

Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease: Clinic, Diagnosis And Treatment

Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease: Clinic, Diagnosis And Treatment

Öz

Gastroesophageal reflü (GÖR); sağlıklı bireylerde mide içeriğinin regürjitasyon ya da kusma olmaksızın istemsiz olarak ösofagusa geçişi olarak tanımlanır. GÖR, sağlıklı infantlarda günde birkaç kez olabilen fizyolojik bir durumdur. Gastroesophageal reflü hastalığı (GÖRH) ise; hayat kalitesini etkileyen ya da büyüme-gelişme geriliği, beslenme/uyku problemleri, kronik solunum yolu hastalıkları, ösofajit, hematemez, apne ve akut hayat tehdit edici olay (ALTE) gibi komplikasyonlara neden olabilen patolojik bir tablodur. Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda reflü semptomları yaş gruplarına göre değişiklik gösterir. Detaylı öykü ve dikkatli fizik muayene tanıda ve GÖRH'na bağlı olası komplikasyonları değerlendirmede en önemli basamaklardır. GÖR ya da GÖRH tanısında gereksiz incelemelerden ve tedavilerden kaçınmaya dikkat edilirken, sekonder reflü nedenleri ve olası komplikasyonlar göz ardı edilmeden hasta değerlendirilmelidir. GÖRH yönetiminde aile eğitimi, pozisyonel tedavi, diyetin düzenlenmesi, medikal ya da cerrahi tedavi yaklaşımları şeklinde tedavi basamakları uygulanır. Atipik klinik tablo, komplike olmuş GÖRH varlığında ya da ampirik tedaviye yeterli cevap alınamazsa ileri inceleme yapılması gereklidir.

Abstract

Gastroesophageal reflux (GER) is defined as the involuntary retrograde passage of gastric contents into the esophagus with or without regurgitation or vomiting. GER is a normal physiologic process occurring several times per day in healthy infants. Gastroesophageal reflux disease (GERD) occurs when reflux of the gastric contents causes symptoms that affect the quality of life or pathologic complications, such as failure to thrive, feeding or sleeping problems, chronic respiratory disorders, esophagitis, hematemeses, apnea and apparent life-threatening events. A reflux symptom in children, unlike adults, varies according to age group. History and physical examination is the gold standard for the diagnosis of GERD. It is important to define which children have GERD to offer optimal treatment and to avoid costly and potentially invasive diagnostic testing. The recommendation on management of GERD in children has always been a step-up approach, starting with parental reas-

Prof. Dr. Deniz ERTEM

Marmara Üniversitesi Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Marmara Üniversitesi Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı/ Pendik/ İstanbul

Tel/phone: +90 216 625 45 45

mail: denizertem@marmara.edu.tr

Anahtar Kelimeler:

Gastroesophageal reflü, gastroesophageal reflü hastalığı, çocuk.

Keywords:

Gastroesophageal reflux, gastroesophageal reflux disease, children.

Geliş Tarihi - Received

11/12/2017

Kabul Tarihi - Accepted

09/01/2018

surance, positional treatment, dietary recommendations, medical or surgical therapy. Atypical presentations, complicated GER or failure to response to empiric management are indications for further diagnostic evaluations.

Abbreviations/ Kısaltmalar

- ALTE:** Akut hayat tehdit edici olay
GER: Gastroesophageal reflux
GERD: Gastroesophageal reflux disease
GİS: Gastrointestinal sistem
GÖR: Gastroözofageal reflü
GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı
HRAs: Histamin-2 reseptör antagonistleri
LES: Alt ösofagus sfinkteri
MII: Çok kanallı intralüminal impedans
PPIs: Proton pompa inhibitörleri
RI: Reflü indeksi
SIDS: Ani bebek ölümü sendromu
TLESRs: Geçici alt ösofagus sfinkter gevşemeleri

Giriş

GÖR sağlıklı bireylerde de postprandial dönemde midenin besinlere adaptasyonu sırasında, fizyolojik olarak gelişen, mide içeriğinin ösofagusa istemsiz olarak geçişi olarak tanımlanabilir. Alt ösofagus sfinkterinin yutmadan bağımsız olarak geçici gevşemeleri, sfinkter tonusunun karın içi basınç değişikliklerine adaptasyonundaki yetersizlik reflüye neden olur. Ösofagusa kaçan reflü içeriği sıklıkla asit ve pepsin bazen de safradan oluşur. Fizyolojik reflüde, reflü epizotları kısa sürelidir, mide içeriği genellikle distal ösofagustan daha yukarıya ulaşmaz ve herhangi bir semptomu neden olmaz (1). Reflü semptomlara yol neden olup, yaşam kalitesini etkiliyorsa veya komplikasyonlara neden oluyorsa bu tablo gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) olarak tanımlanmalıdır (2). Reflü semptomatik olabileceği gibi asemptomatik de seyredebilir ve ancak komplikasyonlar geliştiğinde hastaya tanı konulabilir.

Tanım

Gastroözofageal reflü, sağlıklı sütçocuklarında günde birkaç defa olabilen, kusma ya da regürjitasyonun eşlik etmediği normal bir fizyolojik bir olaydır. Beslenme sırasında ya da beslenmenin hemen sonrasında aşırı dolmuş olan mideyi dekomprese etmeyi amaçlayan fizyolojik bir durumdur. Beslenmeden sonra sağlıklı sütçocuklarında görülebilir ve genellikle 3-4 dakikadan kısa bir sürede sonlanır. Regürjitasyon ya da halk arasında fazlasını çıkarma olarak adlandırılan tablo genellikle herhangi bir

semptomu yol açmaz. Bu nedenle regürjitasyon ösofagusa kaçan reflü içeriğinin eforsuz olarak farens ya da ağıza kadar ulaşması, bazen ağızın kenarından sızarak dışarı atılmasıdır (3). Bu semptom sağlıklı büyüyen 4-6 ay arasındaki sütçocuklarının %50-67' sinde görülebilir. Bu oran 6-7. aylarda %20, 12. ayda ise %5'e kadar azalır (4,5).

GÖRH ise, reflüye bağlı olarak yaşa göre değişen gastrointestinal, laringeal, faringeal veya solunum sistemine ait semptomların ve/veya komplikasyonların eşlik ettiği patolojik tablodur (2,6).

Gastroözofageal reflü primer olabileceği gibi alta yatan bir patolojiye sekonder olarak da gelişebilir. Primer GÖR, üst gastrointestinal sistemin (GİS) primer fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkar. Sekonder GÖR ise hiatal herni gibi anatomik anomaliler veya serebral palsi gibi motilite bozukluklarının yanı sıra kronik akciğer hastalığı, besin alerjisi, intrakraniyal basınç artışı veya bazı ilaçların yan etkisine bağlı olarak gelişebilir (1). GÖRH ait semptomlar süt çocukluğu döneminde hışıltı/hırıltı, kronik öksürük, nokturnal öksürük, büyüme geriliği, beslenmeyi reddetme, tekrarlayan bronşiyolit, tekrarlayan krup, tekrarlayan seröz otit gibi solunum veya kulak-burun-boğaz gibi farklı sistemlere ait semptomlarla bulgu verebilir, hatta inek sütü alerjisi GÖRH'nin nedeni olabilir. Bu nedenle 2 yaşın altında primer ve sekonder GÖRH ayırımının yapılması önemlidir.

Patofizyoloji

Mide ile ösofagus arasında anatomik olmaktan çok fonksiyonel bir bariyer oluşturan alt özofageal sfinkter, mide içeriğinin (asit, pepsin bazen safra) ösofagusa geri dönüşünü engelleyen bir yapıdadır. Gastroözofageal reflüyü kolaylaştıran faktörler (7):

1. Antireflü bariyer disfonksiyonu
2. Ösofagusun temizlenme (klirens) mekanizmasında yetersizlik
3. Ösofagus mukozasının direncinde bozulma

1. Antireflü bariyerin disfonksiyonu

Ösofagogastrik bileşkedeki sirküler kaslar, diyaframa krusları ve frenoözofageal ligament tarafından oluşturulan fizyolojik yapı reflü için temel bariyer fonksiyonunu gören alt özofageal sfinkteri (LES) oluşturur. Ayrıca ösofagus ile fundus arasındaki keskin His açısı ve özofagogastrik bileşkenin intraabdominal segmenti antireflü bariyerin diğer bileşenleridir.

Primer gastroözofageal reflüye yol açan esas problemin, alt özofageal sfinkterin gevşek olması değil, yutkunma/yutmadan bağımsız olarak bu sfinkterde meydana gelen ve 5 saniyeden daha uzun süren geçici gevşemeler ol-

duğu bilinmektedir (TLESRs) (5,7). Ayrıca bazı hormonlar (kolesistokinin, glukagon, vazoaktif intestinal peptit (VIP), nitrik oksit (NO), dopamin, sekretin, östrojen), ilaçlar (atropin), besinler (nane, kakao içeren) ve alkol LES basıncını azaltarak GÖR'ye katkıda bulunabilir (7). Ayrıca stres varlığında artan katekolaminler de asit sekresyonunun artışı ve TRLESs ile GÖR oluşumuna neden olabilir (8).

2. Ösofagusun temizlenme mekanizmasında yetersizlik

Fizyolojik reflü atakları yani, çok kısa süreli olarak mideden özofagusa kaçan sekresyon ve besinler normal özofageal peristaltizm ve yer çekiminin etkisiyle tekrardan mideye gönderilir. Böylece özofageal mukozaya temas ettiğinde inflamasyona neden olabilecek asit, pepsin ve safra temizlenmiş olur. Buna rağmen özofageal mukozadan temizlenmemiş olan asit, alkali pH'daki tükürüğün yutulması ile nötralize edilir. Burada amaç özofageal mukozada inflamasyona neden olacak mide içeriğinin uzaklaştırılmasıdır. Bu doğal mekanizmaların bozulması ise reflüye yatkınlık sağlar.

3. Ösofagus mukozasının direncinde bozulma

Özofagus epitelini örten mukus tabakası ve bikarbonat konsantrasyonu, epitel hücre membranı ve hücreler arasındaki bağlantılar, intra ve ekstrasellüler tamponlar, postepitelial düzeyde kan akımı ve dokuda asit baz dengesi özofagus mukozasının direncini sağlayan faktörlerdir (10).

Sonuç olarak; alt özofagus sfinkterinin yetersizliği, geçici LES gevşemeleri, özofageal dismotilite ve özofageal klirensin bozulması (yetersiz tükürük salgısı), mide asiditesini arttıran stres ve hormonal faktörlerin yanı sıra

midenin geç boşalması ve kronik supin pozisyon (oturmaya, yatar pozisyonda yaşayan serebral palsili hastalarda olduğu gibi) primer reflü patofizyolojisinde rol oynar. Özofageal klirensin yetersiz olması reflü materyalinin özofagus mukozasıyla temas süresini uzatacağından reflüye bağlı komplikasyonların gelişmesinde (erozif özofajit, striktür vb.) ek bir risk faktörü oluşturur.

Çocukluk Çağında Reflünün Klinik Bulguları

Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda reflü semptomları yaş gruplarına göre değişiklik gösterir (Tablo 1). Süt çocuğu döneminde reflü sadece irritabiliteye neden olabileceği gibi, beslenmeyi reddetme, apne, yaşam tehdit edici olay (ALTEs) hatta ani bebek ölümü sendromuna (SIDS) da neden olabilir (2). Yine süt çocuğu döneminde reflü nedeniyle hava yolunu korumak için bebeğin başını ve bazen gövdesini de geriye doğru atarak oluşturduğu distonik postür yanlışlıkla "nöbet" olarak algılanabilir. "Sandifer Sendromu" olarak bilinen bu tablo antireflü tedavi ile geriler. Süt çocuklarında sıklıkla görülen regürjitasyon, kusma, irritabilite ve beslenmeyi reddetme reflüye ait klinik bulgular olabileceği gibi özellikle iki yaşın altındaki çocuklarda besin proteinlerine karşı gelişen alerjiler de benzer klinik bulgulara neden olabileceğinden ayırıcı tanıya dahil edilmelidir. Süt çocuğu döneminde kusma reflü dışında birçok metabolik hastalığın, sistemik enfeksiyon veya sepsiste ilk bulgu olabileceği hatırlanarak, özellikle bir yaşın altında kusma yakınması olan süt çocuklarında alarm semptomları sorgulanmalıdır (Tablo 2) (2).

Kendini ifade edebilen okul öncesi çocuklarda reflünün en sık klinik belirtileri mide bulantısı, erken doyma, karın ağrısı ve halitosisdir. Bu yaş grubunda reflü, gastrointestinal sistem semptomlarının yanı sıra solunum sistemi ve kulak-burun-boğaz sistemine ait tekrarlayan

Tablo 1. Pediatrik hastalarda sık görülen gastroözofageal reflü semptom ve bulguları (2).

Semptomlar	Bulgular
Kusma ile olan/olmayan tekrarlayıcı regürjitasyon	Ösofajit
Beslenmenin reddi	Ösofageal darlık
Tartı kaybı veya yetersiz tartı alımı	Barret özofagusu
Bebeklerde huzursuzluk	Larengeal/Farengeal inflamasyon
Geviş getirme	Tekrarlayan pnömoni
Mide yanması/ekşimesi	Anemi
Göğüs ağrısı	Dental erozyon
Hematemez	Distonik boyun postürü (Sandifer Sendromu)
Disfaji, odinofaji	Apne nöbetleri
Hışıltı	Akut yaşam tehdit edici olay
Stridor	
Öksürük	
Tekrarlayan ses kısıklığı	

Tablo 2. Kusma ile araştırılan sütçocuğunda alarm semptomları (2).

Safralı kusma
Gastrointestinal kanama
Fıskırır tarzda kusma
Gelişme geriliği
İshal
Ateş
Letarji
Hepatosplenomegali
Fontanel bombeliği
Makro/mikrosefali
Nöbet geçirme
Kanıtlanmış ya da şüpheli genetik/metabolik sendrom

semptomlara da yol açabilir (10). Okul öncesi çocuklarda genellikle anaokuluna başladıktan sonra ortaya çıkan kronik nokturnal öksürük, tekrarlayan sinüzit, ses kısıklığı, tekrarlayan seröz otit ve tekrarlayan krup/bronşiyoliti olan çocuklarda atopinin yanı sıra reflünün de ayrıncı tanyaya dahil edilmesi gerekir (Tablo 3).

Okul çağındaki çocuklarda ve adolesanlarda reflünün klinik bulguları bulantı + kusma ve karın ağrısının yanı sıra kronik farenjit, açıklanamayan ses kısıklığı, vokal kordlarda nodül oluşumu, daha az sıklıkla ağza acı su gelmesi, göğüste yanma, ağırlı yutma veya yutma güçlüğü olabilir. Okul çağındaki çocuklarda ağız hijyenine dikkat edildiği halde çok sayıda diş çürüğünün olması ve sık geniz temizleme de gastroözofageal reflüyü düşündürmelidir. Yine okula başlamayla artan viral enfeksiyonlar sonrasında uzamış öksürük ve/veya hışıltı nedeniyle reaktif hava yolu hastalığı / astım tanısıyla inhale bronkodilatör tedavi alan ama tedaviye iyi yanıt vermeyen veya tedaviye dirençli çocuklarda GÖR'nün araştırılma endikasyonu bulunmaktadır (2).

Pediyatrik yaş grubunda bazı kronik hastalıklar GÖR ve GÖRH için kolaylaştırıcı zemin hazırladıklarından, sağlıklı çocuklara kıyasla daha sık ve şiddetli reflü görülme-

tedir (2,5,11). Orta ve ağır derece nörolojik sorunu olan çocuklar (hipotoni, hipertoni, spastisite, miyopati), kronik akciğer hastaları (bronkopulmoner displazi, kistik fibrozis, bronşiektazi), ösofagusun anatomik bozuklukları (organoaksial volvulus, hiatal herni, opere ösofagus atrezisi, akalazy), bazı genetik sendromlar (Down Sendromu, Cornelia de Lange sendromu vb.), obez çocuklar daha şiddetli reflü ve reflüye bağlı komplikasyonların daha sık görüldüğü hasta gruplarıdır (2,11).

Tanı

GÖRH tanısında en önemli parametre hastanın doktora gitmesine neden olan ve çoğunlukla günlük aktiviteyi etkileyen yakınma ve semptomlardır (Tablo1) (2). Detaylı öykü ve dikkatli fizik muayene bu nedenle tanıda ve GÖRH'na bağlı olası komplikasyonları değerlendirmede en önemli basamaklardır. Özofajit ve diğer GÖRH komplikasyonlarının tanısında güvenilirliği kanıtlanmış semptom veya semptom grubu yoktur. Reflü semptomları çocuklarda yaş grubuna göre değişiklik gösterir ve erişkinlerle karşılaştırıldığında daha nonspesifiktir. Erişkinlerde reflü sıklıkla göğüste yanma ve/veya regürjitasyon (yemeklerin ağza veya boğaza kadar çıktığının hissedilmesi) yakınmalarına neden olur ve hastalar tarafından tarif edilebilir. Bu semptomlar çocuklarda sadece adolesan yaş grubundaki bazı hastalar tarafından tarif edilebildiği görülmektedir (2,11). Bu nedenle çocuklarda GÖR tanısı değerlendirme ve izlem için yaş gruplarına özel bazı reflü anketleri oluşturulmuştur (11). Çocuk yaş grubunda semptomların geniş bir yelpazede olması ve semptomların ifadesinde güçlükler ve yaşa bağlı farklılıkların olması semptomlardan tanyaya gidilmesinde en majör engeldir. Ayrıca, yakınmalarını ifade edemeyen yaş grubunda (infantlar ve küçük çocuklar) ebeveynlerin tarif ettikleri semptomlar dikkate alınmalıdır. Sütçocuklarında bronşiyal hiperreaktivite ve besin protein alerjisi de gastroözofageal reflüyü düşündüren hışıltı, uzamış özellikle nokturnal öksürük, beslenmeyi reddetme ve beslenirken huzursuzluk gibi semptomlara yol açabileceğinden bu yaş

Tablo 3. Gastroözofageal reflüye bağlı ösofagus dışı klinik bulgular (2).

Solunum sistemi	Kulak-Burun-Boğaz	Diğer
Astım	Kronik öksürük	Halitosis
(mevsimsel/alerjik olmayan)	Tekrarlayan farenjit/larenjit	Uyku apnesi
Kronik bronşit	Tekrarlayan otit media	Dental erozyonlar
Bronşiektazi	Tekrarlayan sinüzit	
Pulmoner fibrozis	Ses kısıklığı	
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	Globus	
Aspirasyon pnömonisi	Vokal kord granülomu	

grubunda ailede atopi ve detaylı beslenme öyküsü ayrıntılı olarak alınmalıdır. Yine sütçocuklarında tekrarlayan krup, bronşiyolit ataklarında bronkodilatör tedaviye uyuma rağmen iyi yanıt alnamıyor ve tekrar ediyorsa gastroözofageal reflünün yaşa uygun tanısal yöntemlerle araştırılması gerekir.

Gastroözofageal reflü uzlaşısı raporuna göre alarm semptomların eşlik etmediği tipik reflü semptomları olan çocuklarda, konservatif reflü önlemleri eşliğinde uygulanacak 4-6 hafta asit süpresyon tedavisine yanıt bir tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir (2). GÖRH tanısına yönelik yapılabilecek değerlendirmeler Tablo 4' de özetlenmiştir.

* Bir yaşından sonra reflü semptomları gerilemiyorsa, artarak devam ediyorsa, komplikasyonlar ya da "alarm semptomlar" ortaya çıkıyorsa, hasta bir pediatrik gastroenteroloji uzmanına refere edilmelidir.

Gastroözofageal Reflüde Kullanılan Tanısal Testler

1. Anti-reflü konservatif önlem ve ampirik asit süpresyon tedavisi: Tipik semptomların reflüyü düşürdüğü büyük çocuk ya da adolesanlarda, tedaviden tanıya gidilmesi sıklıkla uygulanan bir yöntemdir. Burada amaç hastada reflüye neden olan beslenme ve yaşam şekliyle ilgili majör değişiklikleri yaparken aynı zamanda, 4 hafta süreyle ampirik asit süpresyon tedavisine olan yanıtın takip edilmesidir. Bu uygulamada semptomların spontan gerilemesi ya da ilacın plasebo etkisi gibi faktörler dikkate alınarak sonuca varılmalıdır. Bu yöntemin küçük çocuklar ve süt çocuklarında reflü tanısında kullanımını destekleyen bir kanıt bulunmamaktadır (2).

2. Özofagus pH monitorizasyonu: Özofagus pH'sının 24 saat süresince monitörize edilerek özofagusun asite maruz kaldığı süre ve sıklık belirleneceği gibi bu süre içinde gözlenen semptomlarla özofagusun aside maruz kalışı arasında ilişkinin anlaşılması da mümkün olabilir. Bu inceleme ile 24 saat süresince gerçekleşen toplam reflü sayısı (özofagus pH'sının 4 ün altı düşmesi), uzun ref-

lü (> 5 dakika) sayısı, en uzun süren reflü epizodunun süresi ve reflü indeksi (RI, özofagus pH'sının 4'ün altına indiği sürenin toplam kayıt süresine oranıdır ve % olarak ifade edilir) belirlenir. Bu oldukça güvenilir bir tanı yöntemi olmakla beraber sadece asit reflü atakları saptanabilir. Bu yöntem ile asit olmayan (hafif alkali/alkali) reflü ataklarının saptanması mümkün değildir. pH monitorizasyonu ile elde edilen reflü indeksi ile semptomlar, endoskopik bulgular ve reflü komplikasyonları arasında her zaman korelasyon saptanamadığı da akılda tutulmalıdır (12). Bu tanı yöntemi solunumsal semptomları (özellikle noktürnal öksürük) olan, bronkodilatör tedaviye yanıt-sız veya iyi yanıt vermeyen reaktif hava yolu hastalığı olan çocuklarda tercih edilebilir. Ayrıca asit baskılayıcı tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla da seçili hasta grubunda uygulanabilir (2).

3. Çok kanallı intralüminal impedans (MII): pH monitorizasyonuna benzer şekilde özofagusa yerleştirilen bir impedans kateteri ile özofagus hava-sıvı-katı karakterde olan reflüleri saptamaya yarayan bir tekniktir. Sıklıkla aynı anda lüminal pH da ölçüldüğünde reflü materyalinin asit-alkali ayrımının yapılması mümkündür. Bu yöntemle, özofagusa ulaşan hem anterograd hem de retrograd bolusun hacmi, hızı ve özofagusta ulaştığı yüksekliği değerlendirmek mümkün olduğundan pH incelemesine göre çok daha detaylı bilgi elde edilir (11). İnceleme sırasında gelişen semptomlar kayıt edilerek semptomlarla reflü epizotları arasında ilişkinin değerlendirilmesi, tedavi altındaki hastalarda tedaviye yanıtın izlenmesi de mümkündür.

* Süt çocuklarının reflü patolojik apne ya da ALTE ile ilişkili olabilir. Bu nedenle şüphelenen olgularda polisomnografik inceleme ve/veya pH-MII impedans ile değerlendirme tanıda yardımcı olabilir.

4. Motilite çalışmaları: Manometre kullanılarak özofagusun yutma ilişkili peristaltik hareketlerini incelemek, üst ve alt özofagus sfinkter basınçlarını ölçmek ve peristaltik hareketlerle sfinkter tonusundaki değişim arasındaki koordinasyonu değerlendirmek mümkündür.

Tablo 4. GÖRH için kullanılan tanısal testler.

Test	Endikasyon
Reflü konservatif önlemler --- yanıt takibi	Klasik reflü semptomları olan ama alarm semptomları (beslenme ve hayat tarzı değişiklikleri vb.) olmayan hastalarda
Baryum kontrastlı grafi	GÖRH tanısında yeri yok, anatomik yapıların değerlendirilmesinde faydalı
Nükleer Sintigrafi	Kronik respiratuvar semptomların değerlendirilmesinde
Manometri	GÖRH tanısında yeri yok, özofagus motor hastalıklarının ayırıcı tanısı için
24 saat pH metre/MII impedans	GÖR-semptom ilişkisinin gösterilmesi, refrakter GÖRH semptomları varlığı, pre/post-op değerlendirme
Endoskopi	Alarm semptomları, asit baskılayıcı tedaviye yanıt-sızlık

GÖR olan hastalarda özofageal motilitenin patolojik olduğu bilinmekle beraber, bu yöntemin reflü tanısında yeri yoktur. Asit baskılayıcı tedaviye yanıtız, endoskopik bulguları negatif olan hastalarda ve GÖRH' nı taklit edebilen akalazyaya veya motilite bozukluğuna neden olabilecek ösofagusun diğer motor hastalıklarının dışlanması amacıyla kullanılabilir (2). Reflünün cerrahi tedavisinden önce motilitenin değerlendirilmesi gereken hastalarda da kullanılabilir (6).

5. Baryum kontrast ile üst GİS incelemesi: GİS anatomisini ayrıntılı olarak gösterdiğinden, reflünün anatomik bir malformasyona sekonder geliştiği düşünölen genellikle küçük yaş grubundaki hastalarda kullanılan bir tanı yöntemidir. Yöntemde baryum veya suda eriyen bir kontrast madde ağız yoluyla alındıktan sonra GİS floroskopi altında değerlendirilir. Reflünün veya reflü semptomlarının ösofagusa dışarıdan bası (vasköler halka, aberan arter basısı vb.), hiatal herni, trakeaösofageal fistöl, akalazyaya, organoaksial volvulus, pilor stenozu veya malrotasyon gibi anatomik bir anomaliye sekonder olduğu düşünölen hastalarda deneyimli radyologlar tarafından yapıldığında oldukça güvenilir sonuçlar elde edilebilir. Ayrıca reflüye sekonder özofagusta striktör gibi bazı komplikasyonların değerlendirilmesinde de yol gösterici bir yöntemdir. GÖR ya da GÖRH tanısında rutin olarak önerilmemektedir. İşlem videofloroskopi altında yutma fazlarının değerlendirilmesine de olanak sağladığından yutma güçlüğü ve/veya odinofajisi olan hastalarda tanısasal bir yöntem olarak kullanılabilir (2,11).

6. Nökleer Sintigrafi: Nökleer sintigrafi; radyoaktif technetium (Tc99m) ile işaretli katı/sıvı besin ya da formula içirildikten sonra radyoaktif maddenin mideyi boşaltma zamanı, özofagusa veya akciğere kaçışını gama kamera kullanılarak ölçen bir yöntemdir. Bu yöntemle beslenme sonrası meydana gelen reflü epizotları ve aspirasyona ek olarak, mide boşalma zamanını da ölçmek mümkündür. Gastrik retansiyonu destekleyen klinik bulguları olan hastalarda mide boşalma zamanının değerlendirilmesi gerekebilir. Ancak, incelmede radyoaktif madde kullanılması, standardize edilmiş bir teknik olmaması ve yaşa özel normal değerlerin net olmaması sintigrafinin çocuk hastalarda kullanımını sınırlayan faktörlerdir. Gastroözofageal sintigrafisi seçilmiş hastalarda kullanılabilecek bir yöntem olup, testin negatif test çıkmasının reflüyü ekarte ettireceğini hatırlamak gereklidir (2,11).

7. Endoskopi ve biyopsi: Üst gastrointestinal sistem endoskopisi, özofagus mukozasını görerek incelmenin yanı sıra biopsi almaya olanak sağlayarak mukozanın mikroskopik olarak da değerlendirilmesine olanak tanır. GÖRH ile ilişkili olabilecek makroskopik lezyonlar; özofajit, özo-

fagusta erozyon/eksüda, özofageal darlık, hiatal herni, uzun süreli reflüde özofagusta metaplazi odakları ve poliplerdir (2). Ancak çocuk yaş grubunda daha çok non eroziv gastroözofageal reflü görülür. Altta yatan anatomik veya nörolojik problemi olmayan çocuk hastalarda özofajit nadirdir (2). Bu nedenlerle de çocuklarda GÖRH tanısında histolojik incelemenin kullanımını destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır. Ancak endoskopik inceleme ve özofageal biyopsilerin histopatolojik incelemesi reflü semptomlarını taklit eden ve özofajite neden olan diğer patolojilerin (eozinofilik ösofajit, Crohn hastalığı, enfeksiyöz ösofajit) ve reflüye bağlı komplikasyonların (metaplazi, Barret ösofagusu gibi) da araştırılmasına olanak sağlar (2). Reflü semptomları olan çocuk hastada tabloya eşlik eden düşük tartı alımı, açıklanamayan anemi, dışkı ile kan kaybı, tekrarlayan pnömoni ya da hematemez gibi bulgular varsa veya reflü tedavisine yanıtızlık söz konusuysa endoskopi endikasyonu vardır. Endoskopi, kusmaya neden olabilecek bazı intraluminal özofageal / antral web gibi patolojilerin de değerlendirilmesine imkân sağlar (11).

Tedavi

1. Anti-reflü konservatif önlemler: GÖR ya da GÖRH tanısında gereksiz incelemelerden ve tedavilerden kaçınmaya dikkat edilirken, sekonder reflü nedenleri ve olası komplikasyonlar göz ardı edilmeden hasta değerlendirilmelidir. Reflü tedavisinde medikal tedavinin yanı sıra reflüye yatkınlık sağlayan faktörlerin gözden geçirilerek düzeltilmesi çok önemlidir. Sütçocuğu döneminde önerilen antireflü konservatif önlemler bebeğin yatar pozisyonda beslenmemesi, beslenmenin ortasında midenin dekompresyonu için gaz çıkarmaya vakit ayrılması, beslenme sonrası mide doluyken 30 derece açılı anti Trendelenburg pozisyonunda bebeğin yatırılması ve konstipasyona izin verilmemesi olarak sayılabilir. Bu yaş grubunda inek sütü alerjisi semptomları (regürjitasyon, kusma bazen beslenmeyi reddetme ve huzursuzluk) fizyolojik GÖR'den ayırt edilemeyebilir. Bu nedenle inatçı reflü semptomları olan sütçocuklarında 2-3 hafta inek sütü proteininin diyetten uzaklaştırılması ile kusma ve diğer semptomların belirgin azalması, diyet bozulduğunda semptomların nöks etmesi yol gösterici olabilir. Bu amaçla formula ile beslenen sütçocuklarında ileri derecede hidrolize ya da aminoasit bazlı formula 2-4 hafta denenebilir. Anne sütü ile beslenenlerde ise annenin diyetinden inek sütü proteininin çıkarılması fayda sağlayabilir. Soya proteini bazlı formulaların regürjitasyon ve kusmada faydalı olduğuna dair yeterli çalışma yoktur ve soya ile inek sütü proteinleri çapraz reaksiyon gösterdiğinden inek sütü prote-

in alerjisi olan süt çocuğu soya proteinine de alerjisi olabileceği unutulmamalıdır (2).

Antireflü konservatif önlemler arasında formül ve besinlerin koyulaştırılmasının reflü epizotlarından çok kusmayı azaltarak kilo kaybını önlediği gösterilmiştir (13). Bu amaçla ticari olarak “koyulaştırıcı” adı altında üretilen ve içeriğinde pirinç, mısır ya da patates nişastası, guar gamı ve keçiyoynuzu gamı gibi kıvam arttırıcıların bulunduğu ürünlerin formül mamaya eklenmesi reflü sıklığını ve hacmini azaltabilir (2,3). Kıvam koyulaştırıcı ajanlar inek sütü intoleransı olmayan term infantlarda rahatlıkla kullanılabilirken, preterm infantlarda nekrotizan enterokolite zemin hazırlama olasılıkları nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (7). Kıvam koyulaştırıcı eklenmiş formula daha geniş delikli bir biberon ile verilmelidir. Özellikle pirinç ve mısır bazlı kıvam koyulaştırıcıların uzun dönemde kullanımda artacak olan enerji miktarı (5 gr pirinç bazlı koyulaştırıcı eklenmiş 30 cc formulanın kalori içeriği 20 kcal'den 34 kcal'ye yükselir) dikkate alınarak kullanılmalıdır (2).

Süt çocuklarında antireflü konservatif önlem olarak pozisyonel değişikliklerin faydası, birçok çalışma ile göstermiştir (14,15). Bebeklerin “prone” (yüzükoyun) pozisyonda ve başın daha yukarıda tutulacak şekilde yatırılmaları, “supine” (sırt üstü) pozisyona göre asit reflüyü belirgin olarak azaltmaktadır. Reflüyü önlemedeki olumlu etkisine rağmen, yüzükoyun pozisyonda yatma ve uyuma ile ani bebek ölümü arasında ilişki saptanması bu pozisyonun önerilmesinde engel olarak görülmektedir. Ancak yakın gözlem altında ve beslenme sonrası 30-40 dakika süresince bebeğin bu pozisyonda yatırılabilir. Bir yaşından büyük reflüsü olan çocuklarda bu risk olmaksızın önerilebilir (2). Sol yan yatış pozisyonu, sağ yan ve sırt üstü yatış pozisyonları kıyaslandığında daha az reflü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (16,17).

Daha büyük çocuk ve adolesanlardaki yaşam tarzı değişiklikleri; diyet modifikasyonu, alkol ve sigaradan uzak durma, fazla kiloların verilmesi ve uyku pozisyonunda değişiklikleri içerir. Daha çok erişkinler için yapılmış olan bu önerilerin çocuklarda uygulanabilirliği sınırlıdır. Spesifik diyet değişikliklerini süt çocuğu dönemi dışında destekleyen yeterli kanıt yoktur. Yağlı besinlerin mideyi geç boşalttığı dikkate alınarak akşam öğünleri düzenlenirken bu dikkate alınmalıdır. Akşam öğününden sonra yatana kadar geçen sürede yapılan atıştırmalar ve beslenmeler mutlaka bırakılmalı, hastanın yaşına göre yatmadan önce en az 1.5-2 saat kalori içeren besin ve sıvılar özellikle de alt özofagus sfinkterini gevşeten gıdalar yenilmemelidir. Bir yaşın üzerinde pozisyonel tedavi ile veriler net olmamakla beraber, hastanın yatak başının yükseltilmesi, sol yan yatış pozisyonunu faydalı olabilir (2). Reflü semptomlarını arttı-

rabileceğinden kafein, çikolata, sigara, alkol ve baharatlı gıdalardan uzak durulması önerilmekte, kilo fazlası veya obez olan hastalarda kilo kontrolü gerekmektedir (2,11).

* Regürjitasyonu olan sütçocuklarında, aile bilgilendirilerek, doğru beslenme tekniği konusunda eğitilmelidir. Koyulaştırılmış formula kullanımı regürjitasyonu olan bebeklerde kusmayı azaltabilir.

* Regürjitasyonu olan süt çocuklarında, aile bilgilendirilerek, doğru beslenme tekniği konusunda eğitilmelidir. Koyulaştırılmış formula kullanımı regürjitasyonu olan bebeklerde kusmayı azaltabilir.

* Regürjitasyon/kusma yakınmaları olup, huzursuzluğu olan ve/veya aya uygun kilo alamayan infantlarda, ileri araştırma yapılması gerekir. GİS ilgilendiren anatomik anomalilerin dışlandığı bebeklerde konservatif reflü önlemlerine ek olarak koyulaştırılmış formula, ailesinde atopi öyküsü olan infantlarda ise 2 hafta ampirik hidrolize/aminoasit bazlı formula denebilir. Bu basamaklara rağmen düzelme olmayan hastaların bir pediatrik gastroenteroloji uzmanı tarafından değerlendirilmesi gerekir.

2. Gastroösofageal Reflünün Farmakolojik Tedavisi

Histamin-2 Reseptör Antagonistleri (HRAs):

H₂RAs, histamin-2 reseptörlerini inhibe ederek, gastrik parietal hücrelerden asit salgısını azaltır. Erişkinlerde yapılan çok sayıda plasebo kontrollü çalışmada ve daha sınırlı sayıda pediatrik çalışmalarda H₂RAs'lerinin semptomların azaltılmasında ve ösofageal mukozanın iyileşmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (18,19). İnfantlarda ranitidin kullanımını destekleyen randomize kontrollü çalışmalar yetersizdir (20). H₂RAs'nin asit baskılayıcı etkisi, ilacın alınmasından yaklaşık 30 dakika sonra ortaya çıkar, ortalama 6 saat sürer. Bu nedenle, günlük doz 2-3'e bölünerek verilmelidir (2,11). Kronik kullanımda H₂RAs'e karşı hızlı taşifilaksi gelişmesi (kullanıma başladıktan yaklaşık 6 hafta sonra), bu gruptaki ilaçların istenmeyen özelliğidir. Ayrıca H₂RAs, infantlarda irritabilite, kafa sallama ve uyuklamaya neden olabilir.

Proton Pompa İnhibitörleri (PPIs):

Proton pompa inhibitörleri Na-K-ATPaz inhibisyonu yaparak, parietal hücrelerden asit sekresyonunu azaltır, mide pH değerini uzun süre 4'ün üzerinde tutar, yiyeceklerin uyardığı asit salgısını inhibe eder. Aynı zamanda, mide boşalımını da kolaylaştırarak, intragastrik ve reflü volümünü azaltır. Maksimum asit baskılayıcı etkisi ortalama 4 günde ortaya çıkar (2). İyi bir biyoyararlanım için, bu ilaçlar, günde 1 kez kahvaltıdan önce alınmalıdır. PPIs, erişkinlerde olduğu gibi, çocuklarda da GÖRH semptomların tedavisinde ve özofageal mukozanın iyileşmesinde H₂RAs ile kıyaslandığında daha etkilidir. H₂RAs'nin aksine kronik PPI kullanımı

tolerans gelişimine neden olmamaktadır. Avrupa ülkelerinde çocuklarda kullanımı onaylanan PPIs omeprazol ve esomeprazol'dür, ancak bu grup ilaçların 1 yaşın altında kullanımı onaylanmamıştır (2). Yan etkilere bakıldığında en sık idiosenkratik reaksiyonlar (%2-7; baş ağrısı, bulantı, ishal, kabızlık) görülür, ayrıca hipergastrinemi ve hipoklorhidri kronik kullanımda gelişebilecek diğer yan etkilendir. Omeprazol ve lansoprazol yan etki açısından pantoprozole göre daha güvenli moleküllerdir (20). Çocuk ve erişkinlerde, PPIs ve H₂RA ile asit süpresyonuna bağlı olarak toplum kaynaklı pnömoni, gastroenterit, kandidemi, preterm infantlarda nekrotizan enterokolit sıklığında artış olduğu yönünde bilgiler giderek artmaktadır (21,22). Ayrıca erişkinlerde PPI kullanımıyla ilişkili "akut intersitisyel nefrit" olguları bildirilmiştir (23).

* Büyük çocuk ve adolesanlarda tipik reflü semptomları (göğüste yanma veya ağza acı su gelmesi) varsa, erişkine benzer şekilde hayat tarzı değişikliği önerileri yapılarak, 4 haftalık PPI tedavisine yanıt değerlendirilebilir. PPI tedavisi ile semptomlarda gerileme olursa tedavi 3 aya tamamlanır.

* Semptomların düzelmediği veya tekrar ettiği durumda hastanın bir pediatrik gastroenteroloji uzmanı tarafından değerlendirilmelidir.

* Disfaji ya da odinofajisi olan çocuklarda, baryumlu ösofagus grafisi çekilerek anatomik bir anomali dışlanmalıdır. Bu hastalara üst GİS endoskopi yapılarak tanısal değerlendirme yapmadan ampirik asit süpresyon tedavisi verilmesi önerilmez.

* Epigastrik veya göğüste yanması olan astım hastalarında, konservatif ve farmakolojik reflü tedavisine yanıt değerlendirilmelidir. Özellikle nokturnal öksürük/hışıltı yakınması olup, atopi öyküsü olmayan hastalarda uzun süreli antireflü tedavisi denenmesi önerilir.

Prokinetik Ajanlar: Alt özofagus sfinkter tonusunu arttırarak ve mide boşalma zamanını kısaltarak reflü tedavisinde etkili olan ilaçlardır. Bu ajanlar serotonin reseptörleri üzerine etkili serotonin veya M1 reseptörler üzerine etkili asetilkolin üzerinden etki ederler. Cisapride, serotonin reseptör agonisti (direkt serotonerjik) ve myenterik sinapslarda asetilkolin salınımını uyararak indirekt parasempatomimetik etki göstererek özofagus ve intestinal peristaltizmi arttıran, mide boşalma zamanını kısaltan bir ajandır. Ancak ciddi kalp ritim bozukluklarına (QT uzaması) bağlı ani ölüm vakaları bildirilmesi üzerine 2000 yılında kullanımdan çıkarılmıştır.

Domperidon ve metoklopramid mide boşalmasını hızlandırıp, alt özofagus sfinkter tonusunu arttırarak etki gösteren antidopaminerjik ilaçlardır. Süt çocuklarında yapılan çalışmalarda metoklopramidin GÖR semptomlarında ve ref-

lü indeksinde azalma sağladığı ancak belirgin yan etkilere neden olduğu belirtilmiştir (24,25,26) En sık görülen yan etkileri letarji, iritabilite, jinekomasti, galaktore, ekstrapiramidal reaksiyonlar ve kalıcı tardif diskinezidir. Domperidon ise sıklıkla ekstrapiramidal yan etkilere neden olur (2). Sütçocukları ve büyük çocuklarda görülen reflü tedavisinde sisaprid, metoklopramid, domperidon ve farklı mekanizmalarla prokinetik etki gösteren betanokol, eritromisin, baklofen gibi diğer ajanların rutin kullanımına dair yeterli kanıt bulunmamakta ve yan etkilerin fazla olması bu ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır (2).

Yüzey Koruyucu Ajanlar: İçeriğinde aljinat ya da sükralfat içeren ilaçlardır. Sodyum, magnezyum aljinat içeren likit preparatların kullanımı ile infantlarda kusma sıklık ve şiddetinin azaldığı, semptomların gerilediği, pH-impedans verileri ile ösofagusun proksimaline erişen reflülerde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (27). Sükroz, sülfat ve alüminyum içeren sükralfat, peptik hasara uğramış mukoza ile temas ettiğinde jel formuna dönüşerek mukoza koruyucu görev yapar. Sükralfat tedavisi ile erişkinlerde non-erozif ösofajit semptomlarının gösterilmiştir (5). Ancak süt çocuğu ve büyük çocuklarda sükralfatın etkinliği ve güvenliğini değerlendirmek için çalışmalar yetersizdir. Alüminyum içeren sükralfat preparatları uzun süre kullanıldığında alüminyum toksisitesi riski unutulmamalıdır (2,7).

Cerrahi Tedavi: Reflü hastalığının cerrahi tedavisinde kullanılan yöntem fundoplikasyondur. Bu işlem in amacı intraabdominal ösofagusun uzunluğunu ve alt ösofagus sfinkterin istirahat basıncını arttırarak fizyolojik reflü de dahil olmak üzere patolojik gastroözofageal reflüyü önlemektir (2,7). Laporoskopik olarak yapılan Nissen fundoplikasyonu, daha az morbiditeye neden olması, daha düşük hastanede kalış süresi nedeniyle çocuk ve erişkinlerde daha çok tercih edilmektedir.

Antireflü cerrahi yapılmış pediatrik vaka serileri çoğunlukla, reflüye predispozisyon oluşturan bir hastalığa sekonder ciddi ösofajiti olan hastalardan oluşturmaktadır. Birçok seride, objektif olarak (pH/MII impedans, endoskopi) sistematik post operatif değerlendirmenin olmayışı cerrahi sonuçların değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Küçük çocuk (<4 yaş) hastalarda antireflü cerrahinin respiratuvar komplikasyonlarda belirgin azalmaya neden olduğu, ancak; büyük çocuklarda reflü kaynaklı respiratuvar komplikasyonlarda faydalı olmadığı gösterilmiştir (28). Nörolojik sorunu olan hastalarda, nörolojik sorunu olmayanlara göre morbidite, komplikasyon ve reoperasyon oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Antireflü cerrahi tedavinin başarısızlık oranının düşük olduğu diğer bir hasta grubu opere ösofagus atrezisi olan hastalardır. Nö-

rolojik defisiti ya da opere özofagus atrezisi olan hastalarda operasyon sonrası nüks eden patolojik reflü aşikar olmayabilir. Bu nedenle, bu hastaların antireflü cerrahi sonrası yakın takibi yapılmalı, klinik şüphe varsa birden fazla objektif test ile yeniden değerlendirilmelidir (2).

Antireflü cerrahi sonrası fundus kapasitesinde ve mide adaptasyonunda meydana gelen değişikliğe bağlı olarak gaz-şişkinlik sendromu, öğürme, erken doyma, dumping sendromu ortaya çıkabilir.

Primer gastroözofageal reflü hastalığı çocuk yaş grubunda genellikle medikal tedaviye yanıt verir. Medikal tedaviye yanıt vermeyen, uzun süredir medikal tedavi alan ancak tedaviye bağımlı olup medikal tedavinin kesilemediği hastalarda ve son olarak reflüye bağlı yaşamı tehdit eden komplikasyonlar (bronşiektazi, ülserle özofajit, Barrett özofagus vb.) geliştiren hastalarda komplikasyonlar geliştiren hastalarda antireflü cerrahi tedavi gerekebilir. Cerrahi tedavi gereken hastaların önemli bir kısmı sekonder reflüsü olan hastalardır (nörolojik sorun, opere özofagus atrezisi vb.). Bu nedenle cerrahi öncesi hastada diğer nedenlerin (siklik kusma, ruminasyon, gastroparezis ve eozinofilik özofajit) ayrıntılı olarak araştırılıp dışlanması gerekir (2,7).

Kaynaklar

- Vandenplas Y, Hassall E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 (2): 119-36.
- Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al, North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. 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 (4): 498-547.
- Hegar B, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux: natural evolution, diagnostic approach and treatment. *Turk J Pediatr* 2013; 55 (1): 1-7.
- Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy: a pediatric practice-based survey: Pediatric Practice Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 569-72.
- Carroll MW, Jacobson K. Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: when and how to treat. *Paediatr Drugs* 2012; 14 (2): 79-89.
- Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (3): 308-28.
- Rubenstein JH, Chen JW. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43 (1): 1-14.
- Arad-Cohen N, Cohen A, Tirosh E. The relationship between gastroesophageal reflux and apnea in infants. *J Pediatr* 2000; 137 (3): 321-26.
- Orlando RC. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. In: Castell DO, Richter JE, eds. *The Esophagus*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 1999: 409-19.
- Hassall E. Decisions in diagnosing and managing chronic gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr* 2005; 146 (3): 3-12.
- Lightdale JR, Gremse DA. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics* 2013; 131 (5): e1684-95.
- Nielsen RG, Kruse-Andersen S, Husby S. Low reproducibility of 2 x 24-hour continuous esophageal pH monitoring in infants and children: a limiting factor for interventional studies. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1495-502.
- Craig WR, Hanlon-Dearman A, Sinclair C, Taback S, Moffatt M. Metoclopramide, thickened feedings, and positioning for gastroesophageal reflux in children under two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2004: CD003502.
- Corvaglia L, Rotatori R, Ferlini M, Aceti A, Ancora G, Faldella G. The effect of body positioning on gastroesophageal reflux in premature infants: evaluation by combined impedance and pH monitoring. *J Pediatr* 2007; 151 (6): 591-96.
- Bhat RY, Rafferty GF, Hannam S, Greenough A. Acid gastroesophageal reflux in convalescent preterm infants: effect of posture and relationship to apnea. *Pediatr Res* 2007; 62 (5): 620-23.
- Houry RM, Camacho-Lobato L, Katz PO, Mohiuddin MA, Castell DO. Influence of spontaneous sleep positions on nighttime recumbent reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (8): 2069-73.
- Omari TI, Rommel N, Staunton E, et al. Paradoxical impact of body positioning on gastroesophageal reflux and gastric emptying in the premature neonate. *J Pediatr* 2004; 145 (2): 194-200.
- Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112 (6): 1798-810.
- McCarty-Dawson D, Sue SO, Morrill B, Murdock RH Jr. Ranitidine versus cimetidine in the healing of erosive esophagitis. *Clin Ther* 1996; 18 (6): 1150-60.
- Houry RM, Camacho-Lobato L, Katz PO, Mohiuddin MA, Castell DO. Influence of spontaneous sleep positions on nighttime recumbent reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (8): 2069-73.
- Canani RB, Cirillo P, Roggero P, et al; Working Group on Intestinal Infections of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP). Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 2006; 117 (5): 817-20.
- Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117 (2): 137-42.
- Brewster UC, Perazella MA. Proton pump inhibitors and the kidney: critical review. *Clin Nephrol* 2007; 68 (2): 65-72.
- 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 (6): 725-29.
- Machida HM, Forbes DA, Gall DG, Scott RB. Metoclopramide in gastroesophageal reflux of infancy. *J Pediatr* 1988; 112 (3): 483-87.
- Putnam PE, Orenstein SR, Wessel HB, Stowe RM. Tardive dyskinesia associated with use of metoclopramide in a child. *J Pediatr* 1992; 121 (6): 983-85.
- Del Buono R, Wenzl TG, Ball G, Keady S, Thomson M. Effect of Gaviscon infant on gastro-oesophageal reflux in infants assessed by combined intraluminal impedance/pH. *Arch Dis Child* 2005; 90 (5): 460-63.
- Goldin AB, Sawin R, Seidel KD, Flum DR. Do antireflux operations decrease the rate of reflux-related hospitalizations in children? *Pediatrics* 2006; 118 (6): 2326-33.