

Kronik/Tekrarlayan Solunum Sistemi Semptomları Olan Çocuklarda Gaströ-Özofageal Reflü: Uzun Süreli Özofageal pH Monitorizasyonu İle Değerlendirme

GASTROESOPHAGEAL REFLUX IN CHILDREN WITH CHRONIC/RECURRENT RESPIRATORY SYMPTOMS: INVESTIGATION WITH LONG-TERM ESOPHAGEALpH-MONITORING

Dr. Hasan ÖZEN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Ünitesi, Ankara

ÖZET

Sindirim sistemi semptomları olmaksızın kronik veya tekrarlayan solunum sistemi semptomları olan 33 çocuk uzun süreli özofageal pH monitorizasyonu (USÖpHM) ile incelendi. Onbeş hastada (% 45,4) gastro-özofageal reflü (GÖR) saptandı.. Reflüsü olanların yaş ortalaması (9,21 ±15,84 ay) ile olmayanların yaş ortalaması (12,52±22,27 ay) arasında fark bulunmadı.

GÖR oranı siyanozu olanlarda % 71,4, tekrarlayan pnömonisi olanlarda % 58,3, apne ile gelenlerde % 50 ve wheezing/astma ile gelenlerde % 27,2 bulundu. Siyanoz ve wheezing/astma semptomlarının yalnız olarak buldukları vakalarda ise bu oran sırasıyla % 66,6 ve % 14,3 idi. Semptom gruplarına göre GÖR oranları arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi.

Üç hastaya semptomlarının hayatı tehdit edici olması nedeniyle hemen funduplikasyon yapıldı. Kalan 12 hastaya ise ranitidine ve metoclopramide başlandı. Tıbbi tedavi ile dokuz hastada (%75) iyileşme sağlandı, diğer üç hastaya ise funduplikasyon yapıldı.

Sonuç olarak, sadece kronik/tekrarlayan solunum sistemi semptomları ile gelen hastalarda GÖR varlığı araştırılmalıdır. Reflüsü olanlarda başlangıç tedavisi olarak metoclopramide + ranitidine verilebilir ve tıbbi tedavinin başarısız olduğu durumlarda veya semptomların ağır olduğu hastalarda cerrahi tedavi endikasyonu vardır.

Anahtar Kelimeler: Gastro-Özofageal reflü, Özofageal pH monitorizasyonu, Kronik/tekrarlayan solunum sistemi semptomları, Siyanoz, Apne

T Klin Gastroenterohepatoloji 1995,6: 8-15

İlk kez 48 yıl önce tanımlanan (1), son yıllarda bir çok yazının konusu olan gastro-özofageal reflü (GÖR),

Geliş Tarihi: 18.11.1994

Yazışma Adresi Hasan Özen
Halk sok. 13/8 Yenışehir 06410 ANKARA

SUMMARY

Thirty-three children with chronic/recurrent respiratory symptoms, but no gastrointestinal system symptoms, were evaluated with long-term esophageal pH-monitoring. Gastroesophageal reflux (GER) was diagnosed in 15 (45,4%) patients. No significant difference was found between the mean ages of the patients with GER (9.21 ±15.84 months) and those without GER (12.52±22.27 months).

The frequencies of GER in patients with cyanosis, recurrent pneumonia, apnea, and wheezing/asthma were 71.4%, 56.3%, 50%, and 27.2%, respectively. In patients with sole cyanosis and with sole wheezing/asthma, the frequencies were 66, % and 14,3%, respectively. There was no statistically significant difference among the patient groups.

Urgent fundoplication was performed on three patients because of life-threatening symptoms. Ranitidine plus metoclopramide were administered to the remaining 12 patients. Nine of them improved with medical treatment and fundoplication was performed on the rest.

In conclusion, the presence of GER should be investigated in children with chronic/recurrent respiratory symptoms. Ranitidine plus metoclopramide may be prescribed as initial medical therapy and fundoplication should be performed on those whose symptoms are life-threatening and on those who do not improve with medical treatment.

Key Words: Gastroesophageal reflux, Esophageal pH monitoring, Chronic/recurrent respiratory symptoms, Cyanosis, Apnea

T Klin J Gastroenterohepatol 1995,6: 8-15

sağlıklı bebeklerde tekrarlayan kusma ve regürjltasyonun en sık nedenidir ve genellikle ilk 18 ay içinde kendiliğinden geçer (2,3). Bebeklerde, çoğunlukla fizyolojik bir olay olup klinik önemi olmamasına rağmen (4), eşlik eden büyüme genliği, tekrarlayan solunum sistemi rahatsızlıkları veya özofajit-striktür gibi komplikasyonları görülebilir (5). Bir yaşından sonra devam ediyorsa, ge-

nellikle, nörolojik disfonksiyon veya alta yatan gastro-intestinal bir hastalık akla gelmelidir (6).

GÖR şüphesi ile refere edilenlerin yaklaşık %10'unda sadece solunum sistemi belirti ve bulguları bulunmaktadır (7). Reflü ile trakeo-bronşial aspirasyon, tekrarlayan bronşit, astma, pnömoni, bronşiyolit ve hatta ani bebek ölümleri arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda yayın vardır (8-11) ve kronik akciğer hastalığı olanların %16 ile %80'inde GÖR varlığı çeşitli yöntemlerle gösterilmiştir (12-17). Ne yazık ki, farklı kriterler ve teknikler kullanıldığı için, bu çalışmalar arasında doğrudan bir karşılaştırma yapmak zordur.

Baryumlu özofagus tetkiki, hala bir çok klinikte standart metod olarak kullanılmasına rağmen, sensitivitesinin ve spesifitesinin az olması ve hastanın radyasyona maruz kalmasını gerektirmesi nedeniyle (18) yerini daha sensitif ve spesifik yeni metodlara bırakmaktadır. Bunlardan biri olan uzun süreli özofageal pH monitorizasyonu ile (USÖpHM) ilgili son on yıl içinde bir çok çalışma yapılmış ve sensitivitesi ve spesifitesi diğer metodlardan daha yüksek olan bu metod giderek GÖR araştırmasında ilk basamak tetkik haline gelmiştir (7,18-20).

Bu çalışmada da, GÖR şüphesi ile refere edilen ve kusma, rejürjitasyon gibi klasik reflü belirtileri olmayıp sadece tekrarlayan ve/veya kronik solunum sistemi problemi olan çocuklarda reflü varlığı USÖpHM ile araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Hastalar: Bu çalışmada, Temmuz 1993 - Haziran 1994 tarihleri arasında GÖR şüphesi nedeniyle refere edilen ve sadece solunum sistemi ile ilgili semptom ve bulguları olan 33 çocuk hasta USÖpHM kullanılarak incelendi. Kusma, regürjitasyon gibi GÖR'ün klasik semptomları olanlar çalışmaya alınmadı. Ayrıca, kronik akciğer hastalığına neden olabilecek kistik fibrozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, hipogammaglobulinemi sırasıyla ter testi, alfa-1 antitripsin ve immünglobulin düzeylerine bakılarak ekarte edildiler. Daha sonra hastalar primer semptomlarına göre dört grupta değerlendirildi; 1. Apnesi olanlar, 2. Tekrarlayan pnömonisi olanlar, 3. Tekrarlayan wheezing veya bronşiyal astması olanlar, ve 4. Siyanozu olanlar.

Tekrarlayan pnömoni ve vvheezing/astma atakları için son altı ayda, sırasıyla radyolojik ve klinik olarak gösterilmiş, iki atağın olması kriteri alındı.

pH monitorizasyonu: Çalışmada semidisposable monokristalin antimon elektrod kateterleri (Monocrystant, Synectics AB, Stokholm, İsveç) kullanıldı. Teste başlamadan önce pH'ları 7 ve 1 olan solüsyonlar kullanılarak standardizasyon yapıldı ve standardizasyon sırasında en fazla değişkenlik düzeyi 0.03 pH'ydı. Monitorizasyonun sonunda standardizasyon tekrarlandı. Eğer 0.3 pH'dan daha fazla uyumsuzluk görüldüyse test geçersiz sayıldı. Testten iki gün önce teofilin, Hz reseptör

antagonisti gibi sonucu etkileyebilecek ilaçlar kesildi. Çalışma süresince tüm hastalar hastaneye yatırıldılar. Kateter nasai yolla konularak pH probu, burun deliği - alt özofagus sfinkteri (AÖS) arasındaki uzunluğun %87'sine gelecek şekilde yerleştirildi (21). Hastaların 25'inde bu uzunluk, pH monitorizasyonundan önce özofagus manometrisi ile AÖS yerini bularak hesaplandı. Kalan 8 hastada ise AÖS yeri, hastanın boyunun kullanıldığı bir formülle hesaplandı (21). Bunlarda pH probunun yeri göğüs filmi ile kontrol edildi. Referans elektrodu olarak bir Ag/AgCl elektrod deri temizliği yapıldıktan ve özel bir jel sürüldükten sonra göğüs üzerine yerleştirildi. Her iki elektrod kayıt toplayıcı bir bilgisayara (Digitrapper Mark III, Synectics AB, Stokholm, İsveç) bağlandı. pH değişiklikleri her 4 saniyede bir kaydedildi. Kayıt sonrasında bu bilgiler bir IBM PC XT 486 bilgisayara aktarıldı ve özel bir program (EsopHogram, versiyon 5.60C5, Gastrosoft İne, Irving, TX, USA) kullanılarak analiz edildi. Analizden önce tüm veriler gözden geçirildi ve varsa artefaktlar elimine edildi.

Kayıt süresince çocuklara yaşlarına uygun diyetleri verildi ve öğün aralarında yemelerine izin verilmedi. pH 4 civarında asiditesi olan besinlerin GÖR'sü olmayanlarda reflü indeksini artırmadığı gösterildiğinden (22), postprandiyal reflüleri tespit edebilmek için hepsine en az iki kez pH'sı 4 civarına ayarlanmış yiyecek verildi. Bu, mama alan bebeklerde 120 ml mamaya 5 mi 1 N HCl eklenerek, daha büyüklerde ise elme suyu içirilerek sağlandı. Çocukların aktiviteleri kısıtlanmadı ve özel bir pozisyon verilmeyerek alışık oldukları pozisyonda izlendiler. Kayıt sırasında çocukların yanında bir yakınları kaldı ve kendilerine verilen bir çizelgeyi doldurarak olayları kaydettiler. Bu çizelgeye göre çocuğun beslenme zamanları, verilen yiyeceğin çeşidi, uyuyor veya uyanık olduğu, öksürük-wheezing-apne-siyanoz-boğulma nöbeti gibi olaylar kaydedildi. Aynı zamanda beslenme zamanları, uyku-uyanıklık durumları ve olaylar digitrapper üzerinde bulunan özel tuşlara basılarak da kaydedilerek iki taraflı kontrolleri yapıldı. Apne ile gelenlerin hepsinde polisomnografik çalışma da yapıldı. Apne 20 saniyeden daha uzun süren solunum durmaları olarak kabul edildi (23).

Reflü tanısında şu parametreler değerlendirildi (24); 1. pH'nın 4'den düşük olduğu zamanın total kayıt zamanına oranı (reflü indeksi), 2. Yirmidört saatte beş dakikadan daha uzun olan reflülerin sayısı, 3. Yirmidört saatteki toplam reflü sayısı, ve 4. En uzun reflünün süresi. GÖR tanısı, ya reflü indeksinin pozitifliği veya diğer kriterlerden en az ikisinin birlikte pozitif olması ile konuldu (25).

Hesaplamalar yapılırken asidifiye edilmiş besinlerin verildiği zamanlar değerlendirmeye alınmadı. Reflü başlangıcı pH'nın 4'ün altına düşmesi, sonu ise tekrar 4'ün üzerine çıkması olarak alındı (26,27). Onbeş saniyeden daha kısa süreli reflü görünümleri artefakt olabileceğinden (27,28) değerlendirmeye alınmadı. Normal değerler için, 15 aydan küçük olanlarda, Vandenplas

Tablo 1. Yaşa ve semptomlara göre GÖR dağılımı* (GÖR/n)

	<1 ay	1-6 ay	7-12 ay	>12ay	Toplam	(%)**
Tekrar. Pnö. m.	1/1	2/1	3/3	2/6	7/12	58.3
Apne	2/4	3/6	1/2		6/12	50.0
Astma/VVheezing		0/2	1/3	2/5	3/10	27.2
Siyanoz	4/4	1/3			5/7	71.4
Boğulma atağı	1/1	2/4		1/2	4/7	57.1
Öksürük		0/1	0/3	2/3	2/7	28.5
MMR***			2/2	2/4	4/6	66.6
Büy. geriliği			0/1	2/4	2/5	40.0

*: Bir hastada birden fazla semptom bulunmaktadır.

** : Adı geçen semptomda GÖR yüzdesi

***: MMR; Mental-motor retardasyon

ve Sacre-Smiths'in (29) 285 normal süt çocuğu ve çocukta elde ettikleri değerler, daha büyüklerde İse Boix-Ochoa ve arkadaşlarının (30) bildirdikleri değerler kullanıldı. Bildirilen bu değerlerin 2 standart deviasyonundan yüksek olan ölçümler anormal olarak kabul edildiler.

Tedavi ve izlem: Reflü saptananların tümüne ranitidine 4 mg/kg/gün, 2 veya 3 dozda ve metoclopramide 1 mg/kg/gün, 4 dozda başlandı. Mama alanların mamları pirinç nişastası ve benzerleri ile koyulaştırıldı. Daha büyükler ise sık ve az miktarlarda beslenmeye başlandılar ve AÖS relaksasyonuna yol açabileceğinden metilksantin içeren ve fazla yağlı yiyecekleri yemeleri önerildi (6). Tedavi başladıktan sonra hastalar bir gün daha hastanede tutularak semptomlar ve metoclopramide'in olası yan etkileri açısından gözlemlendi. Apne semptomu ile gelen tüm hastalar tıbbi tedaviye ek olarak evde apne monitörü ile izlendiler ve ailenin erişkin fertlerinin hepsi acil yardım-resüsitasyon konusunda eğitildiler.

Hastaların ilk kontrolleri apne nedeniyle izlenenlerde taburcu edildikten bir hafta sonra, diğerlerinde ise iki hafta sonra yapıldı. Apne nedeniyle monitörize edilenlerin yeni ataklarının olup olmadığı öykü ve monitör cihazının hafıza kayıtlarının kontrolü ile araştırıldı. Monitör kayıtlarında bradikardi ile olan ve 20 saniyeyi geçen solunum durumları apne olarak değerlendirildi. Çocuğu ailesinin gözlediği ve monitör cihazının kullanılmadığı zamanlarda ise siyanozu neden olan solunum durmaları apne olarak değerlendirildi. Apne harici semptomlar nedeniyle izlenen hastaların durumları ise öykü, fizik muayene ve gerektiğinde radyolojik olarak değerlendirildi. İlk kontrollerinden sonra apne nedeniyle izlenenler 2-3 hafta, diğer nedenlerle izlenenler ise 4-8 hafta aralıklarla izlendiler.

Apnesi olanlarda bir daha apnenin gözlenmemesi, diğerlerinde İse semptomların kaybolması veya günlük en az %50 azalması tıbbi tedaviye yanıt olarak değerlendirildi. Klinik iyileşmesi olanlarda özofageal pH monitörizasyonu tekrarlanmadı. Klinik iyileşmesi olmayan ya da semptomlarında azalma olmasına rağmen pnö-

moni atakları tekrarlayanlarda özofageal pH monitörizasyonu tekrarlandı ve reflüsü devam edenlerde veya reflü parametreleri normal sınırlarda olsa bile reflü ile birlikte somptom görülen durumlarda funduplikasyon yapıldı.

İstatistik yöntemleri: Ölçümle belirtilen karakterlerde ortalamalar arasındaki farklılığın değerlendirilmesi için Mann-Whitney U testi, sayımla belirtilen karakterlerin değerlendirilmesi için Chi-kare testi veya frekansın beşten az olduğu durumlarda Fisher'in kesin Chi-kare testi kullanıldı. İstatistiksel önemlilik açısından yanılma oranı (p de eri) 0.05 olarak alındı. Yazı içinde ± olarak belirtilen değerler, (ortalama ± standart sapma) olarak verilmiştir (31).

BULGULAR

Hastalar: Çalışma süresince GÖR şüphesiyle, gastrointestinal sistem semptomları olmasızın kronik veya tekrarlayan solunum sistemi problemleri olan 33 vaka refere edildi. Bunların 15'ine (%45.4) GÖR tanısı konuldu.

GÖR tanısı konulan hastaların yaşları 7 gün - 60 ay (ortalama 9.21 ±15.84) arasında olup, GÖR saptanmayanların yaş ortalaması (12.52±22.27 ay, sınırlar 1-96 ay) ile aralarında istatistiksel olarak önemli bir fark yoktu (p=0.32). Yenidoğan dönemindeki yedi hastanın altısında (%85.7) GÖR saptanırken, daha büyük yaşta-ki 26 hastanın dokuzunda (%34.6) GÖR bulundu ve fark istatistiksel olarak önemliydi (p=0.047).

Klinik belirti ve bulgular: Tekrarlayan pnömoni ve apne 12'şer (%36.3), tekrarlayan wheezing/astma 10 (%30), boğulma atağı, siyanoz ve öksürük 7'şer (%21.2), mental-motor gerilik 6 (%18.2) ve büyüme geriliği 5 (%15.2) vakada vardı. Üç vakada tekrarlayan pnömoni ve wheezing, bir vakada ise tekrarlayan pnömoni ve apne birlikte idi. Siyanoz tek semptom olarak sadece üç vakada olup, dört vakada ise apneyle birlikte görüldü (Tablo 1). Devamlı olarak ilaç alma<; gereken astma/wheezingli hasta yoktu.

Semptomların yaşlara göre değerlendirilmesinde ise apne altı ay ve daha küçük çocuklarda, tekrarlayan pnömoni ise altı aydan büyüklerde daha sıkı. Oniki apne vakasının 10'u (%83.3) altı aydan küçük, 12 tekrarlayan pnömoni vakasının dokuzu (%75) altı aydan büyüktü. Boğulma nöbetleri ile gelen hastaların beşi (%71.4) altı aylıktan küçüktü. Siyanoz sadece altı aylıktan küçüklerde görülürken, mental-motor retardasyon ve büyüme geriliği ise sadece altı aydan büyük çocuklarda görüldüler.

pH monitorizasyonu bulguları: Monitorizasyon sırasında hastaların hepsi asemptomatikti. Hastaların biri hariç hepsinde işlem başarıyla tamamlandı. İşlem süresinin kısa olduğu hasta, apne nedeniyle araştırılan yedi günlük bir bebek olup, pH kateterini, her iki burun deliğinin sekresyondan dolayı kısmen kapalı olması nedeniyle tolere edemedi ve işleme dört saatlik kayıt süresinden sonra son verildi. Kalan 14 hastada kayıt süresi 907 dakika ile 1440 dakika (ortalama 1240.8±174.2 dakika) arasında değişiyordu. Tolere etmediği için monitorizasyona dört saat sonunda son verilen vakada, bu süre içinde reflü indeksi %42.2 ve en uzun reflü süresi 50 dakika olduğu için, reflü pozitif olarak değerlendirildi. Kalan 14 hastada reflü indeksi %4.9 ile %81 arasında (ortalama 21.7±19.69), beş dakikadan uzun süren reflü sayısı 0 ile 17 arasında (ortalama 7.04±5.36), en uzun reflü süresi 4 ile 395 dakika (ortalama 58.93±96.57) ve 24 saatteki reflü sayısı 30 ile 200 (ortalama 84.56±48.98) arasında değişiyordu. Reflü hastaların hepsinde reflü indeksi ve 24 saatteki reflü sayısı belirtilen normal değerlerden yüksekti. Beş dakikadan uzun reflü sayısı 11 hastada (%73.3), en uzun reflü süresi ise 10 hastada (%66.6) normalden fazlaydı.

Siyanoz yakınması ile gelenlerin %71,4'ünde GÖR saptanırken bu oran tekrarlayan pnömoni ile gelenlerde %58.3, apne ile gelenlerde %50, wheezing/astma ile gelenlerde %27.2 ve kronik öksürüğü olanlarda %28.5 bulundu (Tablo 1). Siyanoz ve wheezing/astma yakınması ile gelenlerde birlikte tekrarlayan pnömonisi olanları çıkardığımızda ise; siyanozu olanların ikisinde (%66.6), wheezing/astması olanların ise sadece birinde (%14.3) GÖR saptandı. Tanı gruplarına göre GÖR prevalansı açısından istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı. Mental-motor retardasyonu olan altı vakanın dördünde (%66.6), büyüme geriliği olan beş vakanın ikisinde (%40) GÖR tanısı konulmuş olup, mental-motor retardasyonu olmayan 27 vakanın 11'inde (%40.7) ve büyüme geriliği olmayan 28 vakanın 13'ünde (%46.4) GÖR vardı. Gruplar arasında istatistiksel olarak önemli fark yoktu. Hastalarda monitorizasyon süresince herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.

Tedavi ve izlem: Üç hasta semptomlarının hayatı tehdit edici olması ve reflülerinin çok ağır olması nedeniyle tanıdan hemen sonra cerrahi olarak funduplikasyonla tedavi edildiler. Hastalar 1-12 ay arası izlendi, izlemde üç hastanın semptomları sebat etti. Bunların

ikisinde iki aylık izlem süresinde tıbbi yanıt olmadığı için, birisinde ise GÖR parametrelerinde belirgin düzelme olmasına rağmen üç ay içinde iki yeni pnömoni atağının saptanması ve monitorizasyon sırasında reflü epizodu ile birlikte O2 satürasyonunda düşme olduğu için funduplikasyon yapıldı.

Yaşın tıbbi tedaviye etkisi değerlendirildiğinde; 18 aydan büyük ve reflüsü olan üç çocuğun ikisine (%66.6) funduplikasyon yapılırken, 18 aydan küçük olan 12 hastanın dördüne (%33.3) funduplikasyon yapıldı. Aradaki fark istatistiksel olarak önemsizdi (p=0.69). Benzer şekilde, mental-motor retardasyonu ve reflüsü olan dört hastanın üçüne (%75) funduplikasyon yapılırken, mental-motor retardasyonu olmayan 11 hastanın üçüne (%27) funduplikasyon yapıldı. Aradaki fark istatistiksel olarak önemsizdi (p=0.28).

İzlem süresince ilaca bağlı yan etki görülmedi ve eksitus olan hasta olmadı.

TARTIŞMA

Regürjitasyonun herkes tarafından kabul edilen bir tanımı yoktur. Belli bir yaş grubunda özofajit, büyüme geriliği, anemi, solunum sistemi problemlerine neden olmayan veya ailede herhangi bir huzursuzluk uyandırmayan, o yaş için belirlenmiş normal sıklık ve miktarı geçmeyen reflüler normal olarak kabul edilebilir. Bu tanımlama klinik uygulama için uygun olsa bile, bilimsel araştırmalar için yetersizdir ve daha objektif kriterler gereklidir (32). USÖpHM, şu an var olan en sensitif test olması nedeniyle bu çalışmada tanıda kullanıldı (7,18,30,33-36).

Son yıllarda çocuklarda GÖR ile solunum sistemi semptomları arasındaki ilişkiye dikkati çeken çok sayıda yayın vardır. Sindirim sistemi bulguları olmaksızın sadece kronik/tekrarlayan solunum sistemi semptomları olan çocuklar reflü şüphesi ile araştırılanların %10 ile %15'ini oluştururken (7,37), bunların da %16 ile %80'inde GÖR saptanmıştır (12,17). Çalışmamızda da, sadece solunum sistemi semptomları olan 33 hastanın 15'inde (%45.4) GÖR saptandı.

GÖR'nün apne ve/veya siyanozu neden olup olmadığı ve oluyorsa ne sıklıkta olduğu araştırma konusudur (38). GÖR'ye bağlı ölüm veya solunum durması ilk olarak 1954 yılında, akciğerlerinin patolojik incelemesinde aspirasyon gösteren, iki bebekte gösterilmiştir (39). Yaşları iki ile dört ay arasında değişen, siyanoz/apne nöbetleri olan ve radyolojik olarak GÖR tanısı almış 14 bebekte tıbbi tedavi veya tıbbi tedaviye yanıt vermeyenlerde cerrahi tedaviden sonra, vakalarımızda olduğu gibi, semptomların kaybolduğu görülmüştür (11).

Bir başka çalışmada (40), doğumdan itibaren GÖR semptomları ve birlikte apnesi ve bronkopulmoner displaziye benzeyen radyolojik değişiklikleri olan 14 süt çocuğunun GÖR'lerinin tıbbi veya cerrahi tedavisinden sonra radyolojik bulguları düzelmiş, O2 ihtiyaçları

ve apne sayıları azalmıştır, Polisomnografik çalışmalarında da reflünün apneye öncülük ettiği gösterilmiştir,

Walsh ve arkadaşları (41) ise yaşları bir ile 12 ay arasında olan GÖR ve apneli 14 çocuğu polisomnografik olarak incelediklerinde apnenin reflü olan ve olmayan zamanlarda eş sayıda olduğunu, fakat obstrüktif apnenin reflü anlarında daha sık olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma, GÖR ile apne arasında daha doğrudan bir ilişki kuran çalışmalarla (11,40,42-44) uyuşmamaktadır. Ancak bu çalışmada zayıf asidik mama kullanılmaması nedeniyle nötral reflüler saptanmamış olabilir. Ayrıca apneyi, kiasik tanımından çok farklı olarak (23) üç saniyeden fazla süren solunum durmaları olarak tanımlamışlardır. Apne ile GÖR arasında radyopak çal şma ve ultrasonografi kullanarak %70 oranında bir ilişki gösteren bir çalışma (43) yanında, USÖpHM (45) ve sintigrafı (46) kullanılarak yapılan ve GÖR ile obstrüktif veya santral apne arasında herhangi bir ilişki bulmayan çalışmalar da vardır. Çalışmamızda da apne ile gelen hastaların %50'sinde, sadece siyanoz ile gelen hastaların ise %66.8'sinde GÖR saptandı. Siyanozu da apnenin bir bulgusu olarak kabul edip iki grubu birlikte değerlendirirsek %53.3 (8/15) oranında GÖR saptandı. Bu toplam sekiz vakanın yedisi (%87.5) altı aydan küçük ve biri ise apnenin pnömoni ile birlikte görüldüğü sekiz aylık bir vakaydı. Üçünde (%37.5) semptomlarının ağır olması nedeniyle hemen funduplikasyon yapıldı. Diğer beşi ise tıbbi tedaviye yanıt verdiler ve atakları tekrarlamadı. Funduplikasyon yapılanlarında semptomları tamamen kayboldu. Literatürde de, çalışmamıza uygun şekilde, cerrahi oranı %40 civarında olup, tıbbi veya cerrahi tedaviyle semptomlarda düzelme elde edilmektedir (40). Tedavi ile atakların tekrarlamaması, apnenin etyolojisinde GÖR'nün rol oynayabileceğini desteklemektedir.

GÖR'sü olanlarda astma veya wheezing atakları, her zaman sebep-sonuç ilişkisini göstermese de sıktır (47). Bir çok hastada reflünün solunum sistemi semptomlarını uyardığı gösterilmişse de, monitorizasyon sırasında atağı olmayan hastalarda bu ilişkiyi göstermek zor ve hatta imkansızdır. Astma ile GÖR ilişkisini açıklamak için mide içeriğinin akciğerlere aspirasyonu (48) ve özofagusun aside maruz kalması ile olan vagal reflekse bağlı bronkospazm (48,49) gibi çeşitli patojenik mekanizmalar ileri sürülmüştür. Proksimal ve distal özofageal reflüyü değerlendirmek için iki pH probu ile orta-ağır derecede astımı olan 42 kişide yapılan USÖpHM'nda hastaların %50'sinde distal, %16'sında ise proksimal reflü gösterilmiştir. Test günü astma atağı gözlenen 15 hastanın 9'unda (%60) distal özofageal reflü ve reflü ile bronkospazm arasında değişik derecelerde korelasyon bulunmuştur (50). Tekrarlayan wheezing/astma yakınması ile gelen toplam 10 hastamızın sadece üçünde (%30) pnömoni saptanmış olması, hastalarımızda aspirasyonun sık olmadığını telkin etmektedir. Bu 10 hastanın, ikisi pnömoni ile birlikte olanlar olmak üzere, üçünde (%30) reflü görülmüştür. Sadece

tekrarlayan wheezing/astma yakınması olan yedi hastanın ise sadece birinde (%14.3) GÖR saptanmıştır.

Tekrarlayan obstrüktif bronşiti olan ve yaşları dört ay ile beş yıl arasında değişen 43 çocuğun 26'sında (%60.4) radyolojik olarak görülen reflü bulunmuş ve beslenme düzenlenmesi + postural tedaviyle hastaların %75'inde semptomlarda belirgin düzelme olmuştur (8). Çalışmamızla olan farklılık, radyolojik çalışma sırasında valsalva manevrası gibi karın içi basıncı artıran ve fizyolojik olmayan pozisyonların kullanılmasıyla reflünün artması ve hastaların kliniklerinin daha ağır olmalarına bağlanabilir.

Bronşiyal astması olan ve yaşları 18 aydan daha büyük 36 hastanın USÖpHM ile değerlendirildiği başka bir çalışmada ise, GÖR prevalansı %75 bulunmuştur (47). Çalışmada kullanılan aletler ve sonuçları karşılaştırdıkları normal değerler çalışmamızdakilerle aynı olmasına rağmen GÖR oranı çok daha yüksek bulunmuştur. Fakat hastaların çoğunluğu tıbbi tedaviye cevap vermeyen steroide bağımlı ağır astmalılardı. Çalışmamızda ise klinik bulguları çok ağır olan ve devamlı ilaca bağımlı olan hasta yoktu. Hastaların %84'ü postural tedavi + cisapride tedavisine tam veya kısmi yanıt vermişlerdi. Çalışmamızda da, tekrarlayan wheezing/astma'sı olan reflülü üç hastanın ikisi (%66.6) tıbbi tedavi ile iyileşmişlerdir.

Tekrarlayan solunum sistemi semptomu olan 36 çocukta, çalışmamızda olduğu gibi değişmeli olarak normal ve zayıf asidik yiyecekler verilerek yapılan USÖpHM ile, tekrarlayan wheezing/astmalılarda %62.5 oranında reflü saptanmıştır (51). Değerlendirmeler için kullandıkları normaller sekiz vakadan elde ettikleri kendi verileriydi ve apnesi olan hastaları olmamasına rağmen %41'i funduplikasyonu gerektirecek kadar ağırdı. Funduplikasyondan sonra hastaların %66'sında tam, %34'ünde ise kısmi düzelme elde etmişlerdir. Çalışmamızda ise, wheezingli vakalarda funduplikasyonu gerektirecek ağırlıkta hasta yoktu.

Tekrarlayan pnömoni, kronik astma ve tekrarlayan pnömoni ile birlikte olan astma vakalarında GÖR oranının radyoloji, endoskopi, manometri ve asit reflü testi ile araştırıldığı bir başka çalışmada (16) sırasıyla %33, %38 ve %48 oranlarında GÖR saptanmıştır. GÖR şüphesi ile refere edilen toplam 283 hastanın 49'unda (%17.3), hastalarımızda olduğu gibi, reflüyü düşündürecek sindirim sistemi semptomları yoktu fakat bu hastalara ait veriler ayrı olarak verilmemişti. Çalışmamızda da sadece tekrarlayan wheezing yakınması olanlarda GÖR %14.3 oranında görülürken, wheezing ve pnömonisi olanlarda oran %66'ya çıkmaktadır. Fakat çalışmamızdaki wheezing ve pnömoninin birlikte olduğu vakaların sayısı azdı. Çalışmamızda tekrarlayan pnömonisi olanlarda ise %58.3 oranında reflü saptanmıştır. Monitorizasyon sırasındaki beslenme şemasının çalışmamızdaki gibi düzenlendiği çalışmada (51) ise, tekrarlayan

pnömonisi olanlarda %66.6 oranında reflü görülmüşse de, vaka sayıları sadece üçtü.

Carre'in retrospektif çalışmasında (3) GÖR'sü olan infantların hemen hepsinin 6 haftalık oluncaya kadar semptomatik olacağı, tedavi edilmedikleri takdirde bunların %60'ının 18 aya kadar asemptomatik olacağı, fakat %30'unda ise semptomların en azından dört yaşına kadar devam edeceği ve kalan %10'unun ise öleceği veya ciddi komplikasyonların oluşacağı bildirilmiştir. Bundan dolayı cerrahi tedavi ancak ciddi komplikasyonları olan veya olma olasılığı olan veya semptomları devam eden az bir orandaki hastada endike olacaktır. Yine anlaşılacağı gibi tıbbi tedavi süt çocuklarında büyüklere göre daha etkili olacaktır. Desteklemeyen yayınlar olsa da (53), prokinetik ajanlarla antisekretuarların birlikte verilmesinin GÖR'de daha etkin olduğu bildirilmiştir (53,54). Çalışmamızda da, hemen funduplikasyon yapılan üç (%20) hasta hariç, 12 hasta (%80) ranitidine ve metoclopramide kombine olarak başlanmıştır. Değişik çalışmalarda yalnız ranitidinle %75 (55), dlyet+postural tedaviyle %84 (47), baş yüksettilmesi+antasitle %31 (16) oranında iyileşme oranları bildirilmiştir. Çalışmamızda da, tıbbi tedaviye %75 oranında yanıt elde edilmiştir. Fakat bu çalışmalar arasında karşılaştırma yapmak, vakaların tanı kriterlerinin ve ağırlıklarının farklı olması nedeniyle imkansızdır.

Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen hastalarda tedavi funduplikasyondur. GÖR'lü çocuklarda tekrarlayan pnömoni en sık cerrahi endikasyonlarından biridir (56). Serimizde de, funduplikasyon yapılan altı hastanın dördünde (%71.4) neden tekrarlayan pnömoniydi. Funduplikasyon yapılma oranı yaş arttıkça da artmaktadır. DaDalt ve arkadaşlarının çalışmasında (7) 18 tydan büyüklerde funduplikasyon oranı %69 iken, daha Küçüklerde %26 bulunmuştur. Serimizde de 18 aydan büyük olup refiüsü olan üç hastanın ikisine (%66.6) izlemde düzelleme olmaması nedeniyle funduplikasyon yapılmıştır. Onsekiz aylıktan küçük olan 12 hastada ise funduplikasyon oranı %33.3'tür. Aradaki fark, vaka sayısının azlığına bağlı olarak, istatistiksel olarak önemsiz bulundu. Mental-motor retardasyonun varlığı da tıbbi tedaviye yanıtı azaltan ve cerrahi olasılığını artıran bir faktör olup (57,58) çalışmamızda da izlemde funduplikasyon yapılan üç hastanın ikisi ve hemen funduplikasyon yapılan hastalardan biri, mental-motor retardeydi. Sonuçta mental-motor retardasyonu ve refiüsü olan dört hastanın üçüne (%75) funduplikasyon yapılırken, mental-motor retardasyonu olmayan hastalarda bu oran %27 idi. İki oran arasındaki fark, vaka sayılarının azlığına bağlı olarak, istatistiksel olarak önemsizdi.

Sonuç olarak, sadece kronik/tekrarlayan solunum sistemi yakınmaları ile gelen hastalarda da GÖR'nün olup olmadığı araştırılmalıdır. GÖR saptananlarda, metoclopramide - ranitidine kombinasyonu etkili bir tedavi

yöntemi olarak görülmekteyse de, yaşı 18 aydan büyük ve/veya mental-motor retardasyonu olan çocuklarda tıbbi tedaviye cevabın az olacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Semptomları ağır olanlarda ve tıbbi tedaviye yanıt vermeyenlerde ise cerrahi tedavi endikasyonu vardır.

KAYNAKLAR

1. Neuhauser EBD, Berenberg W. Cardio-esophageal relaxation as a cause of vomiting in infants. *Radiology* 1947; 48:480-3.
2. Sheperd RW, Wren J, Evans S, Lander M, Ong TH. Gastroesophageal reflux in children: Clinical profile course and outcome with active therapy in 126 cases. *Clin Pediatr* 1987; 26:55-9.
3. Carre J. The natural history of the partial thoracic stomach (hiatal hernia) in children *Arch Dis Child* 1959; 34:344-8.
4. Carre J.I. Management of gastroesophageal reflx. *Arch Dis Child* 1985;60:71-5.
5. Herbst JJ. Gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1981; 98:859-70.
6. Sutphen JL. Pediatric gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19:617-20.
7. DaDalt L, Mazzoleni S, Montini G, Donzelli F, Zacchello F. Diagnostic accuracy of pH monitoring in gastroesophageal reflux. *Acrh Dis Child* 1989; 64:1421-26.
8. Danus O, Casar C, Larrain A, Pope CE. Esophageal reflux. An unrecognized cause of recurrent obstructive bronchitis in children. *J Pediatr* 1976; 89:220-4.
9. Christie DL, O'Grady LR, Mack DV. Incompetent lower esophageal sphincter and gastroesophageal reflux in recurrent acute pulmonary disease of infancy and childhood. *J Pediatr* 1978; 93:23.
10. Mays EE. Intrinsic asthma in adults association with gastroesophageal reflux. *JAMA* 1976; 236:2626.
11. Herbst JJ, Books LS, Bray PF. Gastroesophageal reflux in the "near miss* sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 1978; 92:73-5.
12. Euler A, Byrne WJ, Ament ME, et al. Recurrent pulmonary disease in children: A complication of gastroesophageal disease. *Pediatrics* 1979; 63:47-51.
13. McNamara JJ, Paulson DL, Urschel HC. Hiatal hernia and gastroesophageal reflux in children. *Pediatrics* 1969; 43:527.
14. Vos A, Borema I. Surgical treatment of gastroesophageal reflux in infants and children. *J Pediatr Surg* 1971;6:101-5.
15. Shapiro GG, Christie D. Gastroesophageal reflux in steroid dependent asthmatic youths. *Pediatrics* 1979; 63:207-12.
16. Berquist WE, Rachelefsky GS, Kaddon M, et al. Gastroesophageal reflux associated recurrent pneumonia and chronic asthma in children. *Pediatrics* 1981; 68:29-35.

- 14 KRONİK/TEKRARLAYAN SOLUNUM SİSTEMİ SEMPTOMLARI OLAN ÇOCUKLARDA GASTRO-ÖZOFAGEAL REFLÜ
17. Baer M, Maki M, Nurmien J, Turjanmaa V, Pukander J, Vesikan T. Esophagitis and findings of long-term esophageal pH recording in children with repeated lower respiratory tract symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5:187-90.
 18. Arasu TS, Wyllie R, Fitzgerald JF, et al. Gastroesophageal reflux in infants and children-comparative accuracy of diagnostic methods. *J Pediatrics* 1980; 96:798-803.
 19. Orenstein SR, Orenstein DM. Gastroesophageal reflux and respiratory disease in children. *J Pediatr* 1988; 112:847-58.
 20. Boyle JT. Gastroesophageal reflux in the pediatric patient. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18:315-7.
 21. Strobel CT, Byrne WJ, Ament ME, Euler AR. Correlation of esophageal lengths in children with height: application to the Tuttle test without prior esophageal manometry. *J Pediatr* 1979; 94:81-4.
 22. Sondheimer JM. Continuous monitoring of distal esophageal pH: a diagnostic test for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr* 1980; 96:804-7.
 23. Yurdakök M. Yenidoğan Bebek. İn: Çocuk Hastalıkları: Tanı ve Tedavi (Çeviri Ed: Saralioğlu F, Yurdakök M, Kutluk T, Çalikoğlu AS). Güneş Kitabevi Ankara 1993:88-9.
 24. Vandeplass Y, Loeb H. The interpretation of esophageal pH monitoring data. *Eur J Pediatr* 1990; 149:598-602.
 25. Schlesinger PK, Donahue PE, Schmid B, Layden TJ. Limitations of 24-hour intraesophageal pH monitoring in the hospital setting. *Gastroenterology* 1985; 89:797-804.
 26. Hollander F. What is pH? Explanation of various measures of acidity employed in gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1944; 4:497-508.
 27. Cucchiara S, Staiano A, Gobbo CL, Boccieri A, Paone FM. Value of the 24-hour intraesophageal pH monitoring in children. *Gut* 1990; 31:129-33.
 28. Shaker R, Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. Esophageal clearance of small amounts of acid (abstract). *Gastroenterology* 1986; 90:1628.
 29. Vandeplass Y, Sacre-Smith L. Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6:220-4.
 30. Boix-Ochoa J, Laruenta JM, Gil V. 24-hour esophageal pH monitoring in gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Surg* 1980; 15:74-8.
 31. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Basic and Clinical Biostatistics. Appleton and Lange, Norwalk, Connecticut 1994.
 32. MacFadyen UM. Regurgitation and SIDS. *Acta Pediatr Suppl* 1993;389:98-101.
 33. Euler AR, Byrne WJ. 24-hour esophageal intraluminal pH probe testing: A comparative analysis. *Gastroenterology* 1981;80:959-61.
 34. Shay SS, Abrev SH, Tsuchida A. Scintigraphy in gastroesophageal reflux disease: A comparison to endoscopy, LESp, and 24-hour pH score, as well as to simultaneous pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1094-101.
 35. Tappin DM, King C, Paton JY. Lower esophageal pH monitoring: a useful clinical tool. *Arch Dis Child* 1992; 67:146-8.
 36. Hampton FJ, MacFadyen UM, Simpson H. Reproducibility of 24-hour oesophageal pH studies in infants. *Arch Dis Child* 1991; 65:1249-54.
 37. Vandeplass Y, DeWotf D, Deneyer M, Sacre L. Incidence of gastroesophageal reflux in sleep, awake, fasted and postcibal periods in asymptomatic and symptomatic infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7:177-80.
 38. Consensus Statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference on infantile apnoea and home monitoring. Sept 29-Oct 1, 1986 *Pediatrics* 1987; 79:292-9.
 39. Leape LL, Holder TM, Franklin JD, Amoury RA, Ashcraft KW. Respiratory arrest in infants secondary to gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 1977; 60:924-8.
 40. Herbst JJ, Minton SD, Book LS. Gastroesophageal reflux causing respiratory distress and apnea in newborn infants. *J Pediatr* 1979; 95:763-8.
 41. Walsh JK, Farrel MK, Keenan WJ, Lucas M, Kramer M. Gastroesophageal reflux in infants: Relation to apnea. *J Pediatrics* 1981; 99:197-201.
 42. Leape LL, Holder TM, Franklin JD, Ashcraft KW. Respiratory arrest in infants secondary to gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 1977; 60:924-8.
 43. Gomes H, Lallemand PH. Infant apnea and gastroesophageal reflux. *Pediatr Radiol* 1992; 22:8-11.
 44. Jolley SG, Herbst JJ, Johnson DG, Matlak ME, Book LS. Surgery in children with gastroesophageal reflux and respiratory symptoms. *J Pediatr* 1980; 96:194-9.
 45. Paton JY, MacFadyen U, Williams A, Simpson H. Gastroesophageal reflux and apneic pauses during sleep in infancy -no direct relation *Eur J Pediatr* 1990; 149:680-6.
 46. Paton JY, Nanayakkara CS, Simpson H. Observations on gastroesophageal reflux, central apnoea and heart rate in infants. *Eur J Pediatr* 1990; 149:608-12.
 47. Tuoci F, Resti M, Fontana R, Novembre E, Lami CA, Vicruci A. Gastroesophageal reflux and bronchial asthma: Prevalence and effect of cisapride therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17:265-70.
 48. Sondheimer JM. Gastroesophageal reflux: update on pathogenesis and diagnosis. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35:103-16.
 49. Mansfield LE, Stein MR. Gastroesophageal reflux and asthma: A possible reflex mechanism. *Ann Allerg* 1978; 41:224-6.
 50. Gustafsson PM, Kjellman NIM, Tibling L. Bronchial asthma and acid reflux into the distal and proximal esophagus. *Arch Dis Child* 1990; 65:1255-58.

51. Bute JP, Barudi C, Moulin D, Claus D, Cornu G, Otto JB. Prevalence and treatment of silent gastroesophageal reflux in children with recurrent respiratory disorders. *Eur J Pediatrics* 1986; 145:396-400.
52. Temple JG, Bradby GVH, O'Connor F, et al. Cimetidine and metoclopramide in oesophageal reflux disease. *Br Med J* 1983;286:1863-64.
53. Lieberman DA, Keeffe EB. Treatment of severe reflux esophagitis with Cimetidine and metoclopramide. *Ann Intern Med* 1986; 104:21-6.
54. Thomson ABR. Medical treatment of gastroesophageal reflux disease; options and priorities. *Hepato Gastroenterol* 1992; 39(suppl1): 14-23.
55. Euler AR, Murdock RH, Wilson TH, Silver MT, Parker SE, Powers L. Ranitidine is effective therapy for erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:520-4.
56. Carson JA, Tunell WP, Smith EI. Pediatric gastroesophageal reflux: Age-specific indications for operation. *Am J Surgery* 1980; 140:768-71.
57. Spitz L, Kirtane J. Results and complications of surgery for gastroesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1985; 60:743-7.
58. Byrne WJ, Euler AR, Ashcraft E, Nash DG, Seibert JJ, Goladay ES. Gastroesophageal reflux in the severely retarded who vomit: Criteria for and results of surgical intervention in twenty-two patients. *Surgery* 1982; 91:95-8.

»