında mide boşalmasında gecikme olduğu bazı çalışmalarda gösterilmişse de daha sonra yapılan çalışmalarda bu bulgular desteklenmemiştir.

**-Özefagus mukozasında hasarlanma ve mukozanın aside duyarlı hale gelmesi:** Kardial ve distal özefagusta kolonize olabilen bakteri tarafından oluşturulan sitotoksinler, fosfolipaz ve amonyağın özefagus mukozasının asit etkisine duyarlı hale getirebileceği düşünülmüştür (22, 54).

### **2.2.7. Genetik**

Aynı ailenin bireylerinde GÖRH, BÖ ve özefageal adenokarsinoma rastlanması, hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin de rol aldığını düşündürmektedir (11). Nitekim GÖRH semptomları yönünden tek ve çift yumurta ikizlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, tek yumurta ikizlerindeki sıklık daha fazla bulunmuştur (5). Genetik çalışmalar sonucu, ağır pediatrik GÖRH fenotipine yol açan gen lokusunun 13q14 üzerinde olduğu gösterilmiştir. Ancak pediatrik GÖRH

fenotipinin gelişiminden tek bir gen lokusu sorumlu olmayıp, birden fazla lokustaki genleri ilgilendiren patolojiler ile birlikte olabildiğince karmaşık başka patofizyolojik mekanizmaların da rol aldığı düşünülmektedir (11).

### 2.3. KLİNİK

Çocukluk çağında GÖR'nün klinik bulguları yaşa göre değişiklik göstermektedir. Gastroözefageal reflü hastalığı olan küçük çocuklarda ana semptom regürjitasyondur (7). Ergenlerde, erişkinlere benzer şekilde retrosternal ağrı ve retrostrenal yanma hissi ve disfaji ön planda iken, çocuklarda klinik daha geniş bir yelpazeye sahiptir. Sindirim sistemi ve solunum sistemi ile ilgili bulgulara süt çocukluğu döneminde daha fazla rastlanır ve hastaya göre değişen sıklıkta ve şiddettedirler. Sindirim sistemine ait bulgular genellikle postprandial olarak gözlenir (12, 74, 75).

Dispeptik yakınmalarla GÖRH yakınmaları birbirine benzeyebilir. Dispepsi epigastrik ağrı, epigastrik rahatsızlık hissi, epigastrik yanma, epigastrik dolgunluk, ağırlık hissi, şişkinlik, erken doyma, epigastrik huzursuzluk-sıkıntı, bulantı-kusma, geğirme, bazen ağızda kötü tat gibi üst gastrointestinal sisteme ait olarak kabul edilebilecek semptomları içermektedir. Dispepsideki semptomlar (ağrı, şişkinlik, yanma ve huzursuzluk) epigastrium bölgesinde görülmektedir (76 - 78). Dispepside yukarıda bildirilen semptomlardan bir veya birden fazlası mevcut olabilir. Süre önemli değildir. Şikayetler sürekli veya tekrarlayıcı olabilir.

Dispepsi olgularında GÖRH'nın prevalansı %12-25 arasındadır. Ancak dispepsisi olan hastaların %50 kadarında GÖR'nün endoskopik veya pH monitorizasyonu ile saptanabilen hiçbir kanıtı olmamasına karşın reflü benzeri semptomlar saptanır (79).

Gastroözefageal reflü hastalığında kusma ve regürjitasyon hastaların %90'ında mevcuttur. Kusma ve regürjitasyonun fazla olması kalori alımında azalmaya, kilo kaybına ve büyüme geriliğine yol açabilmektedir. Kusmanın yanı sıra yemeği reddetme de kilo kaybında etkilidir. Erişkinler ve ifade edebilecek kadar büyük çocuklarda GÖR'nün bir belirtisi de bulantı hissidir. Asidik reflüye bağlı özefajit gelişen hastalarda huzursuzluk, ağlama, ağrı ve yemeği reddetme, yutma

güçlüğü (disfaji), odinofaji (ağrılı yutma) görülebilir. Ağrı şiddeti ile endoskopi ve histolojik özefajitin derecesi arasında ilişki gösterilememiştir (75,80, 81).

Disfaji peristaltik disfonksiyon veya peptik striktürlere bağlı olarak gelişir ve GÖRH'da daha seyrek görülen bir belirtidir. Ağrılı yutma şiddetli özefajiti olan hastalarda görülebilirse de infeksiyöz özefajitlerde ve ilaçlara bağlı özefajitte daha sık rastlanan bir bulgudur (82, 83).

Özefajit nedeniyle kanaması olan hastalarda hematemez, melena ve demir eksikliği anemisi, hipoproteinemi, gelişme geriliği olmaktadır.

“Boğazında yabancı cisim hissi” olarak tarif edilebilen “globus farengeus” mekanik, inflamatuvar nedenlere bağlı olarak da görülebilir. Globus farengeusun GÖR hastalığı ile ilişkili olduğu konusunda birçok yazar görüş birliğindedir. Bu semptomun ortaya çıkmasındaki mekanizmalar mide içeriğinin larengofarengeal yapılara direkt teması sonrasında oluşan yaygın inflamasyon, larengofarengeal yapılarla direkt temas olmadığı durumda özefajitin oluşturduğu huzursuzluk, özefageal reflü nedeniyle üst özefageal sfinkterde oluşan refleks hipertonisitedir (81, 84 - 86).

Gastroözefageal reflü hastalığının solunum yolları ile ilgili semptomları yine çocuğun yaşı ile farklılık göstermektedir. Solunum semptomları açısından süt çocuklarında üst hava yolları semptomları ve apne daha sık görülürken büyük çocuklarda alt hava yolları ve astım daha ön plandadır. Gastroözefageal reflü hastalığının süt çocuklarında aynı zamanda yaşamı tehdit eden olayların (ani bebek ölümü sendromu) (“apparent life threatening event”,ALTE) etyolojisinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (13).

Özefageal materyalin aspirasyonu sonucu hava yollarında inflamasyon ve ödeme bağlı semptomlar ortaya çıkmaktadır. Hastalarda stridor, laringospazm ve uykuda düzensiz solunum bildirilmiştir (87). Farengeal regürjitasyonla üst havayollarının uyarılmasına bağlı siyanoz atakları ve apne görülebilir (88). Ancak, apne ve GÖR arasındaki sebep-sonuç ilişkisi tam açıklanamamış olup, erişkinlerde yapılan bir çalışmada apnenin primer olarak reflüye yol açabileceği belirtilmektedir. Obstrüktif apne varlığında intraabdominal basıncın artarak negatif özefageal basınca neden olduğu ve vakum etkisi ile reflüye yol açtığı öne sürülmüştür (89).

Gastroözefageal reflü, alt hava yollarında tekrarlayan wheezing ataklarına, kronik öksürüğe, pnömoni ve astıma neden olabilir. Gastroözefageal reflü hastalığının astıma sebep olmasında başlıca iki mekanizma suçlanmaktadır (85, 86).

- **Mikroaspirasyon:** Mikroaspirasyonlar hava yolu cevabında artışa neden olmaktadır. Mekanik stimülasyonların hava yolu direncini artırdığı bildirilmiştir (90).

- **Vagal refleks:** Özefagus ve bronş ağacının otonomik inversiyonunu N. Vagus sağlamaktadır. Özefageal vagal liflerin asit ile uyarılması refleks bronkokonstrüksiyona yol açar (özefageal- bronşial refleks) (91). GÖRH'nın neden olduğu bronkokonstrüksiyonda mikro-aspirasyon teorisine göre özefagusa kaçan reflü materyalinin aspirasyonu sonucunda oluşan irritasyon astım krizlerine sebep olmaktadır. Diğer teoriye göre ise reflü oluştuğunda özefagusdaki irritasyonun embriyolojik olarak özefagus gibi ön barsaktan oluşmuş olan bronşlarda refleks yolla spazm ve sekresyon artışına sebep olması ve bu şekilde astım krizini başlatmasıdır. Astımlı bir hastada reflü semptomları olduğunda, astım allerjik bir nedene bağlanamıyorsa, gece gelen astım krizleri belirginse ve hastada klasik astım tedavisine yeterli yanıt alınamıyorsa etyolojide GÖRH düşünülmelidir (92 - 94).

Gastroözefageal reflü solunum sistemi semptomlarına yol açtığı gibi solunum sistemi hastalıkları da reflüyü kolaylaştırmaktadır. Zorlu inspirasyon-ekspirasyon ve öksürük; karın içi basıncını arttırarak GÖR gelişimine neden olmaktadır. Kistik fibrozis hastalarında da GÖR'nün normal popülasyona göre daha sık görülmesi buna bir örnektir (91).

Tekrarlayan pnömoni GÖR'nün iyi bilinen bir komplikasyonu olup, özellikle sağ orta lob pnömonisi olan hastalar GÖR açısından araştırılmalıdır. Mide sıvısının aspirasyonu yabancı cisim reaksiyonuna ve akut nötrofilik inflamasyona yol açarak pulmoner sorunlara neden olmaktadır. Lipid yüklü makrofajların bronkoalveolar lavaj sıvısında gösterilmesi, sintigrafi ve radyopak grafi aspirasyonun tespitinde kullanılmaktadır. Özellikle psikomotor retardasyon ve nörolojik problemleri olan çocuklarda reflüye bağlı tekrarlayan pnömoni sık görülmektedir (95). Hastaların yaşı ilerledikçe kulak-burun-boğaz ile ilgili semptomlar da görülebilir. Ses kısıklığı, tekrarlayan larenjit, otit, rinit ve sinüzit yakınmaları olan hastalarda GÖR araştırılmalıdır. Mide içeriği larinkse penetre olursa mukozal inflamasyon,

granülasyon ve vokal kord nodülleri meydana gelebilir (96). Ayrıca asit reflünün dış ve dışeti bozukluklarına gastrik içeriğin dış minesinde hasara yol açtığı da bilinmektedir (97). Kronik sinüzit, mide içeriğinin nazal kaviteye reflüsünün neden olduğu kronik inflamasyon ve buna sekonder olarak gelişen bakteriyel enfeksiyon sonucu oluşur. GÖR'ye bağlı mukozal değişikliklerle bakterilerin yapışmasında artış ve lenfatik direnajsın bozulması sorumlu tutulan diğer mekanizmalardır. Adenoid hipertrofi, alerjik rinit, anatomik faktörler, viral üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) ve immün yetmezlikler olaya katkıda bulunabilir. Gastroözefageal reflüde kesin olarak sinüzite neden olması konusunda yeterince çalışma yapılmamıştır (98). Gastroözefageal reflü bazen konvulsiyon, huzursuzluk, ağlama nöbetleri, ajitasyon ve uyku bozuklukları gibi atipik bulgularla seyredebilir (74).

Mide asidi özefagus mukozasında değişik derecelerde zedelenme yapabilir. Eritematöz yüzeysel erezyonlar ve ülserler oluşabilir (99). Kronik inflamasyona bağlı gelişen darlık sık görülmeyen, geç bir komplikasyondur (100).

Gastroözefageal reflü hastalığında kronik inflamasyon sonucunda distal özefagus mukozası yerine BÖ denilen metaplastik potansiyelli özel bir epitel oluşabilmektedir. Barret Özefagus bir striktür hatta bir adenokarsinom gelişinceye kadar asemptomatik kalabilmektedir (101). "Barret özefagusu" da çocuklarda nadir görülür ve özefageal adenokarsinoma dönüşme riski erişkinlere göre daha azdır (100). GÖRH semptomları ve bulguları Tablo 2.4'de görülmektedir (12, 74, 75).

**Tablo 2.4.** Gastroözefageal Reflü Semptomları ve Bulguları

---

**A. Süt Çocuklarındaki Semptomlar**

- Tekrarlayan kusma
  - Regürjitasyon
  - Büyüme geriliği
  - Kilo alamama/kilo kaybı/yemeği reddetme
  - Ağız içinde tekrarlayan aftlar
  - İştahsızlık
  - Siyanoz atakları
  - Apne
  - Öksürük
  - Stridor/wheezing
  - Horlama
  - Bebeklerde genel huzursuzluk, irritabilite
  - Ağlama nöbetleri, uyku bozuklukları
-

---

**B. Büyük Çocuklardaki Semptomlar**

Bulanti/kusma  
İştahsızlık  
Disfaji/odinofaji  
Epigastrik veya retrosternal ağrı  
Ağza acı, ekşi su gelmesi  
Erken doyma, dolgunluk hissi  
Göğüs ağrısı  
Ağız kokusu  
Uykuda salya akması  
Horlama  
Ses kısıklığı  
Hıçkırık  
Öksürük  
Stridor/wheezing

**Bulgular**

Aspirasyon pnömonisi (özellikle tekrarlayan)  
Hayati tehdit edici olay (ALTE)  
Bronkospazm veya wheezing (özellikle tedaviye dirençli astma) stridor  
Bronkopulmoner displaziye taklit eden tablo  
Hematemez-melena  
Özefajit/Özefageal striktür  
Barret Özefagus  
Sinüzit  
Otit  
Larenjit  
Farenjit  
Vokal kord granülomu  
Dental erozyon  
Demir eksikliği anemisi  
Çomak parmak  
Konvulziyonu taklit eden davranış  
Sandifer sendromu (Distonik Boyun Postürü)

---

**2.4. TANI**

GÖRH için günümüzde altın standart bir tanı yöntemi yoktur. Çalışmalar günümüzde kullanılan yöntemlerin bu hastalığın tanısında yetersiz olduğunu göstermektedir. GÖRH’da kesin tanıyı koymakta ilk adım şüphelenmektir. Dikkatli ve detaylı bir anamnez ile ipuçları açısından sorgulanma yapılmalıdır. Anamnez ve fizik muayene tedavinin temelini oluşturmaktadır. GÖR tanısı için birçok metod kullanılmaktadır. Bu metodların her biri farklı bilgiler elde etmede önem taşımaktadır. GÖRH tanısının klinikteki zorluğu, hastalığın tüm yönlerini açıklayacak tek bir tetkik yönteminin bulunmamasıdır. Çocuğun yaşı, semptomların tipi ve şiddeti kullanılacak testin seçiminde yardımcıdır.

Klasik GÖRH semptomları olan erişkin ve ergen yaş grubu hastalarda, tanısal incelemelere gerek duyulmadan ampirik ilaç tedavisi başlanması düşünülebilir. Ancak çocuk hastalarda yapılan çalışmalarda semptomlarla özefajit varlığı arasındaki ilişkinin iyi olmadığı görülmüştür (102, 103). Bu yüzden çocuklarda, ampirik ilaç başlanması için hiçbir semptom GÖRH tanısında yeterli değere sahip değildir. GÖRH tanısında kullanılan yöntemler Tablo 2.5’de gösterilmiştir (7,8).

**Tablo 2.5.** GÖRH Tanısında Sık Kullanılan İnceleme Yöntemleri

---

1-	Baryumlu özefagografi
2-	Radyonüklid Tc <sup>99m</sup> sintigrafisi
3-	Özefageal Manometre
4-	24 saatlik Ph monitorizasyonu
5-	Asit Perfüzyon (Berstein) Testi
6-	Özefageal Bilirubin Monitorizasyonu (Bilitec)
7-	Lipid Yüklü Makrofajların Saptanması
8-	Multikanal İntraluminal Empedans Monitorizasyonu
9-	Alt özefageal sfinkter (AÖS) basıncının ölçümü
10-	Mide sıvısının analizi
11-	Endoskopi
12-	Histopatoloji

---

#### **2.4.1. Baryumlu Özefagografi**

Tanıda sık kullanılan en eski yöntemdir. Kontrast radyografik çalışmaların GÖR tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (104). Radyopak maddenin yutulmasını takiben provokasyon testlerinin (öksürme, valsalva manevrası, karına bası gibi) yapılması duyarlılığı artırmakta ancak yalancı pozitiflik oranını yükseltmektedir. Buna rağmen özellikle yapısal anomalilerin, mukozal lezyonların ve özefagus fonksiyonun gösterilmesinde yararlıdır. Şiddetli semptomu olan bebeklerde öncelikle anatomik bozukluklar (hiatal herni, pilor stenozu, malrotasyon, atrezi gibi) üst GİS kontrast çalışması ile ekarte edilmelidir (91, 99, 100). Özgüllüğü %21-83, duyarlılığı %31-86’ dır (7). Tetkik radyasyon nedeniyle çok kısa bir süre içinde yapıldığı için yanlış negatif olma oranı da %10-15 olarak bildirilmektedir. Reflü derecesi fazla olan olgularda doğruluk oranı artar. Baryumlu özefagografi mide



boşalma süresinin değerlendirilmesinde yardımcı değildir. Çünkü baryum inert bir madde olduğundan duodenal reseptör mekanizmalarını uyarmadığı için mide boşalmasını yeterince normal olarak sağlayamaz (105). Endoskopi ile karşılaştırıldığında tanısal geçerliliği hafif özefajitte %25, orta özefajitte %82, ağır özefajitte %99 olarak saptanmıştır (106).

#### **2.4.2. Radyonüklid Tc<sup>99m</sup> Sintigrafisi**

Baryumlu özefagografiye göre çocuğu daha az radyasyona maruz bırakması ve fizyolojik koşullarda uygulanması nedeniyle tercih edilen bir yöntemdir. Ancak özefagus ve midenin anatomik bozuklukları hakkında bilgi vermez (12). Radyoaktif Tc<sup>99m</sup> sülfür kolloid izotop eklenen gıdanın alınmasından sonra özefagogastrik bölgenin 60-90 dakika boyunca taranması ile test yapılır. Bu yöntem ile özefagusa veya akciğerlere giden reflü miktarı ve mide boşalma zamanı tespit edilebilmektedir. Buna rağmen duyarlılığı pH monitorizasyonuna göre daha düşüktür. Ayrıca sintigrafi reflü içeriğinin pH'sı ve mukozal zedelenme hakkında bilgi vermez. Ancak özellikle pulmoner aspirasyonları ve gastrik boşalma zamanını gösterebilmesi nedeniyle yararlıdır (12, 91). Fizyolojik postprandiyal reflüleri de gösterir. Negatif çıkması reflüyü dışlamaz. Yapılan çalışmalarda duyarlılığı %15-59, özgüllüğü ise %83-100 olarak saptanmıştır (17, 107).

#### **2.4.3. Özefageal Manometre**

Hipotansif AÖS patolojisinin (< 5 mmHg) GÖRH oluşumunda önemli rol oynadığı bilinmektedir (108). Yutma sırasında özefageal sfinkterlerin kasılma aktivitelerinin ölçülerek özefageal kasların fonksiyonel yetenekleri hakkında bilgi sağlanabilir. Bu yöntemle AÖS ve ÜÖS istirahat basınçları, gevşemenin başlaması ve tamamlanması zamanları kaydedilmektedir ve özefageal peristaltizmin yayılım hızı, amplitüd ve kontraksiyon dalgalarının süresi ölçülür. Özefageal manometrinin, GÖRH tanı ve tedavisinin düzenlenmesindeki kullanım yerleri son derece sınırlıdır. Genellikle motor bozuklukların saptanması veya antireflü cerrahisi öncesi hastaların preoperatif olarak peristaltik fonksiyonunun değerlendirilmesi için tercih edilmektedir (4,8).

#### 2.4.4. 24 Saatlik Ph Monitorizasyonu

Ph metre probunun distal ucunun çocuğun AÖS'den süt çocuklarında 3cm, büyük çocuklarda 5cm yukarı yerleştirilmesi ile mideden özefagus içine kaçan asitin 24 saat boyunca özefagusla temas süresini, epizotların sıklığını ve en uzun epizot süresinin ölçülmesinde kullanılan bir testir (109). 24 saatlik özefageal pH monitorizasyonu duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek olan ve tanıda altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir (110, 111). 24 saatlik pH monitorizasyonunun sensitivitesi %87-93, spesifitesi %92.9-97'dir (105). GÖR tanısı konulmasında kullanılan standart parametreler;

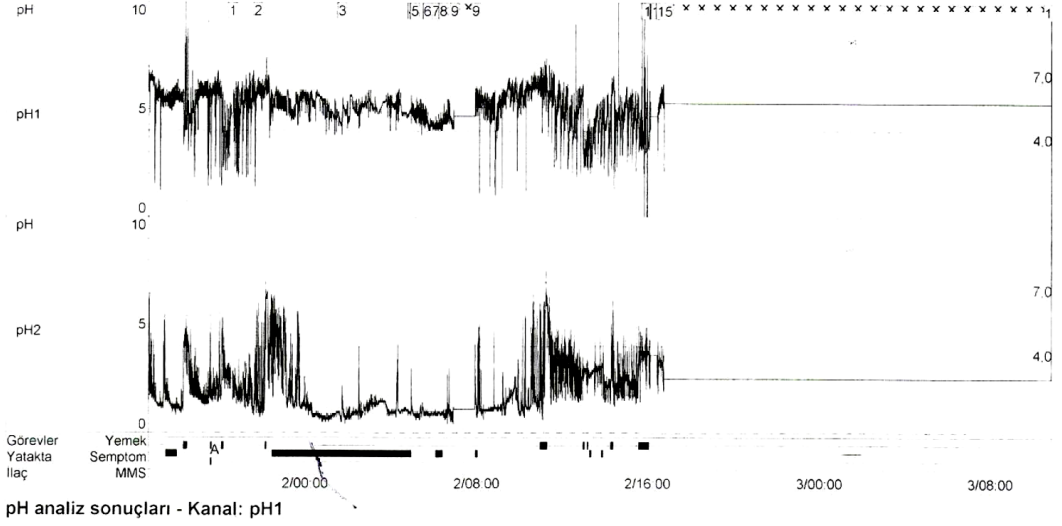
- Özefageal pH'nın 4'den az olduğu sürenin total kayıt zamanına oranı (reflü indeksi), (özefagusun asite maruziyet süresinin 24 saatlik süreye oranı)
- Yirmidört saatteki reflü sayısı,
- Yirmidört saatteki 5 dakikadan uzun süren reflü sayısı,
- En uzun reflü süresi'dir (112, 113).

Kayıt cihazlarındaki değişiklikler, problemlerin sayısı, kayıt süresi, hastanın aktivitesi, aldığı besinler, çocuğun pozisyonu, sigara maruziyeti, özefagusa yerleştirilen probun asite duyarlı kısmının lokalizasyonu gibi biyolojik ve teknik değişkenler 24 saatlik intraözefageal Ph monitörizasyonu ölçüm sonuçlarını olumsuz etkileyebilmektedir (7, 114, 115). Bu yüzden, 24 saatlik intraözefageal pH ölçümü yönteminin çocuk hastalarda suboptimal oluşu dikkate alınmalı, GÖRH semptomları olan bir çocukta incelemenin negatif sonuçlanması durumunda hastalığın kesinlikle bulunmadığı yanılığına düşülmemelidir ve test tekrarlanmalıdır (114, 115).

Bu yöntemin GÖRH tanısı için altın standart bir yöntem olduğu düşüncesi uzun süre devam ettikten sonra, erosive reflü hastalığı (ERH) saptanan hastaların %25'i ve erozif olmayan reflü hastalığı (NERH) saptananların ise %20'sinde testin normal sonuçlandığı anlaşılmıştır (116, 117).

Sonuç olarak 24 saatlik Ph monitörizasyonu semptom-reflü ilişkisini en iyi gösteren tanı aracıdır ancak pahalı ve çocuklarda uygulaması zordur. GÖR ile

birlikteki komplikasyonları gösteremeyebilir (12). 24 saatlik Ph monitörizasyonuna ait trase ve sonuçları Resim 3,4,5'de görülmektedir.



**Resim 3.** 24 Saatlik İki Kanallı Özefageal Ph Monitorizasyonu Trasesi

#### pH asit sonuçları

##### Standard

	Ayakta	Yatakta	Toplam
Süre	14:53	7:36	22:29 ss:dd
Süre	66,2	33,8	100,0 %
Toplam reflü zamanı (pH <=4,0)	112,5	8,0	120,5 dak
Toplam reflü zamanı (pH <=4,0)	12,6	1,8	8,9 %
Reflü periyot sayısı	106	2	108
Uzun reflü periyot sayısı >5 dak.	2	0	2
En uzun reflü	12,6	1,2	12,6 dak
pH zamanı > 3	96,1	99,5	97,3 %
pH zamanı > 4	87,1	98,3	90,9 %

**Resim 4.** 24 Saatlik Ph Monitorizasyon Sonucu

#### Yetişkin skrolama sonuçları

	Hasta	Normal	
Toplam reflü zamanı	8,9	< 4,2	20 Toplam %
Reflü periyot sayısı	115,3	< 50,0	►100 24 saat içerisinde
Uzun reflü periyot sayısı >5 min.	2,1	< 4,0	20 24 saat içerisinde
En uzun reflü	12,6	< 9,2	60 dak

#### Boix-Ochoa' ya göre skrolama sonuçları

	Hasta	Normal	
Toplam reflü zamanı	8,9	< 5,0	20 Toplam %
Reflü periyot sayısı	115,3	< 27,0	►100 24 saat içerisinde
Uzun reflü periyot sayısı >5 min.	2,1	< 5,8	20 24 saat içerisinde
En uzun reflü	12,6	< 22,5	60 dak

Yeni Doğan skrolama sonuçları hesaplanmadı. Hasta çok yaşlı.

**Resim 5.** 24 Saatlik Ph Monitorizasyon Sonucu

#### **2.4.5. Asit Perfüzyon (Berstein) Testi**

Semptomların özefageal asidifikasyona bağlı olup olmadığını göstermede kullanılır. Distal özefagusa 0.1 N HCl verilerek yapılır. Asit infuzyonu sırasında ortaya çıkan semptomların, serum fizyolojik infuzyonu sırasında oluşmaması durumunda test sonucu pozitif olarak yorumlanır. GÖRH tanısında Berstein testinin duyarlılığı %32 – 100, özgülüğü ise %40 – 100 arasında değişmektedir. Klinik uygulamalarda intraözefageal pH monitorizasyonu bu testin yerini almıştır (8).

#### **2.4.6. Özefageal Bilirubin Monitorizasyonu (Bilitec)**

Duodenogastroözefageal reflü hastalığı tanısında pH bağımsız olarak kullanılır. Fiberoptik ışık kaynağı pH monitorizasyonuna benzer biçimde özefagus içine yerleştirilmektedir. Bir spektrofotometri cihazı ile safra reflüsünün içindeki en yaygın pigment olan bilirubinin absorpsiyonunun ölçülmesi, yöntemin dayandığı temel mekanizmadır (8).

#### **2.4.7. Lipid Yüklü Makrofajların Saptanması**

Akciğer sıvısında makrofajların içinde lipid olması solunum sistemine olan aspirasyonu desteklemektedir. Reflü hastalığında çocukların akciğer sıvılarında lipid yüklü makrofajların arttığı gösterilmiştir. Ancak pulmoner fibrozis ve bronşektazide de görülebildiğinden testin özgülüğü azalmıştır. Trakeobronşial sıvı gereksinimi de testin uygulanmasını güçleştirmektedir (67, 118).

#### **2.4.8. Multikanal İntraluminal Empedans Monitorizasyonu**

Yeni bir teknik olup standart manometride olduğu gibi bir kateter sistemi kullanılarak özefagusun elektriksel impedansı (iletkenliğin tersi) ölçülebilmektedir. Gazların hareketi impedansın artmasına neden olurken, sıvı ve katıların impedansı düşüktür. İntraözefageal pH monitorizasyonu bu yöntem ile kombine edildiğinde, asit ve asit olmayan reflünün saptanması kadar, gaz reflüsünün değerlendirilmesinde de başarılı sonuçlar alınabilir (8). Asidi ölçmeden sadece reflü varlığını ve miktarını göstermektedir. Asidik bir ortama ihtiyaç duymaması avantajdır (119, 120). Yeterli dozda proton pompa inhibitörü (PPI) kullanmasına rağmen yakınması olanlarda ileri

tetkik için pH monitorizasyonu ile beraber empedansın kullanılması önerilmiştir (121).

#### **2.4.9. Endoskopi**

Reflü ile ilişkili özefagus hasarının tanımlanmasında en güvenilir yöntemdir (13). Endoskopi ile hem özefagus epiteli görülebilir hem de biyopsi alma imkanı vardır. Endoskopi ile özefajitin ciddiyeti, striktürler ve Barret özefajiti tespit edilebildiği gibi hastalarda semptomlara neden olabilecek Crohn hastalığı, eozinofilik ve infeksiyöz özefajit gibi diğer hastalıklar ve webler de tanınabilmektedir. Ancak endoskopik olarak normal görünüm özefajiti dışlamamaktadır (9, 102, 122). Endoskopik görüntüleme biyopsi ile parçanın lokal bir alandan alınması ve lezyonların yama şeklinde olması sonucu endoskopik olarak saptanmış olan ciddi özefajit, histopatolojik olarak gözlenemeyebilir. Endoskopik görünüm ile histopatoloji arasındaki zayıf korelasyon nedeni ile endoskopi yapılan hastalardan mutlaka biyopsi alınması önerilmektedir. Daha önceki çalışmalarda anormal pH monitorizasyonu ile endoskopi ve histopatolojik değerlendirme arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilirken son yayınlarda bunun tersi savunulmaktadır (114, 123, 124). İntraözefageal pH incelemesinde, reflü saptanan hastaların endoskopik inceleme ile sadece %40 – 60'ında özefajit gösterilebilmektedir. Buna karşın, endoskopinin özgüllüğü ise %90 – 95 değerlerine kadar ulaşmaktadır (5,8). Yanlış-pozitif sonuçların çoğu, infeksiyöz nedeni veya ilaca bağlı mukozal hasardan kaynaklanmaktadır (4). Endoskopide makroskopik görünümün normal olması ile histopatolojik özefajit varlığı dışlanamayacağı gibi, eritem veya solukluk gibi hafif mukozal değişikliklerin saptanması da reflüye bağlı özefajiti kanıtlayamamaktadır (7, 9, 10, 102, 125). Barret Özefagus gibi skuamokolumnar bileşkedeki erozyonlar veya ülserasyonların saptanması ile endoskopik olarak GÖRH tanısına gidilebilir (126).

Endoskopide özefajitin makroskopik bulguları, etkilenme derecesine göre eritem, ödem, kolay yaralanan granüler yapıda bir mukozadan, vertikal çizgiler, erozyon, ülser, striktür ve BÖ gelişimine kadar varan farklı görünümelerde olabilmektedirler (8, 127). Eritem, kolay yaralanma ve ödem gibi minör değişikliklerin GÖRH için tanısal değerleri olmadığından, bu bulguların saptandığı hastaların birçoğu endoskopi negatif reflü hastalığı tanımı kapsamına girerler (7).

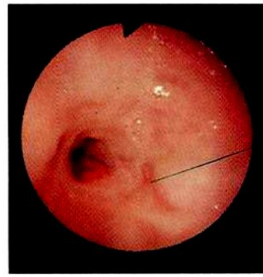
Makroskopik olarak som balığı veya pembe renkli mukoza görünümü ile endoskopide BÖ tanınabilse de, intestinal metaplazinin bulunduğu gösterilebilmesi için mutlaka histopatolojik doğrulama gereklidir (8, 127).

Erişkin hastalarda özefajit şiddetinin derecelendirilmesinde, endoskopik görünüme dayanan bir takım değerlendirme sistemleri geliştirilmiştir. Aslında hiç biri tam anlamıyla yeterli olmamasına karşın, bu yöntemler endoskopik değerlendirmelere standart bir yorum sağlamaları bakımından önemlidirler (4, 128). Endoskopik değerlendirme sistemlerinden en popüler olanları Avrupa'da Savary-Miller sınıflandırması iken, Amerika Birleşik Devletleri'nde Hetzel ve Los Angeles sistemleridir. Savary-Miller sisteminde mukozal erozyonların sayısı derecelendirme için esas alınırken, Hetzel sisteminde erozyonların sayısı değil, bunun yerine mukozal hasarın büyüklüğü önemlidir (129, 130). Los Angeles sisteminde ise, mukozal hasarların sayı, uzunluk ve yerleşim yerlerine göre özefajitin derecesi belirlenmektedir (Resim 6). Mukozal ödem, eritem ve kolay yaralanma gibi değişikliklerin de dikkate alındığı Hetzel sınıflamasına karşın, GÖRH komplikasyonlarından olan darlık ve BÖ sadece Savary-Miller sınıflamasının derecelendirme sisteminde yer almaktadır Tablo 2.6'da Los-Angeles Reflü özefajit sınıflaması, Tablo 2.7'de de diğer değerlendirme sistemleri görülmektedir (4, 102, 131).

Çocuk yaş grubunda özefajiti düşündüren eritem, kolay hasarlanma, skuamokolumnar mukozal bileşkenin hafif bulanık görünümde olması ve distal skuamöz mukozanın parlaklığının kaybolması gibi daha hafif bulguların değerlendirilmesine olanak sağlayan modifiye bir sınıflandırma sistemi olan Tytgat sınıflandırması da önerilmiştir (132). Videotelemetri kapsülü de endoskopi teknolojisinin son yıllarda ulaştığı önemli bir gelişme aşaması olup yutulan küçük bir kapsül ile gerekli değerlendirme sağlanabilmektedir. Teknolojik olarak yeni bir yöntem olmasından kaynaklanan birtakım güçlüklerin aşılmasıyla gelecekte geleneksel endoskopinin yerini alabileceği düşünülmektedir (5).

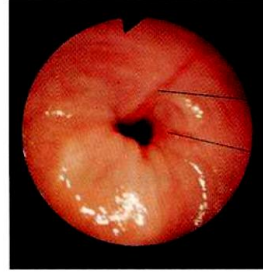
**Tablo 2.6.** Los Angeles Reflü Özefajit Sınıflaması

Evre	Tanımı
A	Mukoza pililerinin arasına uzanmayan 5 mm'den kısa bir veya birkaç mukozal dökülme
B	İki mukoza pilisi arasına uzanmayan en az biri 5 mm. daha uzun bir veya birkaç mukozal dökülme
C	İki veya daha fazla mukoza pilisi arasına uzanan ancak çepeçevre olarak %75'den daha az kaplayan en az bir tane mukozal dökülme
D	Özefagusu çepeçevre olarak en az %75 kaplayan en az bir tane mukozal dökülme



**Grade A**

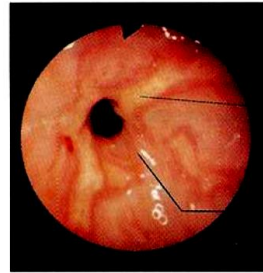
5 mm'den daha kısa mukozal dökülme



**Grade B**

5 mm'den daha uzun mukozal dökülme

5 mm'den daha kısa mukozal dökülme



**Grade C**

üç veya dört mukozal pili arasında uzanan mukozal dökülme

Mukozal dökülmenin kesintiye uğraması



**Grade D**

Çepeçevre mukozal dökülme

Sağlam mukoza

**Resim 6.** Los -Angeles Reflü Özefajit Sınıflamasının Endoskopik Görünümü

**Tablo 2.7.** Diğer Endoskopik Özefajit Derecelendirme Sistemleri

	Savary-Miller Sınıflandırması	Hetzel Sınıflandırması
Grade 0	Tanımlanmamış	Normal mukoza
Grade I	Tek erozyon ± eksudatif lezyon	Ödem, hiperemi ± kolay hasarlanma
Grade II	Nonsirküler erozyonlar ± eksudatif lezyonlar	< % 10 yüzeysel erozyonlar
Grade III	Sirküler erozyonlar ± eksudatif lezyonlar	% 10 – 50 yüzeysel erozyonlar
Grade IV	Ülser, darlık ± grade I – III lezyonlar	Derin ülser veya >% 50 erozyonlar
Grade V	BÖ ± grade I – III lezyonlar	Tanımlanmamış

	Tytgat Sınıflandırması
Grade 0	Normal
Grade I	Eritem (hafif – yaygın), kolay hasarlanma, mukozal parlaklık kaybı (hasar yok).
Grade II	Yüzeysel erozyonlar (kırmızı noktalar veya düzensiz çizgiler) ± eksudatif lezyonlar
Grade III	< % 50'sini kapsayan nonsirküler birleşik erozyonlar ± eksudatif lezyonlar.
Grade IV	Sirküler erozyonlar (kapsadığı alan dikkate alınmaz) ± eksudatif lezyonlar
Grade V	Derin ülser ve darlık

**Bugünkü bilgilerimize göre GÖRH'nı üç ana guruba ayırmak mümkündür;**

- 1- GÖR hastalarının yarısından fazlasında (%60-70) reflü semptomları olduğu halde endoskopide reflü bulguları saptanmaz. Ancak histopatolojik olarak kanıtlanmış hastalık vardır. Bu durum endoskopi negatif GÖRH (non-erosive reflux disease, NERD, NERH) veya semptomatik GÖRH (symptomatic gastroesophageal reflux disease, S-GERD) olarak adlandırılır.
- 2- Endoskopik bulguları olan ve histopatolojik olarak da kanıtlanan GÖRH; Erosive gastroesophageal reflux disease, E-GERD, ERH ismi verilir.
- 3- Distal özefagus mukozasında metaplazik değişikliklerle (Barrett) birlikte olan GÖRH (MGERD), denir (117, 133 - 135).

#### **2.4.10. Histopatoloji**

Endoskopik görünümün GÖRH tanısında düşük duyarlılığa sahip olması nedeni ile endoskopik inceleme sırasında distal özefagustan biyopsiler alınarak



histopatolojik değerlendirmenin de yapılması önerilmektedir (7). GÖRH bulgusu olan reflü özefajitin diğer özefajit nedenleri arasında sayılan eozinofilik özefajit, BÖ, Crohn hastalığı, infeksiyon ve graft-versus-host hastalığından ayırımı da histopatolojik değerlendirme ile mümkün olabilmektedir (136). Endoskopide ülser veya erozyon saptanan hastalarda lezyonun üzerinden, lezyon bulunmayan olgularda ise; özefagogastrik bileşkenin (Z çizgisi) en az 3 cm yukarısından olmak üzere çok sayıda biyopsi örnekleri alınmalıdır (8). Ayrıca, intraözefageal pH monitorizasyonu ile farengeal reflü saptanan bazı hastalarda proksimal özefagustan da biyopsi alınması gerekebilir (137).

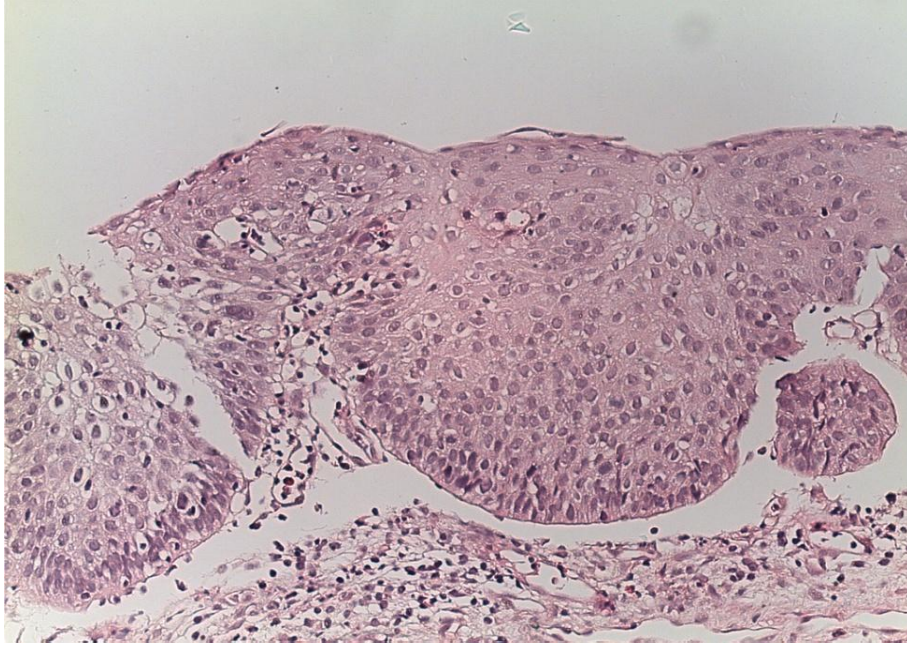
RE'nin en erken histolojik bulgusu özefagus epitelinde intersellüler aralıkların genişlemesidir ve ancak elektron mikroskopu ile tesbit edilebilir. Bu durum GÖRH'da özefagus epitelinde H<sup>+</sup> iyonuna karşı parasellüler geçirgenliğin arttığını gösteren bir bulgudur. Işık mikroskopu ile saptanabilen erken bulgular ise özefagus epitelinde bazal tabakada hiperplazi, papillalarda uzama ve hafif eozinofil infiltrasyonudur. Özefajitin şiddeti arttıkça inflamasyonun diğer bulguları olan ödem, polimorfonükleer hücre ve eozinofil hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon, ekstrasvazyon, epitel nekrozu, epitel kaybı ve ülserasyonlar görülmeye başlar (82, 138). İntraepitelyal nötrofil ve eozinofiller kısa dönem inflamasyonun oldukça özgül bulgularıdır. Normal süt çocuğu ve çocuklarda, özefagus epitelinde eozinofiller ve nötrofiller bulunmaz (123, 125). Çocuk hastalar için histopatolojik değerlendirmede, eozinofillerin varlığının (her büyük büyütme mikroskop alanındaki eozinofil sayısı < 15) reflü özefajit tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğü çok yüksektir (8, 131, 136). Özefagus epitelinde yüksek eozinofil sayısı, eozinofilik özefajit tanısını akla getirmelidir (139). Bazal hücre tabakasının kalınlığı ve papiller yüksekliğin morfometrik ölçümleri de RE tanısında başvuru olan göstergelerdir (7). Epitelyal bazal hücre hiperplazisi ve papiller uzunlukta artış asit reflüsüne sekonder olarak gelişen değişikliklerdir (123). Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) özefagus biyopsi incelemelerinde standardizasyonun sağlanabilmesi için histopatolojik değerlendirmelerde Knuff & Leape sınıflandırma sisteminin kullanılmasını önermiştir (Tablo 2.8.) (129, 130).

**Tablo 2.8.** Gastroözefageal Reflü ve Özefajit Tanısı İçin Knuff & Leape Histolojik Kriterleri

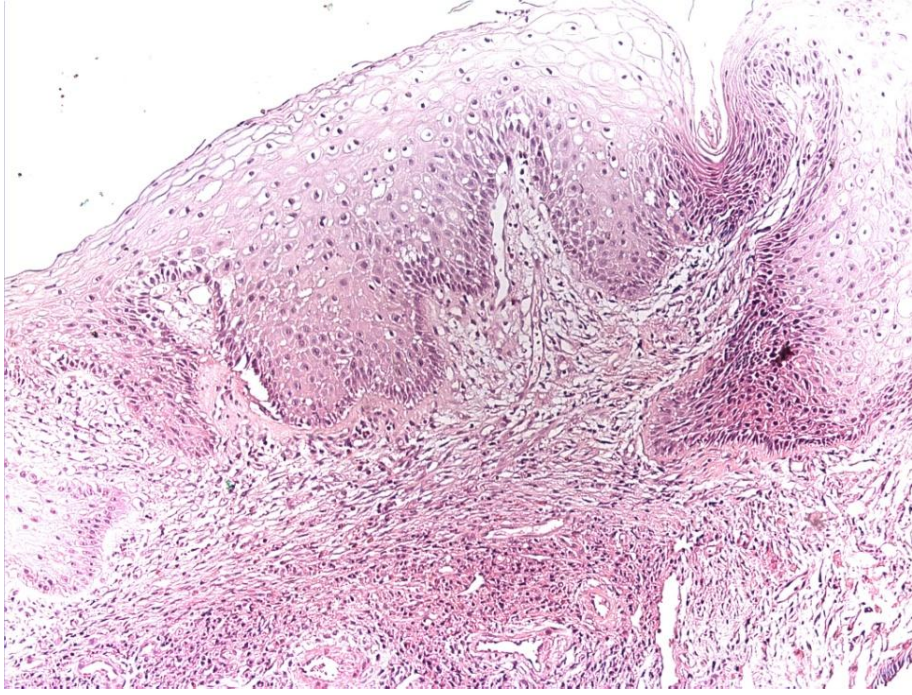
Grade	Histolojik kriter	Tanı
0	Normal	Normal
1a	Bazal bölge hiperplazisi	Reflü
1b	Stromal papillalarda uzama	Reflü
1c	Damarsal gelişim	Reflü
2	Polimorflar (epitel ± lamina propria)	Özofajit
3	Polimorflar + epitelyal hasar	Özofajit
4	Ülserasyon	Özofajit
5	Anormal kolumnar epitel	Özofajit

Biyopsilerde alınan örneklerin yeri, büyüklüğü ve patoloğun deneyimi gibi faktörler, histopatolojik tanısal verimlilik üzerine olumlu veya olumsuz yönde etki yapabilmektedir (8).

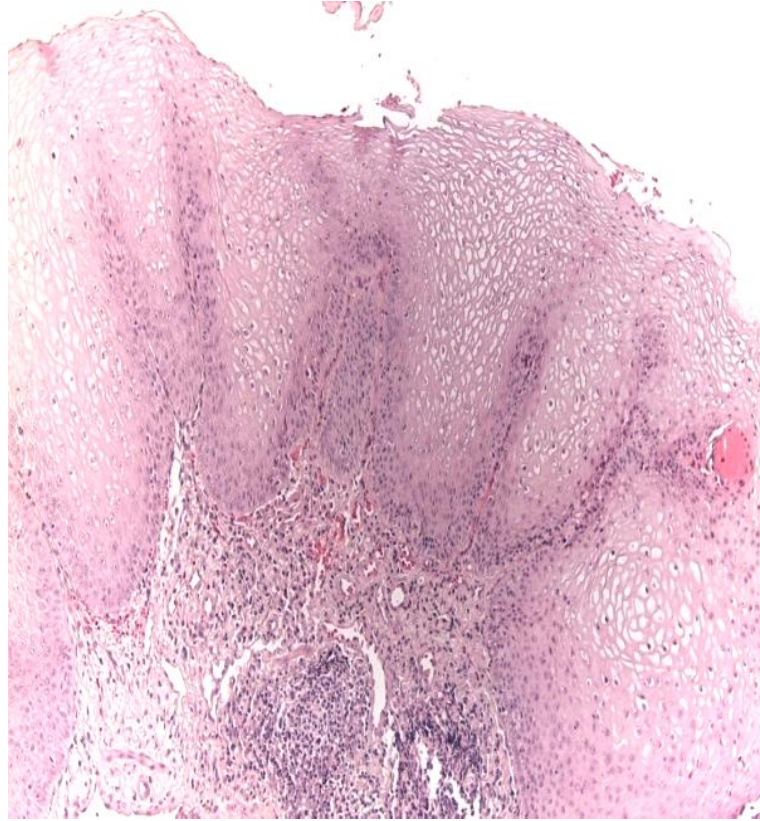
Resim 7-16'da Histopatolojik reflü özefajit bulguları görülmektedir.



**Resim 7.** Grade 1 - Hafif şiddette reflü özefajit (H&E; x 100)

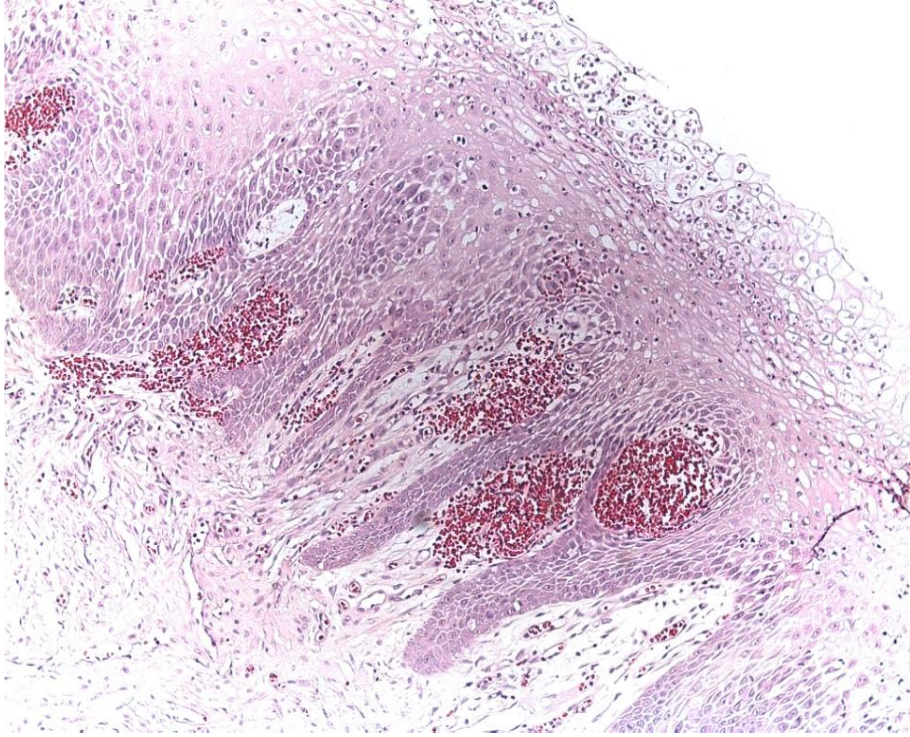


**Resim 8.** Grade 2 – Orta şiddette reflü özefajit (H&E; x 40)

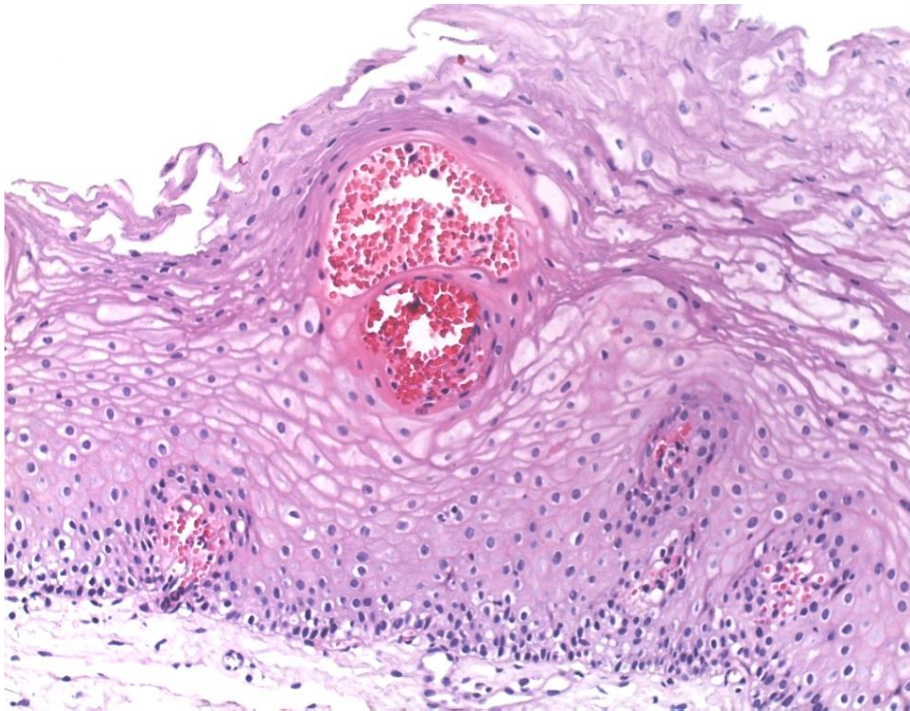


**Resim 9.** Grade 3 – Şiddetli reflü özefajit (H&E; x 40)

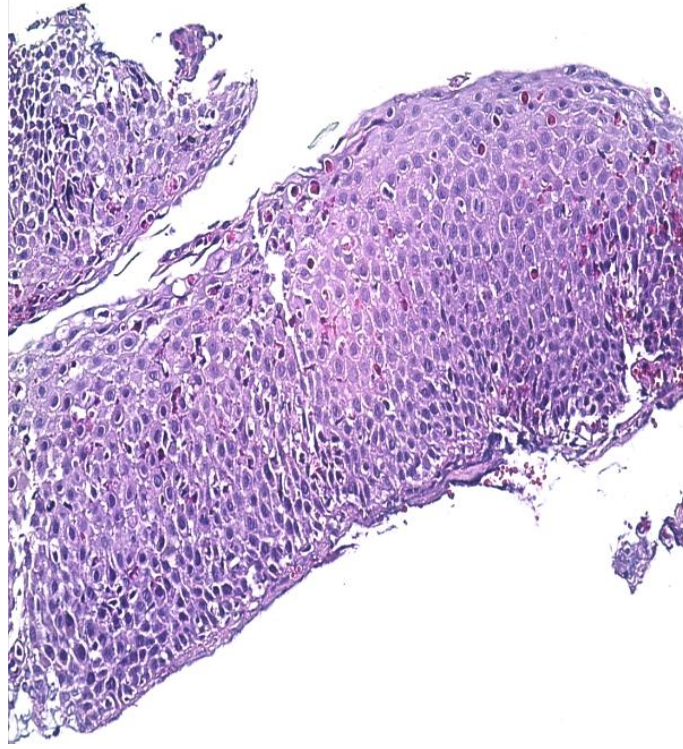




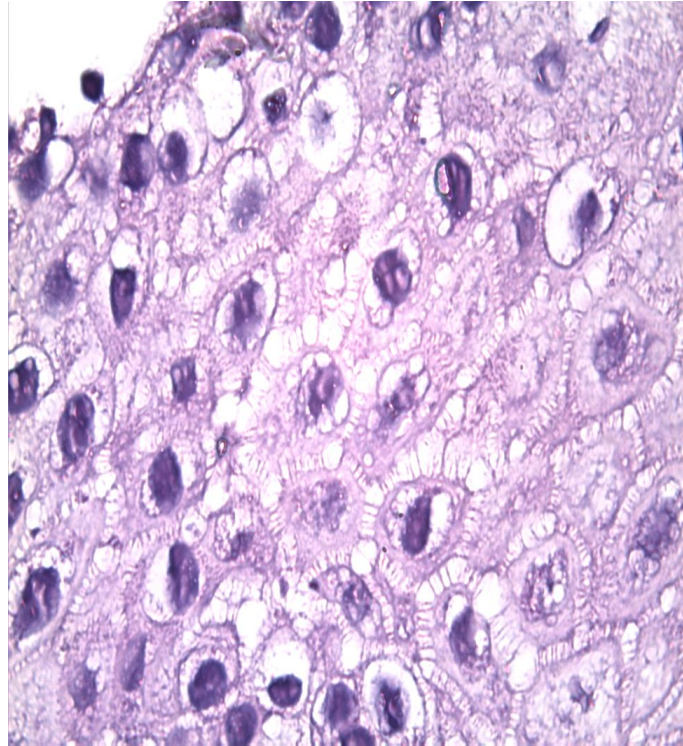
**Resim 10.** Papiller elongasyon (H&E; x 100)



**Resim 11.** Vasküler konjesyon ve dilatasyon (H&E; x 200)

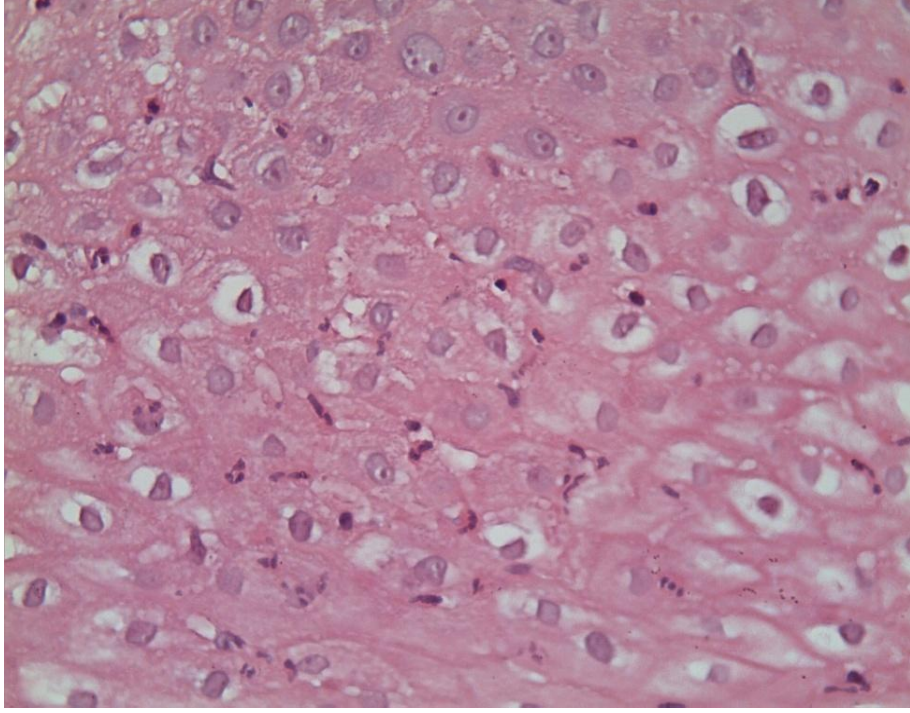


**Resim 12.** Bazal hücre hiperplazisi (H&E; x 100)

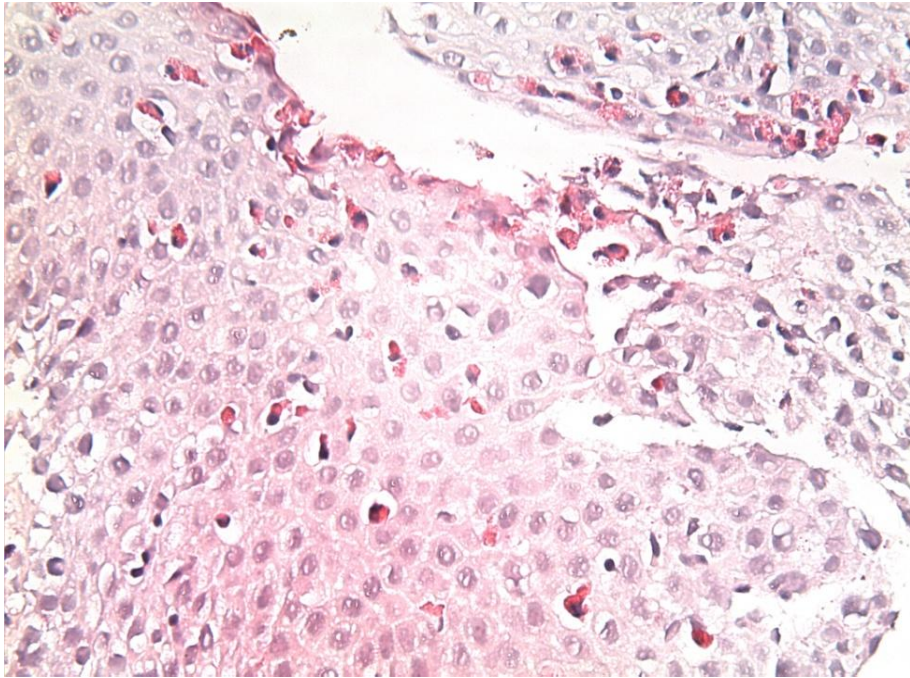


**Resim 13.** Dilate intersellüler aralıklar (intraepitelyal ödem) (H&E; x 100)

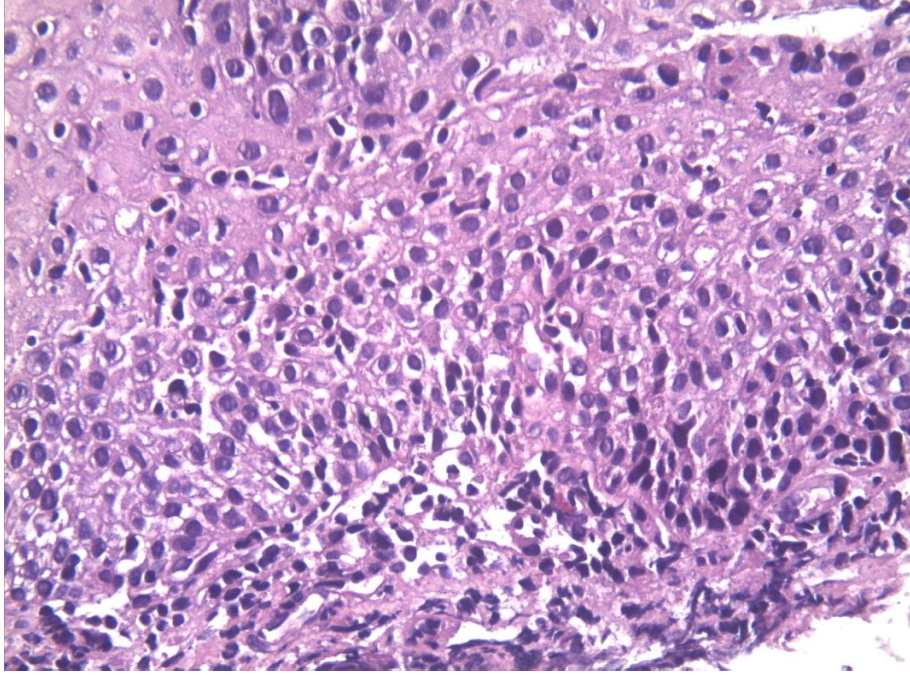




**Resim 14.** Nötrofil lökosit infiltrasyonu (H&E; x 400)



**Resim 15.** Eozinofil infiltrasyonu (H&E; x 200)



**Resim 16.** Lenfosit infiltrasyonu (H&E; x 200)

## **2.5. AYIRICI TANI**

GÖR'nün ayırıcı tanısında GİS dışında anatomik, metabolik, enfeksiyöz ve nörolojik hastalıklar mutlaka düşünülmelidir. Anatomik bozukluklardan pilor stenozu, hiatal herni, pilorik/antral web ve malrotasyon kusma ile gelen bebeklerde ekarte edilmelidir. Son yıllarda inek-sütü protein allerjisi ile GÖR birlikteliğinin arttığı gözlenmekte olup inek sütü protein allerjisi de akılda tutulmalıdır. Herhangi bir hastalık nedeniyle de GÖRH oluşabilir. Primer hastalığın tedavi edilmesiyle reflü semptomlarının düzelmesi mümkündür. Bu hastalıkların başında mental-motor disfonksiyon, gastrointestinal sistem allerjisi, kistik fibrozis, enfeksiyöz veya metabolik karaciğer hastalığına bağlı hepatosplenomegali, orafasial malformasyonlar ve solunum yolu hastalıkları gelir (74). GÖRH'da ayırıcı tanı Tablo 2.9'da görülmektedir (13).

**Tablo 2.9.** Çocukluk Çağında Gsatroözefageal Reflü Hastalığında Ayırıcı Tanı

<p><b>A. Anatomik bozukluklar</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1- Malrotasyon, Volvulus</li><li>2- Pilor Stenozu</li><li>3- Striktür</li><li>4- Anüler Pankreas</li><li>5- Duodenal web/stenoz</li><li>6- İntestinal duplikasyon</li><li>7- Superior Mezenterik Arter Sendromu</li><li>8- Adhezyonlar</li><li>9- Vasküler ring</li><li>10- Laringomalazi</li><li>11- Trakeomalazi</li><li>12- Subglottik stenoz</li></ol> <p><b>B- İnfeksiyonlar</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1- Viral enterit</li><li>2- Parazit</li><li>3- Otit</li><li>4- Sinüzit</li><li>5- Viral krup</li><li>6- Sepsis</li><li>7- Pnömoni</li><li>8- Bronşit,</li></ol> <p><b>C- Motilite Hastalıkları</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1- Akalazya</li><li>2- Pseudo-obstrüksiyon</li><li>3- Diffüz özefageal spazm</li></ol>	<p><b>D-GİS inflamasyonları</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1- Peptik ülser/gastrit</li><li>2- Eozinofilik Gastroenterit/ Eozinofilik özefajit</li><li>3- Pankreatit</li><li>4- İnflamatuar barsak hastalığı</li><li>5- Besin-protein allerjisi</li></ol> <p><b>E- Fonksiyonel GİS hastalıkları</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1- Ruminasyon</li><li>2- Siklik Kusma Sendromu</li></ol> <p><b>F- Diğer hastalıklar</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1- Kardiyak kökenli göğüs ağrıları</li><li>2- Kostokondritis</li><li>3- Metabolik hastalıklar</li><li>4- Kromozomal anomaliler</li><li>5- Kistik fibrozis</li><li>6- Bronşial Astma</li><li>7- Yabancı cisim aspirasyonu</li><li>8- Kafa içi basınç artışı</li><li>9- Üremi</li><li>10- Migren</li><li>11- Toksinler</li><li>12- Munchausen Sendromu</li><li>13- Adrenal yetmezlik</li></ol>
---	--

## **2.6. GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ HASTALIĞININ KOMPLİKASYONLARI**

Bazı hastalarda, GÖRH semptomları ağır olabilir ve buna karşılık yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olabilir. GÖRH tedavi edilmezse ya da tedavi yetersizse, yaşamı tehdit eden komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonlar Tablo 2.10'da gösterilmiştir (24, 140 - 142).



**Tablo 2.10.** Gastroözefageal Reflü Hastalığının Komplikeasyonları

- 
- 1- Özefagus Erozyonu
  - 2- Özefagus Ülserasyonu
  - 3- Özefagus Kanaması
  - 4- Özefagus Darlığı/ Striktür (olasılıkla dilatasyon gerektiren yutma güçlüğüne yol açan)
  - 5- Barret özefajit (normal epitelin yerini, özefagus kanserinin potansiyel öncüsü olan anormal silindirik epitel alır)
  - 6- Larenjit
  - 7- Mide içeriğinin aspirasyonu (solunumla ilgili sorunlara yol açar)
  - 8- Sık tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları
  - 9- Alt solunum yolu hastalıkları
  - 10- Tekrarlayan otit ve sinüzit
  - 11- Tekrarlayan pnömoni
  - 12- Hipoproteinemi
- 

## 2.7. GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI TEDAVİSİ

GÖRH tedavisinde yaşam düzeni değişiklikleri, farmakolojik tedavi ve gerekli hastalarda cerrahi tedavi yöntemleri kullanılmaktadır (Tablo 2.11).

**Tablo 2.11.** Gastroözefageal Reflü Hastalığı Tedavisi

---

### A. Yaşam Düzeni Değişiklikleri

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

### B. Farmakolojik Tedavi

#### - Asit İnhibisyonu Yapan İlaçlar

- Histamin-2-reseptör antagonistleri (H2RA)
- Proton pompa inhibitörleri (PPI)
- Antiasitler

#### - Prokinetik ajanlar

- Metaklopramid
- Betanekol
- Baklofen
- Domperidon
- Sisaprid

#### - Yüzey ajanları

- Sodyum aljinat
- Sukralfat

### C. Cerrahi Tedaviler

---

### 2.7.1. Yaşam Düzeni Değişiklikleri

Koyulaştırılmış mamalar regürjitasyonu azaltır, ağlamayı azaltır, uyku süresini artırır (143). Bunlar reflü indeks skorunu düzeltmez ancak kusma ataklarının sayısını azaltır (7). Bu formüller ile beslenen bebeklerde diğer standart formülle beslenenlere göre kusmanın ve özefagusun asitle temasının azaldığı gösterilmiştir. Düşük volüm ve düşük osmolariteli besinlerin reflüyü azalttığı gösterilmiştir (13). GÖRH'dan dolayı kilosu düşük olan çocuklarda bu besinlerin kalori yoğunluğu artırılarak kilo artışı sağlanabilir (144). Sıkı elbiseler giyilmesi mide içi basıncını artırır, bu da alt AÖS basıncına yansır (145). Obezite alt özefagus basıncını etkiler ve reflüye neden olur. Bu nedenle kilo verilmesi ve sıkı olmayan elbiseler giyilmesi insanları reflüden korur (145, 146). Yağlı diyet AÖS basıncını azaltır, mide boşalmasını geciktirir, protein alımı ise aksine AÖS basıncını artırır, bu nedenle büyük çocuklarda yağdan fakir proteinden zengin gıdalar tercih edilmeli, çikolata, gazlı içecekler, kafein alımı kısıtlanmalıdır. Yatmadan önce 3-4 saat içinde gıda alınmamalıdır. Alt özefagus sfinkterini zayıflatan ve özefageal mukozada zedelenmeye yol açan maddeler ve ilaçlar Tablo 12'de verilmiştir (147).

**Tablo 2.12.** Alt Özefagus Sfinkterini Zayıflatan ve Özefageal Mukozada Zedelenmeye Yol Açan Maddeler ve İlaçlar

<b>A. Maddeler</b>	<b>B. İlaçlar</b>
1- Yağlı yiyecekler	1- Sedatif/trankilizanlar
2- Turunçgillerin meyve suyu	2- Teofilin
3- Kahve, çay	3- Prostaglandinler
4- Sigara	4- Antikolinerjikler
5- Çikolata	5- Kalsiyum kanal blokörleri
6- Kola	6- Alendronate
7- Domates ürünleri	
8- Alkol	

Amerikan Pediatri Akademisi yüzükoyun pozisyonu dışındaki yatışları tavsiye etmektedir. Bir yaşından büyük çocuklarda pozisyon tedavisinin etkisi için yeterli çalışma yoktur. Erişkinler gibi sola yatış pozisyonu ve yatak baş ucunun yükseltilmesi faydalıdır (148). Hastaların çoğu konservatif yaklaşımla (diyet,

pozisyon verme vb.) ve farmakolojik tedavi kombinasyonları ile başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir (149).

### **2.7.2. Farmakolojik Tedavi**

Gastroözefageal reflü hastalığı için farmakolojik tedavi;

**Asitin baskılanması,**

**Prokinetik ajanlar,**

**Bariyer ajanları-yüzey ajanları**

#### **2.7.2.1. Asiti Baskılayıcı Tedavi**

Asitin baskılanmasının amacı, hem mide asidini nötralize ederek hem de sekresyonu azaltarak özefageal asit maruziyetini azaltmaktır. Antisekretuar ajanlar, histamin-2 reseptör antagonistleri (H2RA) ve Proton Pompa İnhibitörleri (PPI) gastrik asit sekresyonunu azaltırlar, antiasitler ise gastrik asiti nötralize ederler.

**Histamin-2 reseptör antagonistleri:** Mukozal iyileşmeyi ve semptomların düzelmesini sağlamaktadırlar.

Histamin-2 reseptör antagonistlerinin hafif özefajitlerde, ciddi özefajitlere göre daha etkili olduğu saptanmıştır (150).

**Proton pompa inhibitörleri:** Asit süpresyonunda en etkin tedavidir. Özefajitin iyileşmesinde ve semptomların düzelmesinde H2RA'lerinden daha etkilidir. Proton pompa inhibitörleri **H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>- ATP ase pompasına** kovalent bağlarla bağlanarak aktivasyonunu engeller (151). Optimal etkisinin kahvaltıdan 30 dk. önce alınması ile olduğu gösterilmiştir. Böylece ilacın pik plazma konsantrasyonu yemekle aynı zamana denk gelmektedir. Eğer ikinci doz verilecekse akşam yemeğinden 30 dk. önce verilmelidir. Birlikte H2RA verilmesi PPI etkisini inhibe etmektedir. PPI aynı zamanda H2RA'lerine dirençli özefajitin tedavisinde de etkilidir (152). Yeterli dozda PPI verilmesine rağmen semptomlar yeterince düzelmiyor ise tanı tekrar sorgulanmalı, uygunsuz verilişler kontrol edilmeli veya PPI'nin metabolizmasını hızlandıran hepatik P-450-2C19'da genetik varyasyonlar dikkate alınmalıdır (13). Ülkemizde PPI ilaçların şurup veya süspansiyon formları

bulunmamakta ve özellikle küçük çocukların bu ilaçları kullanmasında zorluklarla karşılaşmaktadır. Küçük çocuklarda kullanılacağı zaman kapsül açılarak içindeki granüller verilmek istenen dozlara ayrılır ve bir kaşık yoğurt veya elma suyu gibi zayıf asidik yiyeceklere konularak verilebilmektedir. 1 - 18 yaş arası çocuklarda FDA onayı almış tek ilaç Lansaprozol'dür. Ülkemizdeki 15 mg'lık kapsüller yukarıda tanımlandığı gibi içindeki materyel ezilmeden iki dozda verilmektedir. Klinik uygulama dozu 1 - 1.5 mg /kg / gün dür (153).

**Antiasit Tedavi:** Mide asidinin nötralizasyonu ile amaç; özefagusun asite maruziyetini azaltmak ve böylece özefajiti ve asitin tetiklediği solunum semptomlarını önlemektir. (154,155). Süt çocuklarının aliminyum içeren antiasitlerle tedavisi plazma aliminyum seviyelerini önemli derecede artırır. Bu ajanları alan süt çocuklarında osteopeni, mikrositik anemi, nörotoksisite görülebilmektedir. Erişkin ve çocuklarda GÖRH tekrarlayan semptomlarının rahatlatılması amacıyla kısa dönem için kullanılabilir (156, 157).

#### 2.7.2.2. Prokinetik Tedavi

Prokinetik ajanların amacı özefagusun kontraktilitesinin düzeltilmesiyle reflü miktarını azaltmak, alt özefageal sfinkter basıncını artırmak, geçici alt özefageal sfinkter gevşemesinin sıklığını azaltmak ve gastrik boşalmayı hızlandırmaktır. Her ne kadar prokinetik ajanların alt özefageal sfinkter basıncını artırdığı düşünülse de az sayıda yapılmış olan çalışmalarda asit reflü sıklığını azaltmada yetersiz kaldığını ve alt özefageal sfinkterin geçici gevşemelerini azaltmadığı görülmüştür.

**Metoklopramid;** antidopaminerjik ajan olup kolinomimetik ve serotoninenerjik etkileri vardır.

**Betanekol;** kolinerjik ajandır.

**Baklofen;** bir Gama aminobütirik asid B (GABA-B) agonistidir ve TLESRs inhibe ederek etki gösteren bir anti-reflü ajandır (13).

**Domperidon (Motilium);** Prokinetik ajan olarak etkinliği ve güvenilirliği diğer prokinetik ajanlardan fazladır. Ortalama kullanım süresi 4-6 ay'dır. Literatürde kullanılmaya başlandıktan en az 1 ay sonra en yüksek etkiyi göstereceği belirtilmektedir. Yemeklerden önce ve yatmadan önce alınması önerilir. Özefagus

peristaltizmini ve mide boşalma hızını arttıran dopamin antagonistidir (158).

**Sisaprid;** Post gangliyonik sinir uçlarından asetil kolin salınımına neden olarak AÖS basıncına ve özefagus kontraktilesine etki etmektedir (105). Son yıllarda giderek artan sıklıkla kullanılmasına rağmen kardiyak yan etkileri nedeniyle ülkemiz dahil, bir çok ülkeden kullanımdan kaldırılmıştır. Yaş ortalaması  $6.6 \pm 4.4$  yıl olan 38 çocuk hastada yapılan bir çalışmada sisapridin ventriküler repolarizasyon süresini uzattığı gösterilmiştir (159). Proaritmik bir ajan olan sisaprid, özellikle serum yarılanma ömrünü artıran ilaçlarla (ketokanazol, eritromisin, azitromisin, klaritromisin gibi) birlikte kullanıldığında düzeltilmiş QT aralığının (QTc) uzamasına yol açmaktadır (160).

### 2.7.2.3. Yüzey Ajanları

**Sodyum aljinat (Gaviscon):** Gastrik içeriğin regürjitasyonunu azaltır ve özefageal mukozayı korur. Gaviscon özellikle süt çocukluğu dönemi için hazırlanmış bir formudur. Anne sütü alanlardaki abartılı regürgütasyonlarda beslenme sonrası, formula veya inek sütü ile beslenen GÖR'lü süt çocuklarında ise biberonun içine ilave edilerek (1-2 poşet / öğün maksimum 4-5 uygulama/gün) kullanılabilir. Daha büyük çocuklarda ise Gaviscon süspansiyondan öğün sonrası 5 - 10 ml'lik uygulamalar önerilmektedir. Süspansiyonun tuz içeriği yüksek olduğu için dikkatli olunmalıdır (161,162).

**Sükralfat (Antepsin):** Peptik lezyonlara yapışır ve özefagusun yüzeyini korur. Sükralfat aliminyum kompleksidir ve yan etkileri açısından özellikle çocuklarda dikkat edilmelidir. Çocuklarda GÖRH tedavisinde etkisi ve güvenilirliği üzerine yeterli çalışma yoktur (163,164).

GÖRH’da kullanılan ilaçlar ve dozları Tablo 2.13’de gösterilmiştir (165,166).

**Tablo 2.13.** GÖRH Olan Çocuklarda Farmakoterapi

TEDAVİLER	DOZLAR	YAN ETKİLER
<b>ANTASİTLER</b>	1 ml/kg/doz, 3 – 8 kez/gün	Kabızlık, epileptik nöbet, osteomalazi, hipofosfatemi(Al), ishal(Mg), sıvı retansiyonu(Na), süt – alkali sendromu(Ca)
<b>H<sub>2</sub>RA İLAÇLAR</b>		
<i>Simetidin</i>	10 – 15 mg/kg/doz, günde 4 kez	Baş ağrısı, konfüzyon, pansitopeni, jinekomasti
<i>Ranitidin</i>	3 – 5 mg/kg/gün, günde 2 – 3 kez	Baş ağrısı, cilt döküntüsü, kabızlık, ishal, huzursuzluk, transaminazlarda yükselme, trombositopeni
<i>Famotidin</i>	0.5 – 1 mg/kg/gün	Baş ağrısı, sersemlik, kabızlık, ishal, bulantı
<i>Nizatidin</i>	<13 yaş; 2,5 – 5 mg/kg/doz, günde 2 kez 13 – 18 yaş; 150 mg/doz, günde 2 kez	Baş ağrısı, sersemlik, kabızlık, ishal, bulantı, anemi, türtiker
<b>PPI İLAÇLAR</b>		
<i>Omeprazol</i>	0.3 – 3.5 mg/kg/gün, günde 1 – 2 doz, beslenme öncesi	Baş ağrısı, cilt döküntüsü, ishal, bulantı, karın ağrısı, vitamin B <sub>12</sub> eksikliği
<i>Lansoprazol</i>	0.73 – 1.66 mg/kg/gün, günde 1 – 2 doz, beslenme öncesi	Baş ağrısı, ishal, karın ağrısı, bulantı
<i>Pantoprazol</i>	5 – 16 yaş; oral günde tek doz 20 – 40 mg/gün 2 – 16 yaş; intravenöz günde tek doz 0.8 – 1.6 mg/kg/gün	Baş ağrısı, ishal, karın ağrısı, bulantı, şişkinlik
<i>Rabeprazol</i>	12 – 16 yaş; günde tek veya bölünmüş dozlarda 10 – 20 mg/gün	Baş ağrısı, ishal, karın ağrısı, bulantı
<i>Esomeprazol</i>	1 – 11 yaş, <20 kg; günde tek doz 5 – 10 mg 1 – 11 yaş, ≥20 kg; günde tek doz 10 – 20 mg 12 – 17 yaş; günde tek doz 20 – 40 mg	Baş ağrısı, ishal, bulantı, karın ağrısı, şişkinlik, ağız kuruluğu, kabızlık
<b>BARİYER İLAÇLAR</b>		
<i>Sukralfat</i>	40 – 80 mg/kg/gün, günde 4 kez: beslenme ve uyku öncesi	Baş dönmesi, kabızlık, ağız kuruluğu, alüminyum toksisitesi, eş zamanlı uygulanan ilaçların emiliminde azalma
<i>Sodyum alginat</i>	0.2 – 0.5 ml/kg/doz, 3 – 8 kez/gün: beslenme sonrası	Antasitlere benzer
<b>PROKİNETİK İLAÇLAR</b>		
<i>Metoklopramid</i>	0.1 mg/kg/doz, günde 4 kez: beslenme ve uyku öncesi	Uykulu olma, uykusuzluk, distoni, jinekomasti, galaktore
<i>Sisaprid</i>	0.2 mg/kg/doz, günde 4 kez: beslenme ve uyku öncesi	İshal, kas krampları, aritmiler
<i>Eritromisin</i>	3 – 5 mg/kg/doz, günde 3 – 4 kez: beslenme ve uyku öncesi	İshal, kusma, kas krampları, antibiyotik etkileri, pılor stenozu
<i>Domperidon</i>	0.2 mg/kg/doz, günde 4 kez: beslenme ve uyku öncesi	Hiperprolaktinemi, ağız kuruluğu, cilt döküntüsü, baş ağrısı, ishal, sınırlılık
<i>Betanekol</i>	0.1 – 0.3 mg/kg/doz, günde 3 – 4 kez: beslenme ve uyku öncesi	Hipotansiyon, bronkospazm, tükürük salgılaması, kas krampları, bulanık görme, bradikardi

### 2.7.3. Cerrahi Tedavi

Medikal tedaviyi takiben düzelmeyen veya medikal tedavileri azaltılamayan hastalara uygulanmaktadır. Nissen Funduplikasyonu en popüler tekniktir. Bu yöntem laparoskopik olarak da yapılabilmektedir. Başarı oranları %57-92 olarak bildirilmektedir. Mortalite oranları büyük serilerde %0-4.7'dir. Ayrıca ülkemizde

bazı merkezlerde uygulanan anti-reflü kardiyoplasti yöntemi ile de başarılı sonuçlar alınmaktadır. Cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulan çoğu olgu nörolojik bozukluklu veya ciddi solunum yolu problemi yaşayan veya BÖ gelişmiş hastalardır (167).

### 3. HASTALAR ve YÖNTEM

#### 3.1. HASTALAR

AÜTF Pediatrik Gastroenteroloji polikliniğine 2008 Ocak-2009 Kasım tarihleri arasında en az 2 aydır olan karın ağrısı ve buna eşlik eden ağza acı ve ekşi su gelmesi, gece öksürüğü, karında dolgunluk hissi, erken doyma, bulantı, kusma, ağızdan gaz çıkarma, ağız kokusu, retrosternal yanma (göğüs arkasında yanma), ağrılı yutma, yutma güçlüğü yakınmaları nedeniyle başvuran ve bu nedenle özefagogastroduodenoskopi (ÖGD) yapılmış olan 6-18 yaş arası hastaların dosyası incelenerek çalışmaya alınmıştır.

Hasta dosyalarından doğum tarihlerine, ağza acı ve ekşi su gelmesi, gece öksürüğü, dolgunluk hissi, erken doyma, bulantı, kusma, ağızdan gaz çıkarma, ağız kokusu, retrosternal yanma, yutma güçlüğü, ağrılı yutma olup olmadığı bilgileri kaydedildi. Ağza acı ve ekşi su gelme, gece öksürüğü, ağız kokusu, retrosternal yanma, ağrılı yutma, yutma güçlüğü şikayetlerinden en az bir tanesi olan grup **Olası GÖR grubu** olarak, dolgunluk, erken doyma, bulantı, kusma, ağızdan gaz çıkarma şikayetleri olan grup da **Dispepsi grubu** olarak tanımlandı. Dolgunluk hissi, erken doyma, bulantı, kusma, ağızdan gaz çıkarma şikayetleri her iki grupta ortak şikayetlerdendi.

#### 3.2. ÇALIŞMADA UYGULANAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- 1- Gastrointestinal sistem cerrahisi geçiren,
- 2- Özefagus varisi olan veya kostik maddelere bağlı özefagus hasarı saptanan,
- 3- Son 3 ay içerisinde antibiyotik, H<sub>2</sub> blokeri, PPI proton pompa inhibitörleri ve aspirin, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmamıştır.



### 3.3. ENDOSKOPI

Hastaların velilerine yapılan sözlü açıklamanın ardından, işlem hakkında bilgilendirilmek üzere hazırlanmış standart bir form verilerek yazılı onay alınmıştır.

En az 8 saatlik açlık süresinden sonra midazolam premedikasyonu ve % 10'luk Lidokain lokal anestezisinin ardından Fujinon video-endoskop kullanılarak ÖGD uygulandı.

Endoskopi sırasında saptanan normal ya da normal dışı tüm makroskopik değişiklikler (eritem, granülarite, kolay hasarlanabilirlik, Z çizgisinde mukozal düzensizlik, ödem, erozyon, ülser, darlık, Barret özefagus-BÖ) kaydedildi. Ayrıca normal dışı makroskopik görünüm saptanan olgularda özefagusun video-endoskopik görüntü fotoğrafları da incelendi.

Tüm olgular hasta dosyalarında ayrıntılı olarak açıklanan özefagusun makroskopik bulguları ile endoskopik fotoğrafları dikkate alınarak Los Angeles değerlendirme sistemine göre yeniden sınıflandırıldı.

Endoskopi işlemi sırasında rutin olarak tüm çocuklara gastroözefageal bileşkenin en az 2 cm üzerinden distal özefagusdan, antrum, korpus ve normal dışı makroskopik bulgu görülen durumlarda, lezyon üzerinden biyopsi forsepsi ile 2-2.5 mm boyutlu 2 adet biyopsi parçası alındı ve formol içerisine konularak A.Ü.T.F. Patoloji Ana Bilim Dalı'na gönderildi.

### 3.4. HİSTOPATOLOJİ

Biyopsi parçaları Patoloji Ana Bilim Dalı'nda H.pylori tespit etmek için ve histopatolojik değişiklikleri göstermek için Hematoksilen-Eozin ve Giemsa ile boyandı. Biyopsi örnekleri A.Ü.T.F. Patoloji Ana Bilim Dalı'nda görevli ve alanında deneyimli bir patoloji öğretim üyesi tarafından hastaların endoskopik muayene bulguları hakkında bilgisi olmaksızın değerlendirildi. Mikroskopik incelemede her büyük büyütme alanında saptanan eozinofil sayısının 15'den az oluşu ile eozinofilik özefajit tanısı dışlandı (136). Histopatolojik değerlendirmelerde histolojik özefajit tanısı, papillar elongasyon, bazal hücre hiperplazi, stromal papilla yüksekliklerindeki artış, genişlemiş intersellüler mesafe, mukoza ve submukoza tabakalarında hücrel infiltrasyon varlığı ile tipi (eosinofil, nötrofiller ve mononükleer hücreler), vasküler

konjesyon, erozyon ve ülserasyon varlığına göre konuldu. Antrumda histopatolojik olarak Hp tespit edilen hastalar Hp ile enfekte olarak kabul edildi. Endoskopi ve patoloji sonuçları izlem formuna kaydedildi (129, 130).

Endoskopik muayenede distal özefagus mukozasında bir veya daha fazla sayıda mukozal hasar (erozyon veya ülser) saptanan ve histopatolojik incelemede de reflü özefajit tanısı alan olgular **erozif reflü hastalığı - ERH** olarak değerlendirildi. Endoskopik incelemede normal olan ancak histopatolojik değerlendirme sonucu reflü özefajit saptanan hastalar ise **erosif olmayan reflü hastalığı- NERH** hastalığı olarak tanımlandılar Endoskopik muayenede distal özefagus mukozasında bir veya daha fazla sayıda mukozal hasar (erozyon veya ülser) saptanan ancak histopatolojik incelemede reflü özefajit tanısı olmayan olgularda ve her ikisi de negatif olan olgularda (reflü özefajiti olmayan olgular) reflü özefajiti dışlanmış oldu (5).

### 3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hastaların yaş, cinsiyet, hastalarda ayrıca ağza acı ve ekşi su gelmesi, gece öksürüğü, dolgunluk hissi, erken doyma, bulantı, kusma, ağızdan gaz çıkarma, ağız kokusu, retrosternal yanma, yutma güçlüğü, ağırlı yutma olup olmadığı bilgileri ve ayrıntılı endoskopik bulguları, histopatolojik tanıların sonuçları bilgisayar ortamında Microsoft Excel programından yararlanılarak kaydedildi. Çalışmada elde edilecek sonuçların istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences for Windows Release 15.0) programı kullanılarak yapıldı. Değerler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Çalışma sonunda normal dağılım gösteren bağımsız değişkenler Student's t testi ile parametreler arasındaki korelasyon ise Chi-square testi kullanıldı. Sonuçların yorumlanmasında p değeri  $\leq 0.05$  ise anlamlı olarak kabul edildi. Duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite), pozitif kestirim değeri (positive predictive value) ve negatif kestirim değeri (negative predictive value) kaydedildi. Endoskopik tanının doğruluğu da referans test olarak histopatoloji ile karşılaştırıldı.

### 3.6. ETİK KURUL ONAYI

Ankara Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

### 3.7. İZLEM FORMU

İSİM	:		
SOYAD	:		
Dosya NO	:		
Doğum tarihi	:		
Cinsiyet	:		
Ağza acı ekşi su gelmesi	:	<b>Var</b>	<b>Yok</b>
Gece öksürüğü	:	<b>Var</b>	<b>Yok</b>
Dolgunluk	:	<b>Var</b>	<b>Yok</b>
Erken doyma	:	<b>Var</b>	<b>Yok</b>
Bulantı	:	<b>Var</b>	<b>Yok</b>
Kusma	:	<b>Var</b>	<b>Yok</b>
Ağızdan gaz çıkarma	:	<b>Var</b>	<b>Yok</b>
Ağız kokusu	:	<b>Var</b>	<b>Yok</b>
Retrosternal yanma	:	<b>Var</b>	<b>Yok</b>
Ağrılı yutma	:	<b>Var</b>	<b>Yok</b>
Yutma güçlüğü	:	<b>Var</b>	<b>Yok</b>
Endoskopi sonucu	:	<b>özefagus</b>	<b>korpus</b> <b>antrum</b>
Histopatoloji sonucu	:	<b>özefagus</b>	<b>korpus</b> <b>antrum</b>
Helicobakter pylori	:	<b>Var</b>	<b>Yok</b>

## 4. BULGULAR

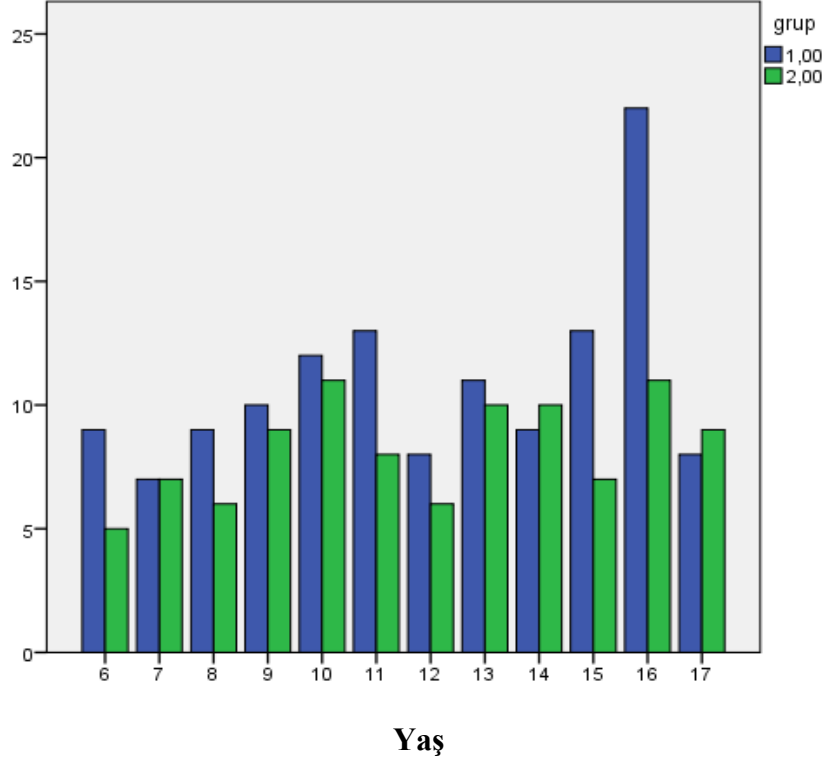
Çalışmamıza 6-18 yaş olmak üzere, toplam 230 çocuk hasta alındı. Hastalardan 137'si kız (%59.6), 93'ü de erkek (%40.4) olup, yaş (6-17 yıl) ortalaması  $11.99 \pm 3.37$  yıl bulundu. Kız hastaların yaş ortalaması  $12.50 \pm 3.27$  yıl, erkek hastaların yaş ortalaması  $11.24 \pm 3.3$  yıl bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışmaya en az 2 aydır olan karın ağrısı nedeniyle polikliniğimize başvuran hastalar alındı ve karın ağrısına eşlik eden ağza acı ve ekşi su gelmesi, gece öksürüğü, ağız kokusu, retrosternal yanma (göğüs arkasında yanma), ağrılı yutma, yutma güçlüğü şikayetlerinden en az bir tanesi olanlar GÖRH şüphesi ile **olası GÖR grubu** olarak, dolgunluk, erken doyma, bulantı, kusma, ağızdan gaz çıkarma şikayeti olanlar **dispepsi** grubu olarak ayrıldı. Tüm hastalara ÖGD uygulandı.

230 hastadan 131'i (%57) **olası GÖR grubunda**, 99 (%43) hasta da **dispepsi** grubundaydı. **Olası GÖR grubunda** hastaların yaş ortalaması;  $12.03 \pm 3.40$  bulundu. Bu hastalardan 75'i (%57.3) kız, 56'sı (%42.7) erkekdi. Dispepsi grubundaki 99 hastanın yaş ortalaması;  $11.94 \pm 3.34$  bulundu. Bu hastalardan 62'si kız (%62.6), 37'si (%37.4) erkekdi. Her iki grup arasında cinsiyete ve yaş ortalamasına göre istatistiksel bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.1). Şekil 2 'de tüm hastaların yaş dağılım grafiği görülmektedir.

**Tablo 4.1.** Olası GÖR ve Dispepsi Grubundaki Hastaların Cinsiyete ve Yaş Ortalamasına Göre Karşılaştırılması

Hastalar	Kız (%)	Erkek (%)	P	Yaş ortalaması	p
<b>Olası GÖR</b>	75 (57.3)	56 (42.7)	0.42	$12.03 \pm 3.40$	0.95
<b>Dispepsi</b>	62 (62.6)	37 (37.4)		$11.94 \pm 3.34$	
<b>Toplam</b>	137 (59.6)	93 (40.4)	230	$11.99 \pm 3.37$	



1: Olası GÖR  
2: Dispepsi

**Şekil 2.** Tüm Hastalarda Yaş Dağılım Grafiği.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde; 173 hastada (%75.2) bulantı, 103 hastada (%44.8) erken doyma, 102 hastada (%44.3) dolgunluk, 50 hastada (%21.7) ağızdan gaz çıkarma, 21 hastada (%9.1) kusma saptandı. Olası GÖR grubunda; 109 hastada (%83.4) ağza acı, ekşi su gelme şikayeti, 104 hastada (%79.4) bulantı, 95 hastada (%72.5) ağız kokusu, 72 hastada (%55) dolgunluk, 71 hastada (%54.2) erken doyma, 55 hastada (%42) retrosternal yanma, 36 hastada (%27.5) ağızdan gaz çıkarma, 16 hastada (%12.2) kusma, 8 hastada (%6.1) gece öksürüğü vardı. Olası GÖR grubu olarak alınan hastaların hiçbirinde ağırlı yutma ve yutma güçlüğü şikayeti yoktu. Dispepsi grubundaki 99 hastanın şikayetlerine bakıldığında; 69 hastada (%69.7) bulantı, 32 hastada (%32.3) erken doyma, 30 hastada (%30.3) dolgunluk, 14 hastada (%14.1) ağızdan gaz çıkarma, 5 hastada (%5.1) kusma saptandı.

Her iki grupta ortak şikayetler olan dolgunluk, erken doyma, bulantı, kusma, ağızdan gaz çıkarma şikayetleri olası GÖR ve dispepsi grubu ile karşılaştırıldı. Olası GÖR grubunda; 72 hastada (%55) dolgunluk şikayeti varken, dispepsi grubunda ise 30 (%30.3) hastada dolgunluk şikayeti vardı. Dolgunluk şikayeti olası GÖR grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0.05$ ). Erken doyma şikayeti olası

GÖR grubunda 71 (%54.2) hastada saptanırken, dispepsi grubunda 32 (%32.3) hastada vardı, Erken doyma şikayeti olası GÖR grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0.05$ ). Ağızdan gaz çıkarma şikayeti olası GÖR grubunda 36 (%27.5) hastada varken, dispepsi grubunda ağızdan gaz çıkarma şikayeti 14 (%14.1) hastada vardı. Ağızdan gaz çıkarma şikayeti olası GÖR grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0.05$ ). Bulantı, kusma şikayetlerinde her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.2**).

**Tablo 4.2.** Olası GÖR ve Dispepsi Grubunun Ortak Şikayetler Açısından Karşılaştırılması

Dolgunluk	Olası GÖR (%)	Dispepsi (%)	Toplam (%)	p
<b>Var</b>	72 (55)	30 (30.3)	102 (44.3)	<b>0.001</b>
<b>Yok</b>	59 (45)	69 (69.7)	128 (56.7)	
<b>Erken doyma</b>	<b>Olası GÖR</b>	<b>Dispepsi</b>	<b>Toplam</b>	
<b>Var</b>	71 (54.2)	32 (32.3)	103 (44.8)	<b>0.01</b>
<b>Yok</b>	60 (45.8)	67 (67.7)	127 (55.2)	
<b>Bulantı</b>	<b>Olası GÖR</b>	<b>Dispepsi</b>	<b>Toplam</b>	
<b>Var</b>	104 (%79.4)	69 (69.7)	173 (75.2)	0.12
<b>Yok</b>	27 (20.6)	30 (30.3)	57 (24.8)	
<b>Kusma</b>	<b>Olası GÖR</b>	<b>Dispepsi</b>	<b>Toplam</b>	
<b>Var</b>	16 (12.2)	5 (5.1)	21 (9.1)	0.06
<b>Yok</b>	115 (87.8)	94 (94.9)	209 (90.9)	
<b>Ağızdan gaz çıkarma</b>	<b>Olası GÖR</b>	<b>Dispepsi</b>	<b>Toplam</b>	
<b>Var</b>	36 (27.5)	14 (14.1)	50 (21.7)	<b>0.01</b>
<b>Yok</b>	95 (72.5)	85 (85.9)	180 (78.3)	
<b>Toplam</b>	131	99	230	

#### 4.1. ENDOSKOPIK BULGULAR

230 hastanın 27'sinde (%11.7, 27/230) endoskopik görünüm pozitif olarak sonuçlandı. 27 hastanın; 24'ü (%89, 24/27) olası GÖR grubunda olup, 3'ü (%11, 3/27) de dispepsi grubundaydı (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Olası GÖR ve Dispepsi Grubunun Endoskopik Görünüme Göre Sınıflandırılması

Hastalar	Endoskopi (-) (%)	Endoskopi (+) (%)	Toplam
Olası GÖR	107 (81.7)	24 (18.3)	131
Dispepsi	96 (97)	3 (3)	99
Toplam	203 (88.3)	27 (11.7)	230

Hastalarda cinsiyete göre endoskopi pozitifliği ve negatifliği karşılaştırıldı. Toplam 137 kız hastanın 15'inde (%11) endoskopik görünüm pozitif bulunurken, 122 (%89) hastada endoskopik görünüm negatif saptandı. Toplam 93 erkek hastanın 12'sinde (%13) endoskopik görünüm pozitif bulunurken, 81 (%87) hastada endoskopik görünüm negatif saptandı. Cinsiyete göre endoskopik görünüm karşılaştırıldığında, cinsiyete göre endoskopik görünüm istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Endoskopik Görünümün Cinsiyete Göre Karşılaştırılması

Cinsiyet	Endoskopi (+) (%)	Endoskopi (-) (%)	Toplam	p
Kız	15 (11)	122 (89)	137	0.41
Erkek	12 (13)	81 (87)	93	
Toplam	27 (11.7)	203 (88.3)	230	

Endoskopik görünüm Los-Angeles sistemine göre sınıflandırıldığında, olası GÖR grubunda toplam 131 hastanın 16'sında (%12.2, 16/131) Grade A, 8 hastada (%6.1, 8/131) Grade B özefajit saptandı. Olası GÖR grubunda endoskopik görünümü negatif olan 107 (%81.7, 107/131) hasta vardı. Dispepsi grubunda, 99 hastanın 3'ünde (%3, 3/99) Grade A özefajit saptanırken bu grupta Grade B özefajit yoktu. Dispepsi grubunda 99 hastanın 96'sında da (%97, 96/99) endoskopik görünüm

negatif saptandı. Her iki grup arasında olası GÖR grubunda endoskopik görünümün pozitif olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Olası GÖR ve Dispepsi Grubunun Endoskopik Görünüme Göre Karşılaştırılması

Hastalar	Grade A (%)	Grade B (%)	Endoskopi (-) (%)	Toplam	p
<b>Olası GÖR</b>	16 (12.2)	8 (6.1)	107 (81.7)	131	<b>0.001</b>
<b>Dispepsi</b>	3 (3.0)	0	96 (97)	99	
<b>Toplam</b>	19 (8.2)	8 (3.5)	203 (88.3)	230	

Olası GÖR grubundaki hastalar ağza acı/ekşi su gelme, gece öksürüğü, dolgunluk, erken doyma, kusma, bulantı, ağızdan gaz çıkarma, ağız kokusu, retrosternal yanma şikayetleriyle endoskopik görünümüne göre karşılaştırıldı. Olası GÖR grubunda toplam 131 hastanın 14'ünde (%58.3) retrosternal yanma şikayeti olup, endoskopik görünümü pozitif saptanırken, 10 (%41.7) hastanın endoskopik görünümü pozitif iken retrosternal yanma şikayeti yoktu. Endoskopik görünümü negatif bulunan 41 (%38.3) hastanın retrosternal yanması varken, 66 (%61.7) hastanın retrosternal yanması yoktu. Olası GÖR grubunda sadece retrosternal yanma şikayeti endoskopik görünümü pozitif olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0.05$ ). Olası GÖR grubunda endoskopik görünümüne göre diğer şikayetler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.6).



**Tablo 4.6.** Olası GÖR Grubunda Şikayetlerin Endoskopik Görünüme Göre Karşılaştırılması

Ağza acı ekşi su gelme	Endoskopi (+) (%)	Endoskopi (-) (%)	Toplam (%)	p
<b>Var</b>	22 (91.6)	86 (80.4)	108 (82.4)	0.31
<b>Yok</b>	2 (8.4)	21 (19.6)	23 (17.6)	
<b>Gece öksürüğü</b>	<b>Endoskopi (+)</b>	<b>Endoskopi (-)</b>	<b>Toplam</b>	
<b>Var</b>	2 (8.4)	6 (5.6)	8 (6.1)	0.42
<b>Yok</b>	22 (91.6)	101 (94.4)	123 (93.9)	
<b>Dolgunluk</b>	<b>Endoskopi (+)</b>	<b>Endoskopi (-)</b>	<b>Toplam</b>	
<b>Var</b>	15 (62.5)	57 (53.3)	72 (55)	0.48
<b>Yok</b>	9 (37.5)	50 (46.7)	59 (45)	
<b>Erken doyma</b>	<b>Endoskopi (+)</b>	<b>Endoskopi (-)</b>	<b>Toplam</b>	
<b>Var</b>	12 (50)	59 (55.1)	71 (54.2)	0.90
<b>Yok</b>	12 (50)	48 (44.9)	60 (45.8)	
<b>Kusma</b>	<b>Endoskopi (+)</b>	<b>Endoskopi (-)</b>	<b>Toplam</b>	
<b>Var</b>	3 (12.5)	13 (12.1)	16 (12.2)	0.99
<b>Yok</b>	21 (87.5)	94 (87.9)	115 (87.8)	
<b>Bulantı</b>	<b>Endoskopi (+)</b>	<b>Endoskopi (-)</b>	<b>Toplam</b>	
<b>Var</b>	20 (83.3)	84 (78.5)	104 (79.4)	0.81
<b>Yok</b>	4 (16.7)	23 (21.5)	27 (20.6)	
<b>Ağızdan gaz çıkarma</b>	<b>Endoskopi (+)</b>	<b>Endoskopi (-)</b>	<b>Toplam</b>	
<b>Var</b>	6 (25)	30 (28)	36 (27.5)	0.59
<b>Yok</b>	18 (75)	77 (72)	95 (72.5)	
<b>Ağız kokusu</b>	<b>Endoskopi (+)</b>	<b>Endoskopi (-)</b>	<b>Toplam</b>	
<b>Var</b>	18 (75)	77 (72)	95 (72.5)	0.146
<b>Yok</b>	6 (25)	30 (28)	36 (27.5)	
<b>Retrosternal yanma</b>	<b>Endoskopi (+)</b>	<b>Endoskopi (-)</b>	<b>Toplam</b>	
<b>Var</b>	14 (58.3)	41 (38.3)	55 (42)	<b>0.01</b>
<b>Yok</b>	10 (41.7)	66 (61.7)	76 (58)	
<b>Toplam</b>	24	107	131	

Dispepsi grubunda dolgunluk, erken doyma, bulantı, kusma, ağızdan gaz çıkarma şikayetleri endoskopik görünümüne göre karşılaştırıldığında hiçbir şikayet ile endoskopik görünüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Dispepsi Grubunda Şikayetlerin Endoskopik Görünümüne Göre Karşılaştırılması

Dolgunluk	Endoskopi (+) (%)	Endoskopi (-) (%)	Toplam (%)	p
Var	2 (66.7)	28 (29.2)	30 (30.3)	0.21
Yok	1 (33.3)	68 (70.8)	69 (69.7)	
<b>Erken doyma</b>	<b>Endoskopi (+)</b>	<b>Endoskopi (-)</b>	<b>Toplam</b>	
Var	2 (66.7)	30 (31.3)	32 (32.3)	0.24
Yok	1 (33.3)	66 (68.7)	67 (67.7)	
<b>Bulantı</b>	<b>Endoskopi (+)</b>	<b>Endoskopi (-)</b>	<b>Toplam</b>	
Var	2 (66.7)	67 (69.8)	69 (69.7)	1.0
Yok	1 (33.3)	29 (30.2)	30 (30.3)	
<b>Kusma</b>	<b>Endoskopi (+)</b>	<b>Endoskopi (-)</b>	<b>Toplam</b>	
Var	0	5 (5.2)	5 (5.1)	1.0
Yok	3 (100)	91 (94.8)	94 (94.9)	
<b>Ağızdan gaz çıkarma</b>	<b>Endoskopi (+)</b>	<b>Endoskopi (-)</b>	<b>Toplam</b>	
Var	0	14 (14.6)	14 (14.1)	1.0
Yok	3 (100)	82 (85.4)	85 (85.9)	
<b>Toplam</b>	3	96	99	

## 4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Toplam 230 hastanın 149'unda (%64.8, 149/230) histopatolojik olarak RE saptandı. Histopatolojik RE saptanan hastaların yaş ortalaması  $11.95\pm 3.49$  yıl, histopatolojik RE saptanmayan hastaların yaş ortalaması  $12.06\pm 3.17$  bulundu. Yaş ortalaması açısından her iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Histopatolojik RE saptanan 149 hastanın; 87'si (%58.4) kız, 62'si (%41.6) erkekti.

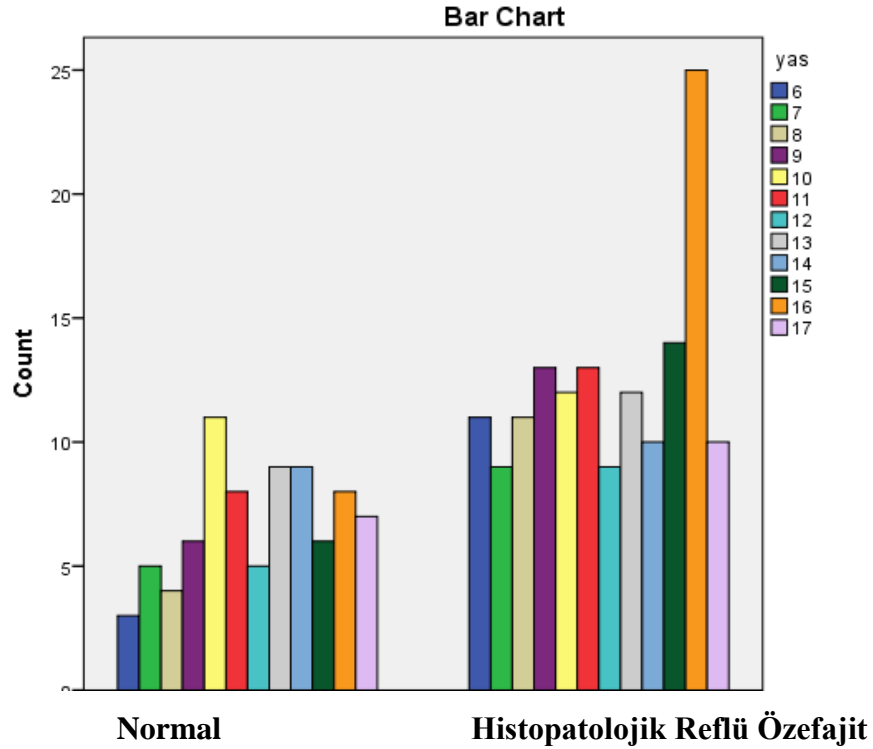
Histopatolojik RE saptanmayan 81 hastanın; 50'si (%61.7) kız, 31'i (%38.3) erkekti. Histopatolojik olarak RE tanısı cinsiyete göre karşılaştırıldığında cinsiyete göre aralarında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Histopatolojik Reflü Özefajit Tanısının Cinsiyete ve Yaş Ortalamasına Göre Karşılaştırılması

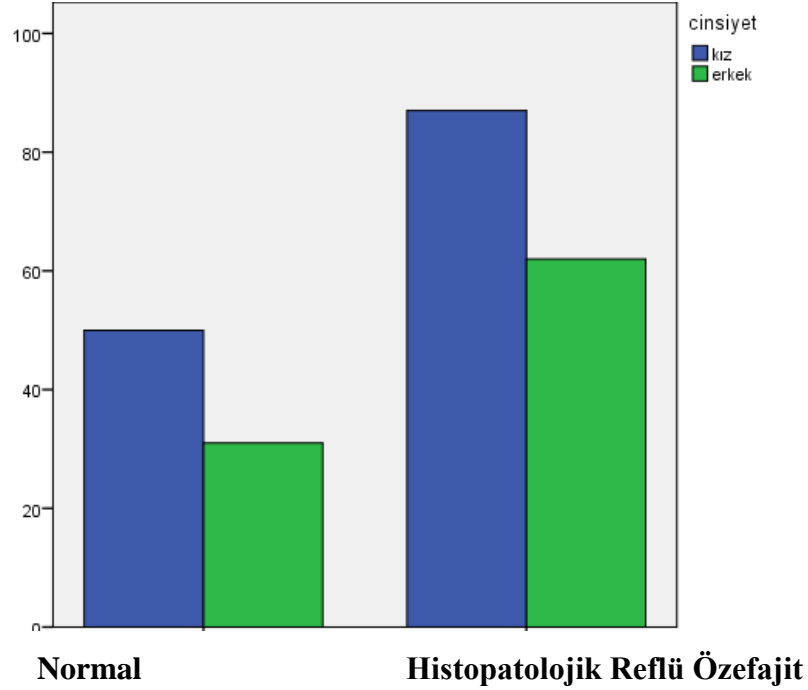
Histopatoloji	Kız (%)	Erkek (%)	p	Yaş ortalaması	p
Reflü özefajit (+)	87 (58.4)	62 (41.6)	0.93	11.95±3.49	0.81
Reflü özefajit (-)	50 (61.7)	31 (38.3)		12.06±3.17	
<b>Toplam</b>	137 (59.6)	93 (35.2)			

Histopatolojik RE tanısının yaş dağılım grafiği Şekil 3'de görülmektedir.

Histopatolojik RE tanısının cinsiyete göre dağılımı Şekil 4'de görülmektedir.



**Şekil 3.** Histopatolojik Reflü Özefajit Tanısının Yaş Dağılım Grafiği



**Şekil 4.** Histopatolojik Reflü Özefajit Tanısının Cinsiyet Dağılım Grafiği

Toplam 131 hastadan oluşan olası GÖR grubunda 108 hastada (%82.5, 108/131) histopatolojik RE (+) saptandı. Toplam 99 hastadan oluşan dispepsi grubunda 41 hastada (%41.4, 41/99) histopatolojik olarak RE (+) bulundu.

Çalışmamızda olası GÖR grubunda; ağza acı su gelme, gece öksürüğü, erken doyma, dolgunluk, bulantı, kusma, ağızdan gaz çıkarma, ağız kokusu, retrosternal yanma şikayetleri histopatolojik RE (+) ve histopatolojik RE (-)'liği ile karşılaştırıldı. Olası GÖR grubunda histopatolojik RE saptanan 108 hastanın; 83'ünde (%77) ağız kokusu varken, 25 hastada (%23) ağız kokusu yoktu. Olası GÖR grubunda histopatolojik RE (-) saptanan 23 hastanın; 12'sinde (%52.2) ağız kokusu varken, 11 hastada (%47.8) ağız kokusu yoktu. Olası GÖR grubunda ağız kokusu histopatolojik RE pozitifliği ile istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0.05$ ). Olası GÖR grubunda histopatolojik RE saptanan 108 hastanın; 10'unda (%9.3) kusma şikayeti varken, 98 hastada (%90.7) kusma şikayeti yoktu. Olası GÖR grubunda histopatolojik RE (-) saptanan 23 hastanın; 6'sında (%26) kusma şikayeti varken, 17 hastada (%74) kusma şikayeti yoktu. Kusması olmayanlarda histopatolojik olarak RE negatifliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Olası GÖR Grubunda Şikayetlerin Histopatolojik Reflü Özefajit Tanısı ile Karşılaştırılması

Ağza acı ve ekşi su gelme	Reflü özefajit (+) (%)	Reflü özefajit (-) (%)	Toplam	p
Var	87 (80.5)	21 (91.3)	108 (82.4)	0.36
Yok	21 (19.5)	2 (8.7)	23 (17.6)	
<b>Gece öksürüğü</b>	<b>Reflü özefajit (+)</b>	<b>Reflü özefajit (-)</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>
Var	7 (6.5)	1 (4.3)	8 (6.1)	1.0
Yok	101 (93.5)	22 (95.7)	123 (93.9)	
<b>Erken doyma</b>	<b>Reflü özefajit (+)</b>	<b>Reflü özefajit (-)</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>
Var	57 (52.7)	14 (61)	71 (54.2)	0.50
Yok	51 (47.3)	9 (39)	60 (45.8)	
<b>Dolgunluk</b>	<b>Reflü özefajit (+)</b>	<b>Reflü özefajit (-)</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>
Var	59 (55)	13 (56.5)	72 (55)	1.0
Yok	49 (45)	10 (43.5)	59 (45)	
<b>Bulantı</b>	<b>Reflü özefajit (+)</b>	<b>Reflü özefajit (-)</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>
Var	86 (80)	18 (78.3)	104 (79.4)	1.0
Yok	22 (20)	5 (21.7)	27 (20.6)	
<b>Kusma</b>	<b>Reflü özefajit (+)</b>	<b>Reflü özefajit (-)</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>
Var	10 (9.3)	6 (26)	16 (12.2)	0.03
Yok	98 (90.7)	17 (74)	115 (87.8)	
<b>Ağızdan gaz çıkarma</b>	<b>Reflü özefajit (+)</b>	<b>Reflü özefajit (-)</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>
Var	29 (27)	7 (30.4)	36 (27.5)	0.79
Yok	79 (73)	16 (69.6)	95 (72.5)	
<b>Ağız kokusu</b>	<b>Reflü özefajit (+)</b>	<b>Reflü özefajit (-)</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>
Var	83 (77)	12 (52.2)	95 (72.5)	0.02
Yok	25 (23)	11 (47.8)	36 (27.6)	
<b>Retrosternal yanma</b>	<b>Reflü özefajit (+)</b>	<b>Reflü özefajit (-)</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>
Var	49 (45.4)	6 (26)	55 (42)	0.10
Yok	59 (54.6)	17 (74)	76 (58)	
<b>Toplam</b>	108 (82.4)	23 (17.6)	131	

Dispepsi grubunda da erken doyma, dolgunluk, bulantı, kusma, ağızdan gaz çıkarma şikayetleri histopatolojik RE pozitifliği ve negatifliği ile karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak hiçbir şikayet anlamlı bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Dispepsi Grubunda Şikayetlerin Histopatolojik Reflü Özefajit Tanısı ile Karşılaştırılması

<b>Erken doyma</b>	<b>Reflü özefajit (+) (%)</b>	<b>Reflü özefajit (-) (%)</b>	<b>Toplam (%)</b>	<b>p</b>
<b>Var</b>	17 (41.5)	15 (26)	32 (32.3)	0.12
<b>Yok</b>	24 (58.5)	43 (74)	67 (67.7)	
<b>Dolgunluk</b>	<b>Reflü özefajit (+)</b>	<b>Reflü özefajit (-)</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>
<b>Var</b>	14 (34)	16 (27.6)	30 (30)	0.51
<b>Yok</b>	27 (66)	42 (72.4)	69 (70)	
<b>Bulantı</b>	<b>Reflü özefajit (+)</b>	<b>Reflü özefajit (-)</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>
<b>Var</b>	29 (71)	40 (69)	69 (70)	1.0
<b>Yok</b>	12 (29)	18 (31)	30 (30)	
<b>Kusma</b>	<b>Reflü özefajit (+)</b>	<b>Reflü özefajit (-)</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>
<b>Var</b>	3 (7.3)	2 (3.4)	5 (5.0)	0.64
<b>Yok</b>	38 (92.7)	56 (96.6)	94 (90.5)	
<b>Ağızdan gaz çıkarma</b>	<b>Reflü özefajit (+)</b>	<b>Reflü özefajit (-)</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>
<b>Var</b>	4 (9.8)	10 (17.3)	14 (14.0)	0.38
<b>Yok</b>	37 (90.2)	48 (82.7)	85 (86.0)	
<b>Toplam</b>	41 (41.4)	58 (58.6)	99	

Tüm hastalarda; ortak olan; erken doyma, dolgunluk, bulantı, kusma, ağızdan gaz çıkarma şikayetleri histopatolojik RE tanısı ile karşılaştırıldığında bu şikayetlerle histopatolojik RE arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Olası GÖR ve Dispepsi Grubunda Ortak Şikayetlerin Histopatolojik RE Tanısı ile Karşılaştırılması

Erken doyma	Reflü özefajit (+)(%)	Reflü özefajit (-) (%)	Toplam	p
<b>Var</b>	74 (49.7)	29 (35.8)	103 (44.8)	0.052
<b>Yok</b>	75 (50.3)	52 (64.2)	127 (55.2)	
<b>Dolgunluk</b>	<b>Reflü özefajit (+)</b>	<b>Reflü özefajit (-)</b>	<b>Toplam</b>	
<b>Var</b>	73 (49)	29 (35.8)	102 (44.3)	0.07
<b>Yok</b>	76 (51)	52 (64.2)	128 (55.7)	
<b>Bulantı</b>	<b>Reflü özefajit (+)</b>	<b>Reflü özefajit (-)</b>	<b>Toplam</b>	
<b>Var</b>	115 (77.2)	58 (71.6)	173 (75.2)	0.42
<b>Yok</b>	34 (22.8)	23 (28.4)	57 (24.8)	
<b>Kusma</b>	<b>Reflü özefajit (+)</b>	<b>Reflü özefajit (-)</b>	<b>Toplam</b>	
<b>Var</b>	13 (8.7)	8 (9.9)	21 (9.1)	0.81
<b>Yok</b>	136 (91.3)	73 (90.1)	209 (90.9)	
<b>Ağızdan gaz Çıkarma</b>	<b>Reflü özefajit (+)</b>	<b>Reflü özefajit (-)</b>	<b>Toplam</b>	
<b>Var</b>	33 (22.1)	17 (21.0)	50 (21.7)	0.86
<b>Yok</b>	116 (77.9)	64 (79.0)	180 (78.3)	
<b>Toplam</b>	149 (64.8)	81 (35.2)	<b>230</b>	

Olası GÖR ve Dispepsi grubundaki hastalar endoskopik görünüm ve histopatolojik bulgulara göre sınıflandırıldığında

a) **ERH**; Endoskopik görünümü ve histopatolojik olarak RE pozitif olanlar.

b) **NERH**; Endoskopik görünümün (-) olduğu ancak histopatolojik olarak RE (+) olanlar.

c) Endoskopik görünümü (+) ancak histopatolojik olarak RE (-) olanlar.

d) Hem endoskopik bulguları hem de histopatolojik olarak RE (-) olanlar.

Olası GÖR grubunda; 20 (%15.3) hasta ERH, 88 (%67.2) hasta NERH, 4 (%3.0) hastanın endoskopik bulguları (+) / histopatolojik RE (-), 19 (%14.5) hastanın endoskopik bulguları (-) / RE (-) bulundu.

Dispepsi grubunda; 2 (%2) hasta ERH, 39 (%39.4) hasta NERH, 1 (%1) hastanın endoskopik bulguları (+) / RE (-), 57 (%57.6) hastanın endoskopik bulguları (-) / RE (-) bulundu (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Olası GÖR ve Dispepsi Grubunda Hastaların Endoskopik Görünüm ve Histopatolojik Tanı Açısından Gruplandırılması

Hastalar	ERH (%)	NERH (%)	En (+)/RE (-) (%)	En (-)/RE (-) (%)	Toplam
<b>Olası GÖR</b>	20 (15.3)	88 (67.2)	4 (3.0)	19 (14.5)	131
<b>Dispepsi</b>	2 (2.0)	39 (39.4)	1 (1.0)	57 (57.6)	99
<b>Toplam</b>	22 (9.6)	127 (55.2)	5 (2.2)	76 (33.0)	230

Çalışmamızda endoskopik görünümü pozitif ancak histopatolojik olarak RE saptanmayan ve hem endoskopik görünümü hem de histopatolojik tanıda RE saptanmayan hastalarda histopatolojik RE tanısı dışlandı. Bu hastalar histopatolojik RE (-) olarak gruplandırıldığında; olası GÖR grubunda 131 hastadan 23'ünde (%17.5) histopatolojik RE (-), 20'sinde (%15.3) ERH, 88'inde (%67.2) NERH saptandı. Dispepsi grubunda 99 hastanın 58'inde (%58.6) histopatolojik RE (-), 2'sinde (%2.0) ERH, 39'unda (%39.4) NERH saptandı. Olası GÖR ve dispepsi grubundaki hastalar histopatolojik olarak RE'nin negatif olması ve ERH (histopatolojik RE (+)), NERH (histopatolojik RE (+)) olmasına göre karşılaştırıldığında olası GÖR grubunda NERH olması, dispepsi grubunda da histopatolojik RE'nin negatif olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 4.13).



**Tablo 4.13.** Olası GÖR ve Dispepsi Grubundaki Hastaların Histopatolojik Reflü Özefajit (-) ve ERH, NERH Olmasına Göre Karşılaştırılması

Hastalar	Reflü özefajit(-) (%)	ERH (%)	NERH (%)	Toplam	p
Olası GÖR	23 (17.5)	20 (15.3)	88 (67.2)	131	<b>0.001</b>
Dispepsi	58 (58.6)	2 (2.0)	39 (39.4)	99	
<b>Toplam</b>	81 (35.2)	22 (9.6)	127 (55.2)	230	

Çalışmamızda endoskopik görünümüne göre histopatolojik RE (+)'liği ve histopatolojik RE (-)'liği karşılaştırıldı. Endoskopik görünümü (-) saptanan; 76 (%37.4) hastada histopatolojik olarak RE (-), endoskopik görünümü (-) saptanan 127 (%62.6) hastada ise histopatolojik olarak RE (+) bulundu. Endoskopik görünümü (+) saptanan 22 (%81.5) hastada histopatolojik olarak RE (+), endoskopik görünümü (+) olan 5 (%18.5) hasta da ise histopatolojik olarak RE (-) bulundu. Endoskopik görünümüne göre histopatolojik RE tanısı karşılaştırıldığında endoskopik görünümü (+) olan hastalarda histopatolojik RE saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** Endoskopik Görünümün Histopatolojik Reflü Özefajit Tansı ile Karşılaştırılması

Endoskopik görünüm	Reflü özefajit (-) (%)	Reflü özefajit (+) (%)	Toplam	p
Endoskopi (-)	76 (37.4)	127 (62.6)	203	<b>0.05</b>
Endoskopi (+)	5 (18.5)	22 (81.5)	27	
<b>Toplam</b>	81 (35.2)	149 (64.8)	230	

Bu tabloya göre (Tablo 4.14) endoskopinin; histopatolojik RE'i saptamadaki duyarlılığı; %14.8, özgülüğü; %93.8, pozitif kestirim değeri; %81.4, negatif kestirim değeri; %51.0 bulundu.

### 4.3. HELİCOBAKTER PYLORİ TANISININ HİSTOPATOLOJİK REFLÜ ÖZEFAJİT TANISI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Antrum biyopsilerinde Hp (+) olan hastalar; Hp ile enfekte olarak Hp (+) kabul edildi. Hp (-) sonuçlar da Hp (-) olarak kabul edildi. Toplam 230 hastanın; 111'inde (%48.3) Hp (+), 119 (%51.7) hastada Hp (-) bulundu. Hp (+) olan 111 hastanın; 76'sında (%68.5) histopatolojik olarak RE (+), 35 (%31.5) hastada histopatolojik olarak RE (-) bulundu. Hp (-) olan 119 hastanın; 73'ünde (%61.3) histopatolojik olarak RE (+), 46 (%38.7) hastada histopatolojik olarak RE (-) bulundu. Histopatolojik reflü özefajit pozitifliği ve negatifliği, Hp (+) ve (-) 'liği ile karşılaştırıldı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15.** Helicobakter pylori Tanısının Histopatolojik Reflü Özefajit Tanısı ile Karşılaştırılması

Histopatoloji	Hp (+) (%)	Hp (-) (%)	Toplam (%)	p
Reflü özefajit (+)	76 (68.5)	73 (61.3)	149 (64.8)	0.272
Reflü özefajit (-)	35 (31.5)	46 (38.7)	81 (35.2)	
<b>Toplam</b>	111 (48.3)	119 (51.7)	230	

## 5. TARTIŞMA

Gastroözefageal reflü mide içeriğinin istemsiz olarak özefagusa hareketidir. GÖR, sağlıklı bebeklerde kusmanın en sık nedenidir. Süt çocukluğu döneminde fizyolojik olup, prevalansı 4. ayda en yüksektir, 18. ayda ise çoğunlukla düzelmektedir. Gastroözefageal reflüye bağlı belirti ve komplikasyonlar ortaya çıktığında GÖRH adını alır. Costa ve arkadaşlarının 2002'de 798 sütçocuğunda yaptığı bir çalışmada patolojik reflü insidansı %11,19 olarak tesbit edilmiştir (168).

Gastroözefageal reflü hastalığı ile ilgili yakın yıllarda erişkin hastalarda yapılan bir çalışmanın sonucuna göre tüm hastalıkların tedavisi için yapılan yıllık toplam parasal harcamanın 9.3 milyar dolar tutarındaki %63'lük bölümünü bu hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların oluşturduğu bildirilmiştir. Yeme alışkanlıklarındaki değişiklikler ve obezitenin giderek artması nedeniyle görülme oranlarının giderek artacağı düşünülmektedir. Bu sonuç, çocukluk yaşlarında başlayan GÖRH'nin tedavisi için doğru tanı konulmasının ülkemiz için de ne kadar önemli olduğunu düşündürmektedir (169).

Tanı genellikle semptomlar değerlendirilerek konulmaktadır. Tanıyı koymada yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip altın standart bir yöntem yoktur. Reflü semptomları bulunan olguların yaklaşık 2/3'ünde endoskopi normaldir 24 saatlik pH-metre GÖRH için %85-90 spesifiktir. Ancak NERH'da %50, ERH'da %33 hastada pH-metrenin normal sınırlarda olduğu bildirilmiştir. Özellikle NERH'da olmak üzere GÖRH'da yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir tanı yöntemine ihtiyaç vardır (134).

Kronik karın ağrısı çocuklarda ve erişkinlerde sıktır. Ortaokul çocuklarının %13 kadarında, lise öğrencilerinde %17 oranında görülmektedir (170). ÖGD çocuklarda kronik karın ağrısının değerlendirilmesinde sık kullanılan bir yöntem olmuştur.

PEDS-CORİ (Data from Pediatric Endoscopy Data-base System- Clinical Outcomes Research Initiative- Çocuklardaki Endoskopi Veri Tabanı) çocuklarda yapılan 17.180 ÖGD işleminde %38 oranında karın ağrısının en sık endikasyon olduğunu göstermiştir. ÖGD akut karın ağrısının tanısında genellikle

kullanılmazken, çocuklarda kronik karın ağrısı tanısında kullanılmaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi ve Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (NASPGHAN-North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) kronik karın ağrısının değerlendirilmesinde, endoskopi ve histopatolojik tanının organik patolojilerin ortaya çıkarılmasında faydalı olduğunu belirtmektedir. Eğer klinisyen inflamatuvar barsak hastalığı, peptik ülser, GÖRH gibi organik patolojilerden şüpheleniyorsa ÖGD tanıda faydalı olmaktadır (171, 172, 173).

2009 tarihinde yayınlanan görüş bildirgesine göre; çocuk hastalarda RE GÖRH hastalığının histolojik kanıtı olarak görülmele birlikte GÖRH tanısı için özefageal histoloji uygulamasının her zaman gerekli olmadığı bildirilmiştir. Ancak GÖRH tanısının dışlanması için veya diğer özefajit nedenleri arasında sayılan eozinofilik özefajit, BÖ, Crohn hastalığı, infeksiyon ve graft-versus-host hastalığı tanısına gidilmesinde histolojik değerlendirmenin gerekli olduğu bildirilmiştir (136). Bizim çalışmamızda, endoskopi sırasında tüm hastalarımızdan rutin olarak özefageal biyopsi uygulaması yapıldığından GÖRH tanısı, histolojik değerlendirmede reflü özefajitinin saptanması ile kanıtlanmıştır.

Dispepsi çocuklarda ve erişkinlerde sıklıkla görülen sindirim sisteminin proksimal kısmına ait pek çok hastalığın göstergesi olan nonspesifik bir semptomdur. Uluslararası tıbbi literatürlerde sıklığından %5-20 oranında bahsedilmektedir (174, 175). ÖGD işleminin erişkinlerde olduğu kadar çocuklarda da tanıda faydalı olmasına rağmen, dispeptik çocuklarda endoskopinin tanıdaki değeri sınırlıdır (173, 176).

Okul çağı çocuklarında dispepsi sıklığı %3.5-%27 olarak değişik oranlarda bildirilmektedir (175,177). Hyams ve arkadaşlarının 56 dispeptik çocukta sadece endoskopik bulgulara göre yaptıkları çalışmada; %38 oranında dispepsinin kaynağı organik olarak değerlendirilmiş, bu organik nedenler arasında en sık olanları; RE, gastrit ve peptik ülser olduğu bildirilmiştir (175). Literatürde dispeptik çocuklarda endoskopik bulguların histopatolojik bulgularla karşılaştırıldığı az sayıda çalışma vardır.

Biller ve arkadaşları tarafından, yaş ortalaması çalışma grubumuz ile benzerlik gösteren 279 çocuk hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir (9). Çalışmada en sık rastlanan endoskopi endikasyonları tekrarlayan karın ağrısı ve kusma yakınması olarak bildirilmiştir. Hyams ve arkadaşları yaş ortalaması ( $8.2 \pm 0.8$  ay, (2 – 22 ay) çalışma grubumuza göre daha küçük olan 40 çocuk hastanın endoskopi endikasyonlarını prospektif olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda hastaların tümünde tekrarlayan kusma yakınmasına rastlandığı belirtilmiştir (103). Dahshan ve Rabah 204 çocukta ÖGD incelemelerinin sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmişlerdir. En sık endoskopi endikasyonunun tekrarlayan kusma ve karın ağrısı olduğunu açıklamışlardır (10). Dadhich ve arkadaşlarının çalışmasında da ÖGD uygulanan yaşları 13'den küçük toplam 33 çocuk arasında, tekrarlayan kusmanın en sık semptom olduğu bildirilmiştir (178). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması  $11.99 \pm 3.37$  yıl (6-17 yıl) olan 230 hastanın belirtilerine bakıldığında, bulantı 173 hastada (%75.2) en sık sikayet olarak bulundu. Erken doyma 103 hastada (%44.8), dolgunluk 102 hastada (%44.3), ağızdan gaz çıkarma 50 hastada (%21.7), kusma 21 hastada (%9.1) saptandı.

Chadwick ve arkadaşları retrospektif çalışmalarında, yaşları 2 – 18 ay arasında değişen toplam 113 süt çocuğundan 63'ünde (%56) endoskopik olarak özefajit saptanmayarak normal bulunduğunu bildirmişlerdir (102). Vieira ve arkadaşlarının 167 süt çocuğunu kapsayan retrospektif çalışmasında da, hastaların 96'sında (%57.5) endoskopik özefajit saptanmayıp normal olarak değerlendirilmiştir (132).

Bizim çalışmamızda ise Los Angeles değerlendirme sistemine göre, 230 hastanın 27'sinde endoskopik görünüm pozitif olarak değerlendirildi. Endoskopik incelemede özefajit saptanmayarak özefagusun normal bulunma oranı 203 hastada, %88.3 olarak bulundu. Çalışmamızda bulunan normal oranı Chadwick ve arkadaşları ile Vieira ve arkadaşlarının normal olarak bildirdikleri oranlara göre (sırasıyla %56 ve %57.5) daha yüksektir (102, 132). Bu durum diğer iki çalışmadan farklı olarak, çalışmamızda kullanılan Los Angeles değerlendirme sisteminde özefajit tanısı için esas alınan temel makroskopik bulgunun mukozal erozyon olup, hiperemi veya kolay hasarlanabilme gibi diğer endoskopik makroskopik değişikliklerin ise endoskopik özefajit tanısında dikkate alınmaması ile açıklanabilir. Biller ve arkadaşları ÖGD

incelemesi yapılan 279 hastadan 77'sinin (%28) endoskopik yönden normal bulunduğunu bildirmişlerdir (9). Çalışmalarında endoskopik makroskopik değişiklikler arasında özefageal eritem ve kolay hasarlanabilen mukozaya sıklık bakımından ilk iki sırayı alırken, granülarite ve ödem gibi diğer bulgulara daha az oranda rastlanılmıştır. Endoskopik incelemede bizim çalışmamızda özefagusun normal bulunma oranı %88.3; Biller ve arkadaşlarının çalışmasındakine göre daha yüksektir (9). Bu durum Biller ve arkadaşlarının çalışma yıllarında video-endoskopi teknolojisinin uygulanmaması nedeniyle saptanan endoskopik değişikliklerde yalancı pozitiflik oranının yüksekliği ile ilişkilendirilebilir.

Thakkar ve arkadaşlarının çalışmasında karın ağrısı olan ortalama yaşları bizim çalışmamıza yakın (11.5 yaş) 18 yaş altı çocuklara 1191 tane ÖGD işlemi uygulanmış, kronik karın ağrısının değerlendirilmesinde ÖGD'nin tanısal değeri %38 olarak bulunmuştur. En sık tanı olarak da RE (%23) bildirilmiştir (179). Bu oran Van der Meer SB ve arkadaşlarının ve Gupta SK ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalardakine benzer bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda çocuklarda karın ağrısının GÖRH'nin en sık başvuru bulgusu olduğu bildirilmiştir (180, 181). Bizim çalışmamızda da en az 2 aydır karın ağrısı şikayeti olan yaş grubu Thakkar ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olan 230 ÖGD işleminde ÖGD'nin tanısal değeri %64.8 olarak bulundu (179). Bu oran literatüre göre yüksek olmasına karşın, karın ağrısının GÖRH'nin bir göstergesi olabileceğini göstermesi bakımından önemlidir.

Yuk Him Tam ve arkadaşlarının Roma III kriterlerine göre fonksiyonel dispepsi düşündükleri 7-16 yaş arası 75 çocuk hastada daha önceki çalışmalarına uygun olarak ÖGD işleminin tanıdaki yararının düşük olduğunu belirtmişlerdir. Ancak çalışmada makroskopik olarak normal görünen özefagus, duodenum ve mideden biyopsi örneği alınmadığından NERH, eozinofilik özefajit, gastroduodenit gibi patolojilerin atlanmış olabileceği belirtilmiştir. Çalışmada Yuk Him Tam ve arkadaşları dispeptik çocuk hastalarda tipik reflü semptomları yoksa bile mikroskobik reflü özefajitinin saptanmasının tanıda önemli olduğunu ve bu konuda daha çok çalışma yapılması gerektiğini vurgulamışlardır (182). Xiao YL ve arkadaşlarının yaptığı erişkin çalışmasında, Rome III kriterlerine göre dispepsisi olan 186 hastada yapılan ÖGD işleminde belirgin bir oranda (%31.7) GÖRH saptanmıştır

(183). Bizim çalışmamızda ÖGD işleminin tanısal değerinin yüksek olması (%64.8) normal görünümlü mukozadan bile biyopsi örneği almamız olarak yorumlandı.

Thakkar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ayrıca erkek hastalarda endoskopik bulgular daha çok saptanmıştır (179). Bizim çalışmamızda farklı olarak endoskopi pozitifliği ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

Çocuk hastalarda GÖRH tanısında semptomlar yaklaşık 8 yaşından sonra daha güvenilir olarak değerlendirilebilmektedir (136, 184). Yanlış klinik değerlendirme sonucu fizyolojik olduğu düşünülerek doğru tanı konulamaması nedeni ile GÖRH tedavisi uygulanmayan çocuklarda yaşamın daha sonraki dönemlerinde BÖ ve özefageal adenokarsinom gibi olası GÖRH komplikasyonları ortaya çıkabilmektedir (185). Endoskopi uygulanan erişkin hastalarda GÖRH semptomlarının duyarlılığının %30 – 76 arasında değiştiği görülmüştür. GÖRH tanısı için endoskopinin duyarlılığı özgülüğüne göre düşük olmasına karşın, tanımlanan semptomların güvenilirliği de dikkate alınarak erişkin yaş grubundaki hastalarda özefagus biyopsisi rutin bir uygulama olmayıp özellikle NERH düşünülen hastalarda önerilmektedir (5). Çocuk hastalarda yapılan bazı çalışma sonuçları, erişkin hastalardakinin aksine semptomlar ile özefajit varlığı arasındaki bağlantının iyi olmadığını göstermiştir (9, 136, 186). Lombardi ve arkadaşlarının 2007 yılında İtalya’da yayınlanan yaşları 1-18 arasında değişen 136 çocuğu kapsayan çok merkezli bir çalışmada semptomlarla histolojik özefajit ilişkisinin gösterilemediği bildirilmiştir (187).

Bizim çalışmamızda da GÖRH ön tanısı ile endoskopi uygulanan çocuk hastalarımızın semptomları ile endoskopik özefajit ve histolojik (ERH veya NERH) özefajit varlığı arasındaki ilişki retrospektif olarak araştırılmıştır. Çalışmamızda semptomlar tek tek ele alındığında, olası GÖR grubunda sadece retrosternal yanma şikayeti endoskopik görünümün pozitif bulunduğu hastalarda anlamlı olarak bulundu (olası GÖR grubunda endoskopik görünümü pozitif olan 24 hastadan 14’ünde (%58.3) retrosternal yanma şikayeti varken, endoskopik görünümü negatif olan 107 hastadan 41’inde (%38.3) retrosternal yanma şikayeti vardı.) Olası GÖR grubunda diğer şikayetler endoskopi pozitifliği ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Dispepsi grubunda ise dolgunluk, erken doyma, bulantı, kusma, ağızdan gaz çıkarma

şikayetleri endoskopi pozitifliği ile karşılaştırıldığında hiçbir şikayet ile endoskopi pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Olgularımız histopatolojik RE açısından değerlendirildiğinde; olası GÖR grubundaki hastalarda şikayetler tek tek ele alındığında, olası GÖR grubunda histopatolojik RE pozitif saptanan 108 hastadan 83'ünde (%77) ağız kokusu varken, 25 hastada (%23) ağız kokusu şikayeti yokdu. Olası GÖR grubunda histopatolojik RE negatif saptanan 23 hastanın 12'sinde (%52.2) ağız kokusu şikayeti varken, 11 hastada (%47.8) ağız kokusu şikayeti yokdu. Ağız kokusu şikayeti histopatolojik olarak RE pozitif saptanan olası GÖR grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca olası GÖR grubunda histopatolojik RE pozitif saptanan 108 hastanın 10'unda (%9.3) kusma şikayeti varken, 98 hastada (%90.7) kusma şikayeti yokdu. Olası GÖR grubunda histopatolojik RE negatif saptanan 23 hastanın 6'sında (%26) kusma şikayeti varken, 17 'sinde (%74) kusma şikayeti yokdu. Kusması olmayanlarda histopatolojik olarak RE negatifliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bizim bulduğumuz bu sonuçdan farklı olarak Thakkar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; özefageal inflamasyonu en iyi gösteren şikayet kusma olarak saptanmıştır (179). Gupta SK ve arkadaşları (181) ve Kapel RC ve (188) arkadaşlarının karın ağrısı olan çocuklarda yaptığı bir çalışmada RE'i saptanan çocuklarda kusma semptomu anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda çıkan sonucun literatürle uyumlu bulunmamasının nedeni kusma şikayeti olan hasta sayımızın az olması ile ilişkili olabilir. Ancak çalışma grubumuzdaki tüm hastalarımızın şikayetlerine tek tek bakıldığında, histopatolojik RE (ERH veya NERH) tanıları ile şikayetler arasında istatistiksel yönden anlamlı bir ilişki gösterilemedi, bu literature bilgisi ile uyumludur (187).

Çalışmamızda, olası GÖR grubunda 131 hastanın 24'ünde (%18.3) endoskopik özefajit tanısı konuldu. Dispepsi grubundaki 99 hastadan 3'ünde (%3.0) endoskopik özefajit tanısı konuldu. Olası GÖR grubunda endoskopik görünümün pozitif olması dispepsi grubuna göre istatistiksel olarak daha anlamlı bulundu.

Olası GÖR grubundaki 131 hastada %82.5 oranında histopatolojik RE pozitifliği saptandı. Dispepsi grubundaki 99 hastada ise histopatolojik RE pozitifliği %41.4 olarak bulundu. Olası GÖR grubundaki hastalarda histopatolojik olarak RE pozitifliğinin oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu durum çocuk hastalarda



da GÖRH tanısı için ağza acı ve ekşi su gelmesi, gece öksürüğü, ağız kokusu ve retrosternal yanma şikayetlerinin önemli olduğunu düşündürmektedir. Ancak dispepsi grubunda ele aldığımız hasta grubunda %41.4 oranında histopatolojik RE pozitifliğinin olması bize şikayetler reflüyü düşündürmese bile ÖGD sırasında özefagusdan biyopsi alınmasının önemini vurgulamaktadır.

Lombardi G ve arkadaşlarının olası GÖR düşünülen çocuklarda bulguların karşılaştırıldığı ve ÖGD'nin ve özefageal biyopsinin tanıdaki yerinin araştırıldığı ve 1-18 yaş arası ( $8.43 \pm 4.4$ ) 136 çocuk hastada yaptıkları çalışmalarında RE tansında en anlamlı şikayetleri epigastrik rahatsızlık, kusma, beslenmeyi reddetme ve göğüsde yanma hissi olarak bildirmişlerdir (187).

Chadwick ve arkadaşlarının yaş grubu bizim grubumuza göre daha küçük olan (18 aydan daha küçük) ve klinik olarak belirgin GÖRH düşünülen 113 çocuk hastayı içeren retrospektif çalışmalarında klinik semptomlarla histolojik özefajit arasında en anlamlı semptomun hematemez olduğunu bildirmişlerdir. Hematemez olan çocukların %79'unda endoskopi normal bulunurken, %56 oranında da histolojik olarak özefajit saptanmıştır (102). Bizim olgularımızın hiçbirinde hematemez yoktu.

Gastroözefageal reflü olan olgularda bazı çalışmalarda erkek baskınlığı bildirilmesine karşı çalışmamızda cinsiyete göre histopatolojik RE tanısında kız ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (105, 189). Hafif reflü, kızlarda daha sık görülürken, erozif özefajit, özefageal ülserler, striktür ya da Barret metaplazi erkeklerde daha sık olarak bildirilmiştir. Vandenas'ın yaptığı çalışmada çalışmamızda bulduğumuz sonuçla uyumlu olarak, cinsiyet farkı gözlenmedi (14). Ayrıca çalışmamızda histopatolojik RE literatürle uyumlu olarak büyük çocuklarda daha fazla bulunmuştur ancak histopatolojik RE saptanan hastalarla saptanmayan hastalar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel bir fark bulunmadı (179). Çocuk yaş grubunda semptomların GÖRH tanısı yönünden erişkinlerdeki kadar güvenilir olmadığı gösterildiği gibi yapılan çalışmalarda özefagusun endoskopik ve histopatolojik bulguları arasındaki bağıntının da iyi olmadığı gösterilmiştir. Kaynaklarda çocuk yaş grubunda hastalarda özefageal endoskopi ve histoloji bağıntısının araştırıldığı az sayıda çalışma bulunmaktadır (7).

Brindley ve arkadaşları özefagus mukozasında endoskopik bulgularla histopatolojik tanı arasında zayıf bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (190).

Bizim çalışmamızda; endoskopik olarak pozitif saptanan 27 hastanın (%11.7) 22'sinde (%81.5) histopatolojik olarak RE pozitif saptandı. Endoskopik görünümü negatif olan 203 hastadan (%88.3) 127'sinde (%62.6) histopatolojik olarak RE pozitif bulundu. Endoskopik görünüm olarak pozitif saptanan hastalarda histopatolojik olarak RE bulunması anlamlı bulundu.

Billler ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada, özefagus mukozasının endoskopik görünüm ile histoloji arasında zayıf bir ilişki olduğu gösterilmiştir. %45 doğru pozitif, %30 yanlış negatif sonuç bulunmuştur (5). Black ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuş çocuklarda gastroduodenal mukozada endoskopi ve histoloji arasında zayıf bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ve daha önceki çalışmalarda bulunan bu zayıf ilişki mukozadaki inflamatuvar değişikliklerin yamalı ve lokal olmasına bağlanmıştır. Ayrıca özefagus ve mide mukozasında tek bir endoskopik görünümle histolojik inflamasyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (123).

Çocuk hastalarda ne semptomlar ve ne de endoskopik bulgular GÖRH tanısı için yeterince güvenilir bulunmadığından, endoskopik girişim sırasında özefagustan mukozal biyopsi alınması rutin bir uygulama olarak önerilmiştir (7).

Üst GİS endoskopisinin özgüllük ve duyarlılığı ile ilgili farklı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmamızda endoskopinin reflü özefajiti saptamadaki duyarlılığı %14.8, özgüllüğü %93.8, pozitif kestirim değeri; %81.4, negative kestirim değeri; %51 bulundu. Ahmed Dahshan ve arkadaşlarının yaş ortalaması bizim çalışmamıza yakın olan 204 çocuk hastada yaptıkları çalışmada; 204 özefageal ve 59 mide biyopsi örneği değerlendirilmiş. Endoskopinin histoloji ile kıyaslandığında özefagus patolojileri için duyarlılığı; %81.6, özgüllüğü; %41.6, pozitif kestirim değeri; %66.6, negatif kestirim değeri; %61.4 ve doğruluğu; %65 bulunmuştur (10). Çalışmada özefagusdaki kırılğanlığın histolojik reflü özefajiti ile ilişkili olduğu, en az ilişki de özefagusdaki eritem olarak kaydedilmiştir, özefagus ve mide mukozasındaki endoskopik bulgularla histolojik bulgular arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada duyarlılığın özgüllüğe göre daha yüksek olması Dahshan

ve arkadaşlarının (10) çalışmasında çeşitli endoskopik değişikliklerin değerlendirilmede dikkate alınması ile ilgili olabilir. Vieira ve arkadaşlarının 2004 yılında, yaşları 38 – 364 gün arasında değişen 167 süt çocuğuna ait retrospektif çalışmalarında endoskopik özefajit ile histolojik özefajitin derecesi arasındaki bağıntıyı araştırmışlardır. Endoskopik özefajit derecelendirmesinde Savary-Miller ve Los Angeles sistemleri dışında ödem, hiperemi ve özefageal mukozanın kolay hasarlanması gibi değişiklikleri de dikkate alan bir değerlendirme yöntemi olan Tytgat sınıflandırmasını kullanmışlardır. Çalışmalarında histolojik özefajiti göstermede endoskopinin duyarlılığı %45, özgüllüğü %71, pozitif ve negatif kestirim değerleri de sırası ile %89 ve %21 olarak belirlenmiştir (132). Çoğunlukla erişkin hastalarda kullanılan Savary-Miller ve Los Angeles sınıflandırma sistemlerinde endoskopik makroskopik değişiklikler arasında özefajit tanısı için dikkate alınan temel bulgu olan erozyonun, çocuk yaş grubu hastalarda yapılan çalışmalarda da en değerli makroskopik değişiklik olduğu görülmüştür (129, 130). Dahshan ve arkadaşlarının 2000 yılında yayınladıkları çalışmalarında endoskopik incelemede saptanan makroskopik değişikliklerden hiçbirinin histolojik özefajiti saptamada pozitif kestirim değerinin %100 olmadığı bildirilmiştir. Ancak kolay hasarlanma ve erozyon gibi makroskopik değişikliklerin eritem ve granülariteye göre karşılaştırıldığında daha değerli oldukları gösterilmiştir (10).

Endoskopik sınıflandırma sistemleri, özefagusun makroskopik görünümüne göre tanı standardizasyonu sağlamakla birlikte, endoskopik tanıları endoskopistlerin klinik deneyimlerinden doğrudan etkilenebildiğinden, Los Angeles değerlendirme sisteminin de deneyimli endoskopistlerce kullanımı önerilmektedir (191 – 193). Bizim çalışmamızda Los Angeles sınıflandırması ile saptanan sonuçlarımızın Vieira ve arkadaşlarının çalışmasına göre (132) duyarlılık (%14.8) ve pozitif kestirim (%81.4) değerleri yönünden düşük, özgüllük (%93.8) ve negatif kestirim (%51.0) değerleri bakımından ise yüksek oldukları görülmüştür. Dahshan ve arkadaşlarının (10) çalışmasından farklı olarak Vieira ve arkadaşlarının (132) çalışmasında bulunan sonuçlar, bizim çalışma sonuçlarımız ile daha uyumlu bir paralellik göstermektedir. Genel olarak literatürde ÖGD işleminin reflü özefajit yönünden özgüllüğü yüksek (%90 – 95) bulunmasına karşın, duyarlılığı ancak %50 düzeylerinde bildirilmektedir (5). Bizim çalışmamızda da bu genel bilgiyle uyumlu sonuçlar bulundu.

Uzun dönem izlenen NERH olgularının önemli bir bölümünde (%94), daha sonra ERH gelişebilmektedir (133). Ayrıca çocuk hastalarda daha ileri yaşlarda NERH oranı da artmaktadır. Bu nedenle özefajit tanısında altın standart metod halen biyopsi olarak görülmektedir (187).

Pediyatrik literatürde semptomatik çocuklarda, özefajit oranları %15-%62 arasında değişmektedir. Başlangıçta komplikasyonsuz GÖRH saptanan olgularda, zamanla GÖRH komplikasyonları ortaya çıkabilmektedir (108). Çalışmamızda 230 hastadan 127'sinde (%55.2) NERH, 22'sinde (%9.6) ERH saptandı. Sonuç olarak organik patoloji oranı %64.8 (149/230) olup, bu oranın literatüre göre biraz daha yüksek olmasının nedeni daha önceki hastalarda yapılan çalışmalarda endoskopik görünümün normal olduğu hasta gruplarında biyopsi alınmaması olarak yorumlanabilir. Lombardi G ve arkadaşlarının şüpheli GÖRH olan çocuklarda bulguları karşılaştırdıkları ve ÖGD'nin ve özefageal biyopsinin tanıdaki faydalarından bahsettikleri çalışmada; NERH oranı %50.8 olarak bulunmuştur (187). Bu oran çalışmamızda bulduğumuz değerle uyumlu görünmektedir. Emiroğlu ve arkadaşlarının yaş ortalaması  $8.0 \pm 5.2$  yaş olan toplam 206 çocuk hastada yaptıkları bir çalışmada 67 hastada %32.5 oranında RE tanısı konulmuştur (194). Thakkar ve ark.yaş ortalaması bizim çalışmamıza yakın olan 1191 ÖGD işleminde 271 hastada %59.7 oranında RE tanısı koymuşlardır (179). Ahmed Dahshan ve arkadaşları yaş ortalaması ( $2.8 \pm 18.3$  yaş) bizim çalışmamıza yakın 204 çocuk hastanın 98'inde histopatolojik RE saptamışlar ve histopatolojik RE oranını %48 olarak bildirmişlerdir (10). Chadwick ve arkadaşlarının 18 aydan küçük GÖRH düşünülen 113 çocuk hastayı içeren retrospektif çalışmasında %35 oranında histopatolojik reflü özefajit bulunmuş, endoskopik görünüm normal olup histoloji pozitif olan NERH grubu hasta saptanmamıştır (102).

Çalışmamızda olası GÖR grubunda NERH istatistiksel olarak daha anlamlı bulundu. Yayınlarda NERH olan hastalarda ileride tekrar bir endoskopi gerekir gerekmediği ve daha belirgin olarak görebileceğimiz endoskopik değişikliklere neden olan mikroskobik bulguların ne kadar bir sürede oluştuğu gibi soruların cevabı henüz bilinmediği vurgulanmaktadır. Bu nedenle GÖRH ön tanısı ile ÖGD incelemesi yapılan hastalardan endoskopik değerlendirmede normal bulunsalar da mutlaka biopsi alınmasının doğru bir yaklaşım olacağını göstermektedir (10).

Teknolojik gelişime paralel olarak endoskopik görüntü kalitesindeki artışın doğru tanı konulabilmesindeki olumlu katkısı göz ardı edilemez. Geleneksel fiberoptik endoskopi cihazlarından farklı olarak gelişmiş video-endoskopi cihazları ile yapılan endoskopik incelemelerde özefagus mukozasının daha kaliteli görüntüleri elde edilebilmektedir. Endoskopik olarak mukozanın rengindeki hafif bir değişiklik veya ödemli görünüm gibi minimal bulguların saptanabilmesi sonucu olası NERH tanısı yönünden değerlendirmeyi daha güvenilir kılmaktadır. Bu yüzden ileri teknolojik olanakların bulunduğu günümüz koşullarında, video-endoskopi cihazları kullanılarak konulan endoskopik tanıların geçmiş yıllara göre histopatolojik tanıları ile daha uyumlu bir duruma gelmiş olması umulan bir beklentidir. Endoskopik ve histopatolojik değerlendirme yöntemlerindeki gelişmeler sonucu her iki yöntem arasındaki uyum geçmişe kıyasla daha iyi bir düzeye gelse de, hiçbir zaman tam güvenilir olamamaktadır. GÖRH ile uyumlu semptomları bulsun veya bulunmasın herhangi bir endikasyon ile özefagusa yönelik endoskopi uygulanan ve herhangi bir kontrendikasyonu olmayan tüm çocuk hastalardan özefageal biyopsi alınmasının, geçmişte benimsenen görüş doğrultusunda sürdürülmesinin günümüz koşulları için de en uygun yaklaşım olduğu kanısına varılmıştır.

Son yüzyılda *H. pylori* prevalansında azalma söz konusu olmakla birlikte, gastro-özefageal reflü hastalığı, Barrett özefagusu, özefagus adenokarsinomu oranlarında giderek artış olduğu gözlenmiştir. Bu durum da toplumdan *H. pylori*'nin kayboluşunun bu hastalıkların patogenezini bir şekilde kolaylaştırıyor mu sorusunu gündeme getirmiştir (195, 196).

Çalışmalarda reflü özefajitinde asid sekresyonunun arttığı, özellikle korpus ağırlıklı Hp enfeksiyonunun IL-1 aracılığı ile asid sekresyonunu azaltarak koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle organizmanın eradikasyonundan sonra GÖRH ve buna bağlı gelişen özefageal hastalıkların arttığı gösterilmiştir (197, 198). Sökücü ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Hp ile enfekte çocuklarda özefageal lezyonların daha az görüldüğü gösterilmiştir (199). Emiroğlu ve arkadaşlarının 206 çocuk hastada yaptığı bir çalışmada, 72 hastada Hp enfeksiyonu gösterilmiş (%35) ve bu hastaların 21 tanesinde histopatolojik olarak reflü özefajiti saptanırken, 51

hastada histopatolojik reflü özefajiti gösterilememiştir ve aradaki fark anlamlı bulunmamıştır (194). Virulansı daha yüksek olan Sitotoksin ilişkili gen A (Cag A) pozitif Hp suşlarının daha az ciddi reflü hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (197, 200, 201). Sökücü ve arkadaşları Hp ile enfekte Türk çocuklarında Cag A pozitifliğinin sık olduğunu ve bu nedenle de özefageal lezyonların daha az görüldüğünü göstermiştir (199).

Zagorski ve arkadaşlarının yaşları 12-18 yaş olan RE tanılı 300 çocuk hastada yaptıkları bir çalışmada, Hp enfeksiyon oranını %45 olarak bulmuşlar ve Hp enfeksiyonu ile RE arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (202). Abdollahi A ve arkadaşlarının yaşları 3-18 yaş olan 263 çocuk hastada yaptıkları bir çalışmada; histopatolojik olarak reflü özefajit tanısı alan, 83 hastanın 13'ünde Hp enfeksiyonu saptanmış, reflü özefajit tanısı almayan 180 hastanın 46'sında Hp enfeksiyonu saptanmış. Çalışmada reflü özefajiti olan hastalardaki Hp enfeksiyon oranının düşük olması anlamlı bulunmuş. Bu çalışmadaki negatif ilişki hastalardaki reflü özefajit oranının düşük olması ile açıklanabilir (203). Bizim çalışmamızda 230 hastanın 111'inde (%48.3) Hp (+)' liği saptandı. Bu hastalardan 76'sında (%68.5) histopatolojik olarak reflü özefajit pozitif iken, Hp (-) olan 119 hastanın 73'ünde (%61.3) histopatolojik olarak reflü özefajit pozitif saptandı. Literatüre uygun olarak aradaki fark anlamlı bulunmadı. Çocuk hastalarda bu konuyla ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Son yıllarda klinisyenlerin daha duyarlı olmasından dolayı GÖRH tanısı artmaktadır. Çocuk hastalarda endoskopik ve histopatolojik bulgular semptomlarla korele değildir. Ayrıca histoloji endoskopik görünümünden daha ciddi olmaktadır.

Çocuk hastalarda histopatolojik inceleme sonucu reflü özefajitin saptanması GÖRH'nın bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (136). Endoskopik ve histopatolojik değerlendirme yöntemlerindeki gelişmeler sonucu her iki yöntem arasındaki uyum geçmişe kıyasla daha iyi bir düzeye gelse de, hiçbir zaman tam güvenilir olamamaktadır. GÖRH ile uyumlu semptomları bulsun veya bulunmasın herhangi bir nedenle endoskopi uygulanan ve herhangi bir kontrendikasyonu olmayan tüm çocuk hastalardan özefageal biyopsi alınmasının, günümüz koşulları için de en uygun yaklaşım olduğu kanısına varılmıştır.

## 7. SONUÇLAR

Çalışmaya en az 2 aydır olan karın ağrısı nedeniyle polikliniğimize başvuran 230 çocuk hasta alındı ve karın ağrısına eşlik eden ağza acı ve ekşi su gelmesi, gece öksürüğü, ağız kokusu, retrosternal yanma (göğüs arkasında yanma), ağrılı yutma, yutma güçlüğü şikayetlerinden en az bir tanesi olanlar GÖRH şüphesi ile **olası GÖR grubu** olarak, dolgunluk, erken doyma, bulantı, kusma, ağızdan gaz çıkarma şikayeti olanlar **dispepsi** grubu olarak ayrıldı. Hastaların yakınmalarıyla endoskopik ve histopatolojik bulgular arasındaki ilişki, endoskopik ve histopatolojik bulgular arasındaki ilişki ve Hp ile histopatolojik tanı arasındaki ilişki değerlendirildi.

1. Çalışmamıza alınan 230 çocuk hastanın yaş (6-17 yıl) ortalaması  $11.99 \pm 3.37$  yıl bulundu.
2. Hastalardan 137'si kız (%59.6), 93'ü de erkek (%40.4) olup, kız hastaların yaş ortalaması  $12.50 \pm 3.27$  yıl, erkek hastaların yaş ortalaması  $11.24 \pm 3.38$  yıl, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.
3. 230 hastadan 131'i (%57) olası GÖR grubu, 99'u da (%43) dispepsi grubu olarak ayrıldı. Olası GÖR grubunda hastaların yaş ortalaması;  $12.03 \pm 3.40$  yıl bulundu. Bu hastalardan 75' i (%57.3) kız, 56'sı (%42.7) erkekti. Dispepsi grubundaki 99 hastanın yaş ortalaması  $11.94 \pm 3.34$  yıl bulundu. Bu hastalardan 62'si kız (%62.6), 37'si (%37.4) erkekti. Her iki grup arasında cinsiyet ve yaş ortalaması açısından istatistiksel bir fark saptanmadı.
4. Tüm hastalar değerlendirildiğinde; 173 hastada (%75.2) bulantı, 103 hastada (%44.8) erken doyma, 102 hastada (%44.3) dolgunluk, 50 hastada (%21.7) ağızdan gaz çıkarma, 21 hastada (%9.1) kusma saptandı.
5. Olası GÖR grubunda; 109 hastada (%83.4) ağza acı, ekşi su gelme şikayeti, 104 hastada (%79.4) bulantı, 95 hastada (%72.5) ağız kokusu, 72 hastada (%55) dolgunluk, 71 hastada (%54.2) erken doyma, 55 hastada (%42) retrosternal yanma, 36 hastada (%27.5) ağızdan gaz çıkarma, 16 hastada (%12.2) kusma, 8 hastada (%6.1) gece öksürüğü



vardı. Olası GÖR grubu olarak alınan hastaların hiçbirinde ağrılı yutma ve yutma güçlüğü şikayeti yoktu.

6. Dispepsi grubundaki 99 hastanın şikayetlerine bakıldığında; 69 hastada (%69.7) bulantı, 32 hastada (%32.3) erken doyma, 30 hastada (%30.3) dolgunluk, 14 hastada (%14.1) ağızdan gaz çıkarma, 5 hastada (%5.1) kusma saptandı.
7. Her iki grupta ortak şikayetler olan dolgunluk, erken doyma, bulantı, kusma, ağızdan gaz çıkarma şikayetleri olası GÖR ve dispepsi grubu ile karşılaştırıldı. Olası GÖR grubunda; 72 hastada (%55) dolgunluk şikayeti varken, dispepsi grubunda ise 30 (%30.3) hastada dolgunluk şikayeti vardı. Dolgunluk şikayeti olası GÖR grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Erken doyma şikayeti olası GÖR grubunda 71 (%54.2) hastada saptanırken, dispepsi grubunda 32 (%32.3) hastada vardı, Erken doyma şikayeti olası GÖR grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ağızdan gaz çıkarma şikayeti olası GÖR grubunda 36 (%27.5) hastada varken, dispepsi grubunda ağızdan gaz çıkarma şikayeti 14 (%14.1) hastada vardı. Ağızdan gaz çıkarma şikayeti olası GÖR grubunda istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Bulantı, kusma şikayetlerinde her 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.
8. Endoskopik görünüm Los-Angeles sistemine göre sınıflandırıldığında; 230 hastanın 27'sinde (%11.7, 27/230) endoskopik görünüm pozitif olarak sonuçlandı. 27 hastanın 24'ü (%89, 24/27) olası GÖR grubunda, 3'ü (%11, 3/27) de dispepsi grubundaydı. Olası GÖR grubundaki 24 hastanın 16'sında (%12.2, 16/131) Grade A, 8'inde (%6.1, 8/131) Grade B özefajit saptandı. Dispepsi grubundaki hastalarda Grade A özefajit saptanırken bu grupta Grade B özefajit yoktu.
9. Hastalarda cinsiyete göre endoskopi pozitifliği ve negatifliği karşılaştırıldı. Toplam 137 kız hastanın 15'inde (%11) endoskopik görünüm pozitif bulunurken, 93 erkek hastanın 12'sinde (%13) endoskopik görünüm pozitif bulundu. Cinsiyete göre endoskopik

görünüm karşılaştırıldığında, cinsiyete göre endoskopik görünüm istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

- 10.** Olası GÖR grubunda endoskopik görünümün pozitif olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- 11.** Olası GÖR grubundaki hastalar ağza acı, ekşi su gelme, gece öksürüğü, dolgunluk, erken doyma, kusma, bulantı, ağızdan gaz çıkarma, ağız kokusu, retrosternal yanma şikayetleriyle endoskopik görünüme göre karşılaştırıldı. Olası GÖR grubunda toplam 131 hastanın 14'ünde (%58.3) retrosternal yanma şikayeti olup, endoskopik görünümü pozitif saptanırken, 10 (%41.7) hastanın endoskopik görünümü pozitif iken retrosternal yanma şikayeti yoktu. Endoskopik görünümü negatif bulunan 41 (%38.3) hastanın retrosternal yanması varken, 66 (%61.7) hastanın retrosternal yanması yoktu. Olası GÖR grubunda sadece retrosternal yanma şikayeti endoskopik görünümü pozitif olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Olası GÖR grubunda endoskopik görünüme göre diğer şikayetler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
- 12.** Dispepsi grubunda dolgunluk, erken doyma, bulantı, kusma, ağızdan gaz çıkarma şikayetleri endoskopik görünüme göre karşılaştırıldığında hiçbir şikayet ile endoskopik görünüm arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.
- 13.** Toplam 230 hastanın 149'unda (%64.8, 149/230) histopatolojik olarak RE saptandı.
- 14.** Histopatolojik reflü özefajiti saptanan hastaların yaş ortalaması  $11.95 \pm 3.49$ , histopatolojik reflü özefajiti saptanmayan hastaların yaş ortalaması  $12.06 \pm 3.17$  bulundu. Yaş ortalaması açısından her iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı.
- 15.** Histopatolojik RE saptanan 149 hastanın; 87'si (%58.4) kız, 62'si (%41.6) erkekti. Histopatolojik RE saptanmayan 81 hastanın 50'si (%61.7) kız, 31'i (%38.3) erkekti. Histopatolojik olarak RE tanısı cinsiyete göre karşılaştırıldığında cinsiyete göre aralarında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.

16. Toplam 131 hastadan oluşan olası GÖR grubunda 108 hastada (%82.5) histopatolojik olarak reflü özefajiti (+) bulundu.
17. Toplam 99 hastadan oluşan dispepsi grubunda 41 hastada (%41.4) histopatolojik olarak reflü özefajiti (+) bulundu.
18. Çalışmamızda olası GÖR grubunda ağza acı su gelme, gece öksürüğü, erken doyma, dolgunluk, bulantı, kusma, ağızdan gaz çıkarma, ağız kokusu, retrosternal yanma şikayetleri histopatolojik RE (+) ve histopatolojik RE (-)'liği ile karşılaştırıldı. Olası GÖR grubunda histopatolojik RE saptanan 108 hastanın 83'ünde (%77) ağız kokusu varken, 25 hastada (%23) ağız kokusu yoktu. Olası GÖR grubunda histopatolojik RE (-) saptanan 23 hastanın 12'sinde (%52.2) ağız kokusu varken, 11 hastada (%47.8) ağız kokusu yoktu. Olası GÖR grubunda ağız kokusu histopatolojik RE pozitifliği ile istatistiksel olarak anlamlı saptandı.
19. Olası GÖR grubunda histopatolojik RE saptanan 108 hastanın; 10'unda (%9.3) kusma şikayeti varken, 98 hastada (%90.7) kusma şikayeti yoktu. Olası GÖR grubunda histopatolojik RE (-) saptanan 23 hastanın; 6'sında (%26) kusma şikayeti varken, 17 hastada (%74) kusma şikayeti yoktu. Kusması olmayanlarda histopatolojik olarak RE negatifliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
20. Dispepsi grubunda da erken doyma, dolgunluk, bulantı, kusma, ağızdan gaz çıkarma histopatolojik RE pozitifliği ve negatifliği ile karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak hiçbir semptom anlamlı bulunmadı.
21. Tüm hastalarda; ortak olan; erken doyma, dolgunluk, bulantı, kusma, ağızdan gaz çıkarma şikayetleri histopatolojik reflü özefajit tanısı ile karşılaştırıldığında bu şikayetlerle histopatolojik reflü özefajiti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.
22. Olası GÖR grubunda 131 hastadan 23'ünde (%17.5) histopatolojik reflü özefajiti (-), 20'sinde (%15.3) ERH, 88'inde (%67.2) NERH saptandı. Dispepsi grubunda 99 hastanın 58'inde (%58.6) histopatolojik reflü özefajiti (-), 2'sinde (%2) ERH, 39'unda (%39.4) NERH saptandı.
23. Olası GÖR ve dispepsi grubu histopatolojik olarak reflü özefajitinin

negatif olması ve ERH, NERH olmasına göre karşılaştırıldığında olası GÖR grubunda NERH olması, dispepsi grubunda da reflü özefajitinin negatif olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

- 24.** Endoskopik görünümü (-) saptanan 203 hastanın; 76'sında (%37.4) histopatolojik olarak reflü özefajiti (-), 127'sinde (%62.6) ise histopatolojik olarak reflü özefajiti (+) bulundu. Endoskopik görünümü (+) saptanan toplam 27 hastanın 22'sinde (%81.5) histopatolojik olarak reflü özefajiti (+), 5'inde (%18.5) ise histopatolojik olarak reflü özefajiti (-) bulundu. Endoskopik görünümüne göre histopatolojik reflü özefajiti tanısı karşılaştırıldığında endoskopik görünümü (+) olan hastalarda histopatolojik RE saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- 25.** Endoskopinin; histopatolojik RE'i saptamadaki duyarlılığı; %14.8, özgüllüğü; %93.8, pozitif kestirim değeri; %81.4, negatif kestirim değeri; %51.0 bulundu.
- 26.** Toplam 230 hastanın 111'inde (%48.3) *Helicobacter pylori* (+), 119 (%51.7) hastada *Helicobacter pylori* (-) bulundu. *Helicobacter pylori* (+) olan 111 hastanın; 76'sında (%68.5) histopatolojik olarak RE (+), 35 (%31.5) hastada histopatolojik olarak RE (-) bulundu. Hp (-) olan 119 hastanın; 73'ünde (%61.3) histopatolojik olarak RE (+), 46 (%38.7) hastada histopatolojik olarak RE (-) bulundu. Histopatolojik reflü özefajit pozitifliği ve negatifliği, *Helicobacter pylori* (+) ve (-) 'liği ile karşılaştırıldı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

## ÖZET

### GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI DÜŞÜNÜLEN ÇOCUKLARDA ÖZEFAGUSUN ENDOSKOPIK BULGULARI İLE HISTOPATOLOJİK İNCELEME SONUÇLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

**Amaç:** Çalışmamızda; gastroözefageal reflü hastalığını (GÖRH) düşündüren yakınmaları olan ve dispeptik yakınmaları olan çocuklarda reflü özefajit sıklığını göstermek, yakınmalarla reflü özefajiti arasındaki ilişkiyi ortaya koymak, endoskopik bulgularla histopatolojik bulgular arasındaki ilişkiyi ve *Helicobacter pylori* (Hp) ile reflü özefajiti arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya 2008 Ocak-2009 Kasım tarihleri arasında en az 2 aydır karın ağrısı olan ve buna eşlik eden ağza acı ve ekşi su gelmesi, gece öksürüğü, karında dolgunluk hissi, erken doyma, bulantı, kusma, ağızdan gaz çıkarma, ağız kokusu, retrosternal yanma (göğüs arkasında yanma), ağrılı yutma, yutma güçlüğü yakınmaları nedeniyle başvuran ve bu nedenle özefagogastroduodenoskopi (ÖGD) yapılmış olan toplam 230 çocuk hasta alındı. Karın ağrısına eşlik eden ağza acı ve ekşi su gelmesi, gece öksürüğü, ağız kokusu, retrosternal yanma (göğüs arkasında yanma), ağrılı yutma, yutma güçlüğü şikayetlerinden en az bir tanesi olanlar gastroözefageal reflü hastalığı şüphesi ile **olası gastroözefageal reflü (GÖR) grubu** olarak, dolgunluk, erken doyma, bulantı, kusma, ağızdan gaz çıkarma şikayeti olanlar **dispepsi** grubu olarak ayrıldı. Endoskopik bulguların değerlendirilmesi Los Angeles sistemine göre yapıldı. Histopatolojik değerlendirmelerde histolojik reflü özefajit tanısı; papillar elongasyon, bazal hücre hiperplazi, stromal papilla yüksekliklerindeki artış, genişlemiş intersellüler mesafe, mukoza ve submukoza tabakalarında hücrel infiltrasyon varlığı ile tipi (eosinofil, nötrofiller ve mononükleer hücreler), vasküler konjesyon, erozyon ve ülserasyon varlığına göre konuldu. Antrumda histopatolojik olarak Hp tespit edilen hastalar Hp ile enfekte olarak kabul edildi. Endoskopi ve patoloji sonuçları izlem formuna kaydedildi. Endoskopik muayenede distal özefagus mukozasında mukozal hasar (erozyon veya ülser) saptanan ve histopatolojik incelemede de reflü özefajit tanısı alan olgular erozif reflü hastalığı - ERH olarak,

endoskopik incelemede normal olan ancak histopatolojik değerlendirme sonucu reflü özefajit saptanan hastalar ise non-eroziv reflü- NERH hastalığı olarak değerlendirildiler. Endoskopik muayenede distal özefagus mukozasında mukozal hasar (erozyon veya ülser) saptanan ancak histopatolojik incelemede reflü özefajit tanısı olmayan olgular ve her ikisi de negatif olan olgular (reflü özefajiti olmayan olgular) histopatolojik reflü özefajit negatif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza yaş ortalaması  $11.99 \pm 3.37$  (6-17 yıl) olan 137'si kız (%59.6), 93'ü erkek (%40.4) olmak üzere en az 2 aydır karın ağrısı şikayeti olan toplam 230 çocuk hasta alındı. Hastaların 131'i (%57) olası GÖR grubunda, 99'u da (%43) dispepsi grubundaydı. Hastaların 27'sinde (%11.7) endoskopik görünüm pozitif (24'ü olası GÖR grubunda, 3'ü de dispepsi grubunda) saptandı. Olası GÖR grubunda endoskopik görünümün (+) saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Olası GÖR grubunda retrosternal yanma şikayeti endoskopik görünümün pozitif olması ile istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, dispepsi grubunda hiçbir şikayet endoskopi pozitifliği ile istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Hastaların 149'ünde (%64.8) histopatolojik olarak reflü özefajit (108 hasta (%82.4) olası GÖR grubunda, 41 hasta (%41.4) dispepsi grubundaydı) saptandı. Olası GÖR grubunda ağız kokusu şikayeti histopatolojik reflü özefajit tanısı ile istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, dispepsi grubunda hiçbir şikayet histopatolojik reflü özefajit tanısı ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Olası GÖR ve dispepsi grubundaki hastalar histopatolojik reflü özefajit tanısı ile karşılaştırıldığında; olası GÖR grubunda NERH olması, dispepsi grubunda da histopatolojik reflü özefajit tanısının negatif olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Endoskopik görünüme göre histopatolojik reflü özefajit tanısı karşılaştırıldığında; endoskopik görünümün pozitif olduğu hastalarda, histopatolojik reflü özefajit (+)'liği istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Endoskopinin histopatolojik reflü özefajit saptamadaki duyarlılığı %14.8, özgüllüğü %93.8, pozitif kestirim değeri %81.4, negatif kestirim değeri %51.0 bulundu. Hastalarımızın 111'inde (%48.3) Hp (+) bulundu. Histopatolojik reflü özefajit tanısı Hp (+)'liği ve Hp (-)'liği ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızda GÖRH'nı düşündüren ve dispeptik yakınmaları olan çocuklarda histopatolojik reflü özefajit sıklığı %64.8 bulundu. Şikayetlerle histopatolojik reflü özefajit (+)'liği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Endoskopinin histopatolojik reflü özefajit saptamadaki duyarlılığı %14.8, özgüllüğü %93.8, pozitif kestirim değeri %81.4, negatif kestirim değeri %51.0 bulundu. Histopatolojik reflü özefajit ile Hp arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

GÖRH'nı düşündüren ve dispeptik yakınmaları olan çocuklarda endoskopik görünüm dikkate alınmadan özefagusdan biyopsi alınmasının ve histopatolojik değerlendirmenin GÖRH'ı tanısı için anlamlı olduğu kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Gastroözefageal reflü hastalığı, dispepsi, ERH, NERH, Hp endoskopik bulgular, histopatolojik bulgular

## SUMMARY

### RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN ENDOSCOPIC AND HISTOLOGICAL FINDINGS OF OESOPHAGUS IN CHILDREN WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

**Aim:** We aimed to investigate the frequency of reflux esophagitis (RE) in children with dyspeptic symptoms and symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease (GERD) and to determine the relationship between symptoms and RE, the relationship between endoscopic and histopathological findings of oesophagus and relationship between *Helicobacter pylori* (Hp) infection and RE.

**Methods:** We enrolled a total of 230 children between January 2008 and November 2009 with abdominal pain for at least 2 months accompanied with acid regurgitation, night cough, abdominal fullness, early satiety, nausea, vomiting, belching, halitosis, retrosternal pain, odynophagia and dysphagia. All patients underwent upper gastrointestinal endoscopy. Patients were divided into two groups according to their symptoms; suspected gastroesophageal reflux (GOR) group was defined as having acid regurgitation, night cough, halitosis, retrosternal pain, odynophagia and dysphagia and dyspepsia group was defined as having abdominal fullness, early satiety, nausea, vomiting, belching. Endoscopic findings were classified according to Los Angeles classification system. Histopathological reflux esophagitis was diagnosed based on the presence of papillar elongation, basal cell hyperplasia, elongation of stromal papilla, dilated intercellular space, cellular infiltration in mucosal and submucosal layers, the type of cells (eosinophils, neutrophils and mononuclear cells) vascular congestion, erosion and ulceration. Hp infection was considered positive if Hp was found positive in antrum biopsies. Erosive reflux disease (ERD) was defined as presence of mucosal damage (erosions or ulceration) by endoscopy and positive for histopathological findings. Nonerosive reflux disease (NERD) was defined as negative for endoscopic appearance but positive for histopathological findings. The patients were defined as RE negative if histopathological findings were found negative.

**Results;** We enrolled a total of 230 children with abdominal pain for at least



2 months, 137 of them were female (59.6%), 93 of them were male (40.4%) average age was  $11.99 \pm 3.37$  years. 131 of them were in suspected GOR group (57%), 99 of them (43%) in dyspepsia group. 27 patients (11.7%) were positive for endoscopic appearance (24 of them in suspected GOR group, 3 of them in dyspepsia group). In suspected GOR group, positive for endoscopic appearance was found statistically significant. The correlation between the heartburn and positive for endoscopic appearance in suspected GOR group were found statistically significant. In dyspepsia group none of the complaints were found statistically significant with the endoscopic appearance. Histopathologic RE was diagnosed in 149 patients, 108 (82.4%) of them in suspected GOR group, 41 (41.4%) of them in dyspepsia group. Halitosis was found statistically significant in histopathological RE diagnosis in suspected GOR group. None of the complaints were found statistically significant with the histopathologic RE diagnosis in dyspepsia group. The patients in suspected GOR group and dyspepsia group were compared with histopathologic RE diagnosis; NERD was statistically significant in suspected GOR group and negative for histopathologic RE diagnosis was statistically significant in dyspepsia group. When histopathologic RE diagnosis was compared with endoscopic appearance; there was a statistically significant correlation between patients positive for endoscopic appearance and histopathologic RE positive diagnosis. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were found 14.8%, 93.8%, 81.4%, 51.0% respectively for endoscopic diagnosis in determining histopathologic RE. 111 (48.3%) of the patients were positive for Hp. When histopathologic RE diagnosis was compared with Hp (+) and Hp (-) groups; there were no statistically significant difference between them.

**Conclusion;** In our study the frequency of RE was found 64.8% in children with dyspeptic symptoms and with symptoms suggestive of GERD. There were no statistically significant difference between symptoms and histopathologic RE diagnosis. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were found 14.8%, 93.8%, 81.4%, 51.0% respectively for endoscopic diagnosis in determining histopathologic RE diagnosis. There were no statistically significant difference between Hp and histopathologic RE diagnosis.

Collecting biopsy samples from oesophagus and histopathological evaluation

seems the most suitable approach even in children with normal endoscopic appearance with dyspeptic symptoms and symptoms suggestive of GERD.

**Key Words:** Gastroesophageal Reflux Disease, Dyspepsia, Non-erosive reflux disease, Erosive gastroesophageal reflux disease, Helicobacter pylori, endoscopic findings, histopathological findings.

## KAYNAKLAR

1. Nelson SP, Chen EH, Synair GM. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 150- 4.
2. Vandenas Y, Belli D, Cadranel S, Cucchiara S, Dupont C, Heymans H, Polanco I. Dietary treatment for regurgitation recommendations from a working party. *Acta Paediatr* 1998; 87: 462- 8.
3. El-Serag HB, Gilger MA, Shub MD, Richardson P, Bancroft J. The prevalence of suspected Barrett's esophagus in children and adolescents: a multicenter endoscopic study. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 676- 7.
4. Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Gastroesophageal reflux disease and its complications, including Barrett's metaplasia. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds). *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders 2002; 599 – 623.
5. Moayyedi P, Talley N. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006; 367: 2086 – 100.
6. Koufman JA, Amin MR, Panetti M. Prevalence of reflux in 113 consecutive patients with laryngeal and voice disorders. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 385- 88.
7. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, Gerson WT, Werlin SL. North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32 Suppl 2:S1 – 31.
8. Richter JE. Diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 2003; 326: 300 – 8.
9. Biller JA, Winter HS, Grand RJ, Allred EN. Are endoscopic changes predictive of histologic esophagitis in children? *J Pediatr* 1983; 103: 215 – 8.

10. Dahshan A, Rabah R. Correlation of endoscopy and histology in the gastroesophageal mucosa in children: are routine biopsies justified? *J Clin Gastroenterol* 2000;31:213 – 6.
11. Orenstein SR, Khan S. Gastroesophageal reflux. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, eds. *Pediatric gastrointestinal disease*. 4 th ed. Hamilton: BC Decker Inc, 2004; 384-99.
12. Davidson GP, Omari TI. Reflux in children. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 2000; 14: 839- 55.
13. Orenstein SR, Khan S. Gastroesophageal reflux. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). *Pediatric gastrointestinal disease (4th ed) Vol 2*. Ontario: BC Decker, 2004: 1219-1240.
14. Vandenplas Y, Hassall E. Mechanisms of Gastroesophageal Reflux and Gastroesophageal Reflux Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:119-136.
15. Orenstein S. Controversies in pediatric gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:338-348.
16. Rosbe KW, Kenna MA, Auerbach AD. Extraesophageal reflux in Pediatric patients with upper respiratory symptoms. *Arch otolaryngol head, neck surg* 2003; 129: 1220-1231.
17. Hrabovsky EE, Mullett MD. Patterns of pediatric gastroesophageal reflux. *Am Surg* 1985; 51:212-6.
18. Koufman JA. Gastroesophageal reflux disease. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Hacker LA (eds). *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 3th Ed. St. Louis. MO: Mosby-Year Book, 1998: 2411- 29.
19. Knight RE, Wells JR, Parrish RS. Esophageal dysmotility as an important co-factor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 2000; 110: 1462- 6.
20. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *N Engl J Med* 1997; 336: 924- 32.

21. Harding SM. Pulmonary complications of gastroesophageal reflux. In: Castell DO, Richter JE, eds. In: The esophagus, 4th, Ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins. 2004: 530- 45.
22. Dobrucalı A. Özefagus hastalıkları. İç hastalıkları-Cerrahpaşa. Ed: Hamuryudan V, Sonsuz A. Istanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2005:742-782.
23. Long JD, Orlando RC: Esophagus. Sleisenger M, Friedman LS (Eds): Gastrointestinal and liver disease. Saunders, New York, 2002:551-671.
24. Orlando RC. Current understanding of the mechanism of gastroesophageal reflux disease. *Drugs* 2006;66 Suppl.1;1-5.
25. Cohen S, Harris LD. Does hiatus hernia affect competence of the gastroesophageal sphincter? *N Engl J Med* 1971; 284:1053-6.
26. Richter J. Do we know the causes of reflux disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:3-9.
27. Holloway RH. The anti-reflux barrier and mechanisms of gastro-oesophageal reflux. *Bailliere's Best Practice&Research Clin Gastroenterology* 2000; 14 (5): 681-699.
28. Porro GB, Galimiche JP, Pace F. Gastroesophageal reflux disease. In: Porro GB edit. *Gastroenterology and hepatology*, 1<sup>st</sup> ed. London: McGraw-Hill: 1999: 111-127.
29. Orlando RC. Overview of the mechanisms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2001;111 (Suppl 8A):174S-7S.
30. Poudoux P, Verdier E, Kahrilas PJ. Patterns of esophageal inhibition during swallowing, pharyngeal stimulation, and transient LES relaxation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284:G242-7.
31. Holloway RH, Penagini R, Ireland AC. Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol* 1995; 268: G128.
32. Mittal RK, McCallum RW. Characteristics and frequency of transient

- relaxations of the lower esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1988; 95 (3):593-9.
33. Kahrilas PJ, Shi G. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: the antireflux barrier and luminal clearance mechanisms. In: Orlando RC, editor. *Gastroesophageal reflux disease*. New York: Marcel Dekker; 2000. p. 137–64
  34. Dods WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, Egide MS. Mechanism of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1982;307:1547-52.
  35. Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, Wells K, Rogers WH, Berry SD, McGlynn EA, Ware JE Jr. Functional status and well being of patients with chronic conditions: results from the Medical Outcomes Study. *JAMA* 1989;262: 907-13.
  36. Dimenas E. Methodological aspect of evaluation of quality of life in upper gastrointestinal diseases. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 18-21.
  37. Cadiot G, Bruhat A, Rigaud D, Coste T, Vuagnat A, Benyedder Y, Vallot T, Le Guludec D, Mignon M. Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux oesophagitis. *Gut* 1997; 40: 167- 74.
  38. Fang JC, Sarosiek I, Yamamoto Y, Liu J, Mittal RK. Cholinergic blockade inhibits gastro-oesophageal reflux and transient lower oesophageal sphincter relaxation through a central mechanism. *Gut* 1999; 44: 603- 7.
  39. Zaino C. Hiatal insufficiency and hiatal hernia. In: Zaino C, ed. *The lower esophageal vestibular complex*. Springfield: Thomas, 1963:173-218.
  40. Stal P, Lindberg G, Ost A, Iwarzon M, Seensalu R. Gastroesophageal reflux in healthy subjects. Significance of endoscopic findings, histology, age, and sex. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:121-8.
  41. Skinner DB. Hernias (hiatal, traumatic and congenital). In Berk JE, ed, *Gastroenterology* (4th ed). Philadelphia: WB Saunders, 1985:705-32.
  42. Perdikis G, Hinder RA. Paraesophageal hiatal hernia. In Nyhus LM, Condon RE, eds, *Hernia*; Philadelphia: JB Lippincott Co, 1995:544-65.

43. Wright RA, Hurwitz AL. Relationship of hiatal hernia to endoscopically proved reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 311-3.
44. Ben rejeb M, Bouche O, Zeiton P. Study of 47 consecutive patients with peptic esophageal stricture compared with 3880 cases of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1992; 37:733-6.
45. Bayrakci B, Kasap E, Kitapcioglu G, Bor S. Low prevalence of erosive esophagitis and Barrett esophagus in a tertiary referral center in Turkey *Turk J Gastroenterol* 2008; 19 (3): 145-151.
46. Bor S., Vardar R., Vardar E., Takmaz S., Mungan Z., GÖRHEN çalışması grubu hekimleri. Türkiye’de gastroözofageal reflü hastalarında endoskopik bulgular: Çok merkezli prospektif çalışma. *Turk J Gastroenterology*. Vol. 19. Suppl. 1. 2008. Özet kitabı.
47. Weusten BL, Smout AJ. Ambulatory monitoring of esophageal pH and pressure. In: Castell DO, Richter JE, eds. *The Esophagus*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:135–150.
48. Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, Joehl RJ. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distention in reflux patients. *Gastroenterology* 2000; 118:688-95.
49. Van Herwaarden MA, Samsom M, Smout AJPM. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient LES relaxations. *Gastroenterology* 2000; 119:1439-46.
50. Murray JA, Camillieri M. The fall and rise of the hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000; 119:1779-81.
51. Shay SS, Conwell DL, Mehindru V, Hertz B. The effect of posture on gastroesophageal reflux event frequency and composition during fasting. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:54-60.
52. Katz LC, Just R, Castell DO. Body position affects recumbent postprandial reflux. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18:280-3.
53. Orlando RC, Dobrucali A: Gastroesophageal reflux disease. Feldman M,

- Orlando RC (Eds): Atlas of esophageal disease. Current Medicine, Philadelphia, 2002, S: 91-116.
54. Fass R, Wong WM. Gastroesophageal reflux disease. In: Clinical Gastroenterology and Hepatology. Eds: Weinstein W, Hawkey CJ, Bosch J. Elsevier-Mosby, Spain, 2005, pp:157-178.
  55. Orlando RC. Reflux esophagitis. In: Yamada T, Alpers DH, Laine L, Owyang C, Powell DW, editors. Textbook of gastroenterology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;1999. p. 1235–63.
  56. Kahrilas PJ, Doods WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. Gastroenterology 1986;91:897–904.
  57. Tobey NA, Hosseini S, Caymaz-Bor C, Wyatt HR, Orlando GS, Orlando RC. The role of pepsin in acid injury to esophageal epithelium. Am J Gastroenterol 2001; 96: 3062–70.
  58. Quigley EM, Turnberg LA. pH of the microclimate lining human gastric and duodenal mucosa in vivo. Studies in control subjects and in duodenal ulcer patients. Gastroenterology 1987;92 (6):1876-84.
  59. Orlando RC. Why is the high grade inhibition of gastric acid secretion afforded by proton pump inhibitors often required for healing of reflux esophagitis? An epithelial perspective. Am J Gastroenterol 1996;91 (9):1692-6.
  60. Christie KN, Thomas C, Xue L, Lucocq JM, Hopwood D. Carbonic anhydrase isoenzymes I, II, III and IV are present in human esophageal epithelium. J Histochem Cytochem 1997; 45:35–40.
  61. Tobey NA, Reddy SP, Khalbuss WE, Silvers SM, Cragoe EJ Jr, Orlando RC. Na<sup>+</sup>-dependent and -independent Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchangers in cultured rabbit esophageal epithelial cells. Gastroenterology 1993;104:185–95.
  62. Castell DO, Murray JA, Tutuian R, Orlando RC, Arnold R. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease - oesophageal manifestations. Aliment Pharmacol Ther 2004;20 (9):14-25.



63. Gotley DC, Morgan AP, Ball D, Owen RW, Cooper MJ. Composition of gastro- oesophageal refluxate. *Gut* 1991;32:1093–9.
64. Robertson D, Aldersley M, Shepherd H, Smith CL. Patterns of acid reflux in complicated oesophagitis. *Gut* 1987;28:1484–1488.
65. Bachir GS, Collis JL. Effect of perfusion of bile salts and controls. *Thorax* 1976;31:271–277.
66. Orlando R C. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol* 2008;42 (5):584-8.
67. Al-Shehri AM. Clinical review of otolaryngologic manifestations gastroesophageal reflux disease. *Ann Saudi Med* 2000; 20: 409- 12.
68. Cucchiara S, Salvia G, Borelli O. Gastric electrical dysrhythmias and delayed gastric emptying in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1103-8.
69. Arakawa T, Uno H, Fukuda T, Higuchi K, Kobayashi K, Kuroki T. New aspects of gastric adaptive relaxation reflex after food intake for more food: involvement of capsaicin-sensitive sensory nerves and nitric oxide. *J Smooth Muscle Res* 1997; 33:81-8.
70. Martin CJ, Patrikios J, Dent J. Abolition of gas reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation by vagal blockage in the dog. *Gastroenterology* 1986; 91:890-6.
71. Ravelli AM, Milla PJ. Vomiting and gastroesophageal motor activity in children with disorders of the central nervous system. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26:56-63.
72. Cucchiara S, Salvia G, Borrelli O, Ciccimarra E, Az-Zeqeh N, Rapagiolo S, Minella R, Campanozzi A, Riezzo G. Gastric electrical dysrhythmias and delayed gastric emptying in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1103-8.
73. Tolia V, Lin CH, Kuhns LR. Gastric emptying using three different formulas in infants with gastroesophageal reflux: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*

- 1992;15:297-301.
74. Jung AD. Gastroesophageal reflux in infants and children. *Am Fam Physician* 2001; 64:1853-60.
  75. Vandenplas Y, Salvatore S, Hauser B. The diagnosis and management of gastroesophageal reflux in infants. *Early human development* 2005; 81,1011-1024.
  76. Talley NJ. Therapeutic options in nonulcer dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:286-93.
  77. Özden A, Sivri B. Dyspepsia. Türk Gastroenteroloji Vakfı yayını, Ankara, 1998:5-56.
  78. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 5 (2):37- 42.
  79. Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ. Dyspepsia. Türk Gastroenteroloji Vakfı yayını, Ankara, 2002; 85-93.
  80. Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux. 40. Türk Pediatri Kongresi Kitabı, İstanbul 2004; 83-99.
  81. Harding SM, Sontag SJ. Asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 23-32.
  82. Heading RC, Castell DO. Clinical spectrum and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. In: *The Esophagus*. Eds: Castell DO, Richter JE. LW&W company, Philadelphia, 4<sup>th</sup> edition. 2004, pp: 381-388.
  83. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, Vieth M, Willich SN, Lindner D, Stolte M, Malfertheiner P. Prevalence of extraesophageal manifestations in gastroesophageal reflux disease: an analysis based on the proGERD study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1515-20.
  84. Rudolph CD. Gastroesophageal reflux. In: Lifschitz CH (ED). *Pediatric Gastroenterology and Nutrition in Clinical Practice*. New York: Marcel Dekker Inc; 2002; 551-577.
  85. Anca IA, Popp AS, Oros M, Lagaşru N. Respiratory symptoms of

- gastroesophageal reflux in children. *Pneumologia* 2008;57:96-9.
86. Irwin RS, Richter JE. Gastroesophageal reflux and chronic cough. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 9-14.
  87. Sacre L, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux associated with respiratory abnormalities during sleep. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 28-33.
  88. Arad-Cohen N, Cohen A, Tirosh E. The relationship between gastroesophageal reflux and apnea in infants. *J Pediatr* 2000; 137: 321-26.
  89. Strollo PJ, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996; 334: 99-104.
  90. Young RJ, Lyden E, Ward B, Vanderhoof JA, DiBaise JK. A retrospective, case-control pilot study of the natural history of pediatric gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 2007;52:457-62.
  91. Hillemeier AC. Gastroesophageal reflux. *Pediatr Clin North America* 1996; 43: 197-211.
  92. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastroesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2: CD001496.
  93. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:640-647.
  94. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:336-343.
  95. Faubion WA, Zein NN. Gastroesophageal reflux in infants and children. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 166-73.
  96. Richter JE. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease: an overview. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1-3.
  97. Vandenplas Y, Hauser B. Extra-digestive symptoms of gastroesophageal reflux

- in children. *Digest Liver Dis* 2000; 32: 657-9.
98. W.J. Issing, P.D. Karkos. Atypical Manestation of Gastro-oesophageal reflux. *J R Soc Med* 2003; 96: 477-80.
  99. Dziechciarz P, Szajewska H., Horvath A. The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics* 2008;122:1268-77.
  100. Özen H, Koçak N. Çocukluk çağında gastroösefageal reflü. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları dergisi* 1995; 38: 441-53.
  101. Hassall E. Barrett's esophagus: new definitions and approaches in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16:345-64.
  102. Chadwick LM, Kurinczuk JJ, Hallam LA, Brennan BA, Forbes D. Clinical and endoscopic predictors of histological oesophagitis in infants. *J Paediatr Child Health* 1997; 33: 388 – 93.
  103. Hyams JS, Ricci A, Leichtner AM. Clinical and laboratory correlates of esophagitis in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 52 – 6.
  104. Johnston BT, Troshinsky MB, Castell JA, Castell DO. Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J gastroenterol* 1996; 91:1181-85.
  105. Rocksane C. Norton, Francisco J. Pena. Gastroesophageal reflux. *J Pediatr (Rio)* 2000; 76:218-24.
  106. DeVault, KR, Castell, DO. Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1995; 155:2165.
  107. Yellon RF, Goldberg H. Update on Gastroesophageal Reflux Disease in Pediatric. *Airway Disorders. Am J of Med* 2001; 111: 78-84.
  108. Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, Johansson S, Graffner H, Dent J. Natural history of gastroesophageal disease diagnosis in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 751 – 60.
  109. Colletti RB, Christie DL, Orenstein SR. Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGN). Indications

for pediatric esophageal pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21:253-62.

110. Sari YS, Koc O, Tunali V, Erkan E, Uzum G, Sayilgan C, Koksal G, Ugurlu S. Endolaparoscopic approach in the management of gastroesophageal reflux disease: an experimental study in pigs. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2007;17:639-44.
111. Working Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. A standardized protocol for the methodology of esophageal pH monitoring and interpretation of the data for the diagnosis of gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 467-71.
112. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, Bonavina L, Schwizer W, Hinder RA, Albertucci M. Ambulatory 24-pH esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1102-1111.
113. Vandenplas Y, Loeb H. The interpretation of esophageal pH monitoring data. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 598-602.
114. Cucchiara S, Staiano A, Gobio Casali L, Boccieri A, Paone FM. Value of the 24 hour intraesophageal pH monitoring in children. *Gut* 1990; 31: 129 – 33.
115. Mahajan L, Wyllie R, Oliva L, Balsells F, Steffen R, Kay M. Reproducibility of 24-hour intraesophageal pH monitoring in pediatric patients. *Pediatrics* 1998; 101: 260 – 3.
116. Quigley EM. 24-h pH monitoring for gastroesophageal reflux disease: already standard but not yet gold? *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1071 – 5.
117. Fass R, Fennerty MB, Vakil N. Nonerosive reflux disease – current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 303 – 14.
118. Mandell DL, Kay DJ, Dohar JE, Yellon RF. Lack of association between esophageal biopsy, bronchoalveolar lavage, and endoscopy findings in hoarse children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 1293- 7.

119. Srinivasan R, Vela MF, Katz PO, Tutuian R, Castell JA, Castell DO. Esophageal function testing using multichannel intraluminal impedance. *Am J Physiol Gastrointest. Liver Physiol* 2001; 280: 457- 62.
120. Tutuian R, Vela MF, Shay SS, Castell DO. Multichannel intraluminal impedance in esophageal function testing and gastroesophageal reflux monitoring. *Clin Gastroenterol* 2003;37:206- 15.
121. Book DT, Rhee JS, Toohill RJ, Smith TL. Perspectives in laryngopharyngeal reflux: an international survey. *Laryngoscope* 2002; 112: 1399 -406.
122. Leape LL, Ramenofsky ML. Surgical treatment of gastroesophageal reflux in children. Results of Nissen's fundoplication in 100 children. *Am J Dis Child* 1980;134:935-8.
123. Black DD, Haggitt RC, Orenstein SR, Black DD, Haggitt RC, Orenstein SR. Esophagitis in infants. Morphometric histological diagnosis and correlation with measures of gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1990; 98: 1408-14.
124. Salvatore S, Hauser B, Vandemaele K, Novario R, Vandenplas Y. Gastroesophageal Reflux Disease in Infants:How Much is Predictable with Questionnaires, pH-metry, Endoscopy and Histology? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:210-215.
125. Shub MD, Ulshen M, Hargrove CB, Siegal GP, Groben PA, Askin FB. Esophagitis: A frequent consequence of gastroesophageal reflux in infancy. *J Pediatr* 1985; 107: 881 – 4.
126. Richter JE. Peptic strictures of the esophagus. *Gastroenterol Clin Nort Am* 1999; 28: 875 – 91.
127. Gupta SK, Fitzgerald JF, Chong SK, Croffie JM, Collins MH. Vertical lines in distal esophageal mucosa (VLEM): a true endoscopic manifestation of esophagitis in children? *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 485 – 9.
128. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, Johnson F, Hongo M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and

- further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45: 172 – 80.
129. Vandenplas Y. Reflux esophagitis in infants and children: a report from the Working Group on Gastroesophageal Reflux Disease of the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 413 – 22.
  130. Thomson M. Esophagitis. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, *Pediatric gastrointestinal disease*. 4 th ed. Hamilton: BC Decker Inc, 2004; 400 – 23.
  131. Hassal E. Macroscopic versus microscopic diagnosis of reflux esophagitis: erosions or eosinophils? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 321 – 5.
  132. Vieira MC, Pisani JC, Mulinari RA. Diagnosis of reflux esophagitis in infants: histology of the distal esophagus must complement upper gastrointestinal endoscopy. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80: 197 – 202.
  133. Pace F, Bollani S, Molteni R, Bianchi Porro G. Natural history of gastroesophageal reflux disease without esophagitis (NERD) – a reappraisal 10 years on. *Dig Liver Dis* 2004;36:111-115.
  134. Dean BB, Gano AD, Knight K, Ofman JJ, Fass R. Effectiveness of PPI in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:656-664.
  135. Amano Y, Ishimura N, Furuta K, Takahashi Y, Chinuki D, Mishima Y, Moriyama I, Fukuhara H, Ishihara S, Adachi K, Kinoshita Y. Which landmark results in a more consistent diagnosis of Barrett's esophagus, the gastric folds or the palisade vessels? *Gastrointestinal Endoscopy* 2006;64:2:206-211.
  136. Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S, Orenstein S, Rudolph C, Vakil N, Vandenplas Y. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1278 – 95.
  137. Keles B, Ozturk K, Arbaq H, Gunel E, Ozer B. Frequency of pharyngeal reflux in children with adenoid hyperplasia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69: 1103 – 7.

138. Richter JE, Esophagus. Brandt LJ (Ed): Clinical Practice of Gastroenterology. Churchill Livingstone, 1999, S:2-150.
139. Munitiz V, Martinez de haro LF, Ortiz A, Pons JA, Bermejo J, Serrano A, Molina J, Parrilla P. Primary eosinophilic esophagitis. Dis Esophagus 2003; 16: 165 – 8.
140. Kulig M, Leodolter A, Vieth M, Schulte E, Jaspersen D, Labenz J, Lind T, Meyer-Sabellek W, Malfertheiner P, Stolte M, Willich SN. Quality of life in relation to symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease – an analysis based on the proGERD initiative. Aliment Pharmacol Ther 2003;18:767-776.
141. Wiklund I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease. Dig Dis 2004;22:108-114.
142. Richter JE. Long-term management of gastroesophageal reflux disease and its complications. Am J Gastroenterol 1997; 92: 30-35.
143. Orenstein SR, Magill HL, Brooks P. Thickening of infant feedings for therapy of gastroesophageal reflux. J Pediatr 1987; 110:181-6.
144. Ferry GD, Selby M, Pietro TJ. Clinical response to short-term nasogastric feeding in infants with gastroesophageal reflux and growth failure. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1983; 2:57-61.
145. Tutuian R, Castell D.O. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Med Sci 2003; 326: 309-18.
146. Ayık (Öktem) S, Erdinç M, Gastroözofageal reflü Hastalığı ve Kronik Öksürük. Toraks Dergisi 2003;4: 191- 7.
147. Dr. İrfan Yorulmaz. Larengofarengeal Reflü. KBB-Forum 2002;1:22-34.
148. Changing concepts of sudden infant death syndrome: implications for infant sleeping environment and sleep position. American Academy of Pediatrics. Task Force on Infant Sleep Position and Sudden Infant Death Syndrome. Pediatrics 2000;105:650-6.



149. Burton DM, Pransky SM, Kearns DB, Seid AB. Pediatric Airway Manifestations Of Gastroesophageal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101 (9):742-9.
150. Sabesin SM, Berlin RG, Humphries TJ, Bradstreet DC, Walton-Bowen KL, Zaidi S. Famotidine relieves symptoms of gastroesophageal reflux disease and heals erosions and ulcerations. Results of a multicenter, placebo-controlled, dose-ranging study. USA Merck Gastroesophageal Reflux Disease Study Group. *Arch Intern Med* 1991; 151:2394-400.
151. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: 9-31.
152. Klinkenberg-Knol EC, Jansen JM, Festen HP, Meuwissen SG, Lamers CB. Double-blind multicentre comparison of omeprazole and ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis. *Lancet* 1987; 1:349-51.
153. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Prichard P, Lloyd D, Havu N, Frame MH, Romàn J, Walan A; Long-Term Study Group. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118:661-9.
154. Cucchiara S, Staiano A, Romaniello G, Capobianco S, Auricchio S. Antacids and cimetidine treatment for gastroesophageal reflux and peptic oesophagitis. *Arch Dis Child* 1984;59:842-7.
155. Iacono G, Carroccio A, Montalto G, Cavataio F, Ippolito S, Kazmierska I, Balsamo V. Magnesium hydroxide and aluminum hydroxide in the treatment of gastroesophageal reflux. *Minerva Pediatr* 1991; 43:797-800.
156. Sedman A. Aluminum toxicity in childhood. *Pediatr Nephrol* 1992; 6:383-93.
157. Aluminum toxicity in infants and children. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. *Pediatrics* 1996; 97:413-6.
158. Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, Manke M. The effect of hiatus hernia on gastroesophageal junction pressure. *Gut* 1999; 44: 476-482.

159. Tutar HE, Kansu A, Kalayci AG, Girgin N, Atalay S, Imamoğlu A. Effects of cisapride on ventricular repolarization in children. *Acta Paediatr* 2000; 89:820-3.
160. Katz PO, CastellDO. Medical therapy of supraesophageal gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2000; 108: 170-7.
161. Poynard T, Vernisse B, Agostini H. Randomized, multicentre comparison of sodium alginate and cisapride in the symptomatic treatment of uncomplicated gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12:159-65.
162. Forbes D, Hodgson M, Hill R. The effects of gaviscon and metoclopramide in gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5:556-9.
163. Simon B, Ravelli GP, Goffin H. Sucralfate gel versus placebo in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10:441-6.
164. Arguelles-Martin F, Gonzalez-Fernandez F, Gentles MG. Sucralfate versus cimetidine in the treatment of reflux esophagitis in children. *Am J Med* 1989;86:73-6.
165. Lehmann A. Novel treatments of GERD: focus on the lower esophageal sphincter. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12 Suppl 1: 103 – 10.
166. Alstermark C, Amin K, Dinn SR, Elebring T, Fjellström O, Fitzpatrick K, Geiss WB, Gottfries J, Guzzo PR, Harding JP, Holmén A, Kothare M, Lehmann A, Mattsson JP, Nilsson K, Sundén G, Swanson M, von Unge S, Woo AM, Wyle MJ, Zheng X. Synthesis and pharmacological evaluation of novel gamma-aminobutyric acid type B (GABAB) receptor agonists as gastroesophageal reflux inhibitors. *J Med Chem* 2008; 51: 4315 – 20.
167. Meehan JJ, georgeson KE. The learning curve associated with laparoscopic antireflux surgery in infants and children. *J Pediatr Surg* 1997; 32:426-9.
168. Aldo JFC, Giselia APS, Pedro A. Prevalence of pathologic gastroesophageal reflux in regurgitant infants. *Jornal de Pediatria* 2004;1:80-4.

169. Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, Adams E, Cronin K, Goodman C, Gemmen E, Shah S, Avdic A, Rubin R. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 2002; 122: 1500 – 11.
170. Uc A, Hyman PE, Walker LS. Functional gastrointestinal disorders in African American children in primary care. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42 :270-4.
171. Gilger MA, Gold BD. Pediatric endoscopy: new information from the PEDS-CORI Project. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7 (3): 234-9
172. Di Lorenzo C, Colletti RB, Lehmann HP, Boyle JT, Gerson WT, Hyams JS, Squires RH Jr, Walker LS, Kanda PT; AAP Subcommittee; NASPGHAN Committee on Chronic Abdominal Pain. Chronic Abdominal Pain In Children: a Technical Report of the American Academy of Pediatrics and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40 (3):249-61.
173. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, Walker LS. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006;130 (5):1527-37.
174. Weydert JA, Ball TM, Davis MF. Systematic review of treatments for recurrent abdominal pain. *Pediatrics* 2003;111 (1):1-11.
175. Hyams JS, Burke G, Davis PM, Rzepski B, Andrulonis PA. Abdominal pain and irritable bowel syndrome in adolescents: a community-based study. *J Pediatr* 1996;129 (2):220-6.
176. Jantchou P, Schirrer J, Bocquet A. Appropriateness of upper gastrointestinal endoscopy in children: a retrospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 440-5.
177. De Giacomo C, Valdambrini V, Lizzoli F, Gissi A, Palestra M, Tinelli C, Zagari M, Bazzoli F. A population-based survey on gastrointestinal tract symptoms and *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Helicobacter* 2002;7 (6):356-63.
178. Dadhich SK, Yachha SK, Sirvastava A, Sikora SS, Pandey R. Endoscopic

- and histologic evaluation of reflux esophagitis. *Indian Pediatrics* 2000; 37: 1111 – 4.
179. Thakkar K, Chen L, Tatevian N, Shulman RJ, McDuffie A, Tsou M, Gilger MA, El-Serag HB. Diagnostic yield of oesophagogastroduodenoscopy in children with abdominal pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:662-9.
  180. Van der Meer SB, Forget PP, Kuijten RH, Arends JW. Gastroesophageal reflux in children with recurrent abdominal pain. *Acta Paediatr* 1992;81 (2):137-40.
  181. Gupta SK, Hassall E, Chiu YL, Amer F, Heyman MB. Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 858–63.
  182. Tam YH, Chan KW, To KF, Cheung ST, Mou JW, Pang KK, Wong YS, Sihoe JD, Lee KH. Impact of Pediatric Rome III Criteria of Functional Dyspepsia on the Diagnostic Yield of Upper Endoscopy and Predictors for a Positive Endoscopic Finding *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:387-91.
  183. Xiao YL, Peng S, Tao J, Wang AJ, Lin JK, Hu PJ, Chen MH. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2626-31.
  184. Vakil N, Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence – based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1900 -20.
  185. Gold BD. Is gastroesophageal reflux disease really a life-long disease: do babies who regurgitate grow up to be adults with GERD complications? *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 641 – 4
  186. Wenner J, Hall M, Höglund P, Johansson J, Oberg S. Wireless pH recording immediately above the squamocolumnar junction improves the diagnostic performance of esophageal pH studies. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2977 – 85.
  187. Lombardi G, de' Angelis G, Rutigliano V, Guariso G, Romano C, Falchetti D,

- Pittschieler K, Brunero M, Lerro P, Sabbi T, Pepe G, De Venuto D, Torroni F, Bizzarri B, Di Nicola M, Di Mascio R, Dall'Oglio L. Reflux oesophagitis in children; the role of endoscopy. A multicentric Italian survey. *Dig Liver Dis* 2007;39:864-71.
188. Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology* 2008;134:1316-21.
  189. Costa AJ, Silva GA, Gouveia PA, Pereira Filho EM. Prevalence of pathologic gastroesophageal reflux in regurgitant infants. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80: 291-5.
  190. Brindley N, Sloan JM, McCallion WA. Esophagitis: optimizing diagnostic yield by biopsy orientation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39 (3):262-4.
  191. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche JP, Lundell L, Margulies M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. The endoscopic assessment of esophagitis: A progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996; 111: 85 – 92.
  192. Kusano M, Ino K, Yamada T, Kawamura O, Toki M, Ohwada T, Kikuchi K, Shirota T, Kimura M, Miyazaki M, Nakamura K, Igarashi S, Tomizawa M, Tamura T, Sekiguchi T, Mori M. Interobserver and intraobserver variation in endoscopic assessment of GERD using the “Los Angeles” classification. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 700 – 4.
  193. Pandolfino JE, Vakil NB, Kahrilas PJ. Comparison of inter-and intraobserver consistency for grading of esophagitis by expert and trainee endoscopists. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 639 – 43.
  194. Emiroglu HH, Sokucu S, Suoglu OD, Gulluoglu M, Gokce S. Is there a relationship between *Helicobacter pylori* infection and erosive reflux disease in children? *Acta Paediatr* 2010;99:121-5.
  195. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and other gastric *Helicobacter* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles of Practice of Infectious Diseases*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill

Livingstone, 2005: 2557-67.

196. Makola Di Peura DA, Crowe SE. Helicobacter pylori infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 548-58.
197. Grande M, Cadeddu F, Villa M, Attina GM, Muzi MG, Nigro C, Rulli F, Farinon AM. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease. *World J Surg Oncol* 2008; 6: 74.
198. Sharma P, Vakil N. Helicobacter pylori and reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 287–305.
199. Sökücü S, Ozden AT, Suoğlu OD, Elkabes B, Demir F, Cevikbaş U, Gökçe S, Saner G. CagA positivity and its association with gastroduodenal disease in Turkish children undergoing endoscopic investigation. *J Gastroenterol* 2006; 41: 533–9.
200. Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, Mayrand S, Loo V, Beech R, Best L, Joseph L. Is Helicobacter pylori eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 914–20.
201. Koike T, Ohara S, Sekine H, Iijima K, Abe Y, Kato K, Toyota T, Shimosegawa T. Helicobacter pylori infection prevents erosive reflux esophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut* 2001; 49: 330–4.
202. Zagorskii SÉ, Vořtovich TN. Clinical epidemic interaction of reflux esophagitis and Helicobacter pylori infection in children and adolescents. *Eksp Klin Gastroenterol* 2012;5:29-33.
203. Abdollahi A, Morteza A, Khalilzadeh O, Zandieh A, Asgarshirazi M. The role of Helicobacter pylori infection in gastroesophageal reflux in Iranian children. *Ann Trop Paediatr* 2011;31:53-7.