



Çocuklarda Gastroözofageal Reflü Hastalığının Solunum Yolu Belirtileri ve Tanısı

Respiratory Manifestations and Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease in Children

Erhun Kasırğa¹, Figen Gülen²

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Ekstraözofageal reflü, solunum yolu semptomlarıyla beraber olan, sık rastlanan bir pediatrik hastalık olarak tanımlanmıştır. Ekstraözofageal reflü; astım, tekrarlayıcı pnömoni, kronik öksürük, tekrarlayıcı krup, otitis media, laringomalazi ve apne gibi belirtilere neden olabilir. Multikanal intraluminal impedans ve pH izlemi çalışması, kronik öksürüklü küçük çocuklarda asit olmayan reflünün önemli bir bölümünün öksürük ataklarından önce olduğunu yakın zaman önce göstermiştir. Multikanal intraluminal impedans ve pH izlemi ile tanısız inceleme asit süpresif tedaviye yanıt vermeyenlerde yapılmalıdır. Proton pompa inhibitörü tedavisi altında yapılan impedans/pH izlemi, inatçı solunum semptomlarının nedeni olarak ekstraözofageal reflünün dışlanması yararlı olabilir. *The Journal of Pediatric Research* 2014;1(4):180-8

Anahtar Kelimeler: Gastroözofageal reflü hastalığı, ekstraözofageal reflü, çocuk

ABSTRACT

Extraesophageal reflux has been identified as a common pediatric disorder with airway symptoms. Extraesophageal reflux may cause manifestations as asthma, recurrent pneumonia, chronic cough, recurrent croup, otitis media, laryngomalacia and apnea. Multichannel intraluminal impedance and pH monitoring study has recently been shown that significant proportion of non-acid reflux may precede cough episodes in young children with chronic cough. Diagnostic testing with multichannel intraluminal impedance and pH monitoring should be reserved for those unresponsive to acid suppressive therapy. Impedance/pH monitoring performed under proton pump inhibitor therapy may be useful to help elimination of extraesophageal reflux as the cause of persistent respiratory symptoms. *The Journal of Pediatric Research* 2014;1(4):180-8

Key Words: Gastroesophageal reflux disease, extraesophageal reflux, child

Giriş

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), özofagus içine giren mide içeriği göğüs ağrısı, epigastrik ağrı ve regürjitasyon gibi semptomlara ve/veya özofajit gibi komplikasyonlara neden olduğunda ortaya çıkar. Ancak özofagus dışında çok sayıda doku ve organı etkileyen GÖRH'nin daha zor tanımlanan ekstraözofageal semptomları da vardır. Gastroözofageal

reflünün üst özofageal sfinkterin yukarıdaki yapıları etkilemesine ekstraözofageal reflü denir. Ekstraözofageal reflüye laringofaringeal reflü, faringeal reflü ve supraözofageal reflü gibi isimler de verilmiştir. Bazı kaynaklar tarafından laringofaringeal reflü, klasik GÖRH'den farklı bir klinik durum olarak tanımlanmıştır (Tablo I) (1,2).

Erişkinlerdeki GÖRH ile astım, hışıltı, tekrarlayıcı pnömoni, kronik öksürük, bronşiektazi, akciğer fibrozisi, prematürite

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Erhun Kasırğa, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye
Tel.: +90 533 721 13 18 E-posta: erhun.kasirga@bayar.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 12.06.2014 Kabul tarihi/ Accepted: 17.09.2014

apnesi ve açıkça yaşamı tehdit eden olay (Apparent Life Threatening Event; ALTE), larenjit, laringotrakeit, sinüzit, dental erozyon, çocukluk çağı interstisyel akciğer hastalığı ve bazen kronik neonatal akciğer hastalığının (bronkopulmoner displazi) gecikmiş rezolüyonu arasında beraberlik olabileceği bildirilmiştir. Ancak bu durumlarla gastroözofageal reflü arasında nedensel ilişki ve zamansal beraberlik gösterilememiştir. Solunum yolu hastalıkları mikroaspirasyonlar ya da reseptörler aracılığı ile vagal refleksin uyarılmasıyla (özofagobronşial refleks) gastroözofageal reflü ile nedensel ilişki gösterebileceği gibi gastroözofageal reflü ile nedensel ilişki gösteremeyebilir (rastlantısal beraberlik). Ayrıca öksürük ve hışıltı gibi semptomlar intra-abdominal basıncı arttırarak reflüye neden olabilir. Solunum yolu hastalıkları ve gastroözofageal reflü çocukluk çağında sık görülen durumlar olduğundan ve çoğunlukla beraber bulunduklarından, destekleyici incelemeler olmadan bu iki durum arasında neden sonuç ilişkisi kurulması zordur. Çalışmaların azlığı, küçük örneklem sayıları ve değişken hastalık tanımlamaları kesin sonuçlar çıkartılmasına izin vermemektedir. Semptomatik gastroözofageal reflüsü ve solunum semptomları olan çocuklarda yapılan çalışmalarda proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisinin solunum semptomları üzerinde yararlı olup olmadığı açık şekilde gösterilememiştir. Reflü özofajiti mevcut olsun ya da olmasın GÖRH'li erişkin hastaların 1/3'ünde ekstraözofageal semptomlar vardır. Gastroözofageal reflü hastalığı olanlarda larinks veya akciğer hastalıklarının görülme olasılığı GÖRH'li olmayanlara göre 3 kat daha yüksek bulunmuştur (3-5).

Astım

Gastroözofageal reflü hastalığı ve astım arasında çok güçlü bir beraberlik vardır. Ancak bu iki durum arasında henüz

nedensel bir ilişki ortaya konulamamıştır. İnatçı, şiddetli astımı olan çocukların %30-50'sinde göğüs ağrısı gibi bir GÖRH semptomu olmasına karşın hafif, aralıklı astım ve GÖRH arasında herhangi bir klinik beraberlik yoktur. Hem astım hem de gastroözofageal reflünün ortak tetikleyicileri olduğundan solunum semptomları ve gastroözofageal reflü arasında neden ve sonuç ayırımının yapılması zordur. Buna göre önce astımın mı GÖRH'ye yoksa GÖRH'nin mi astıma neden olduğu konusu açık değildir. Aslında patofizyolojik olarak her iki durum da olasıdır. Astımda, şiddetli öksürük intra-abdominal basıncı arttırır ve intra-toraksik basıncı düşürür böylece mide ve özofagus arasındaki basınç gradienti değişir, aşırı havalanmış akciğerler kural diafragma ve gastroözofageal bileşke arasındaki basıncı değiştirir, beta-agonistler gibi bazı astım ilaçları alt özofagus sfinkter basıncını düşürür. Bütün bu faktörler bronşial astımlı bir çocukta reflüye eğilim yaratır. Diğer taraftan gastrik içeriğin reflüsü ya reflünün mikroaspirasyonuna ya da refleks mekanizma ile bronkospazma neden olur. Hava yolu ve özofagus ortak otonom sinir kaynağını paylaştığından özofagusun asit reflü ile irritasyonu refleks bronkospazmı başlatır (refleks teorisi). Diğer mekanizma hava yolu aşırı duyarlılığını tetikleyen mide içeriğinin mikro aspirasyonudur (mikroaspirasyon teorisi) (3-6). Thakkar ve ark. tarafından yapılan ve 19 çalışmayı içeren sistematik bir incelemede astımlı çocukların ortalama %23'ünde GÖRH'nin mevcut olduğu saptanmıştır (7). Tolia, Yüksel ve Khoshoo tarafından yapılan çalışmalarda kanıtlanmış gastroözofageal reflüsü olan çocukların çoğunda PPI'nin astım semptomlarını veya hava yolu aşırı duyarlılığını düzelttiği gösterilmiştir (8-10). Ancak astım ve reflüsü olan 38 çocukta yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada omeprazolün astım semptomları üzerinde yararlı etkisi gösterilememiştir (11). Cochrane işbirliği için yapılan sistematik incelemede antireflü tedavinin gastroözofageal reflü semptomlarını hafifletmesine karşın astım semptomlarını düzelttiğine dair çok az bulgu olduğu bildirilmiştir (12). Sopo ve ark. PPI tedavisinin astımlı ve GÖRH'li çocuklarda astım semptomlarını düzeltip düzeltmediğini toplam 4 çalışmayı inceleyerek değerlendirmişlerdir (13). Bu çalışmalardan 3'ünde PPI tedavisinin yararlı olmasına karşın çift kör randomize kontrollü bir çalışmada PPI'ler yarar sağlamamıştır. Buna göre astım semptomlarını PPI ile tedavi etmeden önce astımın doğru şekilde uygulanan geleneksel tedaviye yanıt vermediğinden ve bu yanıtızlığın neden olduğu astım semptomlarının çocuğun yaşam kalitesini bozduğundan emin olunması gerektiği bildirilmiştir. Sonuç olarak bazı kontrolsüz çalışmalarda GÖRH tedavisiyle astımda düzelme bildirilmesine karşın astımda omeprazolün kullanıldığı randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda herhangi bir yarar gösterilememiştir. Buna göre hasta ve ailesine PPI tedavisi ile reflü semptomlarının düzeleceği ancak astımın iyileşme şansının düşük olduğu açıklandıktan sonra semptomatik GÖRH ile beraber olan dirençli astımın PPI ile tedavi edilebileceği ileri sürülmüştür. İntermittan astımın GÖRH ile herhangi bir ilişkisi bulunamamıştır. Özellikle mevsimsel ve alerjik semptomları bulunmayan, zor kontrol edilen astımı (kronik semptomlar, inhale kortikosteroidlere rağmen devam

Tablo 1. Laringofaringeal reflü ile gastroözofageal reflü arasındaki farklılıklar	
Laringofaringeal Reflü	Gastroözofageal Reflü
Reflü paterni	
Dik pozisyonda, gündüz reflüsü	Yatar pozisyonda, gece reflüsü
Sınırlı süreli asit teması	Uzun süreli asit teması
Patofizyoloji	
Üst özofagus sfinkter disfonksiyonu	Alt özofagus sfinkter disfonksiyonu
Normal özofagus motilitesi	Özofageal dismotilite
Sıklık	
%10	%22
Belirtiler	
Laringeal, faringeal semptomlar	Gastrointestinal semptomlar
Semptomlar/bulgular pH-metri ile uyumsuz	Semptomlar pH-metri ile uyumlu
Tedavi	
Tedavi yanıtı yeterli değil, düzelme yavaş	Tedavi yanıtı yeterli

eden beta agonist gereksinimi) veya haftada birden fazla tekrarlayan noktural astım semptomları olan hastalar uzun süreli medikal veya cerrahi anti-reflü tedaviden bir miktar yarar görebilir. Çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada ise inhale kortikosteroid tedavisi altında, astım kontrolü yeterince sağlanamayan 306 çocukta lansoprazolün semptomları ve akciğer fonksiyonlarını düzeltmediği ancak enfeksiyonları arttırdığı gösterilmiştir (14). Lansoprazol grubunda anlamlı şekilde daha sık tekrarlayan boğaz ağrısı ve bronşit gibi solunum yolu hastalıkları bildirilmiştir. Bu nedenle kontrol edilemeyen astımda belirgin GÖRH bulgusu olmaksızın PPI tedavisi önerilmemektedir. Uzun süreli bir PPI deneme tedavisine karar vermeden önce pH ve kombine multikanal intralümenal impedans-pH (MII-pH) çalışması yapılması önerilmiştir (5,15). Condino ve ark.'nın GÖRH kuşkusunu olan, medikal tedavi almayan, yaşları 5 ay-6 yıl (ortalama 33 ay) arasında değişen, astımlı 24 çocukta MII-pH tekniği ile yaptıkları prospektif çalışmada çoğu reflü olayının tek başına pH monitorizasyonla saptanamadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada astımlı çocuklarda asit ve asidik olmayan reflü yaklaşık olarak eşit oranda bulunmuş ve semptomların çoğunlukla reflü olmadan ortaya çıktığı saptanmıştır (16). Sonuç olarak asit olmayan reflü ataklarının neden olduğu solunum semptomlarının tek başına pH izlemiyle belirlenemeyeceği ve kombine MII-pH izleminin hem asit hem de asit olmayan reflü ataklarının saptanmasına olanak sağlayacağı vurgulanmıştır.

Tekrarlayıcı Pnömoni

Tekrarlayıcı pnömoni ve interstisyel akciğer hastalığı, mide içeriğinin aspirasyonuna karşı akciğerleri koruyan hava yolunu koruyucu mekanizmaların yetersizliği nedeniyle reflünün bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Gastroözofageal reflü hastalığı, özellikle altta nörolojik disfonksiyonu veya yarık dudak, yarık damak, koanal atrezi ve mikrognati gibi aspirasyona yatkınlık yaratan anatomik anormallikleri olan hastalarda tekrarlayıcı pnömoni ile beraberdir. Reflünün neden olduğu tekrarlayıcı pnömoni, zeminde başka bir sağlık sorunu bulunmayan bebek ve çocuklarda da bildirilmiştir. Owayed ve ark. tekrarlayıcı pnömonisi olan 238 çocuktan oluşan heterojen bir grupta geniş çaplı, retrospektif bir araştırma yapmıştır (17). Nörolojik hastalık veya doğuştan kalp hastalığı gibi bilinen büyük bir sağlık sorunu olan çocukların neredeyse yarısında olası tanının orofaringeal inkoordinasyon ile beraber tekrarlayıcı akciğer aspirasyonu olduğu saptanmıştır. Buna göre olguların %48'inde yutma sırasında aspirasyon, %14'ünde immunolojik bozukluklar, %8'inde astım, %8'inde solunum yolunun anatomik anormallikleri ve ancak %6'sında reflü bulunmuştur. Diğer yönden sağlıklı olan tekrarlayıcı pnömonili çocuklarda ise tekrarlayıcı akciğer aspirasyonu sıklıkta astımdan sonra ikinci sırada bulunmuştur. Ayrıca tekrarlayıcı akciğer aspirasyonu olan çocukların daha sık semptomatik viral alt solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği saptanmıştır. Yutma sırasında ortaya çıkan aspirasyon reflü materyalinin aspirasyonundan çok daha siktir. Bu nedenle özellikle aspirasyona yatkınlığı olan hastalar öncelikle

videoflorskopik ve/veya fiberoptik endoskopik incelemelerle yutma disfonksiyonları açısından değerlendirilmelidir. Reflünün tekrarlayıcı pnömoniden sorumlu olup olmadığını hiçbir test belirleyemez. Normal olmayan bir özofageal pH testi sonucu reflünün tekrarlayıcı pnömoni nedeni olması olasılığını artırır ancak bu kesin bir kanıt değildir. Eğer havayolu koruma mekanizmalarında yetersizlik varsa, özofageal pH testinin normal olması bir pnömoni nedeni olarak reflüyü dışlatmaz. Kısa reflü dönemleri normal sınırlarda olsa bile aspirasyonla beraber olabilir. Bu nedenle aspirasyon pnömonisinin reflü ile ilişkili olup olmadığının araştırılmasında özofageal pH izleminin duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Tekrarlayıcı pnömoni tanısında üst özofageal ve faringeal pH incelemeleri ile kombine MII-pH çalışmaları da benzer kısıtlamalara sahiptir (15). Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısından elde edilen lipid yüklü alveoler makrofajlar (LYM) aspirasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. Ancak LYM'nin duyarlılık ve özgüllüğü GÖRH'nin tekrarlayıcı pnömoni nedeni olup olmadığının belirlenmesi için yeterli değildir. BAL sıvısındaki pepsin de mide içeriği aspirasyonunun bir kanıtı olarak kullanılmaktadır. Nükleer sintigrafi ile işaretlenmiş yemeğin alınmasından 24 saat sonra görüntüler alındığında aspire edilen mide içeriği gösterilebilir. LYM ve nükleer sintigrafi gibi inceleme tekniklerinden hiçbiri hastada kronik aspirasyon olup olmadığını kesin olarak belirleyemez. Tekrarlayıcı pnömonisi olan hastalarda GÖRH dışında yabancı cisim aspirasyonu, kistik fibrozis ve immün yetmezliklerin dışlanması gereklidir. Özellikle sürekli olarak aynı akciğer segmentinin tutulduğu çocuklarda H-tipi bir trakeoözofageal fistül mutlaka akılda tutulmalıdır (3,4).

Medikal ve cerrahi reflü tedavisinin tekrarlayıcı pnömonili bazı pediatrik popülasyonlarda etkili olduğu bildirilmiştir. Ancak tekrarlayıcı pnömonili ve nörolojik engelli çocuklarda antisekretuar tedavinin olası yarar ve zararları (toplum kökenli pnömoni sıklığında artış gibi) arasında bir denge kurulmalıdır. Ağır nörolojik engelli ve GÖRH'li çocuklarda cerrahi tedavinin bazı komplikasyonları azalttığı ancak pnömoni riskini değiştirmedeği bildirilmiştir. Alternatif bir yaklaşım olarak ağır nörolojik engelli çocuklarda reflü ile ilişkili pnömonilerden korunmada gastrojejunal beslenme kullanılmıştır. Nazojejunal tedavi denemesi cerrahi antireflü tedavinin yararı olup olmayacağını belirlemede yardımcı olabilir (15).

Üst Solunum Yolu Semptomları ve Kulak Burun Boğaz Hastalıkları

Gastroözofageal reflü ve üst solunum yolu hastalığı arasında ilişki olduğunu gösteren veriler güçlü değildir. Erişkinlerde gastroözofageal reflü ile ilişkilendirilen hava yolu semptomları arasında ses kısıklığı, kronik öksürük ve boğazda düğümlenme hissi (globus hissi) vardır. Gastroözofageal reflü hastalığından etkilenmiş olan erişkinlerde nadiren tipik reflü semptomları vardır. Ekstraözofageal reflü; sinüzit, otitis media, konjenital stridor (laringomalazi) ve tekrarlayıcı krup gibi kulak burun boğaz ile ilgili hastalıklarla ilişkili olabilir. Bazı durumlarda GÖRH kısmen veya tümüyle bu

hastalıktan sorumludur. Örneğin laringomalazide reflü çok sık saptanır ancak reflünün bu durumun nedeni veya sonucu olup olmadığı açık değildir. Bazı patolojiler ise açık şekilde neden olarak tanımlanmamıştır ancak GÖRH durumu daha da kötüleştirebilir. Bunun en önemli örneği insan papilloma virüsünün neden olduğu rekürren respiratuvar papillomatozistir (RRP). Reflünün, RRP'nin şiddeti üzerinde rol oynayabileceğini düşündüren az sayıda kontrolsüz çalışma vardır (3,4). Gastroözofageal reflü hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilen laringoskopik bulgular arasında eritem, ödem, nodülerite, ülserasyon, granülom ve kaldırım taşı manzarası vardır. Ancak bu bulguların reflüye bağlı hastalığı tanımlamadaki duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Laringoskopik inceleme laringeal yarık gibi fonksiyonel anormalliklerin dışlanması için yararlı olabilir. Çocuklarda tekrarlayıcı laringotrakeiti olanlarda kontrollerden daha sık GÖRH bulunmuştur. Otolaringolojik işlem uygulanan çocuklarda biyopsi ile tanımlanan özofajit ile tekrarlayıcı krup, öksürük, stridor, laringomalazi, subglottik stenoz, posterior glottik eritem ve posterior aritenoid eritem arasında beraberlik olduğu gözlenmiştir. Ses kısıklığı olan çocuklarda artmış sıklıkta gündüz reflüsü tanımlanmıştır. Gastroözofageal reflü hastalığının çocuklardaki subglottik stenoz gelişimine katkıda bulunduğu ve onarım cerrahisinden sonra kötü sonuçlara neden olduğu ileri sürülmüştür. Gastroözofageal reflü hastalığı olan bebeklerde kulak ve sinus enfeksiyonlarının sayısında farklılık bulunmamıştır. Plasebo kontrollü çalışmalardan ve metaanalizlerden elde edilen sonuçlar üst solunum yolu semptomları (öksürük veya ses kısıklığı) olan çocukların büyük bölümünün PPI tedaviden yararlanmayacağını düşündürmektedir. Kronik sinüzitli çocuklarda antireflü tedavinin sinüs cerrahisi gereksinimini dramatik olarak azalttığı ileri sürülmüştür. Otaljinin çocuklarda reflü ile beraber olduğu ve reflü tedavisiyle düzeldiği bildirilmiştir (15).

Kronik Öksürük

Aspirasyona eğilim yaratan nörolojik hastalıklar dışında genellikle GÖRH'nin çocuklardaki izole kronik öksürüğün sık rastlanan bir nedeni olmadığı düşünülmektedir. Altta yatan bilinen kronik akciğer hastalığı olan çocuklarda GÖRH ile birlikte kronik öksürük bildirilmiştir (3-5). Farrell ve ark. GÖRH'li çocukları araştırırken kronik öksürüğü olanlarda BAL örneklerinde pepsin saptanması olasılığının daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (18). Marchant ve ark. tarafından yapılan çalışmada GÖRH olguların %10'undan daha azında saptanmış ve erişkinlerden farklı olarak kronik öksürüğün sık rastlanmayan bir nedeni olarak bildirilmiştir (19). Gastroözofageal reflü hastalığının tedavisinin kronik öksürüğü olan çocuklardaki etkinliğini araştırılan 5 pediatrik çalışmanın yer aldığı bir Cochrane derlemesinde, tedaviyle GÖRH semptomlarında düzelme bildirilmekle beraber GÖRH tedavisinin kronik öksürükte yararlı olup olmadığı hakkında kesin sonuca varmak için yeterli kanıt bulunmadığı bildirilmiştir (20). Sonuç olarak mevcut bilgiler ışığında kronik öksürük ve gastroözofageal reflü arasındaki ilişkinin yalnızca hastaların çok küçük bir kısmında

bulduğu düşünülmüştür. Ancak Blondeau ve ark. kronik açıklanamayan öksürüğü olan 26 çocukta MII-pH kullanarak yaptıkları çalışmada öksürük öncesi hem asit hem de zayıf asidik reflünün saptandığını bildirmişlerdir (21). Özofageal asit maruziyetinin ancak küçük bir kısmının öksürüğe sekonder geliştiği saptanmıştır. Borrelli ve ark. kronik açıklanamayan öksürüğü olan 45 çocukta yaptıkları MII-pH çalışmasında asemptomatik gastroözofageal reflünün potansiyel bir etyolojik faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir (22). Ghezzi ve ark. tarafından yapılan bir MII-pH çalışmasında asit süpresör tedavi almayan ve inatçı öksürüğü olan küçük çocuklarda, asit süpresör tedavinin solunum semptomları üzerindeki etkilerinin değişkenliğini açıklayacak şekilde, öksürük atakları öncesinde asit reflüye ek olarak önemli oranda zayıf asidik gastroözofageal reflü saptanmıştır (23).

Apne ve Açıkça Yaşamı Tehdit Eden Olay

Gastroözofageal reflü ve prematürite apnesi arasında ilişki olup olmadığı konusu, yapılan çok sayıda araştırmaya karşın, halen tartışmalıdır. Son yıllarda MII kullanılarak asit ve asidik olmayan reflünün araştırıldığı bazı çalışmalarda gastroözofageal reflü epizotlarının apne olayından önce ve sonra eşit olarak ortaya çıktığı saptanmıştır (3-5). Corvaglia ve ark. apneyi, solunum hareketlerini, hava akımını, kalp hızını ve oksijen satürasyonunu tespit etmek ve özelliklerini saptamak için eş zamanlı ve senkronize polisomnografi ve MII-pH izlemi kullanarak hem asit hem de asidik olmayan reflü epizotlarını kayıt etmişlerdir (24). Bu çalışmada apne sıklığının gastroözofageal reflüden 30 sn sonraki sürede gastroözofageal reflüden 30 sn önceki süreden daha fazla bulunması reflünün apneyi tetiklediğini düşündürmektedir. Ghezzi ve ark. tarafından yapılan MII-pH çalışmasında, zayıf asidik reflünün daha sık olduğu grup olan bebeklerde apne epizotlarının daha yüksek prevalansta olduğu gösterilmiştir (25). Apnenin zayıf asidik reflü ile uyarılabildiğini göstermek amacıyla yapılan insan deneylerinde zayıf asidik veya asidik olmayan solüsyonların infüzyonuyla laringeal kemorefleksin uyarılması sonucunda laringeal kapanma, superior laringeal sinirin duyuşal afferentlerinin aktivasyonu ile apne epizotları ve öksürük meydana gelir. Maturasyonla beraber laringeal kemorefleksin apne komponenti azalırken öksürüğün daha belirginleştiği hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Bebeklerde zayıf asidik reflü, asit reflüden daha sık öksürüğe neden olabilir. Çocuklarda zayıf asidik reflünün apne ve diğer solunum hastalıklarına neden olabileceği gösterilmiştir. Bu durum hastaların solunum belirtilerinin tedavisinde sıklıkla gözlenen asit süpresör tedavinin başarısızlığını açıklayabilir. ALTE ile başvuran bebeklerde, gastroözofageal reflü prevalansını bildiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Literatürde yüksek ve düşük gastroözofageal reflü oranları bildiren farklı çalışmalar vardır. ALTE'li çocuklarda yapılan çalışmalarda apne ve pH düşüşleri arasında ilişki bulunmaması pH-metri'nin yalnızca asit reflüyü saptamasından kaynaklanabilir. Gastroözofageal reflü ve ALTE ile patolojik santral ve obstrüktif apne beraberliği hakkında literatürde yer alan bilgiler de çelişkilidir. Bugüne kadar bu iki durumun ilişkili oldukları güvenilir bir şekilde gösterilememiştir

(3,4). Büyük bir çalışmada 1 yaşından küçük ve GÖRH'li 173 bebekte gözlemciyi korkutacak şekilde apne, renk değişikliği, belirgin kas tonüsü değişikliği ve boğulma beraberliği ile tanımlanan ALTE prevalansı kontrol grubundan daha düşük bulunmuştur (26). Ancak bu çalışma retrospektiftir ve reflü sırasındaki ALTE oranını göstermemektedir. Poligrafi kayıtları kullanılarak ALTE ve gastroözofageal reflü arasındaki beraberliğin araştırıldığı çalışmalarda apne veya tekrarlayıcı ALTE ile reflü epizotlarının sıklığı, süresi veya asiditesi arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Zıt olarak başka bir çalışmada kontrol grubu ile kıyaslandığında ALTE'li hastalarda gastroözofageal reflü epizotlarının sıklığının artmış olduğu bulunmuştur (27). Gülen ve ark., öksürük nöbetleri ardından gelişen siyanozla başvuran 3 aylık bir kız bebekte pH monitorizasyonda semptomlarla uyumlu asit reflü saptamış ve antireflü tedavi sonrası semptomların gerilediğini göstermiştir (28).

Tanısal İncelemeler

Pediyatrik ekstraözofageal reflü hastalığının tanısında tek bir tanı yöntemi yeterli değildir. Klinisyenler ekstraözofageal semptomlarla gelen pediyatrik hastalarda GÖRH tanısı için laringoskopi, bronkoskopi ve alveoler lavaj, endoskopi, özofageal ve laringeal biyopsiler, hipofarinkste pH monitorizasyon ve Mill monitorizasyonu kullanırlar. Ancak bu araçların hiçbirisi ekstraözofageal semptomlarla beraber olan GÖRH tanısını tek başına koydurmaz.

Klinisyen, solunum ya da kulak burun boğaz semptomları olan bir çocukla karşılaştığında, yutma disfonksiyonu bulgusu ve yutma sırasında direk aspirasyon olup olmadığını bulmak, gastroözofageal reflü varlığını ve reflü materyalinin akciğerlere girip girmediğini belirlemek, bu verilerle semptomların gerçekten gastroözofageal reflü ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmek ister. Bu değerlendirmede yararlı olabilecek bazı incelemeler aşağıda verilmiştir.

Disfonksiyonel Yutmanın İncelenmesi

Tekrarlayıcı küçük volümlerde aspirasyonun (mikro-aspirasyon), bazen yukarıdan aspirasyon olarak adlandırılan disfonksiyonel yutma sonucu ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Bu durum özellikle preterm bebeklerde, nörolojik engelli çocuklarda ve yapısal hava yolu bozukluğu (tamir edilmiş özofageal atrezi veya trakeoözofageal fistül, laringeal yarık veya yarık damak) olan bebeklerde önemlidir. Disfonksiyonel yutma ile beraber olan aspirasyonun saptanması için yapılması gereken incelemeler arasında; beslenme izlemi ile beraber öykünün alınması, baryumlu yutma testi, videofloroskopik yutma çalışması, yutmanın fiberoptik endoskopik değerlendirmesi vardır (3-5).

Ampirik Tedavi

Erişkinlerde sıklıkla kullanılan ampirik tedavinin göğüs ağrısı olan büyük çocuk ve ergenlerde tanısal bir test olarak kullanılması yararlı olabilir. Tedavi genellikle 2-3 haftalık bir PPI

uygulanmasından ibarettir. Ancak GÖRH semptomlarının daha az özgül olduğu bebek ve küçük çocuklar için değerli bir test değildir (1-5).

Radyografik İncelemeler

Baryumlu üst gastrointestinal sistem grafilerinin GÖRH tanısındaki duyarlılığı ve özgüllüğü çok düşük olduğundan GÖRH'nin doğrulanmasında veya dışlanmasında yararlı değildir. Disfaji veya odinofaji gibi semptomları olan seçilmiş olgularda yararlı olabilir. Hiatus hernisi, akalazyza, trakeoözofageal fistül, anatomik striktürler, intestinal malrotasyon, antral web, anular pankreas ve mide distalindeki ektopik pankreas dokusu gibi anatomik defektlerin tanımlanmasında yararlıdır. Fizyolojik ve patolojik reflü arasında ayırım yapılmasında yararlı değildir (1-5).

Gastroözofageal Sintigrafi

Küçük miktarda teknesyum-99m ile karıştırılmış süt hastaya verilir. İnvazif olmayan bir incelemedir ancak duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Yararlı olabileceği tek durum mide içeriğinin aspirasyonu nedeniyle tekrarlayıcı pnömonidir. Yirmi dört saat sonra radyoaktivitenin akciğerlerde saptanması nedenin GÖRH olduğunu gösterir. Ancak radyoaktivitenin akciğerlerde saptanamamış olması GÖRH'yi dışlatmaz. GÖRH'den kuşku edilen hastalarda standardizasyondan yoksun ve tanıda yararlı olduğu kanıtlanmamış olan bu yöntemin uygulanması önerilmemektedir. Benzer bir teknik reflü nedeni olarak gastropareziden kuşku duyulan durumlarda mide boşalma anormalliklerinin araştırılmasında kullanılmaktadır (1-5).

Özofageal Endoskopi ve Biyopsi

Üst GIS endoskopisi, GÖRH'den kaynaklanan özofajitin saptanmasında en değerli yöntemdir. Ancak endoskopinin normal olması yani özofajitin bulunmaması hiçbir şekilde ekstraözofageal semptomların nedeni olarak GÖRH'nin dışlandığı anlamına gelmez. Endoskopinin tanısal gücünü arttırmak için mutlaka biyopsi alınmalıdır. Endoskopik inceleme, göğüs ağrısı, hematemez, epigastrik karın ağrısı gibi semptomları ampirik tedaviye yanıt vermeyen veya tedavi sonrası hızla relaps gösteren hastalara yapılır. Endoskopi tekrarlayıcı regürjitasyon, disfaji, odinofaji yakınması olanlarda da yararlı olabilir (1-5).

Laringoskopi

Laringoskopi reflü ile ilişkili larenjitin tanısında genellikle birinci basamakta kullanılan bir incelemedir. Reflü ile ilişkili larenjitin laringeal bulguları arasında genellikle posterior krikoidlerde eritem, ses tellerinde eritem ve ödem, aritenoidde eritem ve ödem vardır. Ancak Hicks ve ark. asemptomatik kontrol olgularının büyük kısmında GÖRH ile ilişkilendirilen hipofaringeal

lezyonlar saptamıştır (29). Milstein ve ark. genellikle laringofaringeal reflünün bulguları olarak kabul edilen bazı posterior laringeal irritasyon bulgularının semptomatik olmayan kişilerde yüksek oranda mevcut olduğunu ve bu bulguların rijid laringoskopa göre fleksibl laringoskopa daha sık saptandığını bulmuşlardır (30). Vavricka ve ark. GÖRH ile ilişkilendirilen laringofaringeal bulguların tanısallık özgülüğünü sorgulamışlar ve bilinen GÖRH'li hastaların ve normal kişilerin laringeal lezyon prevalansı arasında herhangi bir fark bulamamışlardır (31).

Nazofaringeal pH İzlemi

Transnazal uygulanan Restech kateteri (Restech Dx-pH Measurement System) ile posterior orofarinkste sıvı ve aerosol damlacıklarda pH ölçümü yapılabilmektedir. Bu incelemenin laringofaringeal reflü tanısında verimliliği arttıracığı ileri sürülmüştür. Boğaz temizleme, nazal konjesyon, öksürük, radyolojik bulguları olmayan tekrarlayıcı sinüzit öyküsü, halitozis, kültür negatif boğaz ağrısı ve postnazal akıntı gibi semptomları olan çocuklarda laringeal biyopsi ve nazofaringeal pH ölçümü ile yapılan bir çalışmada %80 oranında reflü pozitifliği saptanmıştır (32). Buna göre Restech kateterinin laringofaringeal reflü tanısında yararlı bir araç olduğu ileri sürülmüştür. Ancak Restech sistemi ile pH ölçümlerinin özgülüğünün çok kötü olması klinik pratikteki kullanımını ileri derecede tartışmalı hale getirmiştir (33).

Özofageal pH İzlemi

Özofagusun asit maruziyetinin sıklığının ve süresinin belirlenmesine ve bunun semptomlarla olan ilişkisinin değerlendirilmesine olanak sağlar. Ancak sonuçlar her zaman semptomların şiddeti veya endoskopideki objektif bulgularla uyumlu değildir. pH izlemi GÖRH kuşkusunu arttırabilir ya da azaltabilir ancak kesin bir tanısallık test olmayıp özellikle bebeklerde yararlı değildir. Bebeklerde gastroözofageal reflü ataklarının büyük kısmını kapsayan zayıf asit reflüyü saptamadığından gastroözofageal reflü epizotlarının gösterilmesinde duyarlılıktan yoksundur (1-5).

Multikanal Intraluminal İmpedans

MII çocuklarda özofagus işlevi ve gastroözofageal reflünün değerlendirilmesinde görece yeni bir tekniktir. Reflü materyali boş özofagustan daha iyi bir iletken olduğundan ve hava elektrik akımını iletmediğinden asit ve asit olmayan reflülerin saptanmasında özofagusun çeşitli noktalarındaki impedans (elektriksel direnç) değişikliklerinin kullanılması mümkündür. MII ölçümünün hem asit hem de asidik olmayan reflünün saptanmasında pH-metriden daha iyi bir yöntem olduğu gösterilmiştir. Ancak MII testinde tüple beslenen prematüre bebekler hariç pek çok pediatrik yaş aralığı için normal değerler yoktur. Diğer yaş gruplarında referans değerlerinin ortaya konulması için çalışmalar devam etmektedir (1-5).

Kombine Multikanal Intraluminal İmpedans ve Özofageal pH İncelemesi

Multikanal intraluminal impedans ile beraber pH izleminin (MII-pH) kullanılmaya başlanmasıyla bolus hareketine eşlik eden tüm gastroözofageal reflü ataklarının saptanması ve gastroözofageal reflünün içeriğine (sıvı, gaz ve karışık reflü), pH değerine ve proksimal uzanımına göre sınıflandırılması olası hale gelmiştir. Yalnızca asit (pH <4) reflünün değil zayıf asidik (pH 4-7) ve zayıf alkali (pH >7) reflülerin de ölçülebilmesi MII-pH incelemesinin tanısallık gücünü arttırmıştır. MII-pH incelemesi özellikle atipik reflü semptomları ve reflü arasında zamansal ilişki olup olmadığının saptanmasında da yararlıdır. MII-pH çalışmalarında bebek ve çocuklarda reflü ile ilişkili ekstraözofageal semptomların hem asit hem de zayıf asit reflü ile ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (34). Alman Pediatrik İmpedans Grubunun MII-pH çalışmasında özellikle gastroözofageal reflü kaynaklı kronik öksürük, kronik bronşit, taşidispne, aspirasyon pnömonisi, apne, ALTE, stridor, kronik larenjit, disfoni ve otit ile başvuran hastalarda anormal bulguların %58'i yalnızca MII ile saptanmıştır (35). Çocukluk döneminde asit reflü ve zayıf asit reflü ile spesifik solunum semptomları arasındaki beraberliğin değerlendirilmesi amacıyla asit süpresif tedavi almayan, güç tedavi edilen solunum semptomları bulunan ve MII-pH incelemesi yapılmış olan 112 çocuğun kayıtları retrospektif olarak gözden geçirilmiş ve zayıf asit reflüden daha yüksek sayıda asit reflü saptanmıştır (36). Bebeklerde ise zayıf asit reflü prevalansının asit reflüden daha yüksek olduğu ve bunun bebeklikten geç çocukluk dönemine doğru giderek azaldığı gösterilmiştir. Zayıf asit reflü grubunda asit reflü grubuna göre daha yüksek tekrarlayıcı alt solunum yolu enfeksiyonu sıklığı bulunmuştur. Ancak gece öksürüğü veya hışıltılı bronşit ve astım zayıf asit grubunda daha sık bulunmamıştır. Kombine MII-pH incelemesinin kullanılmaya başlanmasıyla beraber çocuklarda, esas olarak bebeklerde, pek çok reflü olayının zayıf asit olduğu gösterilmiştir. MII-pH izlemi ile gastroözofageal reflüsü olan bebeklerde tüm reflü olaylarının %70'den fazlasının beslenmeden sonraki 2 saat içinde ortaya çıktığı ve zayıf asidik olduğu gösterilmiştir. Altı ay ile 15 yaş arasındaki açıklanamayan kronik öksürük, hışıltı veya balgam çıkarma yakınması olan 25 çocukta yapılan bir çalışmada ise dikkat çekici şekilde yüksek bir asit reflü ve çok düşük asit olmayan reflü sıklığı saptanmıştır (37). Ancak bu çalışma büyük kısmı 2 yaşından büyük olan ve şiddetli kronik solunum bozukluğu olan çocuklarda yapılmış olup kistik fibrozisli küçük bir grup hasta da çalışmaya dahil edilmiştir.

Bronkoskopi ve Bronkoalveoler Lavaj

Bazı kronik solunum hastalıklarının nedeni olarak reflüye sekonder aspirasyonun tanımlanmasında bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında laktöz, gluköz, pepsin gibi maddelerin veya lipid yüklü makrofajların araştırılması önerilmiştir. BAL sıvısı içinde bu maddelerin varlığının tek nedeninin reflü olduğunu veya bu reflünün akciğer hastalığının nedeni olduğunu kanıtlayan kontrollü

çalışmalar yoktur. BAL sıvıları yüksek oranda lipid yüklü makrofaj içeriyorsa aspirasyon olasılığı yüksektir. Alveoler makrofajlar içindeki lipidin gösterilmesinde "Oil Red" kullanılır. Ancak bu tekniğin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Bu testin özgüllüğünü arttırmak için araştırmacılar makrofajlar içinde depolanan lipidin eksojen olup olmadığını belirlemeye çalışmaktadır. Reflü materyalinin asiditesinin azalması öksürük ve yutma reflekslerinin etkinliğini azaltarak daha sık ve derin aspirasyonlara neden olabilir (1-5). Borrelli ve ark. gastroözofageal reflü ve solunum semptomları olan çocuklarda asit olmayan reflü epizotları ile lipid yüklü makrofaj içeriği ve BAL nötrofil oranları arasında pozitif korelasyonlar saptamıştır (37).

Pepsin midede üretilir ve BAL sıvısında bulunmaz. Pepsinin BAL sıvısında tespit edilmesi, gastroözofageal reflü ile ilişkili akciğer aspirasyonu tanısında hem özgül hem de duyarlı bir yöntemdir. Ancak BAL örnekleme çocuklarda anestezi gerektiren invazif bir girişimdir. Balgam çıkaramayan hastalardan indüksiyonla materyal alınmasına uyarılmış balgam çıkarma denir. Uyarılmış balgam çıkarma daha büyük çocuklardan alt solunum yolu örneklerini almak için kullanılan daha az invazif bir yöntemdir. Ancak solunum ve gastrointestinal semptomları olmayan çocukların tükürük ve balgam örneklerinde de pepsin saptanmış olması bu testin yararlı olmayacağını düşündürmektedir (3,4).

Kulak ve Özofageal Sıvılarla İlgili Testler

Gastrik bir enzim olan pepsinin kronik otitis medialis çocukların ortak kulak effüzyonlarında bulunmasının reflünün etyolojik rolüne işaret ettiği bildirilmiştir. Ancak pepsinin orta kulaktaki varlığı ile GÖRH semptomları arasında herhangi bir ilişki bulunmadığı gösterilmiştir. Benzer olarak özofagus içindeki bilirubinün sürekli izlemi, duodenal sıvının özofageal reflüsünün veya duodenogastroözofageal reflünün saptanması için bir araç olarak önerilmiştir. Duodenal sıvı bileşenlerinin pH'ye bağımlı bir şekilde özofagusu hasara uğrattığı saptanmıştır. Duodenogastroözofageal reflünün PPI tedavisine dirençli GÖRH'ye neden olduğunu ileri sürmüştür. PPI tedavisinin duodenogastroözofageal reflünün neden olduğu özofageal hasarı azalttığı bildirmiştir. Günümüzde GÖRH'nin rutin araştırmaları arasında bilirubin için özofagusun sürekli izlemine önerilmesine yetecek kadar kanıt yoktur. PPI tedavisine dirençli çocuklarda safra reflüsünün önemi tam olarak belirlenmemiştir (15).

Tedavi

Medikal Tedavi

Ekstraözofageal reflünün solunum belirtilerinin tedavisinde mantıklı olan yaklaşım altta yatan GÖRH'nin tedavi edilmesidir. Gastroözofageal reflü hastalığının tedavisi koyulaştırılmış besinlerle, asit süpresör ve prokinetik ajanlarla yapılır. Bu gibi tedavilerin GÖRH semptomlarını iyileştirmesi olası iken solunum semptomlarında düzelme sağladığının kanıtlanması zordur (3-5). Ancak zayıf asit veya asidik olmayan reflüsü olan hastaların semptomları PPI tedavisine dirençlidir. Baklofen, bir gamma-aminobütirik asit reseptör agonisti olup geçici alt özofagus

sfinkter gevşemelerini anlamlı şekilde azaltır. Baklofenin dirençli GÖRH'li çocuklarda PPI'lerin tamamlayıcı tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir (38). Ancak baklofenin santral sinir sistemiyle ilgili önemli yan etkileri olduğu unutulmamalıdır. Diğer taraftan GÖRH tedavisinde kullanılan H₂ reseptör blokerleri veya PPI'ler ile yapılan asit süpresyonu diğer yönden sağlıklı olan erişkinlerde ve çocuklarda toplum kökenli pnömoni riskinde artışla ilişkili bulunmuştur (39,40). Mide asidinin baskılanması enfeksiyonlar için önemli bir risk faktörü olabilir. PPI'ler ve H₂-reseptör blokerleri lökosit fonksiyonları üzerinde doğrudan inhibitör etkiye ve gastrointestinal mikroflora üzerinde önemli kalitatif ve kantitatif modifikasyonlara neden olabilirler. Reflü materyalinin asiditesinin azalması öksürük ve yutma reflekslerini geciktirebilir ve/veya daha az etkili hale getirebilir. Böylece zayıf asit reflü daha sık ve daha derin inhalasyonlara yol açabilir. Rosen ve ark. 2-18 yaş arasındaki kronik öksürük ve hışıltı yakınması olan 46 çocukta yaptıkları çalışmada BAL sıvısının kültür pozitifliğini tam kolon ve asidik olmayan reflü saptananlarda anlamlı şekilde daha yüksek bulmuştur (41). Bu durum zayıf asit reflü prevalansı yüksek olan çocuklarda tekrarlayıcı solunum enfeksiyonlarının daha yüksek olmasını açıklayabilir.

Cerrahi Tedavi

Laparoskopik veya açık fundoplikasyon tedavisi optimal medikal tedaviye yanıtız, bağımlı veya uyumsuz ya da yaşamı tehdit edici komplikasyonlar gelişen GÖRH tanısı doğrulanmış çocuklarda yararlı olabilir. Ancak cerrahi girişime gereksinimi olan nörolojik hastalığı olan çocuklarda genellikle cerrahi girişimle ilgili komplikasyonların ve cerrahi başarısızlığın sık görüldüğü unutulmamalıdır (3-5). Fundoplikasyondan en fazla yarar gören hastalar nörolojik bozukluğu olmayan, iyi tanımlanmış reflüsü bulunan ve PPI tedaviden yarar görmüş olanlardır (42).

Sonuç

Tekrarlayıcı solunum yolu hastalığı olan çocuklarda ekstraözofageal reflü mutlaka düşünülmelidir. Gastroözofageal reflü hastalığına bağlı solunum yolu hastalıkları arasında astım, tekrarlayıcı pnömoni, öksürük, apne, sinüzit, otitis media, laringomalazi ve tekrarlayıcı krup gibi durumlar vardır. Gastroözofageal reflü hastalığı ile özofagus dışı semptomlar arasında nedensel ilişki kurulması oldukça zordur. Bunun nedeni GÖRH'nin özofagus dışı semptomları için altın standart tanı kriterlerinin bulunmamasıdır. Zayıf asidik ve asit olmayan reflünün, özellikle bebeklerde, solunum semptomlarının ortaya çıkmasında önemli olduğu gösterilmiştir. Solunum semptomları antisekretuar tedaviye dirençli olan çocuklarda, asit olmayan reflüye bağlı semptomların belirlenmesinde MII/ pH incelemesi yararlı olabilir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Stavroulaki P. Diagnostic and management problems of laryngopharyngeal reflux disease in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006; 70:579-90.

2. Gülen F. Laringofaringeal reflü-solunum yolu hastalıkları ile ilişkisi. *Astım Alerji İmmunoloji Dergisi* 2008; 6:174-6.
3. Tolia V, Vandenplas Y. Systematic review: the extra-oesophageal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:258-72.
4. Shields MD, Bateman N, McCallion WA, van Eijk MP, Wenzl TG. Review article: extra-esophageal reflux disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:1-71.
5. Poddar U. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease (GERD): an Indian perspective. *Indian Pediatr* 2013; 50:119-26.
6. Gold BD. Asthma and gastroesophageal reflux disease in children: exploring the relationship. *J Pediatr* 2005; 146:13-20.
7. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics* 2010; 125:925-30.
8. Tolia V, Ferry G, Gunasekaran T, Huang B, Keith R, Book L. Efficacy of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:308-18.
9. Yüksel H, Yılmaz Ö, Kırmaz C, Aydoğdu S, Kasirga E. Frequency of gastroesophageal reflux disease in nonatopic children with asthma-like airway disease. *Respir Med* 2006; 100:393-8.
10. Khoshoo V, Haydel R Jr. Effect of anti reflux treatment on asthma exacerbation in nonatopic children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:331-5.
11. Stordal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, Knudsen PK, Carlsen KC, Closs O, et al. Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-esophageal reflux disease. *Arch Dis Child* 2005; 90:956-60.
12. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001496.
13. Sopo SM, Radzik D, Calvani M. Does treatment with proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease (GERD) improve asthma symptoms in children with asthma and GERD? A systematic review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19:1-5.
14. Writing Committee for the American Lung Association Asthma Clinical Research Centers, Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, Blake K, Brown ED, Castro M, et al. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307:373-81.
15. Vandenplas Y, Rudolph CD, DiLorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, 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; 49:498-547.
16. Condino AA, Sondheimer J, Pan Z, Gralla J, Perry D, O'Connor JA. Evaluation of gastroesophageal reflux in pediatric patients with asthma using impedance-pH monitoring. *J Pediatr* 2006; 149:216-9.
17. Owayed AF, Campbell DM, Wang EE. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:190-4.
18. Farrell S, McMaster C, Gibson D, Shields MD, McCallion WA. Pepsin in bronchoalveolar lavage fluid: a specific and sensitive method of diagnosing gastro-oesophageal reflux-related pulmonary aspiration. *J Pediatr Surg* 2006; 41:289-93.
19. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Cox NC, Seymour GJ, Chang AB. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest* 2006; 129:1132-41.
20. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004823.
21. Blondeau K, Mertens V, Dupont L, Pauwels A, Farré R, Malfroot A, et al. The relationship between gastroesophageal reflux and cough in children with chronic unexplained cough using combined impedance-pH-manometry recordings. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46:286-94.
22. Borrelli O, Marabotto C, Mancini V, Aloï M, Macri F, Falconieri P, et al. Role of gastroesophageal reflux in children with unexplained chronic cough. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53:287-92.
23. Ghezzi M, Guida E, Ullmann N, Sacco O, Mattioli G, Jasonni V, et al. Weakly acidic gastroesophageal refluxes are frequently triggers in young children with chronic cough. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48:295-302.
24. Corvaglia L, Zama D, Spizzichino M, Aceti A, Mariani E, Capretti MG, et al. The frequency of apneas in very preterm infants is increased after non-acid gastro-esophageal reflux. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23:303-7.
25. Ghezzi M, Silvestri M, Guida E, Pistorio A, Sacco O, Mattioli G, et al. Acid and weakly acid gastroesophageal refluxes and type of respiratory symptoms in children. *Respir Med* 2011; 105:972-8.
26. Tolia V, Wuertth A, Thomas R. Gastroesophageal reflux disease: review of presenting symptoms, evaluation, management, and outcome in infants. *Dig Dis Sci* 2003; 48:1723-9.
27. Tieder JS, Altman RL, Bonkowsky JL, Brand DA, Claudius I, Cunningham DJ, et al. Management of apparent life-threatening events in infants: a systematic review. *J Pediatr* 2013; 163:94-9.
28. Gülen F, Aydınok Y, Yıldız B, Özen S, Çağlayan E, Yağcı RV. Siyanoz atakları ile seyreden gastroözofageal reflü 3 aylık bir olgu. *Ege Pediatri Bülteni* 2005; 12:47-50.
29. Hicks DM, Ours TM, Abelson TI, Vaezi MF, Richter JE. The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. *J Voice* 2002; 16:564-79.
30. Milstein CF, Charbel S, Hicks DM, Abelson TI, Richter JE, Vaezi MF. Prevalence of laryngeal irritation signs associated with reflux in asymptomatic volunteers: impact of endoscopic technique (rigid vs. flexible laryngoscope). *Laryngoscope* 2005; 115:2256-61.
31. Vavricka SR, Storck CA, Wildi SM, Tutuian R, Wiegand N, Rousson V, et al. Limited diagnostic value of laryngopharyngeal lesions in patients with gastroesophageal reflux during routine upper gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:716-22.
32. Andrews TM, Orobello N. Histologic versus pH probe results in pediatric laryngopharyngeal reflux. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77:813-6.
33. Ummarino D, Vandermeulen L, Roosens B, Urbain D, Hauser B, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux evaluation in patients affected by chronic cough: Restech versus multichannel intraluminal impedance/pH metry. *Laryngoscope* 2013; 123:980-4.
34. Rosen R, Nurko S. The importance of multichannel intraluminal impedance in the evaluation of children with persistent respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2452-8.
35. Pilic D, Fröhlich T, Nöh F, Pappas A, Schmidt-Choudhury A, Köhler H, et al. Detection of gastroesophageal reflux in children using combined multichannel intraluminal impedance and pH measurement: data from the German Pediatric Impedance Group. *J Pediatr* 2011; 158:650-4.

36. Thilmany C, Beck-Ripp J, Griese M. Acid and non-acid gastroesophageal refluxes in children with chronic pulmonary diseases. *Respir Med* 2007; 101:969-76.
37. Borrelli O, Battaglia M, Galos F, Aloï M, De Angelis D, Moretti C, et al. Non-acid gastro-oesophageal reflux in children with suspected pulmonary aspiration. *Dig Liver Dis* 2010; 42:115-21.
38. Vadlamudi NB, Hitch MC, Dimmitt RA, Thame KA. Baclofen for the treatment of pediatric GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57:808-12.
39. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 2006; 117:817-20.
40. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004; 292:1955-60.
41. Rosen R, Johnston N, Hart K, Khatwa U, Katz E, Nurko S. Higher rate of bronchoalveolar lavage culture positivity in children with nonacid reflux and respiratory disorders. *J Pediatr* 2011; 159:504-6.
42. Hassall E. Decisions in diagnosing and managing chronic gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr* 2005; 146:3-12.