

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA DUODENOGASTRİK REFLÜ HASTALIĞI VE
KABIZLIK TEDAVİSİNE YANITININ PROGNOZLA İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Figen KARAKUŞ

ANTALYA, 2023



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ÇOCUKLARDA DUODENOGASTRİK REFLÜ HASTALIĞI VE
KABIZLIK TEDAVİSİNE YANITININ PROGNOZLA İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Figen KARAKUŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aygen YILMAZ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

ANTALYA, 2023

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlere özveriyle aktaran, meslek hayatımda her zaman örnek alacağım değerli hocalarıma,

Tezimin hazırlanması sırasında ve eğitimim süresince bana yol gösteren, akademik anlamda destekleyen ve teşvik eden, sabrı ve hoşgörüsü ile bana destek veren, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Aygen YILMAZ'a

Tezimin veri toplama aşamasında destek sağlayan ve tezim konusunda önerileriyle yol gösteren Uzm.Dr. Nurel İNAN'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezimi hazırladığım dönemde manevi desteklerini her zaman hissettiğim sevgili dostlarım Dr. Nazan TEKİN'e, Dr. Bedirhan SATICI'ya ve Dr. Merve ASLAN'a,

Uzun ve zorlu uzmanlık eğitimim süresince beni hep yüreklendiren, acı tatlı her günümde beni destekleyen ve güç veren, sevgisiyle hayatıma anlam katan değerli eşim Mustafa KARAKUŞ'a,

Hayatıma girdiği andan itibaren bana mutluluk katan, kalbimin tam ortasına yerleşen sevgisiyle bakış açımı geliştiren, varlığı hayatıma ışık olan canım oğlum Uras KARAKUŞ'a,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
Şekil Listesi.....	vi
Tablo Listesi.....	vii
Kısaltmalar	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anatomi ve Histoloji	3
2.1.1. Mide	3
2.1.2. Duodenum.....	5
2.2. Duodenogastrik Reflü Hastalığı	8
2.2.1. Etiyoloji	8
2.2.2. Patofizyoloji.....	9
2.2.3. Klinik Bulgular	12
2.2.4. Tanı	13
2.2.5. Tedavi	18
2.3. Duodenogastrik Reflüde Kullanılan İlaçlar.....	20
2.3.1. Ursodeoksikolik Asit	20
2.3.2. Sükralfat.....	22
2.3.3. Macrogol 3350.....	23
3. MATERYAL ve METOD	24
3.1. Dahil Edilme Kriterleri.....	26
3.2. Hariç Tutma Kriterleri.....	27
3.3. Hastalarda Persentil Gruplama	27
3.4. İstatistik Analiz.....	27

4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR.....	45
7. ÖZET	46
8. ABSTRACT.....	48
KAYNAKLAR	50
Ek.1: Etik Kurul Başvurusu	58
Ek.2: Hasta Değerlendirme Formu	59



Şekil Listesi

Şekil 1. Midenin topografik konumu	3
Şekil 2. Midenin histolojik yapısı	5
Şekil 3. Duodenumun topografik yerleşimi	6
Şekil 4 Organların ilişkisi; mide, duodenum, pankreas, safra kesesi.....	6
Şekil 5 Duodenum histolojisi, ışık mikroskopisi altında villuslar	7
Şekil 6. Gastrik hasar ve korunma mekanizmaları.....	11
Şekil 7. Endoskopide normal mide görünümü.....	16
Şekil 8. Endoskopide DGRH görünümü.....	17
Şekil 9. Duodenal switch operasyonu şematik görünüm	19
Şekil 10. Bristol Gaita Skalası	25

Tablo Listesi

Tablo 1. Semptom sıklığı	12
Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası semptomlar	26
Tablo 3. Klinik Skorlama.....	26
Tablo 4. Hastaların cinsiyet dağılımı	28
Tablo 5. Hastaların demografik verileri	29
Tablo 6. Persentil gruplarına göre boy ve vücut ağırlıklarının frekansları	29
Tablo 7. Hastaların soygeçmiş özellikleri.....	30
Tablo 8. Hastaların beslenme özellikleri.....	30
Tablo 9. Hastaların kabızlık bulguları.....	30
Tablo 10. Bristol Dışkı Skalası dağılımı	31
Tablo 11. Hastaların ortalama semptom süresi	31
Tablo 12. Hastaların ilaç tedavileri	31
Tablo 13. Tedavi sürelerinin dağılımı	32
Tablo 14. Tedavi öncesi ve sonrası epigastrik ağrı/yanma semptomu çapraz karşılaştırılması	32
Tablo 15. Tedavi öncesi ve sonrası bulantı semptomu çapraz karşılaştırılması ...	33
Tablo 16. Tedavi öncesi ve sonrası kusma semptomu çapraz karşılaştırılması	33
Tablo 17. Tedavi öncesi ve sonrası hazımsızlık semptomu çapraz karşılaştırılması	34
Tablo 18. Tedavi öncesi ve sonrası kabızlık semptomu çapraz karşılaştırılması .	34
Tablo 19. Tedavi öncesi ve sonrası iştahsızlık semptomu çapraz karşılaştırılması	35
Tablo 20. Tedavi öncesi ve sonrası kilo kaybı semptomu çapraz karşılaştırılması	35
Tablo 21. Tedavi öncesi ve sonrası semptomların dağılımı ve karşılaştırılması	36
Tablo 22. Tedavi öncesi ve sonrası klinik evre skorlarının bağıntılı karşılaştırılması	36
Tablo 23. Gruplar arasında klinik skor değişimi.....	37
Tablo 24. Gruplar arasında tedavinin semptomlar üzerine etkisi	37

Kısaltmalar

DGR:	Duodenogastrik reflü
DGRH:	Duodenogastrik Reflü Hastalığı
EGF:	Epidermal Growth Faktör
ERCP:	Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi
GİS:	Gastrointestinal Sistem
GÖRH:	Gastroözofageal Reflü Hastalığı
KDKA:	Kenodeoksikolik asit
NaOH:	Sodyum Hidroksit
NSAİİ:	Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar
PEG:	Polietilen Glikol
PPI:	Proton pompa inhibitörleri
UDKA:	Ursodeoksikolik Asit
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Duodenogastrik reflü (DGR); Alkalen reflü veya safra reflüsü adları ile de bilinir. Duodenumda bulunan alkali özellikli safra, pankreas ve ince barsak sekresyonlarının mideye geri kaçıışı olarak tanımlanmaktadır. Fizyolojik olarak duodenum içeriği beslenme sonrasında, uyku esnasında ve sabah açlık anında; az miktarda ve kısa süreli mideye geri kaçabilir. Ancak fazla miktarda ve uzun süreli DGR sonucunda, duodenumdaki sekresyonlar mide mukozasında hasar ve enflamasyon oluşturur. Midedeki hasara safra asitlerinin, pankreas enzimlerinin ve ince barsak sekresyonlarının birlikte sebep olduğu düşünülmektedir. Bu hasara bağlı bulantı, kusma, karın ağrısı gibi semptomların oluşmasına ve mide mukozasında gastrit, ülser, metaplazi, karsinom gibi patolojik durumların oluşmasına Alkalen Reflü Hastalığı veya Duodenogastrik Reflü Hastalığı (DGRH) denir. DGRH tanısı için altın standart yoktur ancak endoskopide görülen gastrik mukozal eritem, erozyon, ülser ve midede duodenum sekresyon içeriği ile bol safra havuzu varlığı (özellikle dirençli reflü semptomları varlığında) tanı için yardımcıdır [1, 2].

Yetişkinlerde en sık etiyolojik neden geçirilmiş operasyonlardır. Safra kesesi operasyonları (kolesistektomi), mide operasyonları (gastrektomi, vagotomi+piloroplasti, vagotomi+gastrojejunostomi), cerrahi veya endoskopik pilor sfinkter operasyonları (balon dilatasyonları, papilla vateri düzeyinde sfinkterektomiler) sonrasında sıklıkla DGRH gelişir. Ancak çocuklarda mide operasyonları nadirdir. Çocuklarda en sık etiyolojik neden olarak primer DGRH görülmekte olup; gastrointestinal sistem (GİS) motilite bozuklukları, gastrik boşalmada gecikme, antroduodenal bileşkedeki (pilor sfinkteri) yetersizlik ve anatomik patolojiler (duodenum, pankreatik kanal ve safra yollarıyla ilişkili) de ön planda düşünülmektedir. Çocuklarda DGRH hakkında kısıtlı veri bulunmaktadır ve tedavisinde standart bir yaklaşım yoktur. Tedavide mide mukoza rezistansını artıran ilaçlar (proton pompa inhibitörü, H2 reseptör blokerleri, prostaglandinler, sükralfat), safra asiti bağlayıcı ilaçlar, mide klirensini artıran ilaçlar, reflü materyalinin yapısını değiştiren ilaçlar (ursodeoksikolik asit, antibiyotikler) ve cerrahi teknikler (Roux-en-Y anastomoz ve duodenal switch) kullanılmıştır. Mide klirensini artıran ilaçların

çocuklarda DGRH'nı sınırlamadaki rolüne ilişkin çok kısıtlı veri bulunmaktadır [3, 4].

Bu araştırmada anti-asit tedaviye dirençli reflü semptomları ile başvuran ve endoskopik olarak DGRH tanısı alan çocuklarda risk faktörlerini belirlemek, etiyolojiyi incelemek ve GİS motilitesini arttırmak amaçlı kabızlık tedavisi alan hastaların tedaviye yanıtının prognozla ilişkisini incelemek amaçlanmıştır.

Bu araştırmaya Akdeniz Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Gastroenteroloji Kliniğinde izlenmekte olan, endoskopik olarak DGRH ön tanısı alan 18 yaşından küçük çocuk hastalar dahil edilmiştir. Araştırma hastane tıbbi kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi ile yapılmıştır. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve endoskopi sonuçları hasta dosyasından geriye dönük olarak elde edilmiştir. Araştırmaya Akdeniz Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi ve Histoloji

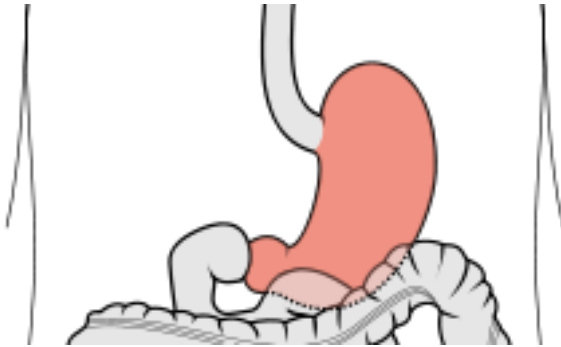
2.1.1. Mide

GİS, insan ve diğer canlılarda çeşitli parçalara ayrılarak evrimleşmiştir. Mide; ağız yoluyla vücuda giren gıdaların özofagusu izlemesi ardından toplandığı organdır. Özofagus ile duodenum arasında, sol üst kadran ile sağ üst kadran topografyasında yer almaktadır [5].

Diyaframın alt komşuluğunda yer alan midenin arkasında pankreas bulunur. Büyük kurvatur kenarında, peritonun bir parçası olan omentum yapısı bulunur. Midenin giriş kısmında yer alan alt özofagus sfinktere ve çıkışında bulunan pilorik sfinktere sahiptir [5].

Midenin genel yapısı dört bölümde incelenir [6]:

- **Kardia:** Özofagusun mideye açıldığı, özofagustan gelen gıdanın geçtiği bölümdür.
- **Fundus:** Midenin en üst bölümünde yer alan eğimli yapıdaki, sol hemidiaframla komşu kısmıdır. Gaz, sıvı ve besin ile genişleyebilir.
- **Korpus:** Midenin ana bölümüdür, karnın orta kısmında yer alır.
- **Pilor:** Midenin alt segmentidir, besinlerin mideden duodenuma geçişini kontrol eder.



Şekil 1. Midenin topografik konumu

Midenin ana arterleri Çölyak Truncus'un dallarıdır. Küçük kurvatur bölgesinde sağ ve sol gastrik arterlerden beslenmektedir. Büyük kurvatur bölgesinde sağ gastroepiploik arterin ve sol gastroepiploik arterin dallarından beslenmektedir [5].

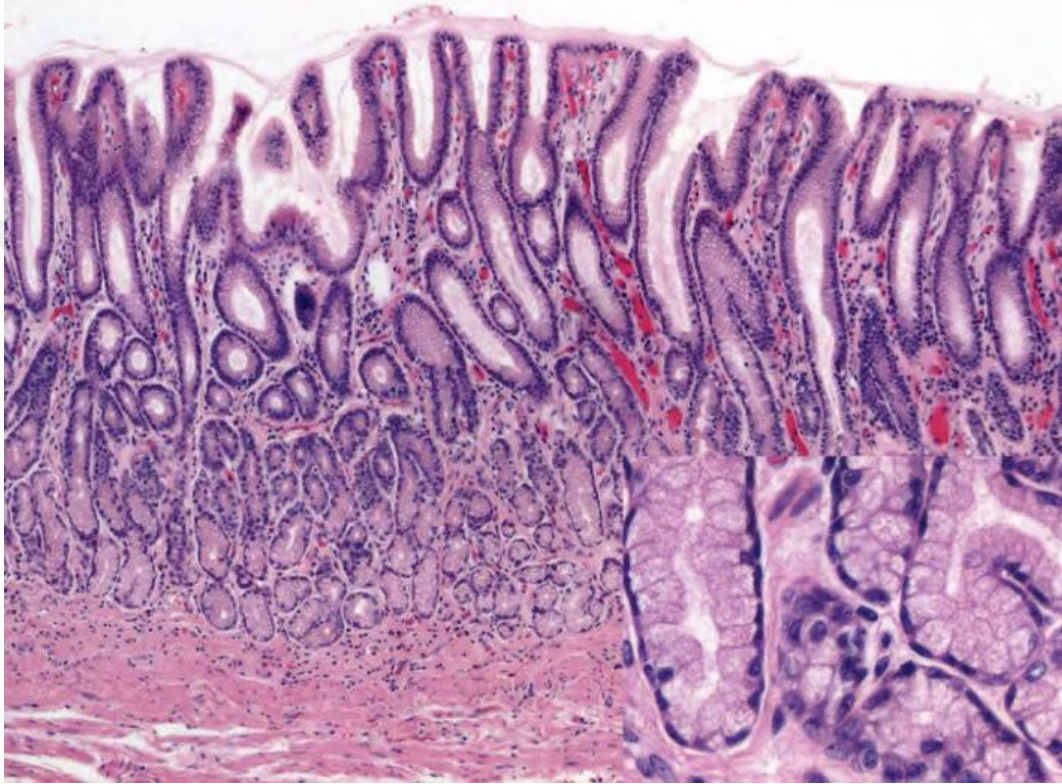
Histolojik yapısında beş tabaka bulunmaktadır [7]:

- **Tunika Mukoza:** En iç tabakayı döşeyen yapıdır. Midenin anatomik bölümlerine göre farklılıklar göstermektedir. Glandüler yapıları ve muskularis mukozaya uzanan foveola olarak adlandırılan mide bezlerinin açıldığı çukurcukları içermektedir. Gland yapılar önemli birçok salgıyı salgılar; sindirim enzimleri, hidroklorik asit, hormonlar ve intrinsik faktör mide lümenine salgılanır.
- **Tunika Submukoza:** Bu ikinci katman mukozayı destekler. Kan damarları, lenfatik damarlar ve sinirler açısından zengindir.
- **Tunika Muskularis:** Kalın kaslardan yapılmıştır. Yiyeceklerin sindirim sıvılarıyla karıştırılmasına yardımcı olurlar.
- **Tunika Subseroza:** Bu tabaka serozayı destekleyen bağ dokuları içerir.
- **Tunika Seroza:** Bu son ve en dış katmandır. Mideyi sınırlamak için onu saran astardır.

Midenin mukozal yüzeyinde mide bezlerinin tabanına açıldığı gastrik çukurcuk (foveola) adı verilen çok sayıda açıklık mevcuttur. Mide lümen yüzeyi ve foveola, yüzey müköz hücreleri olarak da adlandırılan tek katlı basit prizmatik örtü epiteliyle döşelidir. Yüzey müköz hücrelerinden salgılanan yoğun mukus epitel yüzeyini kaplar, salgılanan bikarbonat ise yüzey epitelini mide asiditesinden korur.

Mide aynı zamanda salgılar meydana getiren bir organdır. Yüzey müköz hücrelerinden ve foveolaya açılan basit tübüler salgı bezlerinden midenin gastrik sıvısı üretilir. Yüzey müköz hücreleri mide dokusunun korunması için mukus ve bikarbonat üretimi yapar. Parietal hücreleri asidik formasyondaki mide içindeki sıvıyı (hidroklorik asit) salgılar ve vitamin B12 emilimi için gerekli intrinsik faktör üretir. Esas hücreleri (Zimojen/Şef hücreleri) sindirim enzimi olan pepsinojeni ve gastrik lipazı üretir. Bu sayede midede sindirim gerçekleşir. Nöroendokrin hücrelerden ise gastrin, somatostatin, serotonin ve histamin salgılanır [8].

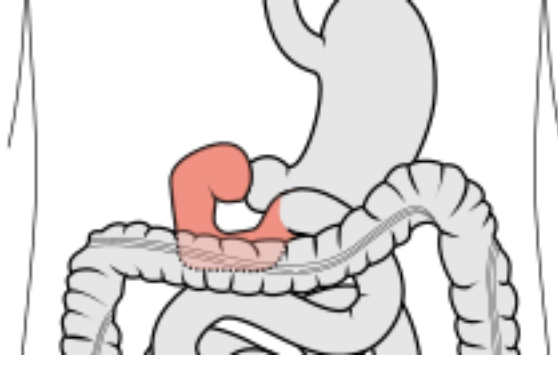
Midenin sinirsel ağını enterik sinir sistemi oluşturmaktadır. Enterik sinir sistemi iki sinirsel ağdan oluşmaktadır: Myenterik (Auerbach) ağı ve submukoza (Meissner) ağı. Midenin histolojik katmanları içerisinde bulunan Auerbach pleksus yapıları yani myenterik pleksuslar, dış ve orta kas tabakaları arasında yer alır ve peristaltik hareketin kontrolünü sağlarlar. Submukozada yer alan Meissner ağı ise gastrointestinal salgıları ve lokal kan akımını kontrol eder [7].



Şekil 2. Midenin histolojik yapısı [9]

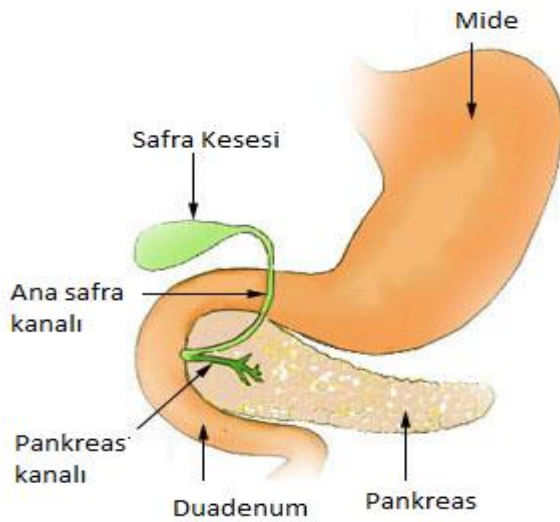
2.1.2. Duodenum

GİS'in bir parçası olan duodenum, bağırsak yapısının ilk adımıdır. Embriyolojik olarak ön ve orta bağırsak yapısından meydana gelmiştir. İnce bağırsağın en kısa ve en geniş kısmıdır. Kimyasal sindirimin gerçekleştiği ve demir emiliminin primer gerçekleştiği bölümdür. Pilor denilen mide çıkışı ile devamında bulunan jejunum yapısı arasında bulunur. Ortalama uzunluğu 25-38 cm arasında değişmektedir. Duodenumun ilk kısmı intraperitoneal, diğer tüm kısımları retroperitonealdır [10].



Şekil 3. Duodenumun topografik yerleşimi

Yapısı dört segmentte incelenmektedir. İlk parçası süperior segmentidir ve midenin pilorundan sonra gelen kısımdır. Duodenum ampullası denilen ilk kısmı hafifçe genişlemiştir. Transvers yapıdadır ve vertebranın L1 korpusu topografyasına denk gelmektedir. İnen kısım olan ikinci parçası da L3 vertebra korpusu alt sınırına kadar uzanır. Pankreatik kanal ve ana safra kanalı birleşerek majör duodenal papilla yoluyla ikinci kısma açılmaktadır. Bu alan embriyonik olarak ön ve orta bağırsak sınırını oluşturmaktadır. Burada bir kıvrım oluşturarak horizontal kısım ile birleşir. Üçüncü parça olan horizontal kısım 10-12 cm uzunluğundadır; inferior vena cava, abdominal aorta ve vertebral kolonun önünde yer alır. Süperior mezenterik arter ve ven üçüncü kısmın önünde yer almaktadır. Son parça olan dördüncü kısım, çıkan bölümdür ve buradaki pasaj jejenuma aktarılır. L3 vertebra topografyasında bulunan dördüncü kısım aortun önünde yer almaktadır [11].



Şekil 4. Organların ilişkisi; mide, duodenum, pankreas, safra kesesi

Histolojik incelemesinde mukozal villuslar ön plandadır. İnce bağırsağın içyapısındaki epitel doku bağırsak boşluğuna doğru kıvrımlar oluşturur, bu ince uzantılara villus adı verilir. İnce bağırsak böylece geniş bir emilim alanı oluşturur. Duodenum 4 temel histolojik tabakadan oluşur; mukoza, submukoza, eksternal musküler tabaka ve adventisya yapılarını içerir. Mukozada yer alan villuslar tek katlı prizmatik mikrovilluslu yüzey epiteli ile döşelidir. Villusların tabanından bağırsak lümenine intestinal bezler (Lieberkühn kriptaları) açılır. Submukoza kılcal kan damarları ve lenfatiklerden zengindir. Submukozada Brunner glandları mevcuttur. Bu glandlar mukus ve bikarbonat salgısı ile mideden gelen asidik sıvının nötralizasyonunu sağlar, ayrıca bağırsak enzimlerinin aktive olması için gerekli alkali ortamı sağlar. Bu gland yapısı bağırsağın ilerleyen kısımlarında yer almaz [12].



Şekil 5 Duodenum histolojisi, ışık mikroskopisi altında villuslar [13]

2.2. Duodenogastrik Reflü Hastalığı

DGRH; epigastrik ağrı, yanma, bulantı, safralı kusma gibi semptomlar ile kendini gösteren ve William Beaumont'un 1833 yılında tanımladığı, gastrokutenöz fistül tedavisi sonrasında spontan gözlenmiş bir hastalıktır. Billroth tarafından gerçekleştirilen başarılı gastrik operasyonlar sonrasında klinik olarak anlamlı hale gelen bir patoloji haline dönüşmüştür. Roux-en-Y gastrojejunostomi gibi cerrahi gelişimlere rağmen midedeki sindirilmiş gıdanın boşalmasında meydana gelen gecikmelerden sonra gözlenmeye başlamış ve artan metabolik bozukluklar ile kendini göstermiştir. Geçen yüzyılın son yarısında endoskopik girişimlerin yaygınlaşması ile daha önce cerrahi işlem uygulanmamış kişilerde de DGRH meydana geldiği saptanmıştır [3, 14].

DGRH'nın toplumdaki insidansı yetişkinlerde operasyon sonrası %5-35 arasında görülmektedir, ancak çocuklarda daha nadir gözlenmektedir [15, 16]. Çocukluk çağı ve adolesanlarda gerçekleştirilen bir çalışmada primer olarak DGRH gözleminin nadir olduğu vurgulanmaktadır. Aynı çalışmada, dokümente edilmiş altı olgunun yaş ortalaması 13,5 olarak saptanmıştır. Bu hastalar, ortalama sekiz ay süren ve klasik antiasit tedaviye rağmen devam eden safralı kusma gibi atipik reflü semptomları ile kendini göstermektedir [17]. Szarszewski ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada tekrarlayan karın ağrısı olan 1120 çocuk hastadan 92'sinde (%8,21) endoskopi ile DGRH saptanmıştır [18]. DGRH'nın güncel olarak sadece cerrahi bir komplikasyon olmadığı, her yaş grubunda cerrahi öyküsü olmayan vakalarda da görüldüğü bilinmektedir.

2.2.1. Etiyoloji

DGRH, duodenumdaki alkali vasıftaki sekresyonların mideye reflüsü nedeniyle oluşur. Bu geri kaçışın ve midedeki hasarın oluşmasındaki en önemli mekanizma ise pilor sfinkter yetmezliği (antrodoodenal bileşkedeki yetmezlik) ile mide boşalmasındaki gecikmedir [19]. Bu durum primer olabileceği gibi operasyonlara sekonder de gelişebilir. Yetişkinlerde DGRH'nın etiyolojisinde en sık geçirilmiş operasyonlar gözlenmektedir. DGRH sıklıkla safra kesesi operasyonları (kolesistektomi), mide operasyonları (gastrektomi, vagotomi+piloroplasti,

vagotomi+ gastrojejunostomi), cerrahi veya endoskopik pilor sfinkter operasyonları (balon dilatasyonları, papilla vateri düzeyinde sfinkterektomiler) sonrasında gelişmektedir. DGRH; mide ameliyatlarından sonra %30, safra kesesi ameliyatlarından sonra %80-90 oranında bir komplikasyon olarak gelişmektedir [20]. Çocuklarda ise en sık etiyolojik neden olarak primer DGRH görülmekte olup; mekanizması için birçok teori ileri sürülmüştür. Primer DGRH gelişmesinde; GİS motilite bozuklukları, gastrik boşalmada gecikme, antroduodenal bileşkedeki (pilor sfinkteri) yetersizlik ve anatomik patolojiler (duodenum, pankreatik kanal ve safra yollarıyla ilişkili) ön planda düşünülmektedir. Ayrıca genetik yatkınlık ve psikolojik faktörler gibi önemli başka faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Çocukluklarda sekonder DGRH nadirdir [18].

2.2.2. Patofizyoloji

Mide lümenindeki parietal hücrelerin salgısı sonucu oluşan asidik ortamın sindirim mekanizmasında önemli rolü mevcuttur. Ayrıca mide mukozasını, ileri derecede asidik ortamın ve sindirim enzimlerinin zararlı etkilerinden koruma amaçlı da çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Mide lümeninin yüzeyi foveolar veya yüzey müköz hücreler denilen tek katlı basit prizmatik örtü epiteliyle döşelidir. Foveolar hücreler aşırı miktarda viskoz bir mukus salgırlar. Mukus mukozayı 1 mm'den daha kalın bir jel tabakası ile örterek hem mide mukozasının korunmasında adeta bir kabuk görevi görür, hem de besinlerin taşınması sırasında kayganlaştırıcı rol oynar. Bu tabaka, yüzey müköz hücreler tarafından bikarbonat salgılanması nedeniyle nötral pH'a sahiptir. Mide mukozasının zengin vasküler yatağı mukozaya oksijen, bikarbonat ve besin maddelerini taşıırken; lamina propriaya geri dönen asidi de temizler. Bu koruma mekanizmalarının herhangi birinin bozulması neticesinde akut ya da kronik gastrit gelişebilir.

Günümüzde, DGRH primer ve sekonder olarak görülmektedir. Mide ve safra operasyonları sonrasında veya mide ve duodenumun motilite kusurları sonucunda; duodenum içeriğinin mideye geri kaçması DGRH oluşması için en temel basamaktır. Mide boşalımı (mide klirensi) yetersizse, mide içine geri kaçmış olan duodenum içeriğinin boşalması da gecikir. Bu durum duodenum sekresyonları

içeriğinde var olan safranin, bilirubinin, bikarbonat iyonlarının, pankreatik sindirim enzimlerinin mide mukozasına uzun süre kalmasına ve burada zararlı etki oluşturmaya yol açar [21, 22].

Safranin içeriğinde bulunan safra asitleri karaciğerde sentezlenir, taurin ve glisinle konjuge olarak safra tuzlarını oluşturur. Safra tuzlarının esas fonksiyonu ise duodenumda lipid sindirimini sağlamaktır. Safradan salınan tuzların duodenumdaki görevini yerine getirirken geriye doğru ilerlemesi yani reflü gerçekleşmesi sonrasında mide duvarında meydana gelen irritasyonla DGRH kendini göstermektedir. Mideye geri kaçan safra tuzlarının deterjan etkileri nedeniyle mide mukozasında hasar oluşur. Barsak lümeninde dekonjuge olan safra asitleri ise lipofilik özellikleri sayesinde mide bariyerini aşp hücre içinde birikirler, böylece zar yapısını ve hücre fonksiyonları bozarlar. Duodenum sekresyonunda yer alan pankreatik sindirim enzimleri ise mide mukozasında doğrudan hasar oluşturur. Ayrıca mideye geri kaçan safra ve sindirim enzimleri içeren pankreas sekresyonları, midedeki hidroklorik asit ve pepsin ile karışarak mide mukozasında hasar oluşturur. Tüm bu mekanizmalar nedeniyle; duodenumda bulunan alkali yapıdaki safra, pankreas ve intestinal sekresyonların uzun süreli ve fazla miktarda gastrik mukozaya teması hasar ile sonuçlanır [21-23].

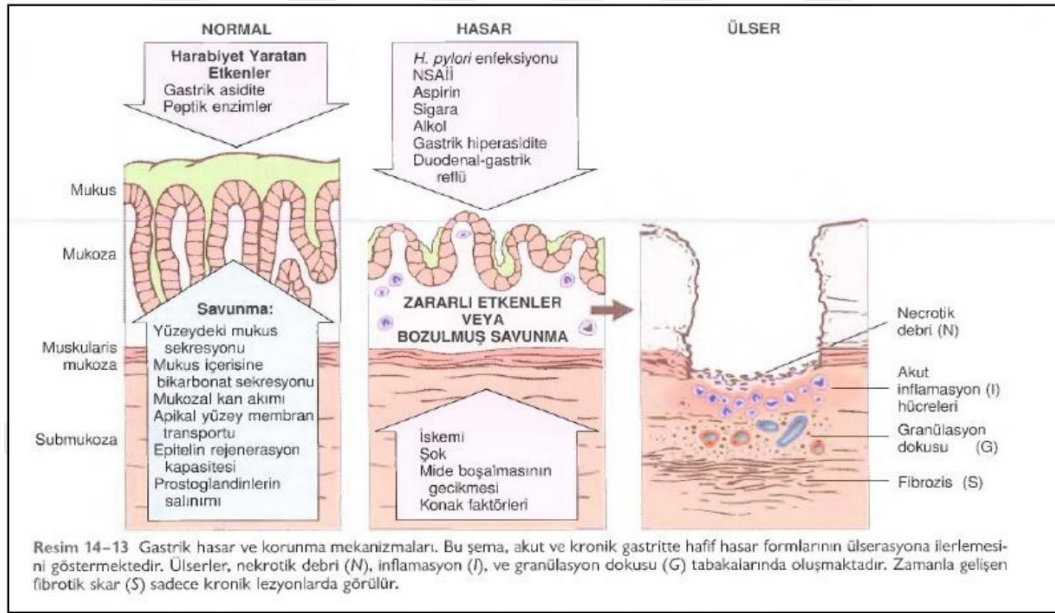
Midenin antrum bölgesinde meydana gelen peristaltik hareketin temel görevlerinden birisi de itici bir fonksiyon gösterip mide içeriğini duodenuma taşımaktır. Biliopankreatik salgılar ile taşınan gıdanın, mideye geri akışının kesilmesinin en önemli nedeni piloroduodenal dirençtir. DGRH oluşumundaki rol oynayan faktörlerden biri de bu direncin ortadan kalkmasıdır. Bazı patolojik durumlar buradaki gastrik boşalma fonksiyonunu bozmaktadır. Buna bağlı olarak mide mukozasına alkali vasıflı biliopankreatik salgıların maruziyeti inflamasyonu tetiklemektedir. Bazı çalışmalarda, postprandiyal veya gece uyku sırasında fizyolojik olarak bu durumun meydana geldiği öne sürülmektedir. Özellikle sırt üstü yatmanın semptom insidansını arttırdığı da görülmektedir [24-26].

DGRH'nın meydana gelişinde erişkinlerde sıklıkla gastrik ve biliyer operasyonlar saptanmıştır. Mason ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen ve cerrahi sonrası hastaların incelendiği çalışmada etiyolojinin sıklıkla iyatrojenik olabileceği

vurgulanmaktadır. Cerrahi teknik olarak midede gerçekleştirilen yeni anatomik yerleşim olan Roux-en-Y gastrojejunostomi, DGRH için efektif bir tedavi sağlamaktadır [21].

Özetle DGRH'nın etki mekanizması dört şekilde açıklanabilir (Şekil 6), [27]:

- Duodenum sekresyonunun yoğun bikarbonat içeriği, mide lümeninde alkalinizasyona sebep olarak kimyasal etkiyle mide mukozasında hasar oluşturur.
- Duodenum sekresyonunda yer alan pankreatik sindirim enzimleri, mide mukozasında doğrudan hasar oluşturur.
- Safra asitleri lipofilik özellikleri sayesinde mide bariyerini aşıp hücre içinde birikirler, böylece zar yapısını ve hücresel fonksiyonları bozarlar.
- Safra tuzları deterjan etkileri ile mide mukoza hücrelerinin zarlarını eriterek hasar oluşturur.



Şekil 6. Gastrik hasar ve korunma mekanizmaları (Kaynak: Robins Temel Patoloji 9. Baskı: 565)

2.2.3. Klinik Bulgular

DGRH gelişen hastalar başlangıçta asemptomatik olabilir ve bu hastalarda sadece histopatolojik olarak gastrit bulguları görülür. Hastalığın şiddeti arttıkça tipik reflü semptomları gelişir. DGRH; epigastrik ağrı, yanma, bulantı, kusma, hazımsızlık ve iştahsızlık gibi semptomlarla karakterize olmakla birlikte düşük bir kısımda kilo kaybı ve demir eksikliği anemisi görülür. Gelişen bu semptomlar asidik Gastroözofageal Reflü Hastalığındaki (GÖRH) semptomlarla benzerlik göstermektedir, ancak anti-asit tedavi ile semptomlar gerilemez. Benzer semptomlara sahip bu hastalıkların ayırımında anamnez, muayene ve laboratuvar bulguları yetersiz kalabilir [18, 28, 29].

Klinik olarak kendini en sık epigastrik ağrı ile göstermektedir. Ağrı genelde yanma şeklindedir. Epigastrik ağrı ve/veya yanma hissi sürekli. Bunun yanı sıra yemeklerden sonra şikâyetlerinde artış meydana gelir ve şişkinlik hissi, hazımsızlık devam eder. Hastaların yarısında ikincil semptom olarak yemeklerden sonra artan aralıklı olarak bulantı ve safralı kusma görülebilir. Kusma ile hastanın şikâyetlerinde gerileme olmaz. Beslenme sonrası şikâyetlerinde artış olması nedeniyle iştahsızlık gelişir ve hastada kilo kaybı gözlenir [2, 30].

DGRH tanılı 31 hastada yapılan semptomların araştırıldığı bir çalışmada saptanan semptomlar aşağıdaki Tablo 2.1’de verilmiştir [3].

Tablo 1. Semptom sıklığı

Semptom	Hasta sayısı	%
Karın ağrısı	31	100
Bulantı	29	94
Safralı kusma	21	68
Epigastrik yanma	18	58
Kilo kaybı	13	42

Semptomlar sübjektif olduklarından dolayı iyi bir anamnez ile birlikte değerlendirilseler bile kesin tanı için yetersiz olmaktadır. Bu nedenle tanı için objektif yöntemlere ihtiyaç duyulur.

2.2.4. Tanı

DGRH için altın standart bir tanı yöntemi yoktur. Bu nedenle tanısı için birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu testlerden hiçbirisi tek başına tanı koyduracak kadar yeterli bilgi vermemektedir. Birkaç bulgunun birbirini desteklemesi ve klinik ile tanıya varılabilir.

- **Anamnez ve Muayene:**

DGRH için özgün semptom ve muayene bulgusu mevcut değildir. Ancak hastalık tanısında anamnez önemli bir yer tutar. Hastalarda genellikle asidik GÖRH spesifik semptomları olup anti-asit tedaviye rağmen şikayetlerde azalma gözlenmez. Böyle hastalarda DGRH ayırıcı tanısının düşünülmesi ve öykü, fizik muayene ile desteklenmesi gerekmektedir. Genellikle tanı, bu hastalarda endoskopik değerlendirme sonucu midede duodenum sekresyonlarının reflüsünün görülmesi ile konulmaktadır.

- **Radyolojik inceleme:**

DGRH tanısında çok kullanılmaz. Mide klirensini ölçmek için kullanılabilir.

- **Safra asiti konsantrasyonu ölçümü:**

DGRH için güvenilir tanı yöntemlerinden birisi de intragastrik safra asidi ölçümüdür [31]. Nazogastrik tüp aracılığıyla mide ve özofagustan aspire edilen sıvıda safra asidi miktarı belirlenir. Kromatik likitler kullanılarak ölçülür [26] . Basit ve maliyeti düşük bir yöntemdir. Ancak invaziv bir işlemdir. Ayrıca duodenal içeriğin reflüsü olmadığı bir zamanda yapılırsa tanıya yanıtlanabilir.

- **İntragastrik pH ölçümü:**

Nazogastrik yolla mideye yerleştirilen pH ölçer proplar aracılığı ile 24 saat süresince ölçüm gerçekleşir. Ölçüm tanı koydurucu özelliğinin yanı sıra tedavi sırasında gerekli olacak pH değişimini de ön görmeyi sağlar [32]. Özofagusta pH'ın 4 veya daha aşağılara düşmesi asidik GÖRH tanısı için

tipik göstergedir. Ancak midedeki pH'ın alkali olması DGRH tanısında spesifik bir yöntem değildir.

- **Bilimetrik ölçüm:**

DGRH tanısında yapılan hayvan ve insan çalışmalarında ambulatuvar olarak bilirubin ölçümü gerçekleştirilmiştir. Bu ölçümlerin gerçekleştirilmesi hem insanlar hem de hayvanlar için zorlu çalışmalar olarak görülmüştür. Vaezi ve Richter tarafından gerçekleştirilen çalışmada, asit reflü semptomları olan ancak asit reflüsü bulguları vermeyen, özefageal patolojisi olmayan hastalarda kullanımı önerilmiştir [31].

Nazogastrik yolla mideye yerleştirilen bilirubin ölçer proplar aracılığı ile 24 saatlik bilirubin takibi gerçekleştirilir. Bir organın safraya maruz kalma süresinin takibinde yardımcıdır. Bilirubin düzeyinin ölçümü spektrofotometre ile yapılır. Safra reflüsünün kantitatif ölçümüne izin vermez [33]. Ancak ölçümde elde edilen bilirubin değerleri, aynı ortamdaki safra asit konsantrasyonları ile iyi bir korelasyon gösterir. DGRH tanısında yardımcıdır.

- **İntralüminer empedans ölçümü:**

İki elektrot arasındaki maddenin geçişi sırasında meydana gelen empedansın takibi ile tanı koymaya yardımcı olur [34].

- **Alkali perfüzyon testi:**

Nazogastrik tüp yardımıyla Sodyum Hidroksit (NaOH) verilir ve hastada semptomların oluşması beklenir. Aynı şekilde hastalara serum fizyolojik verilerek, NaOH ile kıyaslama yapılır.

- **Sintigrafik inceleme:**

DGR varlığını göstermek ve etiyolojide mide boşalma zamanını (mide klirensi) ölçmek için yardımcıdır. Düşük doz radyasyon içerir, Teknesyum-

99 ile gerçekleştirilir. Maliyeti yüksek bir tanı yöntemidir. Ancak invaziv bir yöntem değildir. Semikantitatif ölçüm olanağı sağlar [35].

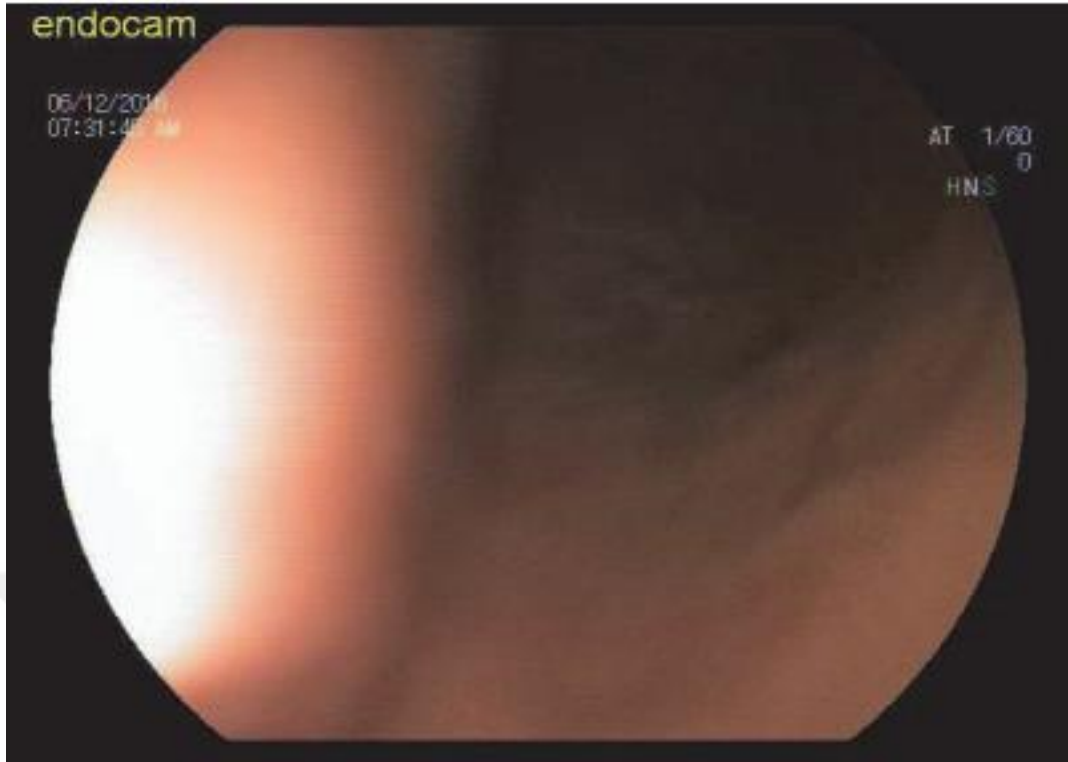
- **Endoskopi ve biyopsi:**

Endoskopik olarak midede hemorajik, kolay zedelenebilir bir mukoza görünümüne ek olarak duodenum sekresyonu ve yeşil safra içeriği görülür. Gastrik mukozada kanama alanları, ülser gibi lezyonların görülmesinde yardımcıdır. Biyopsi alınarak gastrit derecesi, bilirubin pigmenti gibi ek diğer faktörler araştırılır. Endoskopi sırasında midedeki lezyonlar tanınır ve diğer hastalıklarla ayırıcı tanıları yapılabilir [22, 29, 36].

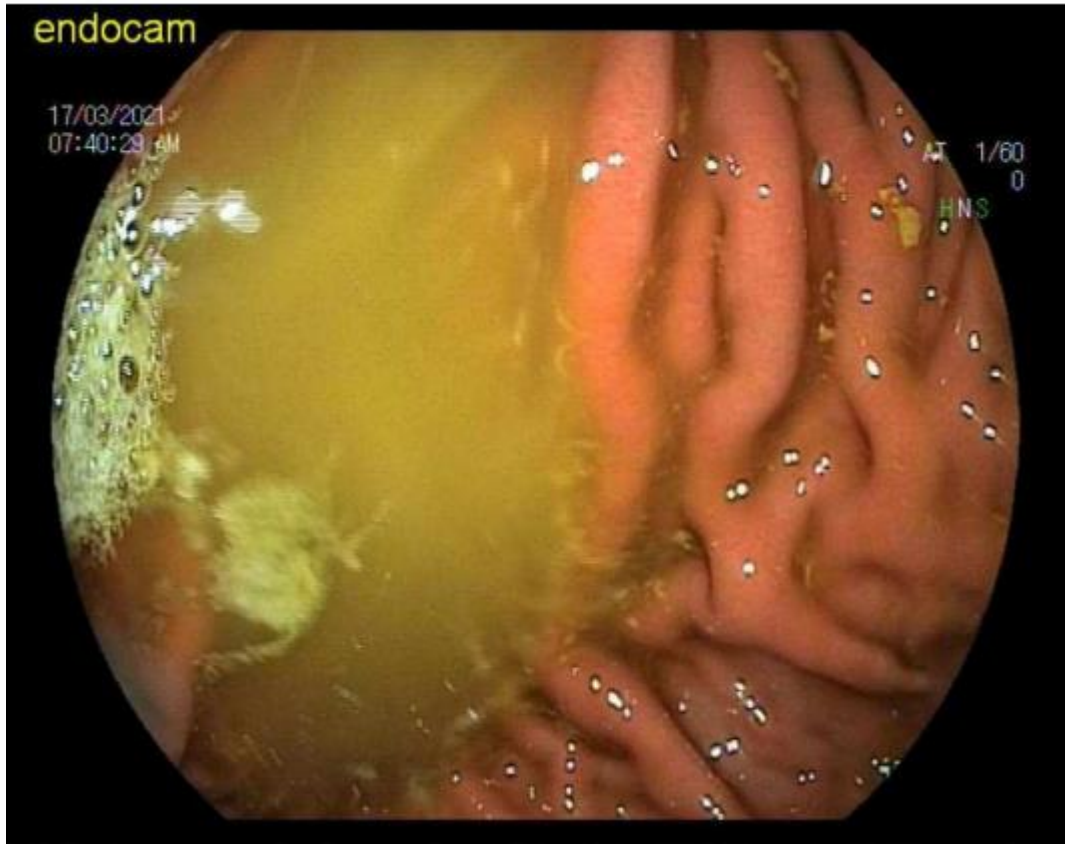
Şekil 7’de endoskopi sırasında normal mide ve pilor sfinkter görünümü mevcuttur. Şekil 8’de ise endoskopi sırasında DGRH ile uyumlu midede yeşil renkli safra havuzu mevcuttur.

- **Ayırıcı Tanı:**

Ayırıcı tanı olarak GÖRH, peptik ülser ve kolelitiazis ön planda düşünülmelidir.



Şekil 7. Endoskopide normal mide görünümü



Şekil 8. Endoskopide DGRH görünümü

2.2.5. Tedavi

Çocuklarda DGRH hakkında kısıtlı veri bulunmaktadır ve tedavisinde standart bir yaklaşım yoktur. DGRH tanılı hastalarda tedavide iki seçenek vardır; bunlar medikal ve cerrahi tedavidir.

a) Medikal tedavi:

I. Mide mukoza rezistansını artıran ilaçlar:

- Proton pompa inhibitörleri (PPI)
- H₂ reseptör blokerleri
- Prostaglandinler
- Sükralfat

II. Safra asitlerini bağlayıcı ilaçlar:

- Alüminyum içeren antiasitler
- Kolestiramin

III. Mide klirensini artıran ilaçlar:

- Metoklopramid/ Domperidon
- Sisaprid

IV. Reflü içeriğinin yapısını değiştiren ilaçlar:

- Ursodeoksikolik asit (UDKA)
- Antibiyotikler

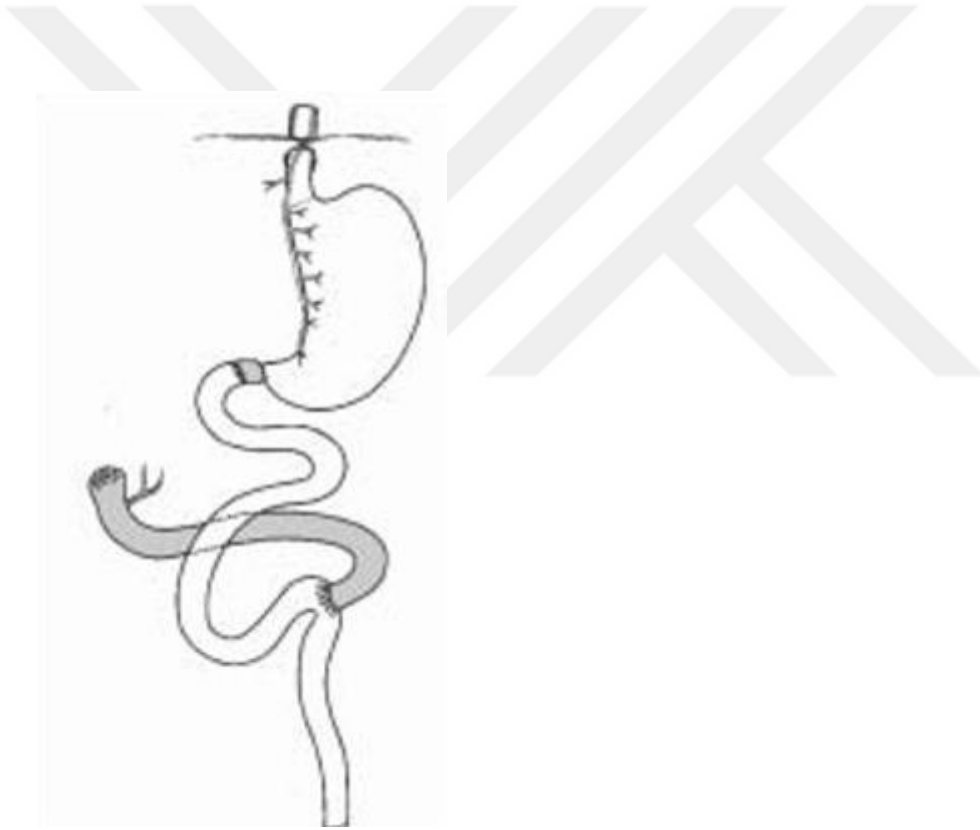
DGRH tanılı hastalarda nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ), kortikosteroidler, aspirin gibi gastrik mukozada lezyon yapacak ajanlardan uzak durmak gereklidir. DGRH olan kişilerde, bu gruplarda bulunan ilaçlar hasarı arttırabilir [37].

Sekresyonlara karşı koruyucu olarak H₂ reseptör blokerleri ve PPI kullanılabilir. Bu grup ilaçlar salgıların azalmasında ve reflünün hacminin azalmasında etkindirler [38].

Diğer ilaç seçenekleri arasında sükralfatlar, kolestiraminler, prokinetik ajanlar yer almaktadır. Prokinetik olarak metoklopramide, GABA reseptör agonistleri ve Eritromisin kullanılabilir [39, 40].

b) Cerrahi tedavi:

Medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda cerrahi yöntemler ikinci bir tedavi seçeneğidir. Cerrahi tedavinin amacı; pankreas ve safra sekresyonlarının geri kaçıyla mideye olan maruziyetinin engellenmesidir. Roux-en-Y anastomoz ve duodenal switch operasyonu bu alanda kullanılan operasyonlardandır [37].



Şekil 9. Duodenal switch operasyonu şematik görünüm [37]

2.3.Duodenogastrik Reflüde Kullanılan İlaçlar

2.3.1. Ursodeoksikolik Asit (UDKA)

Safra asitleri karaciğerde kolesterolden sentezlenen doğal steroidler olup, primer ve sekonder olarak gruplandırılır. Karaciğerde kolesterolden 7alfa-hidroksilaz tarafından sentezlenen kolik asit ve kenodeoksikolik asit (KDKA), primer safra asitleri olarak adlandırılır. Primer safra asitlerinin barsak bakterileri tarafından 7alfa-dehidroksilasyonu ile sekonder safra asitleri yani deoksikolik asit ve litokolik asit oluşur. Bunların taurin ve glisinle konjugasyonu ile primer ve sekonder safra tuzları oluşur, ardından safraya salgılanır ve safra kesesinde depolanır. Konjugasyon ile safra asitlerinin fizyolojik sıvılardaki çözünürlüğü artmış olur. Amfipatik yapılarının daha da güçlenmesi nedeniyle, safra tuzları safra asitlerinden daha kuvvetli deterjan etkisine sahiptir. Yüzey gerilimini azaltarak yağ globüllerinin küçük parçalara ayrılmasına neden olan deterjan etkisiyle safra tuzları, yağların emülsiyonlaşmasını sağlayarak yüz ölçümlerini artırır. Böylece hem sindirim enzimlerinin yağlara etkisini artırır hem de yağların emilimini kolaylaştırır. Safra tuzlarının %90-95'i ince barsaklardan difüzyonla ve çoğunlukla terminal ileumdan aktif transportla absorbe olur. Daha sonra portal dolaşıma geçip albüminle bağlanarak karaciğer hücrelerine taşınır ve safrayla tekrar salgılanır. Bu olaya safra tuzlarının enterohepatik dolaşımı denir [41, 42].

UDKA, bağırsakta bulunan mikrobiyanın yan ürünü olarak sentezlenen sekonder safra asididir. UDKA; insanda KDKA'nın bakteriyel oksidasyonu sonucu oluşan 7-ketolitokolik asitten sentezlenir. KDKA'nın epimerizasyonu sonucu oluşur, KDKA'den bir hidroksil grubunun ekvatoryal yerleşimi nedeniyle farklılık gösterir. Bu farklılık sayesinde UDKA diğer safra asitlerine göre daha hidrofilik ve daha az toksik bir yapı kazanır. UDKA, insanda bulunan safra asitlerinin %0,1-5'ini oluşturur. Oral tedavi sonrasında UDKA safra konsantrasyonu artar ve oranı %47-55 düzeylerine ulaşır. UDKA'nın %30-60'ı barsaktan pasif diffüzyonla geri emilir. Emilimin %80'i ince barsakta, %20'si kolonda olur. UDKA'nın primer etkisi, safra tuzlarının ileal geri emilimini inhibe ederek enterohepatik dolaşımını bozmak ve toksik etkilerini önlemektir [43, 44].

UDKA etki mekanizmaları:

- Toksik safra asitlerine bağılı membran hasarını önler.
- Hücresel membranların stabilitesini artırarak oksidatif stresi azaltır, sitoprotektif ve apoptozisten koruyucudur.
- Toksik safra asitlerine bağılı peroksidasyondan koruyarak antioksidan etki gösterir.
- İmmünomodülatör etkilere sahiptir.
- Safra sekresyonlarının fonksiyonunda düzelme sağlar.
- Kolestazda azalma sağlar.
- Karaciğer fonksiyonlarında ve morfolojisinde düzelme sağlar.

UDKA pek çok hastalıkta tedavi olarak kullanılmaktadır; örneğin kistik fibrozis hastalığı, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, hepatit ve gebeliğe bağılı kolestaz tedavisinde yer almaktadır. Ayrıca biliyer taş öyküsü olan hastalarda, taş oluşumu meydana gelme ihtimali olan obez hastalarda safra taşı oluşumunu azaltmak amaçlı kullanılır. Mikroskobik safra taşlarına veya safra çamuruna atfedilen idiyopatik akut pankreatitli hastalarda yapılan bir klinik çalışma, UDKA tedavisinden sonra safra kesesi mikrolitiazisinin tamamen çözüldüğünü ve bunun terapötik etkisini ortaya koydu [45, 46]. UDKA, DGRH'nın tedavisinde de kullanılmaktadır ve etkili sonuçları mevcuttur [47].

UDKA kullanım endikasyonları:

- Primer biler siroz
- Primer sklerozan kolanjt
- Gebeliğin intrahepatik kolestazı
- Kolelitiazis
- Nonalkolik steatohepatit
- Akut viral hepatit
- Kronik hepatitler
- Alkolik karaciğer hastalığı

- Siroz
- İlaça bağılı kolestaz
- Hepatik graft versus host hastalığı
- Kistik fibrozis
- Progresif familyal intrahepatik kolestazis (Byler hastalığı)
- Total paranteral nutrisyona bağılı kolestazis
- Kolon kanseri ve diğerk kanser çalışmaları
- DGRH

2.3.2. Sükralfat

Sükralfat, sükroz oktasülfatın bir alüminyum tuzudur. Sükralfat; mide ile duodenum ülserleri, GÖRH, kemoterapiye bağılı mukozit, radyasyon proktiti, Behçet hastalığında ülser ve korozif özefagus yanık yaralarının tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. DGRH tedavisinde de yer almaktadır. Sükralfat; koruyucu bir tabaka oluşturarak, bikarbonat üretimini artırarak, anti-peptik etkiler sergileyerek, doku büyümesini, yenilenmesini ve onarımını indükleyerek etkisini gösterir. Enteral sistemden ihmal edilebilir bir emilimi olduğu için ilacın nispeten güvenli bir profili vardır [48].

Sükralfat etki mekanizmaları:

- Sükralfat, midede hidroklorik asit ile reaksiyona girerek asit tamponu görevi görür ve mukozada koruyucu bir tabaka oluşturur.
- Prostoglandin E üretimini ve sekresyonunu artırır.
- Bikarbonat ve mukus salgı üretimini artırır.
- Mukozadaki epidermal growth faktör (EGF) üretimini artırır.
- Epitelyal yenilenme, büyüme ve onarımı uyarır.
- Pepsin ve safra asitlerini adsorbe eder.

Sükralfat kullanım endikasyonları [49, 50]:

- Mide ve duodenum ülserleri
- GÖRH
- Gastrit
- Stres ülseri
- Korozif özefagus yanığı
- Kemoterapiye sekonder mukozit
- Radyasyona bağlı proktit
- Ülseratif kolit kaynaklı proktit
- Behçet hastalığında ülser
- DGRH

2.3.3. Macrogol 3350

Macrogol 3350; polietilen glikol (PEG) türevidir ve moleküler ağırlığı 3350 g/mol (Da) olan müshil etkili bir ozmotik laksatiftir. Beyaz toz şeklinde olan suda çözününce plazma ile izotonik yapıya geçen bir maddedir. Suda yüksek çözünürlüğü mevcuttur.

Macrogol 3350; GİS’de metabolize olmaz ve barsak lümeninde ozmotik bir gradient oluşturarak suyun bağırsaklarda emilimini engelleyip, bağırsakta sıvı tutulmasına neden olarak etkisini gösterir. Böylece bağırsaklardaki dışkıların su içeriğini ve hacmini artırarak dışkıların daha yumuşak ve daha kolay geçmesini sağlamanın yanı sıra bağırsak motilitesini de artırır. Buna bağlı olarak sertleşmiş gaitanın çözünmesinde de görev alır [51].

Macrogol 3350 çocuklarda ve yetişkinlerde kabızlık tedavisinde kullanılır. Ayrıca opioidlerin meydana getirdiği konstipasyon, nörolojik hastalıklara bağlı gelişen konstipasyon ve kolonoskopi öncesi barsak temizliği gibi durumlarda da kullanılmaktadır [52].

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine Ocak 2018-Mart 2022 tarihleri arasında başvuran, anti-asit tedaviye dirençli reflü semptomları olması nedeniyle üst GİS endoskopi yapılan ve DGRH tanısı alan 18 yaşından küçük 292 çocuk hastanın hastane tıbbi kayıtlarının geriye dönük olarak değerlendirilmesi ile yapılmıştır (Karar tarihi:20.07.2022, Karar No: KAEK-435) (Ek 1).

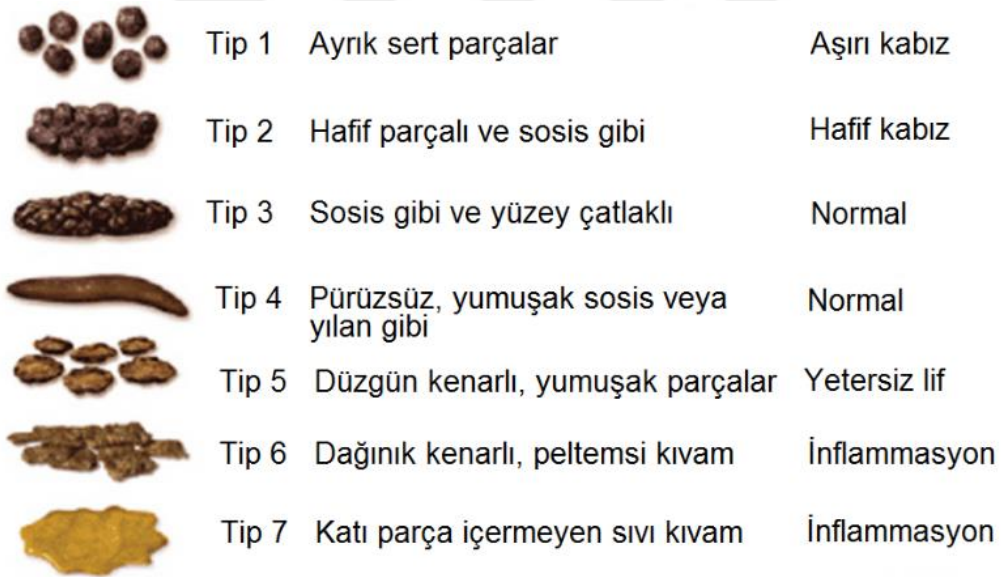
Dahil edilme kriterlerini karşılayan DGRH tanılı hastaların elektronik arşiv dosyalarına hastane bilgi yönetim sistemi MİA-MED üzerinden ulaşıldı. Çalışmamızda; DGRH tanısı alan 18 yaş altı hastaların demografik özelliklerini, etiyolojiyi, klinik bulgularını ve prognozla ilişkili faktörlerini değerlendirmek üzere form oluşturuldu (Ek 2). Çalışmaya dahil edilen hastaların elektronik tıbbi kayıt dosyalarından; hastaların demografik özellikleri, başvurudaki şikayetleri (epigastrik ağrı/yanma, bulantı, kusma, hazımsızlık, kabızlık, iştahsızlık, kilo kaybı), hastanın dışkılama özellikleri ve dışkının Bristol skalasına göre şekli (Şekil 10), rektal tuşe bulgusu, beslenme şekli ve paketli gıda tüketimi, semptomların süresi, endoskopi sonucu, kullandığı ilaçlar ve süresi, tedavi sonrasında prognozu değerlendirilmiştir.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki klinik şikayetleri kayıt altına alınarak değerlendirme yapıldı (Tablo 1). Klinik bulgularına göre hastalara tedavi öncesi ve sonrası evrelendirme yapıldı (Tablo 2). Tedavi sonrası klinik evrelemede düşüş olması iyileşme olarak değerlendirildi [27].

Tedavi durumlarına göre hastalardan tedavisinde UDKA (10 mg/kg/gün) ve Sükralfat (60 mg/kg/gün) kullanılanlar Grup 1 olarak tanımlanırken; hastalardan tedavisinde UDKA (10 mg/kg/gün), Sükralfat (60 mg/kg/gün) ve kabızlık ilacı olan Macrogol 3350 kullanılanlar Grup 2 olarak tanımlandı. Çalışmamıza her iki grup için de 3-6 ay arası düzenli tedavi alan hastalar dahil edilmiştir. Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası semptomları ile klinik skorlaması değerlendirilerek karşılaştırılmıştır. Böylece dirençli reflü semptomları ile başvuran ve endoskopik olarak DGRH tanısı alan çocuklarda risk faktörlerini belirlemek, etiyolojiyi

incelemek ve GİS motilitesini arttırmak amaçlı kabızlık tedavisi alan hastaların tedaviye yanıtının prognozla ilişkisini incelemek amaçlanmıştır. Bu şekilde DGRH'nın tedavi yaklaşımına katkı sağlanabileceği düşünülmüştür.

Retrospektif bir çalışma olmasından dolayı hastalardan çalışmaya katılım için onam alınmadı. Ancak üst GİS endoskopi yapılan bütün hastalardan endoskopi öncesi işlemin riskleri ve komplikasyonlarına yönelik aydınlatılmış onam alınmıştır. Hastalara üst GİS endoskopi uzman çocuk gastroenterologlar tarafından yapılmıştır ve Fujinon EG530WR endoskopi cihazı kullanılmıştır. Hastaların endoskopi işlemi öncesinde 6-8 saat aç olması planlanmış olup, uygun dozlarda midazolam ve ketamin kullanılarak sedasyon ile analjezi gerçekleştirilmiştir. Hastaların üst GİS endoskopi değerlendirmesinde özofagus, mide ve duodenum incelemesi yapılmıştır.



Şekil 10. Bristol Gaita Skalası [53]

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası semptomlar [27]

Semptomlar	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Epigastrik ağrı/yanma		
Bulantı		
Kusma		
Hazımsızlık		
Kabızlık		
İştahsızlık		
Kilo kaybı		

Tablo 3. Klinik Skorlama [27]

Evre	Semptomlar
Evre 0	Semptom yok
Evre 1	Kilo kaybının eşlik etmediği en az bir semptomun mevcut olması
Evre 2	Kilo kaybı olmaksızın en az iki veya daha fazla semptomun olması
Evre 3	Kilo kaybı ile birlikte en az bir veya daha fazla semptomun olması

3.1. Dahil Edilme Kriterleri

- Ocak 2018-Mart 2022 tarihleri arasındaki, 18 yaş altı ve anti-asit tedavisine dirençli reflü semptomları olan hastaların çocuk gastroenteroloji polikliniğine başvurmuş olması
- Takibinde üst GİS endoskopi ile DGRH tanısı almış olması

3.2. Hariç Tutma Kriterleri

- Çalışmaya dahil edilme kriterini karşılamayan hastalar
- Retrospektif elektronik hasta dosyası taramasında bilgilerinde eksiklik olan ve dosyasına ulaşılamayan hastalar
- Planlanan tedaviyi düzenli kullanmamış hastalar

3.3. Hastalarda Persentil Gruplama

Hastaların boy ve kilo ölçümleri sonrasında persentil gruplarına göre hesaplamalar yapıldı. Bu gruplandırmalarda aşağıdaki sıralama kullanıldı:

- <3 persentil
- 3-10 persentil
- 10-25 persentil
- 25-50 persentil
- 50-75 persentil
- 75-90 persentil
- 90-97 persentil
- >97 persentil

3.4. İstatistik Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 23.0 paket programı ile yapılmıştır. Veriler istatistiksel analiz programı kullanılarak, bulgular %95 güven aralığında, %5 anlamlılık düzeyinde incelendi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemleri olarak kategorik verilerde sayı (n) ve yüzde (%); numerik verilerde ortalama, standart sapma (SD), ortanca, minimum-maksimum kullanıldı. İstatistiksel analizde öncelikle grupların normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorow-Smirnow veya Shapiro-Wilks testi ile incelendi. Numerik verilerin değerlendirilmesinde Student's T-testi ve Mann-Whitney U testleri, kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi uygulandı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası semptomlarının karşılaştırılması amacıyla McNemar Testi kullanılmıştır. Saptanan testlerdeki p değeri 0,05'ten küçük olan bulgular anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine Ocak 2018-Mart 2022 tarihleri arasında anti-asit tedaviye dirençli reflü şikayetleri nedeniyle başvuran ve üst GİS endoskopi yapılan 713 hastanın elektronik hasta dosyası retrospektif olarak tarandı. Üst GİS endoskopi sonrası DGRH (Alkalen Reflü Hastalığı) tanısı alan total hasta sayısı 292'dir, ancak veri eksikliği ve düzensiz tedavi kullanımı gibi dışlama kriterleri sonrası 91 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamı DGRH tanılı grup içinde yer almaktadır, ayrı bir değişken çalışma içine dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen 59 hastanın tedavisinde UDKA (10 mg/kg/gün) ve Sükralfat (60 mg/kg/gün) kullanılmıştır. 32 hastanın tedavisinde ise UDKA (10 mg/kg/gün), Sükralfat (60 mg/kg/gün) ve kabızlık ilacı olan Macrogol 3350 kullanılmıştır. Çalışmamıza dahil tüm hastalar 3-6 ay arası düzenli tedavi almıştır. Çalışmamızda Macrogol 3350 kullanılan ve kullanılmayan iki grubun tedavi öncesi ve sonrası semptomları ile klinik skorlaması karşılaştırılmıştır. Böylece DGRH tanılı çocuklarda GİS motilitesini arttırmak amaçlı kabızlık tedavisi alan hastaların tedaviye yanıtının prognozla ilişkisini incelemek amaçlanmıştır. Böylece DGRH'nın tedavi yaklaşımına katkı sağlanabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki dahil edilme kriterlerini karşılayan hasta sayısı 91'di.

Bu hastaların 59'u (%64,8) kız, 32'si (%35,2) erkekti (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların cinsiyet dağılımı

	n	%
Kız	59	64,8
Erkek	32	35,2

Çalışmamıza dahil edilen hastalar arasında en düşük yaş 4 ve en yüksek yaş 17'di. Hastaların yaş ortalaması $14,12 \pm 2,91$ olarak gözlemlendi.

Hastaların boy ortalaması $157,78 \pm 14,74$ cm olarak hesaplanırken, hastaların kilo ortalamaları $52,09 \pm 14,73$ kg olarak gözlemlendi (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların demografik verileri

	Yaş	Boy (cm)	Kilo (kg)
Minimum	4	99	14
Maksimum	17	183	93
Ortalama	14,12	157,78	52,09
SD	2,91	14,74	14,73

Hastaların persentil gruplamalarına göre boy ve kilolarının dağılımı Tablo 6'da yer almaktadır. Hastaların en sık kilo persentil aralığı 10-25 persentildir (%20,88). Hastaların en sık boy persentil aralığı ise 25-50 persentil (%21,98) ve 50-75 persentil (%21,98) olarak gözlemlendi.

Tablo 6. Persentil gruplarına göre boy ve vücut ağırlıklarının frekansları

Persentil	Vücut Ağırlığı		Boy	
	n	%	n	%
<3	10	10,99	4	4,40
3 ila 10	13	14,29	7	7,69
10 ila 25	19	20,88	16	17,58
25 ila 50	12	13,19	20	21,98
50 ila 75	8	8,79	20	21,98
75 ila 90	9	9,89	11	12,09
90 ila 97	10	10,99	10	10,99
>97	10	10,99	3	3,30
	91	100	91	100

Hastaların 8'inde (%8,8) aile öyküsü mevcuttu, hastaların 83'ünde (%91,2) aile öyküsü yoktu. Hastaların 14'ünde (%15,4) anne ve baba arasında akrabalık mevcuttu, hastaların 77'sinde (%84,6) anne ve baba arasında akrabalık yoktu (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların soygeçmiş özellikleri

		n	%
Aile Öyküsü	Var	8	8,8
	Yok	83	91,2
Anne ve baba akrabalığı	Var	14	15,4
	Yok	77	84,6

Hastaların beslenme alışkanlıkları da incelendi. Buna göre hastaların 33'ünde (%36,3) paketli gıda tüketimi öyküsü mevcutken, hastaların 58'inde (%63,7) paketli gıda tüketimi gözlenmedi. Hastaların 27'si (%29,7) düzensiz beslenmekteydi, hastaların 64'ü (%70,3) ise düzenli beslenmekteydi (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların beslenme özellikleri

		n	%
Paketli Gıda Tüketimi	Var	33	36,3
	Yok	58	63,7
Düzensiz beslenme	Var	27	29,7
	Yok	64	70,3

Hastalar kabızlık bulgusu açısından da incelendi. Hastaların yapılan muayenelerinde 19'unda (%20,9) rektal tuşede kabızlık lehine bulgu mevcuttu. Kabızlık bulgularından biri olan Bristol tip 1 ve Bristol tip 2 dışkılama şekli hastaların 23'ünde (%25,3) mevcuttu (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların kabızlık bulguları

		n	%
Rektal tuşede bulgu	Var	19	20,9
	Yok	72	79,1
Bristol Tip 1-2	Var	23	25,3
	Yok	68	74,7

Hastaların Bristol Dışkı Skalası incelendiğinde en sık Bristol Tip 4 dışkı şekli gözlemlendi. Bristol Tip 4 dışkı şekline sahip hasta sayısı 35'tir (%38,5). Aşırı kabızlık ile uyumlu Bristol Tip 1 dışkılama şekli 3 hastada (%3,3) ve hafif kabızlık ile uyumlu Bristol Tip 2 dışkılama şekli 20 hastada (%22) gözlemlendi (Tablo 10).

Tablo 10. Bristol Dışkı Skalası dağılımı

Bristol Skalası	n	%
Tip 1	3	3,3
Tip 2	20	22
Tip 3	30	33
Tip 4	35	38,5
Tip 5	3	3,3
Tip 6	0	0
Tip 7	0	0

Hastaların ortalama reflü semptom süresi $14,04 \pm 17,23$ ay olarak gözlemlendi. Minimum semptom süresinin 0,46 ay ve maksimum semptom süresinin 84 ay olduğu belirlendi (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların ortalama semptom süresi

	Semptom Süresi (Ay)
Minimum	0,46
Maksimum	84
Ortalama	14,04
SD	17,23

Hastalar, DGRH için kullanılan tedavi durumuna göre iki gruba ayrıldı. Grup 1 olarak tanımlanan UDKA ve Sükralfat tedavisi alan 59 (%64,8) hasta mevcuttu. Grup 2 olarak tanımlanan UDKA, Sükralfat ve kabızlık tedavisinde kullanılan Macrogol 3350 tedavisi alan 32 (%35,2) hasta mevcuttu (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların ilaç tedavileri

	n	%
UDKA+Sükralfat	59	64,8
UDKA+Sükralfat+Macrogol 3350	32	35,2

Çalışmamıza 3-6 ay arası düzenli tedavi alanlar dahil edilmiştir. Hastaların 45'i (%49,5) 6 ay boyunca tedavi gördü. Hastaların tedavi görme sürelerinin dağılımı Tablo 13'te yer almaktadır.

Tablo 13. Tedavi sürelerinin dağılımı

Tedavi Süresi	n	%
3 ay	22	24,2
4 ay	21	23
5 ay	3	3,3
6 ay	45	49,5

Hastaların semptom dağılımları, tedavi öncesi dönemde ve tedavi sonrası dönemde değerlendirildi. Hastalarda tedavi öncesi dönemde en sık saptanan semptom olarak epigastrik ağrı ve yanma hissi gözlemlendi (Tablo 21). Tedavi öncesi epigastrik ağrı ve yanma semptomu 77 (%84,6) hastada mevcuttu. Tedavi sonrasında bu hastaların 28'inde (%36,4) epigastrik ağrı ve yanma semptomunun devam ettiği, 49'unda (%63,6) iyileşme olduğu gözlemlendi. Tedavi öncesi ve sonrası arasında yapılan karşılaştırmada epigastrik ağrı ve yanma şikayetinin istatistiksel anlamlı azaldığı gözlemlendi (Tablo 14).

Tablo 14. Tedavi öncesi ve sonrası epigastrik ağrı/yanma semptomu çapraz karşılaştırılması

Epigastrik Ağrı/Yanma			Tedavi Sonrası		Toplam	P Değeri
			Yok	Var		
Tedavi Öncesi	Yok	n	14	0	14	0,004
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	22,2	0	15,4	
	Var	n	49	28	77	
		% Tedavi öncesi	63,6	36,4	100	
		% Tedavi sonrası	77,8	100	84,6	
Toplam		n	63	28	91	
		% Tedavi öncesi	69,2	30,8	100	
		% Tedavi sonrası	100	100	100	

Tedavi öncesi dönemde saptanan ikinci en sık semptom olan bulantı ise 59 (%64,8) hastada gözlemlendi (Tablo 21). Tedavi sonrasında bu hastaların 21'inde (%35,6) bulantı semptomu gözlenmeye devam etti, 38'inde (%64,4) iyileşme olduğu görüldü. Tedavi öncesi ve sonrası arasında yapılan karşılaştırmada bulantı semptomunun istatistiksel anlamlı azaldığı görüldü (Tablo 15).

Tablo 15. Tedavi öncesi ve sonrası bulantı semptomu çapraz karşılaştırılması

Bulantı			Tedavi Sonrası		Toplam	P Değeri
			Yok	Var		
Tedavi Öncesi	Yok	n	32	0	32	<0,001
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	45,7	0	35,2	
	Var	n	38	21	59	
		% Tedavi öncesi	64,4	35,6	100	
		% Tedavi sonrası	54,3	100	64,8	
Toplam		n	70	21	91	
		% Tedavi öncesi	76,9	23,1	100	
		% Tedavi sonrası	100	100	100	

Tedavi öncesi kusma semptomu 36 (%39,6) hastada mevcuttu. Tedavi sonrasında bu hastaların 6'sında (%16,7) bulantı semptomunun devam ettiği, 30'unda (%83,3) iyileşme olduğu gözlemlendi. Tedavi öncesi ve sonrası arasında yapılan karşılaştırmada kusma semptomunun istatistiksel anlamlı azaldığı gözlemlendi (Tablo 16).

Tablo 16. Tedavi öncesi ve sonrası kusma semptomu çapraz karşılaştırılması

Kusma			Tedavi Sonrası		Toplam	P Değeri
			Yok	Var		
Tedavi Öncesi	Yok	n	55	0	55	0,003
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	64,7	0	60,4	
	Var	n	30	6	36	
		% Tedavi öncesi	83,3	16,7	100	
		% Tedavi sonrası	35,3	100	39,6	
Toplam		n	85	6	91	
		% Tedavi öncesi	93,4	6,6	100	
		% Tedavi sonrası	100	100	100	

Tedavi öncesi hazımsızlık semptomu 41 (%45,1) hastada mevcuttu. Tedavi sonrasında bu hastaların 17'sinde (%41,5) hazımsızlık semptomunun devam ettiği, 24'ünde (%58,5) iyileşme olduğu gözlemlendi. Tedavi öncesi ve sonrası arasında yapılan karşılaştırmada hazımsızlık semptomunun istatistiksel anlamlı azaldığı gözlemlendi (Tablo 17).

Tablo 17. Tedavi öncesi ve sonrası hazımsızlık semptomu çapraz karşılaştırılması

Hazımsızlık			Tedavi Sonrası		Toplam	P Değeri
			Yok	Var		
Tedavi Öncesi	Yok	n	50	0	50	<0,001
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	67,6	0	54,9	
	Var	n	24	17	41	
		% Tedavi öncesi	58,5	41,5	100	
		% Tedavi sonrası	32,4	100	45,1	
Toplam		n	74	17	91	
		% Tedavi öncesi	81,3	18,7	100	
		% Tedavi sonrası	100	100	100	

Tedavi öncesi kabızlık semptomu 31 (%34,1) hastada mevcuttu. Tedavi sonrasında bu hastaların 8'inde (%25,8) kabızlık semptomunun devam ettiği, 23'ünde (%74,2) iyileşme olduğu gözlemlendi. Tedavi öncesi ve sonrası arasında yapılan karşılaştırmada kabızlık semptomunun istatistiksel anlamlı azaldığı gözlemlendi (Tablo 18).

Tablo 18. Tedavi öncesi ve sonrası kabızlık semptomu çapraz karşılaştırılması

Kabızlık			Tedavi Sonrası		Toplam	P Değeri
			Yok	Var		
Tedavi Öncesi	Yok	n	59	1	60	0,001
		% Tedavi öncesi	98,3	1,7	100	
		% Tedavi sonrası	72	11,1	65,9	
	Var	n	23	8	31	
		% Tedavi öncesi	74,2	25,8	100	
		% Tedavi sonrası	28	88,9	34,1	
Toplam		n	82	9	91	
		% Tedavi öncesi	90,1	9,9	100	
		% Tedavi sonrası	100	100	100	

Tedavi öncesi iştahsızlık semptomu 17 (%18,7) hastada mevcuttu. Tedavi sonrasında bu hastaların 2'sinde (%11,8) iştahsızlık semptomunun devam ettiği, 15'inde (%88,2) iyileşme olduğu gözlemlendi. Tedavi öncesi ve sonrası arasında yapılan karşılaştırmada iştahsızlık semptomunun istatistiksel anlamlı azaldığı gözlemlendi (Tablo 19).

Tablo 19. Tedavi öncesi ve sonrası iştahsızlık semptomu çapraz karşılaştırılması

İştahsızlık			Tedavi Sonrası		Toplam	P Değeri
			Yok	Var		
Tedavi Öncesi	Yok	n	74	0	74	0,033
		% Tedavi öncesi	100	0	100	
		% Tedavi sonrası	83,1	0	81,3	
	Var	n	15	2	17	
		% Tedavi öncesi	88,2	11,8	100	
		% Tedavi sonrası	16,9	100	18,7	
Toplam		n	89	2	91	
		% Tedavi öncesi	97,8	2,2	100	
		% Tedavi sonrası	100	100	100	

Tedavi öncesi kilo kaybı semptomu 34 (%37,4) hastada mevcuttu. Tedavi sonrasında bu hastaların 5'inde (%14,7) kilo kaybı semptomunun devam ettiği, 29'unda (%85,3) iyileşme olduğu gözlemlendi. Tedavi öncesi ve sonrası arasında yapılan karşılaştırmada kilo kaybı semptomunun istatistiksel anlamlı azaldığı gözlemlendi (Tablo 20).

Tablo 20. Tedavi öncesi ve sonrası kilo kaybı semptomu çapraz karşılaştırılması

Kilo Kaybı			Tedavi Sonrası		Toplam	P Değeri
			Yok	Var		
Tedavi Öncesi	Yok	n	56	1	57	0,026
		% Tedavi öncesi	98,2	1,8	100	
		% Tedavi sonrası	65,9	16,7	62,6	
	Var	n	29	5	34	
		% Tedavi öncesi	85,3	14,7	100	
		% Tedavi sonrası	34,1	83,3	37,4	
Toplam		n	85	6	91	
		% Tedavi öncesi	93,4	6,6	100	
		% Tedavi sonrası	100	100	100	

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tedavi öncesi ve sonrası semptomlarının karşılaştırılması amacıyla McNemar Testi kullanılmıştır. Hastaların semptomlarının tedavi öncesi ve sonrası dağılımı ve tedavinin semptomlar üzerine etkileri Tablo 21’de yer almaktadır. Çalışmamızda, DGRH tedavisi sonrası tüm semptomların istatistiksel anlamlı azaldığı gözlemlendi.

Tablo 21. Tedavi öncesi ve sonrasın semptomların dağılımı ve karşılaştırılması

Bulgular	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		McNemar Analizi	
	n	%	n	%	Değer	p Değeri
Epigastrik ağrı, yanma	77	84,6	28	30,8	47,02	<0,0001
Bulantı	59	64,8	21	23,1	36,02	<0,0001
Kusma	36	39,6	6	6,6	28,03	<0,0001
Hazımsızlık	41	45,1	17	18,7	22,04	<0,0001
Kabızlık	31	34,1	9	9,9	18,37	<0,0001
İştahsızlık	17	18,7	2	2,2	13,06	<0,0001
Kilo kaybı	34	37,4	6	6,6	24,3	<0,0001

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik evrelerinin karşılaştırılmasına ait analiz sonuçları Tablo 22’de verilmiştir. Hastaların tedavi öncesindeki klinik evre skorlarının ortalaması $2,21 \pm 0,67$ iken; tedavi sonrasındaki klinik evre skorlarının ortalaması $0,79 \pm 0,99$ olarak saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası arasında yapılan bağıntılı karşılaştırmada klinik evrede tedavi sonrası anlamlı bir düşüş saptandı ($p < 0,0001$).

Tablo 22. Tedavi öncesi ve sonrası klinik evre skorlarının bağıntılı karşılaştırılması

Klinik Skor	Ortalama	SD	%95 Güven aralığı		p-Değeri
Tedavi Öncesi	2,21	0,67			
Tedavi Sonrası	0,79	0,99			
Değişim	1,42	0,94	1,2318	1,6257	<0,0001

Çalışmamıza dahil edilen hastalardan tedavisinde UDKA (10 mg/kg/gün) ve Sükralfat (60 mg/kg/gün) kullanılanlar Grup 1 olarak tanımlanırken; hastalardan tedavisinde UDKA (10 mg/kg/gün), Sükralfat (60 mg/kg/gün) ve kabızlık ilacı olan Macrogol 3350 kullanılanlar Grup 2 olarak tanımlandı. Hastaların tedavi öncesi ve

sonrası arasındaki klinik evre skorlarındaki değişimler karşılaştırıldığında, kabızlık tedavisinde kullanılan Macrogol 3350 tedavisi alan Grup 2'nin klinik evre skor değişimi ortalama $-1,97 \pm 0,78$ olarak saptandı. Macrogol 3350 kullanılmayan Grup 1'in tedavi öncesi ve sonrası klinik evre skor değişimi ortalama $-1,14 \pm 0,9$ olarak saptandı. Grup 1 ile Grup 2'nin tedavi öncesi ve sonrası klinik evre skor değişimi karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi ($p=0,241$) (Tablo 23).

Tablo 23. Gruplar arasında klinik skor değişimi

	n	Klinik skor değişimi		p Değeri
		Ortalama	SD	
Grup 1	59	-1,14	0,9	0,241
Grup 2	32	-1,97	0,78	

Tablo 24'te, aldıkları tedaviye göre belirlenen Grup 1 ile Grup 2'nin tedavi öncesi ve tedavi sonrası semptomlarındaki değişim karşılaştırılmıştır. Macrogol 3350 kullanılan Grup 2'nin tedavisinin kabızlık semptomunu ($p<0,001$) ve epigastrik ağrı/yanma semptomunu ($p=0,003$) gidermede, Macrogol 3350 kullanılmayan Grup 1'in tedavisine göre istatistiksel anlamlı ölçüde etkin olduğu gözlemlendi.

Tablo 24. Gruplar arasında tedavinin semptomlar üzerine etkisi

Semptom	Etki	Grup 1	Grup 2	p Değeri
Epigastrik ağrı/yanma	Azalma	25	24	0,003
	Etki yok	34	8	
Bulantı	Azalma	21	17	0,082
	Etki yok	38	15	
Kusma	Azalma	18	12	0,326
	Etki yok	41	20	
Hazımsızlık	Azalma	15	9	0,483
	Etki yok	44	23	
Kabızlık	Azalma	4	19	<0,001
	Etki yok	54	13	
İştahsızlık	Azalma	11	4	0,33
	Etki yok	48	28	
Kilo kaybı	Azalma	19	10	0,945
	Etki yok	40	22	

5. TARTIŞMA

Geçmiş tarihlerde DGRH'nın geçirilmiş cerrahi operasyonlara sekonder bir komplikasyon olarak geliştiği düşünülmüş, ancak günümüzde endoskopinin yaygınlaşması ile cerrahi operasyon öyküsü olmayan hastalarda da primer DGRH gelişebileceği gösterilmiştir. Çocuklarda en sık primer DGRH gözlenmektedir [3,14].

DGRH, dünya çapında bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu alanda yapılan çalışmalarda, GÖRH semptomlarına sahip PPI tedavisi ile rahatlamayan hastaların DGRH'na sahip olduğu saptanmıştır. Bu durum ise reflü semptomlarına sahip hastaların %40'ını oluşturmaktadır [54-58]. DGRH üzerine yapılan bir meta-analiz çalışmasında, PPI tedavisi alan ve reflü semptomları olan hastalarda DGRH oranının %36-80 arasında değiştiği vurgulanmıştır [59]. Çalışmamızda anti-asit tedaviye dirençli reflü semptomu olan 713 çocuk hastanın 292'sinde (%40,9) endoskopi ile DGRH saptanmıştır, bu oran bahsedilen önceki çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Szarszewski ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dispeptik yakınması olan 1120 çocuk hastanın 92'sinde (%8,21) endoskopi ile DGRH saptanmıştır [18]. Basnayake ve arkadaşlarının yetişkinlerde DGR prevelansını tanımladığı sistematik derlemede, intragastrik bilimetrik monitörizasyon yapılan reflü semptomlarına sahip hastalarda DGRH prevelansının %10-97 arasında değiştiği gözlenmiştir. Aynı sistematik derlemede aspirasyonla safra asidi konsantrasyon ölçümü yapılan reflü semptomlarına sahip hastalarda DGRH prevelansının %20-94 arasında değiştiği gözlenmiştir [59]. Othman ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen yetişkinlerde prevelans ve riski etkileyen faktörlerin tanımlandığı bir çalışmada, operasyon sonrası reflü semptomu olan 62 hasta incelenmiştir. Bu hastaların kolesistektomi ve Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP) ile cerrahi girişim sonrası sırasıyla %61.76 ile %71.43'ünde sekonder DGRH olduğu gözlenmiştir [60]. Yetişkinlerde DGRH en sık operasyonlara sekonder komplikasyon olarak gözlenmektedir. Ancak çocuklarda DGRH ile ilgili literatürde sınırlı veri mevcuttur. Bu nedenle DGRH'nın çocuklarda etiyoloji ve sıklığı net değildir, bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda çocuklarda DGRH'nın risk faktörlerini ve etiyolojisini değerlendirmek üzere hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş, kilo, boy, kilo-boy persentilleri, akrabalık, aile öyküsü, beslenme özellikleri, dışkılama özellikleri), klinik bulguları ve prognozla ilişkili faktörleri değerlendirildi. Çalışmamıza dahil edilen DGRH tanılı 91 hastanın 59'unu (%64,8) kız, 32'sini (%35,2) erkek hastalar oluşturmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması ise $14,12 \pm 2,91$ olarak saptanmıştır. Pediatrik yaş grubu üzerinde Hermans ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, primer DGRH tanılı hastaların yaş ortalaması 13,5 olarak belirtilmiştir. Hastaların %50'sinin kız cinsiyet olduğu söylenmiştir [17]. Parlak ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı, DGRH tanılı 32 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların yaş ortalaması $12,6 \pm 3,4$ 'dür ve 32 hastadan 26'sının kız (%81,3) hasta olduğu söylenmiştir [27]. Tırtar ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı, DGRH tanılı 33 hastanın incelendiği başka bir çalışmada yaş ortalaması $14,5 \pm 2,2$ 'dir ve 33 hastadan 25'inin kız (%75,8) cinsiyet olduğu söylenmiştir [61]. Literatürdeki çalışmalarda kız cinsiyete sahip olmak artmış risk faktörü olarak saptanmıştır ve bu durum çalışmamızla uyumlu olarak gözlenmiştir. Çalışmamızdaki hasta grubunun yaş ortalaması literatürdeki çocuk hasta grupları ile benzer saptanmıştır ve adolesan yaş grubunda DGRH'nın daha sık olduğu gözlenmiştir.

Ülkemizde yetişkinlerde yapılan bir çalışmada, yaş ortalaması $39 \pm 19,35$ olan 65 olgu takip edilmiştir. Bu hastaların DGRH olan grubunun %68,6'sının kadın, %31,4'ünün erkek olduğu; yetişkinlerde kadın hastanın daha sık gözlemlendiği saptanmıştır [62].

Çalışmamızdaki hastaların kilo ortalamasının $52,09 \pm 14,73$ kg ve boy ortalamasının $157,78 \pm 14,74$ cm olduğu gözlenmiştir. Hastaların en sık kilo persentil aralığı 10-25 persentil (%20,88) ve hastaların en sık boy persentil aralığı 25-50 persentil (%21,98) ile 50-75 persentil (%21,98) olarak saptanmıştır. Erkan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, GÖRH tanılı çocukların vücut ağırlığı ve boy persentilleri ile bunların sintigrafik görüntülemelerinde mevcut olan reflü ciddiyeti arasındaki ilişkileri incelenmiştir. Bu çalışmada, vücut ağırlığı persentili düşük olan çocuklarda sintigrafi ile tespit edilen reflü oranı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Vücut ağırlığı persentili düşük olan çocuklarda şiddetli reflü sıklığının

normal çocuklara göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada reflünün, büyüme ve gelişme geriliği yapabileceği belirtilmiştir [63]. Rey ve arkadaşlarının erişkin hastalarda yaptığı bir çalışmada, hızlı kilo alımının Vücut Kitle İndeksinden (VKİ) bağımsız olarak GÖRH ile istatistiksel anlamlı olduğu saptanmıştır [64]. Ayrıca Malaty ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise GÖRH tanılı çocukların obez olma olasılığının daha yüksek olduğu saptanmıştır [65]. DGRH ile vücut ağırlığı ve boy persentilleri arasındaki ilişki ile ilgili kısıtlı veri mevcuttur, bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastaların 33'ünde (%36,3) paketli gıda tüketimi öyküsü mevcutken, hastaların 27'sinin (%29,7) düzensiz beslendiği saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalar, GÖRH semptomlarının yönetiminde beslenmenin önemli rolü olduğunu ortaya koymuştur [66, 67]. Ancak, DGRH ve beslenme arasındaki ilişki ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hastaların 8'inde (%8,8) aile öyküsü saptanmıştır. Hastaların 14'ünde (%15,4) anne ve baba arasında akrabalık saptanmıştır. Aile öyküsü ve anne-baba arasında akrabalık olması, retrospektif çalışmamızda kontrol grubu olmaması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. Ancak Parlak ve arkadaşlarının yaptığı 32 hastalık bir çalışmada aile öyküsü ve akrabalık risk faktörü olarak saptanmıştır, ancak bununla ilgili daha geniş çalışmaya ihtiyaç vardır [27].

Pediyatrik hastalar üzerinde Hermans ve arkadaşları tarafından yapılan gözlemde, DGRH tanılı hastaların en sık semptomlarının safralı kusma (%100) ve epigastrik ağrı/yanma (%66,6) olduğu belirtilmiştir [17]. Parlak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, DGRH tanılı çocuk hastaların en sık başvuru şikayetinin epigastrik ağrı/yanma (%87,5) olduğu saptanmıştır [27]. Tırtar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, DGRH tanılı çocuk hastaların %87,9'unun epigastrik ağrı/yanma semptomu olduğu gözlenmiştir [61].

Çalışmamızdaki hastaların tedavi öncesinde; %84,6'sında epigastrik ağrı/yanma, %64,8'inde bulantı, %45,1'inde hazımsızlık, %39,6'sında kusma, %37,4'ünde kilo kaybı, %34,1'inde kabızlık ve %18,7'sinde ise iştahsızlık görülmekteydi. Bizim çalışmamızda en sık saptanan semptom epigastrik ağrı/yanmadır ve literatürdeki bulgularla karşılaştırıldığında diğer çalışmalarla uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Sistematik bir derlemede, kabızlık şikayetinin çocukluk çağında %0,7 ile %29,6 oranında görüldüğü saptanmıştır [68]. Çocukluk çağı kabızlık şikayetinin sadece %5'i organik nedenlere dayanmaktadır [69]. Ülkemizde kabızlık nedeniyle takip edilen hastaların değerlendirildiği bir çalışmada; en sık yaş grubunu 1-3 yaş (%42,5) hastalar oluştururken, %56,8'ini kız hastalar oluşturmaktadır [70].

Ogasawara ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen ve kabızlık ile reflü arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, 10000 katılımcı üzerinde analiz yapılmıştır. Bu çalışmada; GÖRH olan katılımcıların kabız olma olasılığı, GÖRH olmayan katılımcılara göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur [71]. DGR hastaları için ise kabızlık bir diğer sindirim sistemi problemi olarak karşımıza çıkar. Ancak literatür taramasında, DGRH ile kabızlık arasındaki ilişki net değildir. Bizim çalışmamızda DGRH tanılı hastaların %34,1'inde kabızlık şikayeti gözlenmiştir. Hastaların yapılan muayenelerinde %20,9'unda rektal tuşede kabızlık lehine bulgu mevcuttur. Kabızlık bulgularından biri olan Bristol tip 1 ve Bristol tip 2 dışkılama şekli hastaların %25,3'ünde mevcuttur. Literatürdeki bulgular, reflü hastalarında kabızlık gözlenebileceğini ve bu durumun reflüsü olmayanlara oranla daha sık olabileceğini belirtmektedir. Bu durum çalışmamızda saptanan bulgular ile uymaktadır ancak DGRH ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Macrogol 3350, kolon lümeninde ozmotik bir gradiyent oluşturarak sıvı tutulmasına yol açmaktadır. Böylece dışkının yumuşamasına ve gevşemesine neden olan bir PEG türevi laksatifdir. Macrogol 3350, literatürde çocuklarda kabızlık tedavisinde birinci basamak olarak önerilmektedir. Jarzebicka ve arkadaşlarının yaptığı randomize klinik bir çalışmada, Macrogol 3350'nin çocuklarda kabızlık tedavisinde laktulozdan daha etkili olduğu ve daha az yan etkiye neden olduğu vurgulanmıştır [72]. Hardikar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, Macrogol 3350'nin çocuklarda kabızlık için güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olduğu vurgulanmıştır [73]. Chapman ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen randomize klinik çalışmada; 14 günlük periyot içinde hastalara verilen Macrogol 3350 tedavisinin, plasebo uygulamasına göre anlamlı ölçüde kabızlığı azalttığı gözlenmiştir [74]. Rao ve arkadaşları tarafından 41 çalışma üzerinde yapılan analizde; PEG yapılı laksatiflerin, yetişkin hastalarda konstipasyon giderici etkilerinin güçlü olduğu ve yan etki profilinin diğer laksatiflere göre daha az olduğu

vurgulanmıştır [75]. Bizim çalışmamızda da Macrofol 3350 tedavisinin kabızlık şikayetini istatistiksel anlamli azalttığı saptanmıştır ($p<0,0001$). Bu durum, Macrofol 3350'nin kabızlıkta etkili bir tedavi olduğunu belirten literatürdeki diğler çalışmalar ile benzer saptanmıştır.

Çocuklarda DGRH'nın tedavisinde standart bir yaklaşım yoktur. Tedavide mide mukoza rezistansını artıran ilaçlar (PPI, H2 reseptör blokerleri, prostaglandinler, sükralfat), safra asiti bağlayıcı ilaçlar, mide klirensini artıran ilaçlar, reflü materyalinin yapısını değıştiren ilaçlar (UDKA, antibiyotikler) ve cerrahi teknikler kullanılmıştır. Parlak ve arkadaşlarının DGRH tanılı 32 çocuk hastayla yaptıkları çalışmada, hastalara 6 ay boyunca UDKA ve Sükralfat tedavisi verilmiştir. Tedavi sonrası hastaların semptomları, klinik ve histopatolojik evrelemesi değıerlendirilmiştir. Tedavi sonrası klinik semptom, evreleme ve histopatolojik değıerlendirmede istatistiksel anlamli gerileme olduğunu tespit etmişlerdir. UDKA ve Sükralfat tedavisinin DGRH'nda klinik ve histopatolojik düzelme sağladığını çalışmalarında vurgulamışlardır [27]. Tırtar ve arkadaşlarının DGRH tanılı 20 çocuk hastayla yaptıkları çalışmada, 3-6 ay arası UDKA ile Sükralfat tedavi alan hastalarda klinik ve histopatolojik düzelme olduğu saptanmıştır [61]. Erdur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, DGRH tanılı iki çocuk hastaya 3 ay boyunca UDKA ile Sükralfat tedavisi uygulanmış ve hastalarda tedavi sonrası klinik bulguların düzeldiğı saptanmıştır. Anti-asit tedaviye dirençli reflü semptomları olan hastalarda DGRH tanısı düşünölmesi ve DGRH tanılı hastalarda UDKA ile Sükralfat tedavisinin etkili olduğu vurgulanmıştır [76]. Literatürdeki bu bulgular, çalışmamız ile benzerlik göstermektedir.

Buch ve arkadaşlarının sekonder DGRH tanılı 23 erişkin hastada yaptığı randomize çift kör kontrollü çalışmada, hastalara 6 hafta Sükralfat tedavisi uygulanmış ve tedavi sonrasında gastik enflamasyonda azalma olmuş. Ancak bu çalışmada tek başına Sükralfat tedavisi uygulanılması sonrası klinik semptomlarda düzelme gözlenmemiştir [77]. Nezam ve arkadaşlarının DGRH tanılı 60 erişkin hastada yaptığı randomize çift kör kontrollü klinik çalışmada; bir gruba PPI, Sükralfat tedavisine plasebo eklenmiş ve diğler gruba ise PPI, Sükralfat tedavisine UDKA eklenmiş. 2 haftalık tedavi sonrasında iki grup arasında klinik olarak anlamli fark gözlenmemiş. Sükralfat tedavisine UDKA eklemenin DGRH tedavisinde etkili

olmadığı düşünölmüş [78]. Stefaniesky ve arkadaşlarının sekonder DGRH tanılı 12 hastada yaptığı randomize çift kör plasebo kontrollü klinik çalışmada, bir aylık UDKA tedavisi sonrası safra reflüsü ile ilişkili semptomların istatistiksel anlamlı azaldığı saptanmış ancak mide mukozasında histopatolojik düzelme gözlenmemiş. Tedavi süresinin mukozal inflamasyonda değışiklik gözlemek için çok kısa olabileceğı ile ilgili görüş bildirilmiştir [79]. Biz de literatürdeki bu bulguların sebebi olarak, DGRH’da klinik ve histopatolojik düzelme için bahsettiğimiz çalışmalardaki tedavi süresinin kısa olduğunu düşünmekteyiz.

Bizim çalışmamızda; anti-asit tedaviye dirençli reflü şikayetleri nedeniyle başvuran ve üst GİS endoskopi sonrası DGRH tanısı alan 91 hasta mevcuttur. Çalışmamızdaki 59 hastanın tedavisinde UDKA (10 mg/kg/gün) ve Sükralfat (60 mg/kg/gün) kullanılmıştır. Çalışmamızdaki 32 hastanın tedavisinde ise UDKA (10 mg/kg/gün), Sükralfat (60 mg/kg/gün) ve ek olarak kabızlık ilacı olan Macrogol 3350 kullanılmıştır. Çalışmamızda Macrogol 3350 kullanılan ve kullanılmayan iki grubun tedavi öncesi ve sonrası semptomları ile klinik evre skorlaması karşılaştırılmıştır. Çalışmamıza dahil tüm hastalar 3-6 ay arası düzenli tedavi almıştır. DGRH tedavisi sonrası çalışmamızdaki hastaların; epigastrik ağrı/yanma, bulantı, kusma, hazımsızlık, kabızlık, iştahsızlık ve kilo kaybı olarak tanımlanan tüm semptomlarının istatistiksel anlamlı azaldığı gözlenmiştir ($p<0,0001$). Çalışmamızda 3-6 ay arası tedavi alan tüm hastaların klinik evrelemesinde tedavi sonrası istatistiksel anlamlı bir düşüş saptanmıştır ($p<0,0001$). Macrogol 3350 kullanılan ve kullanılmayan iki grubun tedavi sonrası klinik evre skor değışimi karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,241$). Ancak çalışmamızda epigastrik ağrı/yanma ve kabızlık semptomlarının Macrogol 3350 kullanılan grupta daha etkin bir şekilde tedavi edildiğı gözlemlenmiştir. Tedavisine Macrogol 3350 eklenen hastaların %75’inde epigastrik ağrı/yanma semptomu giderilirken, tedavisinde Macrogol 3350 kullanılmayan hastaların %42,3’ünde epigastrik ağrı/yanma semptomunun giderildiğı gözlenmiştir. Macrogol 3350 tedavisi kullanılan hasta grubunda epigastrik ağrı semptomu, kullanılmayan gruba göre istatistiksel anlamlı gerilemiştir ($p=0,003$). Tedavisinde Macrogol 3350 kullanılan grubun %59,3’ünde kabızlık semptomu giderilirken, tedavisinde Macrogol 3350 kullanılmayan hastaların %6,89’unda kabızlık

semtomunun giderildiği görülmüştür. Macrogol 3350 tedavisi kullanılan hasta grubunda kabızlık semptomu, kullanılmayan gruba göre istatistiksel anlamlı gerilemiştir ($p < 0,001$).

Sonuç olarak; DGRH ile ilişkili semptomların tedavisinde hastalara uygulanacak rejim içerisinde Macrogol 3350 tercih edilmesi, hastalarda gelişen epigastrik ağrı/yanmanın azalmasında ve kabızlık şikayetinin gerilemesinde istatistiksel anlamlı olumlu bir etki oluşturmaktadır.

Çalışmamızın g   l  yanı, çocuklarda etiyolojisi ve sıklığı net olmayan DGRH ile ilgili literatüre veri sağlayan kapsamlı bir çalışma olmasıdır. Çalışmamızda  ocuklarda DGRH'nın risk faktörlerini ve etiyolojisini değerlendirmek üzere hastaların demografik özelliklerini (cinsiyet, yaşı, kilo, boy, kilo-boy persentilleri, akrabalık, aile öyküsü, beslenme özellikleri, dışkılama özellikleri), klinik bulgularını ve prognozla ilişkili faktörlerini değerlendirdik. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası semptomları ile klinik evrelerini karşılaştırdık. Ayrıca G S motilitesini arttırmak amaçlı kabızlık tedavisi olarak Macrogol 3350 alan hastaların tedaviye yanıtını inceledik ve bu şekilde DGRH'nın tedavi yaklaşımlına katkı sağladığımızı düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar, retrospektif bir çalışma olması nedeniyle kontrol grubunun olmaması ve hastaların endoskopi ile elde edilen histopatolojik sonuçlarının çalışmamıza dahil edilmemesidir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine anti-asit tedaviye dirençli reflü semptomları nedeniyle başvuran ve üst GİS endoskopi ile DGRH tanısı alan 18 yaşından küçük 91 çocuk hasta değerlendirilmiştir.

Çalışmamızdaki hastaların 59'u (%64,8) kız, 32'si (%35,2) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $14,12 \pm 2,91$ olarak gözlemlendi. Kız cinsiyet ve adolesan yaş grubunda DGRH'nın daha sık olduğu gözlemlenmiştir.

Hastalar tedavi şekillerine göre iki gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır. Tedavisinde UDKA ve sükralfat kullanılanlar Grup 1 olarak belirlenirken; UDKA, sükralfat ve Macrogol 3350 kullanılanlar Grup 2 olarak belirlendi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde iki grubun da tedavi sonrasında epigastrik ağrı/yanma, bulantı, kusma, hazımsızlık, kabızlık, iştahsızlık ve kilo kaybı şikayetlerinde istatistiksel anlamlı bir azalma gözlemlendi. Gruplar arasında tedavi şekline göre yapılan karşılaştırmada, klinik evre skor değişimleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,241$). Ancak Macrogol 3350 kullanılan Grup 2 hastalarında epigastrik ağrı/yanma ($p=0,003$) ve kabızlık ($p<0,001$) şikayetlerinde kullanılmayan gruba göre istatistiksel anlamlı ölçüde azalma gözlemlendi. Sonuç olarak; DGRH ile ilişkili semptomların tedavisinde hastalara uygulanacak rejim içerisinde UDKA ve sükralfat tedavisine ek olarak Macrogol 3350 tercih edilmesi, hastalarda gelişen epigastrik ağrı/yanma ve kabızlık şikayetinin gerilemesinde olumlu bir etki oluşturmaktadır.

7. ÖZET

Çocuklarda Duodenogastrik Reflü Hastalığı ve Kabızlık Tedavisine Yanıtının Prognozla İlişkisi

DGR; duodenumda bulunan alkali özellikli safra, pankreas ve ince barsak sekresyonlarının mideye geri kaçışı olarak tanımlanmaktadır. Fizyolojik olarak duodenum içeriği beslenme sonrasında, uyku esnasında ve sabah açlık anında; az miktarda ve kısa süreli mideye geri kaçabilir. Ancak fazla miktarda ve uzun süreli DGR sonucunda, duodenumdaki sekresyonlar mide mukozasında hasar ve enflamasyon oluşturur. Midedeki hasara safra asitlerinin, pankreas enzimlerinin ve ince barsak sekresyonlarının birlikte sebep olduğu düşünülmektedir. Bu hasara bağlı bulantı, kusma, karın ağrısı gibi semptomların oluşmasına ve mide mukozasında gastrit, ülser, metaplazi, karsinom gibi patolojik durumların oluşmasına DGRH denir. DGRH tanısı için altın standart yoktur ancak endoskopide görülen gastrik mukozal eritem, erozyon, ülser ve midede duodenum sekresyon içeriği ile bol safra havuzu varlığı tanı için yardımcıdır. Yetişkinlerde en sık etiyolojik neden geçirilmiş operasyonlardır. Ancak çocuklarda en sık etiyolojik neden olarak primer DGRH görülmektedir. Çocuklarda DGRH hakkında kısıtlı veri bulunmaktadır ve tedavisinde standart bir yaklaşım yoktur.

Bu çalışmada; anti-asit tedaviye dirençli reflü semptomları nedeniyle başvuran ve üst GİS endoskopi ile DGRH tanısı alan 91 çocuk hasta değerlendirilmiştir. Bu hastalarda DGRH'nın risk faktörlerini ve etiyolojisini değerlendirmek üzere hastaların demografik özelliklerini (cinsiyet, yaş, kilo, boy, kilo-boy persentilleri, akrabalık, aile öyküsü, beslenme özellikleri, dışkılama özellikleri), klinik bulgularını ve prognozla ilişkili faktörlerini inceledik. Çalışmamızdaki hastaların 59'u (%64,8) kız, 32'si (%35,2) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $14,12 \pm 2,91$ olarak gözlemlendi. Çalışmamızda, kız cinsiyet ve adolesan yaş grubunda DGRH'nın daha sık olduğu gözlemlenmiştir. Hastalar tedavi şekillerine göre iki gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır. Tedavisinde UDKA ve sükralfat kullanılanlar Grup 1 olarak belirlenirken; UDKA, sükralfat ve Macrogol 3350 kullanılanlar Grup 2 olarak belirlendi. Tedavi sonrası hastaların semptomları ve klinik evrelemesi değerlendirilmiştir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde iki grubun da tedavi

sonrasında epigastrik ağrı/yanma, bulantı, kusma, hazımsızlık, kabızlık, iştahsızlık ve kilo kaybı şikayetlerinde istatistiksel anlamlı bir azalma gözlemlendi. Gruplar arasında tedavi şekline göre yapılan karşılaştırmada, klinik evre skor değişimleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak Macrogol 3350 kullanılan Grup 2 hastalarında epigastrik ağrı/yanma ve kabızlık şikayetlerinde kullanılmayan gruba göre istatistiksel anlamlı ölçüde azalma gözlemlendi. Sonuç olarak; DGRH ile ilişkili semptomların tedavisinde hastalara uygulanacak rejim içerisinde UDKA ve sükralfat tedavisine ek olarak Macrogol 3350 tercih edilmesi, hastalarda gelişen epigastrik ağrı/yanma ve kabızlık şikayetinin gerilemesine katkı sağlamakta ve hastalığın prognozuna olumlu bir etki oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Duodenogastrik Reflü, Kabızlık, Ursodeoksikolik asit, Sükralfat, Polietilen glikoller, Macrogol 3350

8. ABSTRACT

The Relationship of Response to Treatment of Duodenogastric Reflux Disease and Constipation with Prognosis in Children

DGR; is defined as the reflux of alkaline bile, pancreatic, and small intestine secretions in the duodenum into the stomach. Physiologically, the contents of the duodenum after feeding, during sleep, and morning fasting; may escape back into the stomach in small amounts and for a short time. However, as a result of excessive and long-term DGR, secretions in the duodenum cause damage and inflammation in the gastric mucosa. It is thought that bile acids, pancreatic enzymes, and small intestine secretions together cause stomach damage. The occurrence of symptoms such as nausea, vomiting, and abdominal pain due to this damage and the formation of pathological conditions such as gastritis, ulcer, metaplasia, and carcinoma in the gastric mucosa are called DGRD. There is no gold standard for the diagnosis of DGRD, but the presence of gastric mucosal erythema, erosion, ulcer, duodenal secretion content, and abundant bile pool in the stomach seen on endoscopy are helpful for the diagnosis. The most common etiological cause in adults is previous operations. However, primary DGRD is seen as the most common etiologic cause in children. There is limited data on DGRD in children and there is no standard approach for its treatment.

In this study; 91 pediatric patients who presented with reflux symptoms resistant to anti-acid therapy and were diagnosed with DGRD by upper GI endoscopy were evaluated. To evaluate the risk factors and etiology of DGRD in these patients, we examined the demographic characteristics (gender, age, weight, height, weight-height percentiles, consanguinity, family history, nutritional characteristics, defecation characteristics), clinical findings, and prognostic factors. Of the patients in our study, 59 (64.8%) were female and 32 (35.2%) were male. The mean age of the patients was 14.12 ± 2.91 . In our study, DGRD was observed to be more common in female gender and adolescent age groups. The patients were divided into two groups according to their treatment modalities and compared. Those who used UDCA and sucralfate in their treatment were determined as Group 1; Those who used UDCA, sucralfate, and Macrogol 3350 were determined as Group 2. Post-

treatment symptoms and clinical staging of patients were evaluated. When all patients were evaluated, a statistically significant decrease was observed in the complaints of epigastric pain/burning, nausea, vomiting, indigestion, constipation, anorexia, and weight loss in both groups after treatment. In the comparison between the groups according to the type of treatment, no significant difference was found between clinical stage score changes. However, a statistically significant decrease was observed in the complaints of epigastric pain/burning and constipation in Group 2 patients using Macrogol 3350 compared to the group not used. In conclusion; Preferring Macrogol 3350 in addition to UDCA and sucralfate treatment in the regimen to be applied to patients in the treatment of DGRD-related symptoms contributes to the regression of epigastric pain/burning and constipation complaints in patients and has a positive effect on the prognosis of the disease.

Keywords: Duodenogatric Reflux, Constipation, Ursodeoxycholic acid, Sucralfate, Polyethylene glycols, Macrogol 3350

KAYNAKLAR

1. Nath, B.J. and A.L. Warshaw, Alkaline reflux gastritis and esophagitis. *Annu Rev Med*, 1984. 35: p. 383-96.
2. Kawiorski, W., R.M. Herman, and J. Legutko, [Pathogenesis and significance of gastroduodenal reflux]. *Przegl Lek*, 2001. 58(1): p. 38-44.
3. Madura, J.A., Primary bile reflux gastritis: diagnosis and surgical treatment. *Am J Surg*, 2003. 186(3): p. 269-73.
4. van Wagenveld, B.A., et al., Outcome of palliative biliary and gastric bypass surgery for pancreatic head carcinoma in 126 patients. *Br J Surg*, 1997. 84(10): p. 1402-6.
5. Schoenwolf, G.C. and W.J. Larsen, *Larsen's human embryology*. 4th ed. 2009, Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier. xix, 687 p.
6. Lenglinger, J., et al., The cardia: esophageal or gastric? Critical reviewing the anatomy and histopathology of the esophagogastric junction. *Acta Chir Iugosl*, 2012. 59(3): p. 15-26.
7. Todd Gersten and L. Cunningham. *Anatomy of the Stomach*. [cited 2022 Ağustos];from:<https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?contenttypeid=34&contentid=17785-1>.
8. Dorland, N., *Dorland's illustrated medical dictionary*. 32nd ed. 2012, Philadelphia: Elsevier.
9. Carrasco, G. and A.H. Corvalan, *Helicobacter pylori-Induced Chronic Gastritis and Assessing Risks for Gastric Cancer*. *Gastroenterol Res Pract*, 2013. 2013: p. 393015.
10. Latunde-Dada, G.O., et al., Molecular and functional roles of duodenal cytochrome B (Dcytb) in iron metabolism. *Blood Cells Mol Dis*, 2002. 29(3): p. 356-60.
11. Drake, R.L. and W. Vogl, *Gray's anatomy for students*. 2005, Philadelphia: Elsevier.
12. Young B., *Wheater's functional histology : a text and colour atlas*. 5th ed. 2006, Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier. x, 437 p.

13. Wbensmith. Microvilli-Duodenum. 2007 [cited 2022 Ağustos]; Available from: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/5c/Microvilli-Duodenum.JPG>.
14. Beaumont, W., Nutrition Classics. Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion. By William Beaumont. Plattsburgh. Printed by F. P. Allen. 1833. Nutr Rev, 1977. 35(6): p. 144-5.
15. Herrington, J.L., Jr., J.L. Sawyers, and W.A. Whitehead, Surgical management of reflux gastritis. Ann Surg, 1974. 180(4): p. 526-37.
16. Scudamore, H.H., et al., Bile reflux gastritis. Diagnosis, medical and surgical therapy. Am J Gastroenterol, 1973. 60(1): p. 9-22.
17. Hermans, D., et al., Primary duodenogastric reflux in children and adolescents. Eur J Pediatr, 2003. 162(9): p. 598-602.
18. Szarszewski A, Korzon M, Kaminska B, Lass P. Duodenogastric reflux: clinical and therapeutic aspect. Arch Dis Child 1999; 81(1): 16–20.
19. Pazzi P, Scalia S, Stabellini G, Alvisi v. Bile reflux gastritis in patients without prior gastric surgery: Therapeutic effects of ursodeoxycholic acid. Curr Ther Res. 1989;45:476–87.
20. Aydın S, Akın M, Karakaya M. Alkalen reflü gastrit ve tanı problemleri. Çağdaş Cerrahi Derg. 1997;11:36–9.
21. Burden, W.R., et al., Alkaline reflux gastritis. Surg Clin North Am, 1991. 71(1): p. 33-44.
22. Markowitz JF. Duodenogastric reflux: the state of the art. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1990;10(3):287–9.
23. Hofmann, A.F., L.R. Hagey, and M.D. Krasowski, Bile salts of vertebrates: structural variation and possible evolutionary significance. J Lipid Res, 2010. 51(2): p. 226-46.
24. Fiorucci, S., et al., Circadian variations in gastric acid and pepsin secretion and intragastric bile acid in patients with reflux esophagitis and in healthy controls. Am J Gastroenterol, 1995. 90(2): p. 270-6.
25. Mittal, R.K., et al., Do bile acids reflux into the esophagus? A study in normal subjects and patients with gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology, 1987. 92(2): p. 371-5.

26. Schindlbeck, N.E., et al., Healthy controls have as much bile reflux as gastric ulcer patients. *Gut*, 1987. 28(12): p. 1577-83.
27. Parlak M. Duodenogastrik reflü hastalığı: Risk faktörleri, etiyolojide anatomik patolojinin değerlendirilmesi açısından mrcp'nin yeri, h. pylori birlikteliği ve kombine ursodeoksikolik asit ve sukralfat tedavisine klinik ve histopatolojik yanıtın değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Antalya; 2017.
28. Meyer JH. Reflections on reflux gastritis. *Gastroenterology* 1979; 77(5): 1143-5.
29. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Racz I, Bolling E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 month follow up. *BMJ* 1999; 318: 833-7.
30. Boren, C.H. and L.W. Way, Alkaline reflux gastritis: a reevaluation. *Am J Surg*, 1980. 140(1): p. 40-6.
31. Vaezi, M.F. and J.E. Richter, Duodenogastroesophageal reflux and methods to monitor nonacidic reflux. *Am J Med*, 2001. 111 Suppl 8A: p. 160S-168S.
32. Stein, H.J., et al., Technique, indications, and clinical use of ambulatory 24-hour gastric pH monitoring in a surgical practice. *Surgery*, 1994. 116(4): p. 758-66; discussion 766-7.
33. Fein, M., et al., Gastric bilirubin monitoring to assess duodenogastric reflux. *Dig Dis Sci*, 2002. 47(12): p. 2769-74.
34. Nguyen, H.N., G.R. Domingues, and F. Lammert, Technological insights: combined impedance manometry for esophageal motility testing-current results and further implications. *World J Gastroenterol*, 2006. 12(39): p. 6266-73.
35. Mittal, B.R., et al., Comparative evaluation of scintigraphy and upper gastrointestinal tract endoscopy for detection of duodenogastric reflux. *Ann Nucl Med*, 1994. 8(3): p. 183-6.
36. Vassilakis JS, Xynos E, Zoras OJ, Pechlivanidis G, Fountos A. Surgical treatment of the enterogastric reflux syndrome: preoperative and

- postoperative estimation by ^{99m}Tc-HIDA scintigraphy. *Am Surg.* 1992;58(12):787–91.
37. Mabrut, J.Y., J.M. Collard, and J. Baulieux, [Duodenogastric and gastroesophageal bile reflux]. *J Chir (Paris)*, 2006. 143(6): p. 355-65.
 38. Santarelli, L., et al., Post-cholecystectomy alkaline reactive gastritis: a randomized trial comparing sucralfate versus rabeprazole or no treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003. 15(9): p. 975-9.
 39. Koek, G.H., et al., Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut*, 2003. 52(10): p. 1397-402.
 40. DiBaise, J.K., et al., Effects of low doses of erythromycin on the ¹³C Spirulina platensis gastric emptying breath test and electrogastrogram: a controlled study in healthy volunteers. *Am J Gastroenterol*, 2001. 96(7): p. 2041-50.
 41. Champe PC, Harvey RA. 'Lippincott's Biochemistry'. J.B.Lippincott Co., Philadelphia, 1994.
 42. Haubrich, Kalser, Roth, Schaffner.'Bockus Gastroenterology'. W B Saunders,1985. Cilt:5 ss:2666- 2696.
 43. Trauner M, Graziadei IW. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(8):979–96.
 44. Bachrach WH, Hofmann AF. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholesterol cholelithiasis. part I. *Dig Dis Sci.* 1982;27(8):737–61.
 45. Guarino, M.P., et al., Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol*, 2013. 19(31): p. 5029-34.
 46. Lazaridis, K.N., G.J. Gores, and K.D. Lindor, Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol*, 2001. 35(1): p. 134-46.
 47. McCabe ME, Dilly CK (September 2018). "New Causes for the Old Problem of Bile Reflux Gastritis". *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 16 (9): 1389-1392. doi:10.1016/j.cgh.2018.02.034

48. Garnett, W.R., Sucralfate--alternative therapy for peptic-ulcer disease. *Clin Pharm*, 1982. 1(4): p. 307-14.
49. Fernandez, O.O.A., et al., Evaluation of Enemas Containing Sucralfate in Tissue Content of Muc-2 Protein in Experimental Model of Diversion Colitis. *Arq Bras Cir Dig*, 2017. 30(2): p. 132-138.
50. Masuelli, L., et al., Topical use of sucralfate in epithelial wound healing: clinical evidences and molecular mechanisms of action. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2010. 4(1): p. 25-36.
51. Jarzebicka D, Sieczkowska-Golub J, Kierkus J, Czubkowski P, Kowalczyk-Kryston M, Pelc M, Lebensztejn D, Korczowski B, Socha P, Oracz G. PEG 3350 Versus Lactulose for Treatment of Functional Constipation in Children: Randomized Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Mar;68(3):318-324. doi: 10.1097/MPG.0000000000002192. PMID: 30383579.
52. Eichhorn, T.E. and W.H. Oertel, Macrogol 3350/electrolyte improves constipation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2001. 16(6): p. 1176-7.
53. Blake, M.R., J.M. Raker, and K. Whelan, Validity and reliability of the Bristol Stool Form Scale in healthy adults and patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016. 44(7): p. 693-703.
54. Mainie, I., et al., Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut*, 2006. 55(10): p. 1398-402.
55. Iwakiri, K., et al., Acid and non-acid reflux in Japanese patients with non-erosive reflux disease with persistent reflux symptoms, despite taking a double-dose of proton pump inhibitor: a study using combined pH-impedance monitoring. *J Gastroenterol*, 2009. 44(7): p. 708-12.
56. Savarino, E., et al., Characteristics of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux

- disease: study using combined impedance-pH off therapy. *Am J Gastroenterol*, 2010. 105(5): p. 1053-61.
57. Sharma, N., et al., An analysis of persistent symptoms in acid-suppressed patients undergoing impedance-pH monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008. 6(5): p. 521-4.
58. Zerbib, F., et al., Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol*, 2006. 101(9): p. 1956-63.
59. Basnayake, C., et al., Systematic review: duodenogastroesophageal (biliary) reflux prevalence, symptoms, oesophageal lesions and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021. 54(6): p. 755-778.
60. Othman, A.A.A., et al., Bile reflux gastropathy: Prevalence and risk factors after therapeutic biliary interventions: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*, 2021. 72: p. 103168.
61. Tırtar A. Duodenogastrik reflü tanılı çocuklarda etyoloji, klinik bulgular ve prognozla ilişkili faktörlerinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. f Antalya, 2019
62. Süleyman KARGIN and N.Ç. KARGIN, Alkalen Reflü Gastritin İntragastrik pH ve Helicobacter Pylori Kolonizasyonu Üzerine Etkisi. *Med J West Black Sea*, 2020. 4(1): p. 24-28.
63. Erkan ME, Ozkan A, Yilmaz A, Asik M, Gunes C, Yilmaztekin MZ, Dogan AS. The Scintigraphic Findings of Gastroesophageal Reflux in Children is Related to Body Weight? *J Clin Med Res*. 2014 Feb;6(1):17-20. doi: 10.4021/jocmr1636w. Epub 2013 Dec 13. PMID: 24400026; PMCID: PMC3881984.
64. Rey E, Moreno-Elola-Olaso C, Artalejo FR, Locke GR 3rd, Diaz-Rubio M. Association between weight gain and symptoms of gastroesophageal reflux in the general population. *Am J Gastroenterol*. 2006 Feb;101(2):229-33. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00412.x. PMID: 16454823.
65. Malaty HM, Fraley JK, Abudayyeh S, Fairly KW, Javed US, Aboul-Fotouh H, Mattek N, Gilger MA. Obesity and gastroesophageal reflux disease and

- gastroesophageal reflux symptoms in children. Clin Exp Gastroenterol. 2009;2:31-6. doi: 10.2147/ceg.s4715. Epub 2009 Mar 31. PMID: 21694824; PMCID: PMC3108645.
66. Sethi, Sajiv; Richter, Joel E.. Diet and gastroesophageal reflux disease: role in pathogenesis and management. Current Opinion in Gastroenterology 33(2):p 107-111, March 2017. | DOI: 10.1097/MOG.0000000000000337
67. Dağlı Ü, Kalkan İH. The role of lifestyle changes in gastroesophageal reflux diseases treatment. Turk J Gastroenterol. 2017 Dec;28(Suppl 1):S33-S37. doi: 10.5152/tjg.2017.10. PMID: 29199165.
68. van den Berg, M.M., M.A. Benninga, and C. Di Lorenzo, Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. Am J Gastroenterol, 2006. 101(10): p. 2401-9.
69. SAĞ, E., Çocuklarda Fonksiyonel Kabızlık. Çocuklarda Kabızlık, ed. S. H. 2020: Türkiye Klinikleri.
70. Sevim Savaşer, et al., Kabızlık Nedeniyle Hastaneye Başvuran Çocukların Özellikleri. Güncel Pediatri Dergisi, 2011. 9: p. 103-9.
71. Ogasawara, N., et al., Overlap Between Constipation and Gastroesophageal Reflux Disease in Japan: Results From an Internet Survey. J Neurogastroenterol Motil, 2022. 28(2): p. 291-302.
72. Jarzebicka D, Sieczkowska-Golub J, Kierkus J, Czubkowski P, Kowalczyk-Kryston M, Pelc M, Lebensztejn D, Korczowski B, Socha P, Oracz G. PEG 3350 Versus Lactulose for Treatment of Functional Constipation in Children: Randomized Study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2019 Mar;68(3):318-324. doi: 10.1097/MPG.0000000000002192. PMID: 30383579.
73. Hardikar W, Cranswick N, Heine RG. Macrogol 3350 plus electrolytes for chronic constipation in children: a single-centre, open-label study. J Paediatr Child Health. 2007 Jul-Aug;43(7-8):527-31. doi: 10.1111/j.1440-1754.2007.01116.x. PMID: 17635680.
74. Chapman, R.W., et al., Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol, 2013. 108(9): p. 1508-15.

75. Rao, S.S.C. and D.M. Brenner, Efficacy and Safety of Over-the-Counter Therapies for Chronic Constipation: An Updated Systematic Review. *Am J Gastroenterol*, 2021. 116(6): p. 1156-1181.
76. Erdur B. On İki Haftalık Ursodeoksikolik Asit ve Sükralfat Kombine Tedavisi ile Semptomları Kaybolan Safra Reflüsü Gastritli İki Adolesan Olgusu. *J Contemp Med*. 2014;4:68–71.
77. Buch KL, Weinstein WM, Hill TA, Elashoff JD, Reedy TJ, Ippoliti AF, et al. Sucralfate therapy in patients with symptoms of alkaline reflux gastritis. A randomized, double-blind study. *Am J Med*. 1985;79(2C):49–54.
78. Nezam SK, Bakhshipour A, Movahhedi M. Effect of Ursodeoxycholic acid in Treatment of Bile Gastritis. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences Journal*. 2011
79. Stefaniwsky AB, Tint GS, Speck J, Shefer S, Salen G. Ursodeoxycholic acid treatment of bile reflux gastritis. *Gastroenterology* 1985; 89(5): 1000- 4

Ek.1: Etik Kurul Başvurusu



Ek.2: Hasta Değerlendirme Formu

-Cinsiyet:	1. Erkek ()	2. Kız ()
-Yaş:		
-VA, persentil:		
-Boy, persentil:		
-VKI:		
-Anne baba akrabalığı:	1. Var ()	2. Yok ()
-Aile Öyküsü:	1. Var ()	2. Yok ()
-Başvuru şikayetleri:		
• Epigastrik ağrı/yanma:	1. Var ()	2. Yok ()
• Bulantı:	1. Var ()	2. Yok ()
• Kusma:	1. Var ()	2. Yok ()
• Hazımsızlık:	1. Var ()	2. Yok ()
• Konstipasyon:	1. Var ()	2. Yok ()
• İştahsızlık:	1. Var ()	2. Yok ()
• Kilo kaybı:	1. Var ()	2. Yok ()
-Hastanın dışkılama özellikleri ve gaitanın Bristol skalasına göre tipi:		
1.Tip1 () 2.Tip2 () 3.Tip3 () 4.Tip4 () 5.Tip5 () 6.Tip6 () 7.Tip7 ()		
-Beslenme şekli:	1. Düzenli ()	2. Düzensiz ()
-Paketli gıda tüketimi:	1. Var ()	2.Yok ()
-Semptomların süresi:		
-Kullandığı ilaçlar ve süresi :		
-Rektal tuşe bulguları:		
-Endoskopi bulguları:		
Duodenogastrik reflü:	1. Var ()	2.Yok ()