



Yenidoğandan Ergenliğe: Gastroözofageal Reflü

From Newborn to Teenage: Gastroesophageal Reflux

Nafiye Urgancı, Merve Usta

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Gastroözofageal reflü (GÖR), gastrik içeriğin istemsiz olarak özofagusa geçmesidir. Mide içeriğinin özofagusa aralıklı ve sürekli geçişin yol açtığı klinik belirti ve bulgular ile birlikte yaşam kalitesinde düşmenin görüldüğü durumlar gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) olarak tanımlanmaktadır. GÖR, çocukluk çağının sık görülen ve iyi klinik seyir gösteren bir sorundur. Süt çocukluğu reflüsü hayatın 1. ayından itibaren görülmeye başlamaktadır. Dördüncü ay civarında görülme sıklığı doruk noktaya ulaşırken, bir yaşından sonra giderek azalarak yaklaşık iki yaşında tamama yakını düzelmektedir. GÖR, fizyolojik olarak günlük yaşantıda yutmadan bağımsız olarak sıklıkla alt özofagus sfinkterinin geçici gevşemesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Fizyolojik şartlarda reflü oluşumunu 4 temel mekanizma önlemektedir. Bunlar; 1. Alt özofagus sfinkteri yetersizliği, 2. Özofagusun temizleyici rolü, 3. Özofagus mukoza bütünlüğü, 4. Mide boşalmasıdır. GÖR fizyopatolojisi henüz yeterince anlaşılammıştır. Genetik, çevresel, anatomik, hormonal ve nörojenik mekanizmaların sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Günümüzde alt özofagus sfinkterinin geçici gevşemeleri en başta sorumlu mekanizma olarak kabul görmektedir. Gastroözofageal reflü hastalığının belirtileri yaşla birlikte değişkenlik göstermekle birlikte gastrointestinal ve solunum sorunları ile ortaya çıkmaktadır. Gastroözofageal reflü hastalığı tanısında anemnez ve fizik muayane, özofageal PH monitörizasyon, çoklu kanal intraluminal impedance (MII) ve PH monitörizasyon; motilite çalışmaları, endoskopik inceleme ve biyopsi, baryumlu inceleme ve nükleer sintigrafi kullanılmaktadır. Tedavide non-farmakolojik ve farmakolojik tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Farmakolojik tedavi prokinetik ajanlar ve asit baskılayıcılardan oluşmaktadır. Cerrahi tedavi endikasyonları ise oldukça sınırlıdır. (JAREM 2016; 6: 67-73)

Anahtar Kelimeler: Gastroözofageal reflü, gastroözofageal reflü hastalığı, çocuklar

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux (GER) is characterized by the involuntary passage of gastric contents into the esophagus. GER disease is defined as a persistent or intermittent passage of gastric contents into the esophagus, which often results in overt clinical signs and symptoms and affects the quality of life. GER is a common disorder in childhood and has a good prognosis. GER in infancy begins within the first month of life, peaks at the 4th month, and after the first year, it steadily decreases and finally resolves at the age of 2 years. GER physiologically occurs due to the relaxation of the lower esophageal sphincter, independent of swallowing. The mechanisms against GER include the following; 1. Lower esophageal sphincter dysfunction, 2. Clearance effect of esophagus, 3. Esophageal mucosal integrity, and 4. Gastric emptying, which prevent the development of GER disease. Although the physiopathology of GER is still not clearly established, proposed factors are genetic, environmental, anatomic, hormonal, and neurogenic. The most responsible factor is lower esophageal sphincter relaxations. The clinical signs of GER varies with age but commonly appear with gastrointestinal and respiratory symptoms. The diagnosis of GER disease is based on history, physical examination, esophageal pH monitoring, multichannel intraluminal impedance and esophageal manometry, motility examinations, endoscopy, biopsy, examinations with barium, and nuclear scintigraphy. Treatment of GER includes non-pharmacological and pharmacological therapies, such as prokinetic agents and acid suppressors. Surgical treatment indications are relatively limited. (JAREM 2016; 6: 67-73)

Keywords: Gastroesophageal reflux, gastroesophageal reflux disease, children

GİRİŞ

Gastroözofageal reflü (GÖR) çocukluk çağının sık görülen ve iyi klinik seyirli bir sorunu olmakla birlikte GÖR hastalığının her yaş grubunda görülme sıklığı sosyoekonomik koşullar, modern kentsel yaşam ve hazır gıda tüketimi ile orantılı olarak giderek artmaktadır. Özellikle özofageal ya da özofageal dışı kronik öksürük, boğaz ağrısı, ses kısıklığı gibi belirtiler ile seyredebilir. GÖR hastalığının belirti ve komplikasyonlarının çeşitliliği çocuklarda yaşla birlikte değişiklik göstermektedir.

TANIMLAR

GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ (GÖR)

Mide içeriğinin regürjitasyonlu veya regürjitasyonsuz ya da kusma olmaksızın özofagus içerisine geçmesidir. GÖR sağlıklı yenido-

ğan, süt çocuğu, çocukluk ve erişkin döneminde gün içerisinde çok kez meydana gelen fizyolojik bir durumdur. GÖR'ün bir çok atağı sağlıklı kişilerde yemeklerden sonra (<3 dakika) kısa süreli olup ya belirtisiz ya da çok azı hafif belirtiler ile seyretmektedir. Sağlıklı çocukların 3/2'sinden fazlasında ve çocuk hekimlerine 6. ay kontrollerine getirilen bebeklerin 1/4'ünde rastlanan klinik durumdur (1, 2).

GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI (GÖRH)

Mide içeriğinin özofagusa aralıklı ve sürekli geçişi ile ağrı, yutma güçlüğü gibi klinik belirti ve bulgulara, yaşam kalitesinde düşme ve hatta gelişme geriliği, beslenme veya uyku problemi, kronik solunum hastalığı, özefajit, kanama ve apne gibi komplikasyonlara neden olan, genel nüfusun %3 kadarını etkileyen yaygın bir durumdur (1).

Bu çalışma 37. Pediatri Günlerinde sunulmuştur, 8-11 Nisan 2015, İstanbul, Türkiye.
This study was presented at the 37. Pediatric Days, 8-11 April 2015, İstanbul, Turkey.



Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Nafiye Urgancı,
E-posta: nafiyeurganci@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received Date: 02.06.2015 Kabul Tarihi / Accepted Date: 29.07.2015

© Telif Hakkı 2016 Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Makale metnine

www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2016 by Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org

DOI: 10.5152/jarem.2015.799

REGÜRJİTASYON (SPITTING-UP)

Mide içeriğinin farenks veya ağız içine, bazen de ağızdan dışarıya eforsuz veya taşma şeklinde (nonprojektıl) çıkmasıdır. Çoğunlukla fizyolojik olup süt çocukluğu döneminde yemeklerden sonra ortaya çıkar ve genellikle 12-18. aydan sonra düzelir (1, 3).

RUMİNASYON

Beslenme sonrası yeni yutulan gıdaların zorlanmaksızın ağıza gelmesi, yeniden çiğnenmesi ve yutulmasıyla ya da ağızdan dışarı atılmasıyla sonuçlanan eforsuz regürjitasyon atakları ile karakterizedir. Çocuk çağında nadir olmakla birlikte 3 ila 12. aylar arasında ve zeka geriliği olan çocuklarda görülmektedir (3).

EPİDEMİYOLOJİ

Süt çocukluğu reflüsü hayatın 1. ayından itibaren görülmeye başlamaktadır. Dördüncü ay civarında görülme sıklığı doruk noktaya ulaşırken, bir yaşından sonra giderek azalarak yaklaşık iki yaşında hemen tamamı düzelmektedir. Sağlıklı süt çocuklarından özellikle 3 aydan küçük çocukların %70-85'inde sık görülen regürjitasyon 12-14. ayda %95 oranında kendiliğinden iyileşmektedir (1, 4). Büyük çocuklardaki GÖR kronikleşme eğiliminde olup, erişkinlerdeki reflüye benzer bir klinik göstermektedir (5). Literatürde sağlıklı bebeklerde regürjitasyon sıklığı, 0-3 ay arası %50, 4-6 ayda en yüksek %23-67, 7-9 ayda %21'e düşerken 10-12 ayda ise %5'in altında olduğu bildirilmektedir (6, 7). Bebeklerde >4 kez/gün reflü az görülmekle birlikte ilk üç aylık bebeklerde >4 kez/gün regürjitasyon oranı %20, 4-6 ayda %23, 7-9 ayda %3 ve 12 ayda %2 oranında olduğu ileri sürülmektedir (7). Gastroözofageal reflünün çocuklarda görülme sıklığı etnik ve coğrafi farklılıklar göstermektedir. Batı ülkelerinden Doğu ülkelerine doğru ve yaşla ilişkili olarak sıklığının arttığı bildirilmektedir. Avustralya'da yapılan çalışmada 3-4 aylık bebeklerde %41 olan GÖR atağının 13-14. ayda %5 altına düştüğü 19. ayda ise iyileştiği saptanmıştır (7). Çocuklarda gastroözofageal reflü ilişkili semptomlar GÖRH da sık görülmemektedir. Amerika Bileşik Devletleri'nde 10-17 yaş arası çocukların %5-8,2'sinde haftada en az 1 kez GÖRH semptomları olduğu, İngiltere'de yılda 10,9/1000 hastaya GÖRH tanısı konulduğu, erişkinlerde yapılan çalışmalarda ise Asya ülkelerinde GÖRH semptomlarının %5'in altında Kuzey Amerika ve Batı Avrupa ülkelerinde ise %10-20 olduğu bildirilmektedir (8). Kuzey Amerika'da GÖRH sıklığının süt çocuklarında %12,3, daha büyük çocuklarda ise %1'in altında olduğu bildirilmektedir (9). Erişkinlerde %20-25 sıklıkta bildirilen GÖRH çocukluk çağında %5-15 arasında değişen oranlarda görülmektedir. Süt çocukluğunun son dönemlerinde oldukça azalan reflü yakınmalarının yaşamın daha sonraki dönemlerinde ortaya çıkan GÖRH ile arasında zayıf bir ilişki olduğu bilinmektedir. Ayrıca bebeklik döneminde sık regürjitasyon öyküsü olan çocukların annelerinde de (babada değil) GÖRH öyküsünün olması bu çocuklarda ileriki yaşamlarında reflü ile ilişkili semptomların görülme riskini arttıran diğer bir faktördür (3, 5). Literatürde ilk iki yaşta 90 günden fazla sık regürjitasyonu olan çocukların 9 yaş civarında erişkin tipi reflü semptomlarını daha fazla gösterdikleri ve erken çocukluk döneminde GÖRH semptomları olan çocukların az da olsa adölesan ve erişkin dönemlerinde de devam ettiği belirtilmektedir (10, 11).

Gastroözofagiyal reflü hastalığının kızlarda erkeklerden daha fazla olduğu bildirilmektedir (7, 8).

PATOFİZYOLOJİ

Gastroözofageal reflü, fizyolojik olarak günlük yaşantıda yutmadan bağımsız olarak sıklıkla alt özofagus sfinkterinin geçici gevşemesi (GAÖSG) sonucu ortaya çıkmaktadır. Mideye besin girdiğinde mide içindeki küçük basınç artışlarına cevap olarak, mide mukozasındaki mekanoreseptörler aktive olur ve nitrik oksit salınımı tetiklenerek sirküler kasların gevşemesi ile fundus dilatasyonu olur. Fundusun gerilmesi de vagosempatik refleksi uyarılarak GAÖSG'ne neden olur. Geçici alt özofagus sfinkteri gevşemeleri sağ yan yatış, nazogastrik tüp varlığı, yemek sonrası mide distansiyonu ile tetiklenir (1, 7, 8). Fizyolojik şartlarda 4 temel mekanizma GÖR'ün oluşumunu engellemektedir.

Bunlar;

1. Alt özofagus sfinkteri yetersizliği, 2. Özofagusun temizleyici rolü, 3. Özofagus mukoza bütünlüğü, 4. Mide boşalmasıdır. Bu mekanizmalardaki bozukluklar hastalıktan sorumludur. Bunlardan en önemlisi alt özofagus sfinkteri basıncının düşüklüğü ve AÖS'ün geçici gevşemesidir. Anti reflü bariyer alt özofagus sfinkteri (AÖS), diafragma krusu ve His açısından oluşmaktadır. Üst özofagus sfinkter istirahat basıncı erişkinlerde 15-70 mmHg iken çocuklarda ortalama 20 mmHg (10-40 mmHg) arasında değişmektedir. Alt özofagus sfinkteri basit bir anatomik kapak olmayıp, erişkinlerde 3-7 cm, bebeklerde birkaç mm uzunluğunda ortalama 20 mmHg (10-40 mmHg) gibi yüksek bir basınç alanı gösteren düz kas hücrelerinden oluşan fizyolojik bir sfinkterdir. Her iki sfinkter de erişkinden kısadır. Diafragma krusu özofagusun karın içindeki kısmı olup özellikle sağ krus ile AÖS sararak sfinkter fonksiyonunu daha da güçlendirir. Yenidoğanlarda diafragmatik krus ilk 6 ayda diafragmanın 2 cm kadar yukarısında olduğundan dolayı AÖS'ü çevrelemede (abdominal boşluğa ininceye kadar) yetersizdir. Bu nedenden dolayı derin inspirasyonda veya gerilme durumunda intraabdominal basınç artar ve GÖR oluşmasına yol açar. Prematürelde reflü epizodlarının %82'si spontan olarak geçici AÖS gevşemesi ile ilişkilidir (12).

His açısı özofagusun gövdesi ile midenin fundusu arasındaki açı olup henüz çocuklarda oluşmamış olup geniş açıdır. Büyüdükçe keskinleşerek GÖR'den koruyucu bir engel oluşturur.

Midenin anatomik şekli erişkinlerde dikey pozisyonda ve J harfi şeklinde; bebeklerde ise erişkinlerin aksine, yatay pozisyonda ve yatık şişe görünümündedir. Özofagusun temizlenmesinde tükürük, özofagusun bikarbonat sekresyonu, özofagustaki primer ve sekonder peristaltizm önemlidir. Motilite yetersizliği; (Yutma ile başlayan primer peristaltizm ve özofagus gövde motilite yetersizliği mideden geri gelen sütün sekonder veya tersiyer peristaltizmle tekrar mideye gönderilmesi), mide hacminin küçük olması, bebeklerin yaşam şekli (günün büyük kısmının yatarak ve yatay pozisyonda olması) ve özellikle yenidoğan ve prematüreldeki beslenme şekli (sık, daha fazla sıvı ve volümlü beslenme), emme, yutma, öğürme reflekslerinin, özofageal motilitenin yeterince gelişmemiş olması, özofagusun kısa ve kapasitesinin düşük, mide boşalım süresinin uzun olması da GÖR oluşumunda sorumludur.

Bunların yanı sıra fizyolojik reflü mekanizmalarındaki değişikliklerden özofagus mukozal bariyer, reflü sıklığı, gastrik asidite, gastrik boşalma zamanı, visseral hipersensitivite, ayakta durmak, hiatal

herni vb. anatomik, çevresel, genetik ve nörojenik birçok faktör GÖRH'ün oluşumundan sorumludur.

Öksürük, kabızlık, intraabdominal kitle, konvülsiyon, aşırı sıkı giyinme, gerilme gibi karın içi basıncı arttıran nedenler, nöromusküler bozukluk, şişmanlık, bazı genetik sendromlar, özofagus atrezisi ameliyatı, skolyoz, kronik akciğer infeksiyon ve prematüre doğum öyküsü gibi bazı işlevsel ve anatomik nedenler de sağlıklı çocuklara göre GÖRH riskini arttırmaktadır (1, 8, 12).

Büyük çocuklarda aşırı yemek yeme, gece geç saatlerde beslenme, gazlı içecek tüketimi, yağlı, tuzlu, baharatlı besin alımı reflüyü arttırırken, kafein, nikotin, bazı ilaçlar (nitratlar, teofilin, β adrenerejik agonistler, α adrenerejik antagonistler, dopamin, kalsiyum kanal blokerleri) ve süt çocuklarında inek sütü ile beslenme AÖS basıncını azaltarak reflüye neden olmaktadır (1).

Ayrıca GÖRH'ında genetik yatkınlık da sorumlu tutulmaktadır. Monozigot ikizlerde %19-31 dizigotlarda ise görülme sıklığının %4-13 oranında olduğu bildirilmektedir (10). Aralıklı ve sık tekrarlayan GÖRH'lü olgularda genetiğin yanı sıra çevresel faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle GÖRH'ün solunum sistemi belirtilerinin baskın olduğu pediatrik olgularda 13. kromozomun 13q14 gen lokusunda sorun bulunmaktadır (10, 13).

KLİNİK

Gastroözofageal reflü hastalığının belirtileri yaşla birlikte değişkenlik göstermektedir. Sık regürjitasyon olduğu halde kilo alımı ve beslenmesi iyi olan, huzursuzluğu olmayan bebekler "mutlu tükürükçü" olarak adlandırılırlar. Böyle bebekler için özel bir uygulamaya gerek yoktur. Ailenin ikna edilmesi ve eğitilmesi esastır. Ancak iki yaşın altındaki çocuklarda huzursuzluk, apne, siyanoz, tekrarlayan kusma atakları, kilo alamama veya kilo kaybı, iştahsızlık, beslenirken vücudun yay gibi gerilmesi, apne, stridor, uyku bozuklukları ve uyku esnasında yutkunma hareketlerinin gözlenmesi, iki yaşından büyük çocuklarda tekrarlayan kusma atakları, kilo alamama veya kilo kaybı, iştahsızlık, besin reddi, kronik öksürük, Sandifer Sendromu (reflü postürünün daha büyük çocuklarda görülen şekli) ve karın ağrısı gibi yakınmalar sık bulgular olduğundan GÖRH düşünülmelidir. Okul öncesi yaşlarda aralıklı regürjitasyon sık iken, daha sonraki çocukluk dönemi ve adölesanlarda ise karın ve göğüs ağrısı yakınmalarının yanı sıra erişkinlerdeki bulgulara benzer retrosternal ağrı, ağza acı su gelmesi, geçirti gibi dispeptik yakınmalar ve dış bozuklukları dikkati çekmektedir (1, 6-8).

Gastroözofageal reflüye bağlı solunum sistemi yakınmaları da yaşa bağımlı olarak değişir: GÖR hastalığı bebeklerde obstrüktif apne, stridor veya alt solunum yolları hastalığı ile birlikte olabilir. İnatçı hişiltısı olan (persistan 'wheezing') küçük çocuklar mutlaka GÖR açısından da değerlendirilmelidirler. Ayrıca sık otitis media, sinüzit, rinit, farengotonsillit, atakları ile lenfoid hiperplazi, boğuk ses, vokal kord nodülleri ve laringeal ödem de GÖRH düşünülmelidir. Büyük çocuklarda özellikle boğazda takılma hissi ve boğaz temizleme hareketleri de regürjitasyon açısından önemlidir. Gastroözofageal reflüye bağlı solunum sistemi belirtileri sıklıkla astım veya larenjit, sinüzit gibi hastalıklar ile ilişkili olabilir (1, 6, 8). Astım ve GÖR birlikteliği yıllardan beri bilinmektedir. GÖR astımı tetikleyebilir. Çalışmalarda çocukların %25-75'inde GÖR'ün astımı tetikleyici rol oynadığı saptanmıştır.

Bu birlikteliğin her iki patolojinin de ileri olduğu durumda daha belirgin gözlemlendiği ileri sürülmektedir (14, 15). Astımda GÖR'ün etyolojik rolü kesin olmamakla birlikte, astımın GÖR'ü alevlendirdiği öne sürülmektedir. Gastroözofageal reflünün astımı tetikleemesinin olası mekanizması, gastrik içeriğin aspire edilmesi ile havayolunun direk inflamasyonu, az miktarda asidin bile alt solunum yollarına geçmesi ile vagal uyarı ile bronşiyal ve laringeal spazm ve inflamasyondur (15). Bazı olgularda GÖR'ün etkili tedavisi ile astımın düzeldiği görülmüştür. Ancak hangi hastaların bu tedaviye yanıt vereceği önceden öngörülememektedir (14, 15). Gastroözofageal reflü ile kronik öksürük, ses kısıklığı, sinüzit, kronik otitis media, larenkste eritem, kaldırım taşı görüntüsü reflü içeriğinin hipofarenkse ulaşması ile sitokinlerin salınması ve buna bağlı mukozada inflamasyon, ödem, eritem gibi laringeal belirtiler ve hırıltı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca nazofarengeal inflamasyonun östaki tüpünde obstrüksiyona yol açarak otitis media sıklığında artışa neden olduğu ileri sürülmektedir (16-18).

Obstrüktif uyku apne ile GÖRH arasındaki ilişki yatmadan önce yeme alışkanlığı olanlarda uyku esnasında mide içeriğinin trakeaya aspirasyonu sırasında koruyucu bir mekanizma ile uykuda apneye ve transdiafragmatik basınç değişikliği ile AÖS'de gevşemeye dolayısıyla yeniden GÖR'e neden olmaktadır (19).

Dental erozyonlar ile GÖRH arasında da ilişki bulunmaktadır. Asidik, şekerli içecek ve yiyecekler ağıza ya da proksimal özofagusa geçerek asidik reflü ile ya doğrudan erozyon yaparak ya da reflü atağına yol açarak dolaylı yoldan erozyon ve çürüklere neden olmaktadır (20).

TANI

Anemnez ve Fizik Muayene: Yenidoğan, süt çocukluğu dönemi ve 2-3 yaş çocuklarında reflüye ait bulgu yoktur. Üç yaşından büyük ve adölesanlarda erişkinlerdekine benzer yakınmalar ve fizik muayane bulguları olabilir. Bebeklerde beslenme öyküsü, ne ile beslendiği, beslenme sıklığı, miktarı, pozisyonu, beslenme sırasındaki davranışlar (reddetme, beslenme sonrası boğulur gibi olma, öksürme, başını geriye atma) ve kusmanın sıklığı, miktarı, şekli, kan olup olmadığı, huzursuzluk sorgulanmalıdır (1, 2).

Özofageal pH Monitorizasyon: Özofagusun asitle temas süresini ve sıklığını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Asit reflü epizodları asemptomatik bebekler, küçük çocuklar, ergenler ve erişkinlerde olur. Reflü indeksi (RI; özofageal pH'nın 4'ün altında olduğu sürenin toplam zamana oranı) genellikle özofageal asit maruziyetini gösteren en değerli ölçüm olarak değerlendirmektedir. Bebeklerde %7'nin üstü anormal, %3-7 arası şüphelidir. Erişkin ve büyük çocuklarda yapılan birçok çalışmada RI'nın üst sınırı %4-7 olarak alınmaktadır. Reflü indeksinin bebeklerde >%10, çocuklarda >%5 olması durumunda GÖRH düşünümesi önerilmektedir. Bununla beraber RI ile klinik semptomlar, hastalık ya da tedaviye yanıt arasındaki ilişki zayıftır. pH normal olabilir. Hastalığın ciddiyeti ile de ilişkili değildir. Tanımlanmış özofajitli olgularda bile normal olabilir (1). Duyarlılık ve özgünlüğü %94'ün üstündedir. GÖRH tanısında duyarlılığı %30, özgünlüğü %20 dolayındadır. İşlem sırasında alınan besinler, pozisyon, aktivite, kullanılan probler, probun yerleşim yeri, kayıt cihazı sonuçları etkileyebilir. Ayrıca pahalı ve invazivdir. Özellikle bebeklerde olan postprandiyal asidik olmayan reflüleri saptayamayabilir. İşlem öncesinde en az 2 gün prokinetikler, 3 gün öncesinde H₂ reseptör blokerleri

(H₂RA) ve 5-7 gün öncesinde proton pompa inhibitörleri (PPI) kesilmelidir (1, 2).

Çoklu Kanal İntraluminal Impedance (MII) ve pH Monitörizasyon: pH monitörizasyonunu tamamlayıcı bir methodur. Özofagustaki asit, zayıf asit ve alkali reflüleri saptayabilmektedir. Sürekli tüple beslenen hastaların değerlendirilmesinde uygundur. Çok az miktardaki reflüyü ve gaz reflüsünü de göstermektedir. Asidik olmayan GÖR sıklıkla beslenme sırasında ya da sonrasında 1 saat içinde görülür. Küçük bebeklerde daha fazladır, 2-3. aylarda GÖR epizotlarının %54'ü, 8-11. aylarda %45'i asidik değildir. Bu nedenle de pH monitörizasyonundan daha üstündür. Özellikle respiratuvar belirtilere yol açan GÖR'ün %45-78'inin asidik olmayan reflü olduğu gösterilmiştir. Gastroözofageal reflünün, özofagusun hangi kısmına kadar ilerlediğini gösterebilir. Ancak maliyeti yüksek olup kullanımı sınırlıdır. Verilerin yorumlanması konusunda kanıt dayalı veriler henüz yoktur. Tedavi cevabını değerlendirmede de kullanılıp kullanılmayacağına ait veriler çocuklarda net bulunmamaktadır (1, 2, 21, 22).

Motilite Çalışmaları: Tanıdaki yeri sınırlıdır. Gastroözofageal reflü hastalığı tanısında yeterli sensitivite ve spesiviteye sahip değildir. Daha çok akhalazia ve özofagus motor bozukluklarında tanıda oldukça faydalıdır (1). Gastroözofageal reflü hastalığının primer tanısında kullanılan bir yöntem değildir. Manometrik inceleme hasta hekim işbirliğini gerektirdiğinden, çocukluk yaş grubunda, özellikle 6-7 yaş altında uygulanması zordur (1, 2).

Endoskopik İnceleme ve Biyopsi: Özofagus mukozasının hem görülmesi hem de biyopsi alınarak histopatolojik olarak değerlendirilebilmesi yönünden oldukça değerlidir. Özellikle alt özofagustaki mukoza hasarını, reflü özofajitini, striktürü göstermekte oldukça faydalıdır. Mukozadaki eritem, solukluk, artmış veya azalmış vasküler görünüm veya mukoza normal görülebilmektedir. Histopatolojik olarak eozinofili, bazal membranlarda hiperplazi, hücreler arası mesafede artma saptanabilmektedir. Ancak bulguların olmaması özofajiti dışlamamaktadır. Endoskopi özofajitin diğer nedenlerini ve barrett özofajitinin kontrolü ve onun komplikasyonlarını takip etmekte oldukça önemlidir (1, 2, 7, 8).

Baryumlu İnceleme: Gastroözofageal reflü hastalığı tanısında faydalı değildir. Ancak GÖRH'a benzer bulguları olan üst gastrointestinal sistemin anatomik anormallikleri (Farengial, larengial ya da üst özofagus fonksiyon anomalilerini), striktür gibi GÖRH'a bağlı komplikasyonları ve pilor stenozunu, aralıklı volvulus ile olan malrotasyon gibi obstrüksiyon yapan nedenleri, akalazia gibi motilite bozukluklarını, göstermekte yardımcı olmaktadır. GÖRH tanısında duyarlılığı %30, özgünlüğü %20 dolayındadır (1, 2).

Nükleer Sintigrafi: Non-invazif, kolay ulaşılabılır ve ucuz bir tanı yöntemidir. Özofageal pH çalışması ile karşılaştırıldığında asidik olmayan mide içeriğinin reflüsünü ve gastrik boşalma hızını belirlemektedir. Ancak işlem sırasında ağlama, öksürme, sabit durma, tetkikin kısa olması nedeni ile pH monitörizasyonu ile karşılaştırıldığında özgüllüğü (%83-100) ve duyarlılığı (%15-59) düşüktür. Bu nedenle gastroözofageal reflü hastalığı tanısında literatürde oldukça sınırlı bir yere sahip iken kronik ve dirençli öksürüğü olan olgularda akciğer aspirasyonu tanısına yardımcı olabilir. Gastrik boşalma zamanını göstermede kullanılabilir. Nükleer sintigrafi çocuk olgularda GÖRH tanısında rutinde kullanılmamaktadır (1, 2).

Özofageal ve Gastrik Ultrasonografi: Çocuklarda GÖRH tanısının değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılmamaktadır (1). Ancak gastroözofageal bileşkenin USG incelemesi sırasında kısa süreli sıvı hareketleri gözlenebilir ve asidik olmayan reflüler fark edilebilir.

Kulak, Akciğer ve Özofagus Sıvı İncelemeleri: Orta kulak veya bronkoalveolar sıvıda pepsin, laktoz, glukoz, pepsin veya lipid yüklü makrofajın orta kulak, sinus, pulmoner hastalıklarda reflüye bağlı aspirasyonları gösterdiği ileri sürülmektedir. Ancak bu durumun sadece reflüye özgü olduğunu gösteren veya reflü materyalinin akciğerde saptanmasının hastalığa yol açan esas neden olduğunu gösteren kontrollü çalışmalar yoktur (1, 23-25).

Özofagusta Bilirubin Monitörizasyonu: Duodenogastroözofageal reflüyü göstermede anlamlı olduğu ileri sürülmüştür. Çocuklarda rutin kullanılması önerilmemektedir (1).

Ampirik Tedavi: Gastroözofageal reflü hastalığına ait klinik bulguları olan büyük çocuk ve erişkinlerde 4 haftalık PPI tedavisi kullanılmaktadır. Ancak süt çocuğu ve çocuklarda reflü yakınmaları nonspesifik olduğundan asit baskılayıcı tedaviyi destekleyen veri yoktur (1).

TEDAVİ

1. Yaşam Şeklindeki Değişiklik
2. Farmakolojik Tedavi
3. Cerrahi Tedavi

Yaşam Şeklindeki Değişiklik

Aile eğitimi, öneriler ve destek tedavi sağlıklı, büyüyen fizyolojik reflü yakınmasına benzer bulguları olan çocuklar için gereklidir. Aşırı volümlü beslenmeden kaçılması önerilmelidir. İnek sütü protein duyarlılığı bazen süt çocuklarında açıklanamayan ağlama ve kusmaya yol açabilir. Bu nedenle formula ile beslenirken aralıklı kusma atakları olan çocuklarda inek sütü allerjisi düşünülerek 2-4 haftalık hidrolize mama ile gözlem değerlendirilmelidir (1, 26). Koyulaştırıcılar gözle görünür reflüyü azaltabilir ancak özofageal reflü sıklığını azaltmaz. Pirinç, pirinç nişastası, mısır nişastası, keçiyoynuzu, patates nişastası içerikli koyulaştırıcı içeren formüller ile beslenme de başarılı sonuçlar alınmakla birlikte kalori alımını arttırdığından aileler aşırı kilo artışı konusunda bilgilendirilmelidir (1, 27, 28).

Bir yaşıdan önce bebeklerin yüz üstü yatmaları sırt üstü yatmalarına göre özofageal reflü sıklığını daha fazla azaltmaktadır. Prematüre bebeklerde yapılan bir çalışmada sol yan pozisyonun özellikle beslenme sonrası 1,5 saatte görülen asidik GÖR'ü azaltmada, yüz üstü pozisyonun da beslenme sonrası geç dönemde görülen asit GÖR'ü azaltmada etkili olduğu bildirilmektedir (28). Ancak yüz üstü ve lateral yatma ile bebeğin ani bebek ölümü sıklığı arttığı ilişkisi bilindiğinden doğumdan 12 aya kadar olan bebeklerin sırt üstü yatmaları önerilmektedir (1). Prematüre bebeklerde emzik kullanımının mide boşalmasını hızlandırdığı, reflüyü azalttığı ve yutkunmanın özofagiyal temizlenmeyi arttırdığı bildirilmektedir (29).

Çocuk ve adolesanlarda yaşam seklinde değişiklikler; büyük çocukların diyetlerinden rutin bazı besinlerin çıkartılmasını destekleyen veri yoktur.

Erişkinlerde şişmanlık, büyük volumlü beslenme, kafein, çikolata gibi kakaolu besinlerin, baharatlı, yağlı gıdaların, asitli ve gazlı içeceklerin, alkol kullanımının, sigara ve gece beslenme alışkanlığının GÖRH yakınmaları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yüz üste ve sola doğru ve/veya baş yüksekte yatış şekli önerilmektedir. Ayrıca yemeklerden sonra sakız çiğnemenin reflüyü azalttığı bildirilmektedir (1, 2, 7).

Farmakolojik Tedavi

Başlıca kullanılan ilaçlar mide asidi tamponlayıcıları, mukoza yüzey bariyerleri ve gastrik sekresyonu önleyicilerdir. Prokinetik ajanlar daha düşük oranda tercih edilmektedir. Amaç, özofagus ya da solunum yoluna asit reflü miktarının azaltılması ile semptomların azaltılarak iyileşmenin sağlanması, komplikasyonların önlenmesi ve remisyonun sağlanmasıdır.

Asit Önleyici İlaçlar

Histamin Reseptör Antagonisti: Histamin reseptör antagonisti; en sık bir yaş altı çocuklarda kullanılmaktadır. Bu mide pariyetal hücreleri üzerindeki histamin 2 reseptörleri inhibe ederek, asit sekresyonunu azaltır. Bebeklerde Ranitidin 4 mg/kg/gün 2 dozda verilmesi ile mide pH <4 olduğu sürenin %44 azaldığı, 6 mg/kg/gün verildiğinde ise %90 azaldığı, günde 10 mg/kg'a kadar (3x1) da güvenle kullanılabilirliği bildirilmektedir.

İntravenöz kullanımda 6 hafta sonrası taşıflaksi geliştiği gösterilmiştir, bu nedenle uzun süre kullanılamamaktadır. Postprandiyal asit baskılayıcı etkisi yoktur. PPI'ya göre, hem semptomların gerilemesi hem de özofajitin iyileşmesi açısından daha zayıf olmakla birlikte çocuklarda GÖRH belirtilerinde kullanılmaktadır. İritabilite, başı vurma, baş ağrısı, somnolans gibi yan etkileri görülebilir (1, 2, 7, 8).

Proton Pompa İnhibitörleri: Proton pompa inhibitörleri pariyetal hücre asit sekresyonunun son ortak yolundaki Na-K-ATPaz'ın selektif ve geri dönüşümsüz blokajı ile asit sekresyonunu inhibe ederler. İntragastrik pH'yı ≤ 4 'de uzun süre (12-17 saat) korur. Histamin 2 reseptör antagonistlerine göre daha hızlı ve daha fazla iyileşme sağlarlar, ancak H₂RA'nın aksine etkileri kronik kullanımda azalmaz. Potent asit sekresyon baskılayıcı etkileri ile 24 saatlik intragastrik volümü azaltır, gastrik boşalma artar ve volüm reflüsünde azalmaya yol açar. Çocuklarda Kuzey Amerika'da omeprozol, lansoprozol, esomeprozol, Avrupa'da omeprozol, esomeprozol kullanımı onay almıştır, 1 yaşından küçüklerde hiçbirinin kullanımı onaylanmamıştır (1). Ülkemizde ise omeprozol, lansoprazol ve pantoprazol ruhsatlıdır.

Günde tek doz kahvaltıda 15-30 dk. önce alınır, mide boş iken etkisi artar ve yemekle azalır. Erozif özofajitte 12 hafta ve daha uzun kullanım ile %95 iyileşme sağlanmıştır. GÖRH bulgularının iyileşmesinde H₂RA'dan daha üstündürler. Uzun süreli asit süpresyon önerilmez. Gerekli olduğu durumda en düşük doz önerilmektedir. Rutinde günde tek doz kullanılır.

Yan etkileri PPI'lar arasında farklılık göstermekle birlikte çocuklardaki yan etki sıklığı %14 olarak bildirilmiş. Başlıca yan etkiler; ideosenkratik reaksiyonlar (%1-9) baş ağrısı, karın ağrısı, kabızlık, ishal, bulantı, sersemlik hissi, döküntü, hipergastrinemi, fundik gland polipleri, pariyetal hücre hiperplazisi, enterokromafin hücre hiperplazisi, hipoklorhidri ile toplum kökenli pnömoni, gastroen-

terit, kandida infeksiyonu, prematürelde nekrotizan enterokolit riskinde artma görülmektedir (1, 2, 8, 9, 30, 31). Çocuklarda 11 yıla kadar güvenle kullanılabilirliği bildirilmektedir (32). Ülkemizde PPI'ların şurup formu olmadığından özellikle küçük çocukların kullanımında güçlükler vardır. Kapsül açılarak içindeki mikropellet granüller ezilmeden istenen dozlara ayrılır ve bir kaşık yoğurt veya elma suyu gibi zayıf asidik yiyeceklerle verilebilir.

Prokinetik Ajanlar: Metoklopramid ve domperidon AÖS basıncı, özofagus temizliği veya peristaltizm, intestinal peristaltizmi düzenleyerek ve gastrik boşalmayı arttırlar. Önerilerin yanı sıra ilave tedavi olarak kullanılmaktadırlar. Dopamin reseptör blokajı ile antiemetik etki de gösterirler. pH metre ölçümleri ile semptomlarda belirgin olmamakla beraber RI'da düşme yaparlar, ancak tamamen normale getiremezler (1). Metoklopramid, letarji, iritabilite, jinekoma, tardiv diskinezi gibi endokrin ve santral sinir sistemi yan etkileri ve kısa etki süresi nedeniyle süt çocuklarında yaygın kullanılmamaktadır (33). Domperidon daha az santral yan etkileri ile daha sık kullanılmaktadır (34). Özofajitte iyileşmeyi gösteren plasebo kontrollü çalışma bulunmaktadır (1).

Eritromisin dopamin reseptör antagonistidir, gastrik boşalmayı artırır ancak etkinliği GÖR ve GÖRH'de değerlendirilememiştir.

Betanekol direkt kolinerjik etkili olup etkinliği belirsizdir. Baklofen alt özofagus sfinkterinin geçici gevşemesinin sıklığını azaltır fakat çocuklarda GÖRH tedavisinde kullanımına ait kontrollü çalışma yoktur (1).

Sisaprid myenterik pleksusta sinapslarda asetilkolin salınımını artırır ve serotenerjik bir ajan olup salya salınımı, mide boşalmasını artırır, özofagus ve barsak peristaltizmini düzenler. Ancak uzun QTc ve kardiyak aritmiye bağlı ani ölüm riskine yol açtığı için kullanılmamaktadır (1).

Diğer İlaçlar

Antiasitler: Gastrik içeriği doğrudan tamponlayarak, retrosternal yanmayı azaltırlar, özofajitte iyileşmeyi sağlarlar. Ergenlerde asit olmayan reflü belirtilerinin düzelmesinde etkili olmaktadır. Özofageal atrezi, kronik muskuler hastalık, kronik akciğer hastalığı veya diaframatik hiatal herni gibi hastalıklarda GÖR'e bağlı eroziv özofajit sıklığı yüksek olduğundan yüksek doz antiasit tedavi yararlı olabilmektedir. Uzun süre kullanımlarında özellikle süt çocuklarında alüminyum intoksikasyonu yönünden dikkatli olunmalıdır (1).

Alüminyum içeren bileşikler osteopeni, rikets, mikrositik anemi ve nörotoksite, kalsiyum karbonat içerenlerin yüksek doz alımı süt alkali sendromu, hiperkalsemi, alkaloz ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. Bu nedenle bebek ve küçük çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır (1).

Yüzey koruyucu ajanlar olarak aljinat veya sukralfat kullanılmaktadır.

Sodyum Aljinatlar: Yüzey koruyucu ajanlardır. Yosundan elde edilmiş polisakkarid yapıda doğal bir üründür. İnfant formu toz şeklindedir, erişkin likit formundan farklıdır ve hipernatremi riski yoktur. Bebeklerde ve çocuklarda GÖR tedavisinde kullanılırlar. Gastrik asit varlığında, viskoz düşük yoğunlukta bir jel olarak birikirler, bileşikteki sodyum bikarbonat karbondioksite

dönüşür, jel tabakasının içinde tutulur ve gastrik içeriğin yüzeyinde bir sal gibi yüzen köpük oluşturur ve GÖR sırasında mide içeriği yerine özofagusa bu tabaka geçer. Antiasit etkinliği olmadığından mide asit bariyerini yok etmez. Koyulaşma ile fizyolojiyi bozmayan etkinlik sağlar. Mamaya eklenebilir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde 15 cc suda veya sağılmış anne sütünde eritilerek, beslenme sonrasında kullanılır. Fizyolojik reflüyü abartılı yaşayan bebeklerde güvenle kullanılabilir. Prematüre bebeklerde gastroözofageal reflü sayısını, proksimale uzanan asit reflü miktarını ve özofagus asit maruziyetini azalttığı gösterilmiştir. Büyük çocuklarda da GÖR sıklığını azalttığı gösterilmiştir (1).

Sukralfat: Sukroz, sülfat ve alüminyum oluşan asit ortamda jel haline dönüşerek peptik erozyonların olduğu mukozaya bağlanır. Erişkinlerde semptomları azaltır ve iyileşmeyi hızlandırır. Bebek ve çocuklarda kullanımı ile veri az olmakla birlikte uzun dönem GÖRH tedavisinde alüminyum intoksikasyonuna neden olabileceğinden etkinliği ve güvenilirliği henüz belirlenmemiştir (1). Hiçbir yüzey koruyucunun GÖRH tedavisinde tek başına kullanımı önerilmemektedir (1).

Medikal tedavi süresi PPI ile en az 12 hafta olmalıdır. Daha sonra 2-3 ay içinde azaltılarak kesilmesi denenebilir. Ani kesildiğinde rebound hiperasidite yapabilir. Semptomlar 4 hafta içinde düzelenmezse PPI dozu artırılması gerekir, PPI kesildiğinde tekrar yakınma başlarsa ilaç tekrar başlanır. 3-12 yıl süre ile uzamış PPI tedavisi güvenli olduğu gösterilmiştir (7).

Cerrahi Tedavi: Bu tedavi "fundoplikasyon" adı verilen ve AÖS basıncını arttırmaya, TLESR'larının sayısını azaltmaya yönelik, varsa hiatus hernisini giderme amacıyla yapılan bir yöntemdir. Ayrıca yutmanın başladığı gevşeme sırasındaki basıncı, intraabdominal özofagus uzunluğunu artırır, His açısını düzeltir. Aynı zamanda fizyolojik reflüyü de önlerken altta yatan özofageal temizlenme mekanizmalarını, mide boşalmasını veya diğer GI motilite bozukluklarını düzeltmemektedir (35). Operasyondan sonra bir kısım hastada yanıt iyi olmakla birlikte tekrardan göğüs ağrısı ve yanma gibi yakınmalarla ilaç alma ihtiyacı, özofageal dilatasyon ve tekrar cerrahi ihtiyacı olabilmektedir. Opere olan hastaların 2/3'sinden fazlasında aşırı gaz, karında şişkinlik, disfaji, geçirme ve kusmada zorluk gibi ameliyat komplikasyonları da bildirilmiştir (36). Anti-reflü cerrahi yeterli medikal tedaviye yanıt vermeyen çocuklarda, uzun süreli medikal tedavi bağımlı çocuklarda, medikal tedaviye uyum sağlayamayanlarda, GÖRH'e bağlı yaşamı tehdit eden komplikasyonları olanlarda, kronik tekrarlayan GÖRH da seçilmiş çocuklarda antireflü cerrahi faydalı olabilir. Özellikle büyük çocuklarda cerrahi tedavi kararı verirken fayda-zarar göz ardı edilmemelidir.

Gastroözofageal reflü hastalığına bağlı astim veya tekrarlayan akciğer aspirasyon olan çocuklar antireflü tedaviden oldukça fayda görürler (1).

Sonuç olarak özellikle gelişmekte olan ülkelerde PH monitörizasyon ve endoskopiye hemen ulaşamadığından tüm doktorlar GÖR ve GÖRH'ün patofizyolojisini, belirtilerini, tanı ve tedavisini çok iyi bilmeli, basit sorular ile tanıyı koyabilmeli, uzun süre izlemeli ve çocuk, aile ile iyi bir işbirliği içerisinde yönetmelidirler.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - N.U.; Tasarım - N.U.; Denetleme - N.U.; Kaynaklar - M.U.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - M.U.; Analiz ve/veya Yorum - N.U.; Literatür Taraması - M.U.; Yazıyı Yazan - N.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - N.U.; Design - N.U.; Supervision - N.U.; Resources - M.U.; Data Collection and/or Processing - M.U.; Analysis and/or Interpretation - N.U.; Literature Search - M.U.; Writing Manuscript - N.U.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 498-547.
2. Lightdale JR, Gremse DA; Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics* 2013; 131: e1684-95.
3. Orenstein S, Peters J, Khan S, Youssef N, Hussain SZ. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson textbook of Pediatrics*, 18th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2007: 1547-50.
4. Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants: when and how to treat. *Paediatr Drugs* 2013; 15: 19-27. [\[CrossRef\]](#)
5. Winter HS, Illueca M, Henderson C, Vaezi M. Review of the persistence of gastroesophageal reflux disease in children, adolescents and adults: does gastroesophageal reflux disease in adults sometimes begin in childhood? *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1157-68.
6. Vakil N. Disease definition, clinical manifestations, epidemiology and natural history of GERD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 759-64. [\[CrossRef\]](#)
7. Poddar U. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease (GERD): an Indian perspective. *Indian Pediatr* 2013; 50: 119-26. [\[CrossRef\]](#)
8. Park KY, Chang SH. Gastro-esophageal reflux disease in healthy older children and adolescents. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2012; 15: 220-8. [\[CrossRef\]](#)
9. Van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, Omari TI, Tabbers MM, Benninga MA. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics* 2011; 127: 925-35. [\[CrossRef\]](#)
10. El-Serag HB, Gilger M, Carter J, Genta RM, Rabeneck L. Childhood GERD is a risk factor for GERD in adolescents and young adults. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 806-12. [\[CrossRef\]](#)
11. 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. [\[CrossRef\]](#)
12. Omari TI, Barnett CP, Benninga MA, Lontis R, Goodchild L, Haslam RR, et al. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in preterm and

- term infants with reflux disease. *Gut* 2002; 51: 475-9. [\[CrossRef\]](#)
13. Orenstein SR, Whitcomb DC, Barmada MM. Challenges of examining complex genetic disorders like GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: S17-9.
 14. Gold BD. Asthma and gastroesophageal reflux disease in children: exploring the relationship. *J Pediatr* 2005; 146: 13-20. [\[CrossRef\]](#)
 15. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics* 2010; 125: 925-30. [\[CrossRef\]](#)
 16. Qadeer MA, Phillips CO, Lopez AR, Steward DL, Noordzij JP, Wo JM, et al. Proton pump inhibitor therapy for suspected GERD-related chronic laryngitis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2646-54. [\[CrossRef\]](#)
 17. Williams RB, Szczesniak MM, Maclean JC, Brake HM, Cole IE, Cook IJ, et al. Predictors of outcome in an open label, therapeutic trial of high-dose omeprazole in laryngitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 777-85. [\[CrossRef\]](#)
 18. El-Serag HB, Gilger M, Kuebel M, Rabeneck L. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology* 2001; 121: 1294-9. [\[CrossRef\]](#)
 19. Demeter P, Pap A. The relationship between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea. *J Gastroenterol* 2004; 39: 815-20. [\[CrossRef\]](#)
 20. Picos A, Chisnoiu A, Dumitrasc D. Dental erosion in patients with gastroesophageal reflux disease. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22: 303-7.
 21. Salvatore S, Arrigo S, Luini C, Vandenplas Y. Esophageal impedance in children: symptom-based results. *J Pediatr* 2010; 157: 949-54. [\[CrossRef\]](#)
 22. Mousa HM, Rosen R, Woodley FW, Orsi M, Armas D, Faure C, et al. Esophageal impedance monitoring for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 129-39. [\[CrossRef\]](#)
 23. Abd El-Fattah AM, Abdul Maksoud GA, Ramadan AS, Abdalla AF, Abdel Aziz MM. Pepsin assay: a marker for reflux in pediatric glue ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136: 464-70. [\[CrossRef\]](#)
 24. He Z, O'Reilly RC, Bolling L, Soundar S, Shah M, Cook S, et al. Detection of gastric pepsin in middle ear fluid of children with otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: 59-64. [\[CrossRef\]](#)
 25. O'Reilly RC, He Z, Bloedon E, Papsin B, Lundy L, Bolling L, et al. The role of extraesophageal reflux in otitis media in infants and children. *Laryngoscope* 2008; 118: 1-9. [\[CrossRef\]](#)
 26. Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S, Husby S. Severe gastroesophageal reflux disease and cow milk hypersensitivity in infants and children: disease association and evaluation of a new challenge procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 383-91. [\[CrossRef\]](#)
 27. Wenzl TG, Schneider S, Scheele F, Silny J, Heimann G, Skopnik H. Effects of thickened feeding on gastroesophageal reflux in infants: a placebo-controlled crossover study using intraluminal impedance. *Pediatrics* 2003; 111: e355-9.
 28. Corvaglia L, Martini S, Aceti A, Arcuri S, Rossini R, Faldella G. Non-pharmacological management of gastroesophageal reflux in preterm infants. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 141267. [\[CrossRef\]](#)
 29. Zhao CX, Yue XH, Lu H, Xue XD. Effects of nonnutritive sucking on gastric emptying and gastroesophageal reflux in premature infants. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2004; 42: 772-6.
 30. Zhao J, Li J, Hamer-Maansson JE, Andersson T, Fulmer R, Illueca M, et al. Pharmacokinetic properties of esomeprazole on children aged 1 to 11 years with symptoms of gastroesophageal reflux disease: a randomized, open-label study. *Clin Ther* 2006; 28: 1868-76. [\[CrossRef\]](#)
 31. Li J, Zhao J, Hamer-Maansson JE, Andersson T, Fulmer R, Illueca M, et al. Pharmacokinetic properties of esomeprazole in adolescent patients aged 12 to 17 years with symptoms of gastroesophageal reflux disease: a randomized, open-label study. *Clin Ther* 2006; 28: 419-27. [\[CrossRef\]](#)
 32. Hassall E, Kerr W, El-Serag HB. Characteristics of children receiving proton pump inhibitors continuously for up to 11 years duration. *J Pediatr* 2007; 150: 262-7. [\[CrossRef\]](#)
 33. Hibbs AM, Lorch SA. Metoclopramide for the treatment of gastroesophageal reflux disease in infants: a systematic review. *Pediatrics* 2006; 118: 746-52. [\[CrossRef\]](#)
 34. Pritchard DS, Baber N, Stephenson T. Should domperidone be used for the treatment of gastro-oesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 725-9. [\[CrossRef\]](#)
 35. Fike FB, Mortellaro VE, Pettiford JN, Ostlie DJ, St Peter SD. Diagnosis of gastroesophageal reflux disease in infants. *Pediatr Surg Int* 2011; 27: 791-7. [\[CrossRef\]](#)
 36. Lundell L. Complications after anti-reflux surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 935-45. [\[CrossRef\]](#)