



T.C  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI TANISINDA İMPEDANS TEKNİĞİ İLE  
TESPİT EDİLMİYEN REFLÜ ATAKLARINDA 'pH-ONLY OLAYLARI' FENOMENİ  
VE İMPEDANS İLE PHMETRE TEKNİĞİ ARASINDA ÖZOFAGUSUN ASİT  
ETKİSİNDE KALIŞ SÜRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Ayşe PARLAK**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Hasan DOĞRUYOL**

**BURSA - 2015**



T.C  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI TANISINDA İMPEDANS TEKNİĞİ İLE  
TESPİT EDİLMİYEN REFLÜ ATAKLARINDA 'pH-ONLY OLAYLARI' FENOMENİ  
VE İMPEDANS İLE PHMETRE TEKNİĞİ ARASINDA ÖZOFAGUSUN ASİT  
ETKİSİNDE KALIŞ SÜRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Ayşe PARLAK**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Hasan DOĞRUYOL**

**BURSA - 2015**

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet .....	iv
Giriş.....	1-24
Gereç ve Yöntem.....	25-32
Bulgular.....	33-37
Tartışma ve Sonuç.....	38-49
Kaynaklar.....	50-58
Teşekkür.....	59
Özgeçmiş.....	60

## ÖZET

### **GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI TANISINDA İMPEDANS TEKNIĞİ İLE TESPİT EDİLMEYEN REFLÜ ATAKLARINDA 'pH-ONLY OLAYLARI' FENOMENİ VE İMPEDANS İLE PHMETRE TEKNIĞİ ARASINDA ÖZOFAGUSUN ASİT ETKİSİNDE KALIŞ SÜRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Gastroözofageal reflü hastalığı tanısında uzun yıllar altın standart olarak kabul edilen intraözofageal pH monitörizasyonu (pHmetre) incelemelerinde bazı yetersizlikler göze çarpmaktadır. Bu durum özellikle zayıf asit reflülerde ön plana çıkmaktadır. Tekniğin bu kısıtlılığı impedans kullanılarak giderilmeye çalışılmıştır. Fakat bu kombinasyonda da pHmetreye göre üstünlükleri detaylı bir şekilde incelenmemiştir. Yapılan çalışmalarda %9-80 oranında impedansda görülmediği halde pHmetrede ortaya çıkan reflü epizotlarına rastlanmıştır. 'pH-only olayları' adı altında toplanan bu durum impedansın aydınlanması gereken problemlerindedir. Biz çalışmamızda pH-only olaylarının nedenlerini açıklamaya çalıştık ve her iki teknikte özofagusun asit etkisinde kalma süresini karşılaştırdık.

Şubat ve Ağustos 2014 tarihleri arasında 50 hastanın impedans kayıtları incelendi. pHmetrede saptanan asit reflülerin %56.1'i impedansda saptanmadı. İmpedansda saptanmayan bu pH-only reflü olaylarının nedenleri %10 impedans ölçüm kriterlerini karşılamada yetersizlik, %8 impedans kriterlerini karşıladığı halde reflü işareti olmayan pH 4'ün altında olduğu olaylar, %0.3 artefakt, %14 hava nedeniyle impedans kanallarında pozitif defleksiyon, %68 impedans kanallarında her hangi bir değişiklik olmayan olaylardan dolayıydı. pH-only reflüler dışlanarak impedans ile eş zamanlı pHmetrede saptanan reflülerin süresi ve sayısı karşılaştırıldığında anlamlı şekilde farklı sonuçlar elde edildi ( $p<0,001$ ). pHmetrede asit reflü süresi impedansa göre bariz şekilde fazla idi.

pHmetre ile asit reflü olarak kabul edilen olayların yarısından fazlası impedansda asit reflü olarak tespit edilmedi. Buna sebep olan nedenler halen net değildir. İmpedans otomatik analizinin kısıtlamaları göz önüne alınarak tek

başına değil de pHmetre ile değerlendirilmesi ve manuel analizin vakit, deneyim gerektirmesine rağmen doğru karar verebilmek için şart olduğu kesindir.

**Anahtar kelime:** pH-only olayları, impedans, gastroözofageal reflü

## SUMMARY

### PHENOMENON OF 'pH-ONLY EVENTS' IN THE IMPEDANCE TECHNIQUE FOR DIAGNOSIS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND THE COMPARISON OF ACID EXPOSURE DURATION BETWEEN pHMETER AND IMPEDANCE TECHNIQUE

Intraesophageal pH monitoring (pHmeter) was used for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease as a gold standard for many years. There are some limitations especially in weakly acid reflux in this technique. The impedance has been advanced for eliminating these limitations. The advantage of impedance to pHmeter couldn't be elaborately examined. In the literature 9-80% of acid reflux events detected by pH and not identified by impedance. These events which aren't identified by impedance are called 'pH only events'. This is the problem of impedance and has to be solved. We aimed to explain the reasons of 'pH – only events' and to compare acid exposure duration in both techniques.

The automated impedance analysis in 50 cases was investigated in between February – August 2014. 56.1% of the acid reflux events were detected by pHmeter not identified by impedance. Reasons of this situation; 10% of pH-only events were missed due to impedance scoring criteria, 8% due to missing acid reflux marker although it was provided reflux scoring criteria with a drop in pH <4, 0.3% due to artifact, 14% due to an air bolus, 68% had no change in impedance. The frequency and duration of acid reflux both techniques were significantly different in acid reflux events detected by pHmeter and impedance concurrently without 'pH-only events' ( $p < 0.001$ ). Acid reflux duration in pHmeter was longer than impedance significantly.

There was more than half of acid reflux events detected by pHmeter but not identified by impedance. The reason of this situation has been not clear. For the correct decision, the automated impedance analysis requires to evaluate with pHmeter and with manual analysis although it needs time and experience.

**Key word:** pH-only events, impedance, gastroesophageal reflux

## GİRİŞ

Gastroözofageal reflü (GÖR) tanısında öteden beri baryumlu grafi, ultrasonografi, sintigrafi, intraözofageal pH monitörizasyonu (pHmetre), kombine çok kanallı intralüminal impedans ve pH monitörizasyonu (impedans), manometre ve endoskopi kullanılmaktadır. Tüm yöntemlerin avantaj ve dezavantajları vardır. Hangi tanısal testin seçileceği hem avantajlarına hem de hastalıkla ilgili hangi sorunun cevaplanmasının istendiğine göre değişmektedir.

pHmetre uzun yıllar Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) tanısında altın standart olarak kabul edilmiştir (1). pHmetrenin non asit reflüleri saptamada zayıf kalması nedeni ile günümüzde tanısal değeri eski önemini yitirmiştir (2,3). pHmetrenin bu eksikliğini gidermek için impedans tekniği geliştirilmiş ve uygulamaya sokulmuştur. Bu teknik Silny (4) tarafından 1991 yılında kullanılmış ve 1996 yılında da Skopnik ve ark. (5) tarafından pediatrik popülasyonda kullanılmaya başlanmıştır.

İmpedans tekniğinin pH değerinden bağımsız reflüyü saptayabilmesi, reflü ve yutmayı ayırabilmesi, reflünün proksimale uzanımını gösterebilmesi, sıvı, gaz veya karışık reflü olup olmadığını saptayabilmesi, asit supresyon tedavisi sırasında GÖR ile semptom ilişkisini ölçebilmesi özellikleri nedeniyle pHmetreye üstünlükleri iddia edilmiştir.

Sağlıklı pediatrik popülasyonda normal değerlerin bilinmemesi bu yöntemin en önemli kısıtlamalarından biridir. Böyle bakıldığında standart pH monitörizasyonun saptadığı özofageal asit maruziyeti (reflü indexi) değerleri yaşa göre tanımlandığından daha kullanışlı sayılabilir (6). pHmetre non asit reflüleri saptamada zayıftır. Bununla birlikte impedansın saptadığı sadece pHmetrede görülen 'pH-only' olayları mevcuttur. Bu iki farklı yöntemle reflünün ölçülmesi reflü sayıları bakımından iki teknik arasında uyumsuzlukla sonuçlanmıştır. Otomatik analizlerin sonuçları klinik bulgularla çoğu kez uyuşmamaktadır. Bundan dolayı otomatik analizlerin handikaplarını belirleyip nedenlerine yönelik klinik araştırmaların yapılmasına gereksinim vardır. Her

ne kadar birçok araştırmacı GÖR epizotlarının belirlenmesinin güvenliğini garantilemek için manuel analiz yapmakta ise de bu durum gözlemciler içinde ve gözlemciler arasında değişkenlik potansiyelini doğurmaktadır (7).

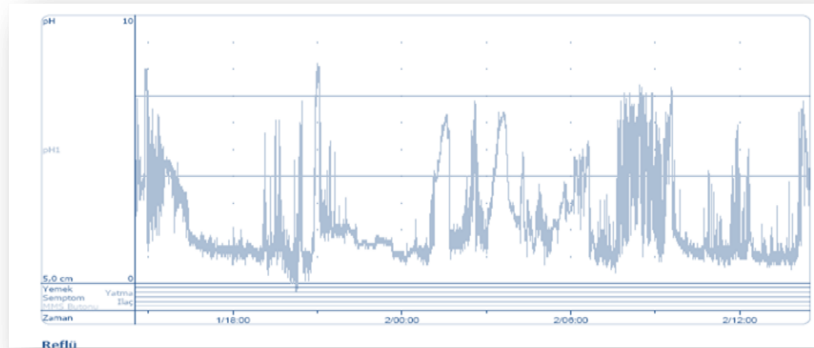
Biz çalışmamızda impedans ve pHmetrenin otomatik analizlerinin asit reflü sayısını saptamadaki farkını ortaya koymayı, 'pH-only' olaylarının nedenlerini araştırmayı ve asit reflülerde pHmetre ve impedansın saptadığı asiditeyi karşılaştırmayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

### 1. pHmetre ile ilgili genel bilgiler:

Spencer (8) tarafından 1969 yılında GÖRH'da intraözofageal pH monitörizasyonunu kullanılarak ilk veriler yayınlanmıştır. Johnson ve DeMeester (9) ise 1970'lerin ortalarında bu teknik ile ilk normal değerleri belirlemişlerdir.

Intraözofageal pH 4'ün altına düştüğünde asit reflü olarak kabul edilir (Şekil-1). Erişkinlerde genellikle özofagusun asit ile temasına bağlı retrosternal yanma pH 4'ün altına düştüğünde görüldüğü için bu eşik değer seçilmiştir (10). Diğer bir neden de pH 4'ün üzerine çıkması durumunda pepsinojenin pepsine dönüşümünün çok az olduğu varsayımdır. Ancak son zamanlarda pepsin aktivasyonunun pH 6.5'a kadar sürdüğü de gösterilmiştir (11).



Şekil-1: İntraözofageal pH monitörizasyonu



pHmetre; nazal yolla yerleştirilen pHmetre probunun distal ucunun çocuğun alt özofagus sfinkterinden (AS) süt çocuklarında 3 cm, büyük çocuklarda 5 cm yukarı yerleştirilmesi ile mideden özofagus içine kaçan asitin 24 saat boyunca özofagusla temas süresini, epizotların sıklığını ve en uzun epizot süresinin ölçülmesinde kullanılan bir testtir (12). Kk ocuklarda prob yeri Strobel formülü kullanılarak tespit edilir (zofageal uzunluk = 5 + 0,252 x Boy) (8). İnfantlar için formül: ( 5 + 0.252 x Boy ) x 0.87 Őeklinindedir. Bu formül burun deliğinden AS'ye kadar olan mesafeyi gösterir. Bununla birlikte araştırmacılar bu formülün yenidoğanlar için geliştirildiğinin farkında olmalıdır ve bu nedenle hastanın boyunun santimetre cinsinden değeri büyüdükçe; özofageal uzunluk, hesaba olduğundan büyük alınacağından formülün kesinliği azalır. Radyolojik, floroskopik yada çok gerekli durumda endoskopik olarak prob yeri teyit edilir.

Cam ya da antimon pH sensörlü, yada özofagus içerisine gömülen kateterler mevcuttur. Cam elektrotlar pH değişimlerine daha hızlı, daha az sapma ile yanıt verir ancak antimon elektrotlara göre daha kalın ve pahalıdır (13). Antimon kateterler reflü süresinin değerlendirilmesini etkilemez ancak daha yavaş olduğu için semptom ve reflü epizotu arasında ilişkinin doğruluğunu etkileyebilir (14).

pHmetre kayıtlarının değerlendirilmesinde bazı önemli kriterler mevcuttur:

- Reflü indeksi (zofageal pH'nın <4 olduğu sürenin total kayıt zamanına oranı )
- 24 saatteki toplam reflü sayısı
- 24 saatteki 5 dakikadan uzun süren reflü sayısı
- En uzun reflü süresi

Bu parametreler arasında reflü indeksi (RI), asit reflü için en değerli ölçüt olarak kabul edilmiştir ve özofageal asit maruziyetini gösteren en önemli ölçümdür. Vandenplas ve ark. (6) 1987'de 285 asemptomatik infantta 24 saatlik pH monitörizasyonu verilerini yayınlamışlardır. Antimon elektrotlarla

yapılan pH çalışmalarında RI; bebeklerde %7'nin üstü anormal, %3 ün altı normal, %3-7 arası şüphelidir (14). Erişkin ve büyük çocuklarda yapılan birçok çalışmada RI'nin üst sınırı %4-7 olarak alınır. Ancak hala patolojik GÖR tanımı için RI değerleri konusu özellikle çocuklarda tam netlik kazanmamıştır. RI ile klinik semptomlar, hastalık ya da tedaviye yanıt arasındaki ilişki zayıftır (14).

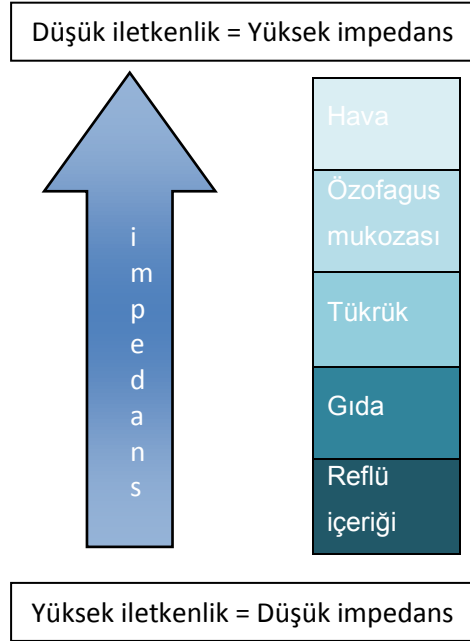
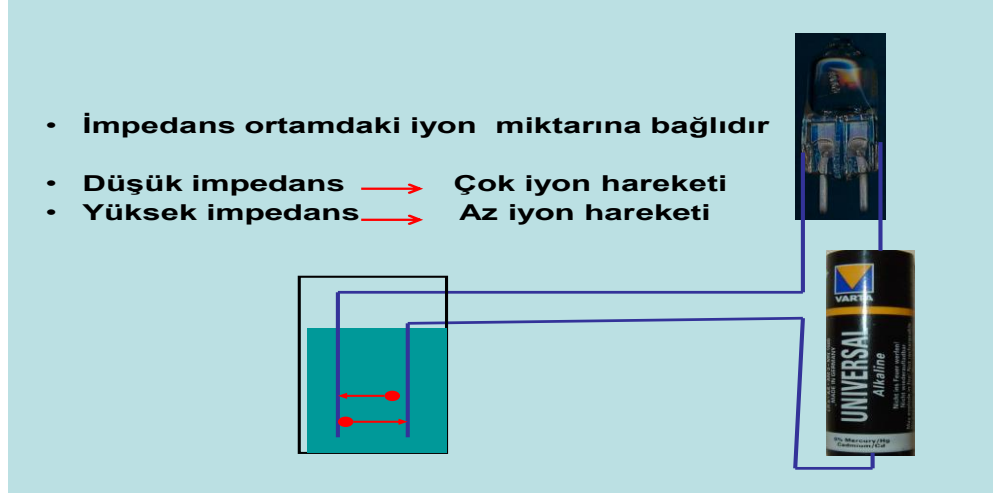
Endoskopik olarak lezyon görülmeyen semptomatik hastalarda asidik GÖR'ün rolü olduğu pHmetre ile gösterebilir (14-17). Bununla birlikte GÖRH olgularının %82'si non erozivdir (endoskopi negatif GÖRH). Bunların %30-50 sinde pHmetre normaldir (18).

Intraözofageal pH ölçümünde çeşitli sınırlamalar mevcuttur. Gerçekte pHmetre GÖR'ü ölçmezken özofagustaki pH değişikliklerini ölçer. Superimpoze reflü, zayıf asit ve asidik olmayan reflülere duyarsızdır. pH ölçümü reflü volümü ile ilgili bilgi vermez. pH monitörizasyonu yemek, pozisyon ve fiziksel aktiviteden etkilendiği gibi işlemin kendisi de yemek ve fiziksel aktiviteyi etkileyebilir. Özellikle bebeklerde sık beslenme ve beslenmede kullanılan besinlerin (anne sütü, mama) mide asiditesini nötralize edici etkilerinden dolayı beslenme sonrası olabilecek asidik olmayan reflüleri göstermede yetersiz kalır (19).

## **2. Kombine Çok Kanallı İntralüminal İmpedans ve pH monitörizasyonu (İmpedans) ile ilgili genel bilgiler :**

George Simon Ohm tarafından bulunan impedans; elektriksel direncin alternatif akım yardımıyla ölçülmesidir. Birimi 'ohm' ile ifade edilir. 2 cm aralıkla birbirinden izole iki metal ring, alternatif akıma bağlanır. Kapalı devrede bu iki ring arasındaki elektrik şarjı ölçülür. Bu elektriksel deşarja direnç, çevrenin içeriğine göre oluşur. Çevrede hava varsa direnç yüksek, akım sıfıra yakındır. Su varsa direnç biraz düşük, akım ise biraz daha fazladır. Serum fizyolojik varsa direnç çok düşük, akım çok daha fazladır. Çünkü böyle bir sistemde akım hızı ortamdaki iyon sayısına bağlıdır.

İmpedans kondüktansın (iletkenlik) tersidir. Düşük impedans; çok iyon hareketi, yüksek impedans ise az iyon hareketi demektir (20-24) (şekil-2).

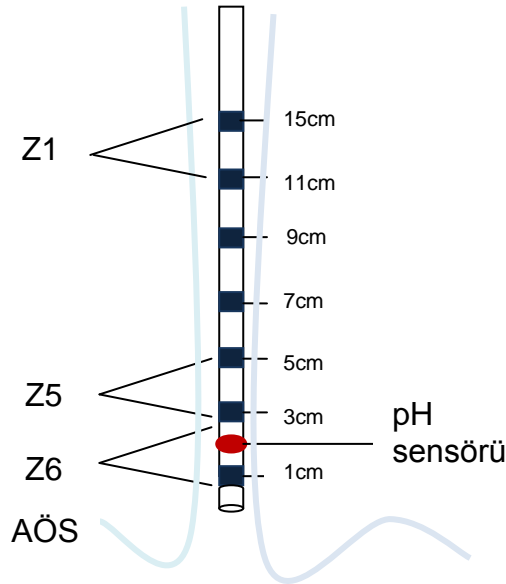


Şekil-2: İletkenlikleri farklı olan maddelerin impedans değişimleri

Gastroözofageal reflü hastalığı tanısında çok kanallı intraluminal impedans tekniği 1991’de Silny (4) tarafından geliştirilmiştir. Bu tekniğin esası özofagusu kaçıran ve içinde bol miktarda iyon olan reflü materyalinin mevcudiyetini saptamaktır. İki metal elektrod arasındaki reflü materyali, içindeki elektrolit yükünden dolayı bu iki metal arasındaki elektriksel direncin düşük olmasına yola açacaktır. Bu durum iki elektrodu birbirine bağlayan alternatif akım devresi ile ölçülür. pHmetrenin aksine bu değerler ortamın alkali ve ya asit oluşundan bağımsız olarak ortaya çıkar. İmpedans kateterine pH probunun eklenmesi pH değeri ile ilgili olarak da ayrıntılı ek bilgi verir.

Özofagus duvarları arasında her zaman bazal bir impedans vardır ve 1500-2000 Ohm’dur. Bazal impedans görecelidir ve mukozal içerik ve iletkenlik ile ilişkilidir, yaşa göre değişir (25).

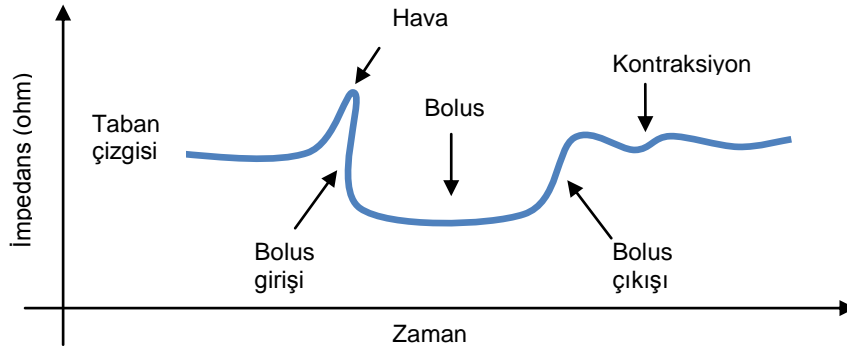
Standart ölçümler için hasta boyutuna uygun kateterler, en az 6 impedans ölçüm segmentine (Z1-Z6) ve 1 distal pH elektroduna sahiptir (Şekil-3).



Şekil-3: pH sensörünün impedans kateterinde yerleşimi

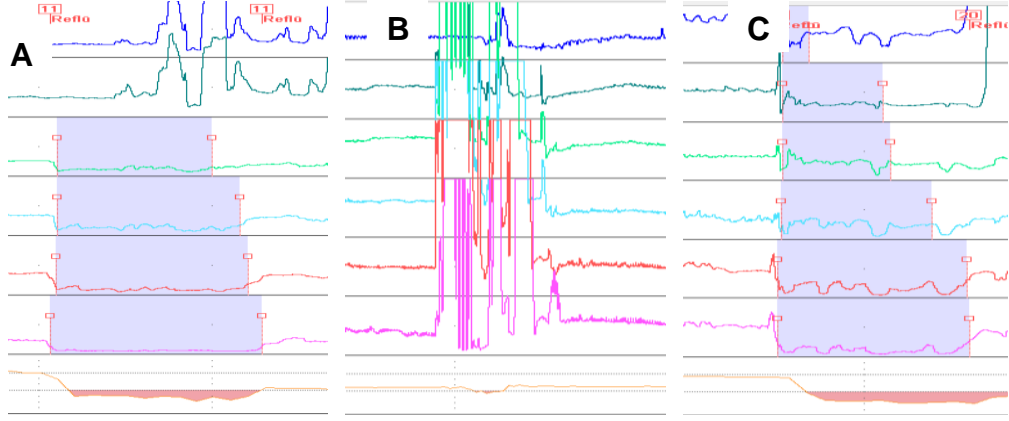
Bir impedans kanalında; bolus elektrotlar arasına ulaştığında bolus ön kısmında hava mevcudiyeti nedeniyle impedans aniden artar, sonrasında

yüksek iyonik konsantrasyonlu bolusun iyi bir elektrik iletkenliği sağlamasıyla akım direnci düşerek impedans hızla azalır. Bolus impedans ölçüm segmentinde bulunduğu sürece intralüminal impedans düşük kalmaya devam eder. Özofageal kontraksiyonların intralüminal içeriği temizlemesiyle impedans, taban çizgisine dönmeden önce, kontraksiyonlar sırasında özofagus kesitlerindeki azalmaya bağlı olarak bazal impedans değerinde hafif bir aşma olur. İmpedans kanallarındaki bolusa bağlı eğri şekil-4'de görüldüğü gibi oluşur (20).



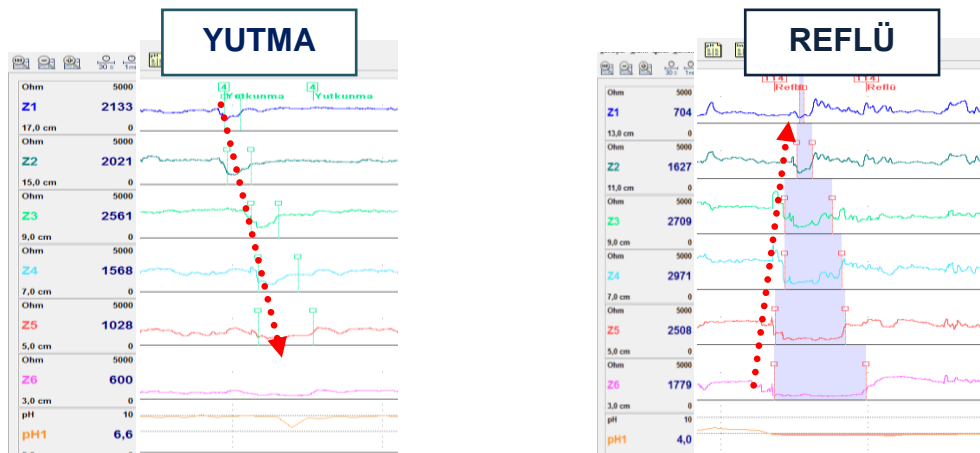
**Şekil-4:** Bolusun impedans trasesinde yaptığı değişiklik

Bolus sıvı, gaz veya mikst (sıvı+gaz) karakterde olabilir ve bunun impedans tekniği ile ayrımı mümkündür (13,26) (şekil-5).



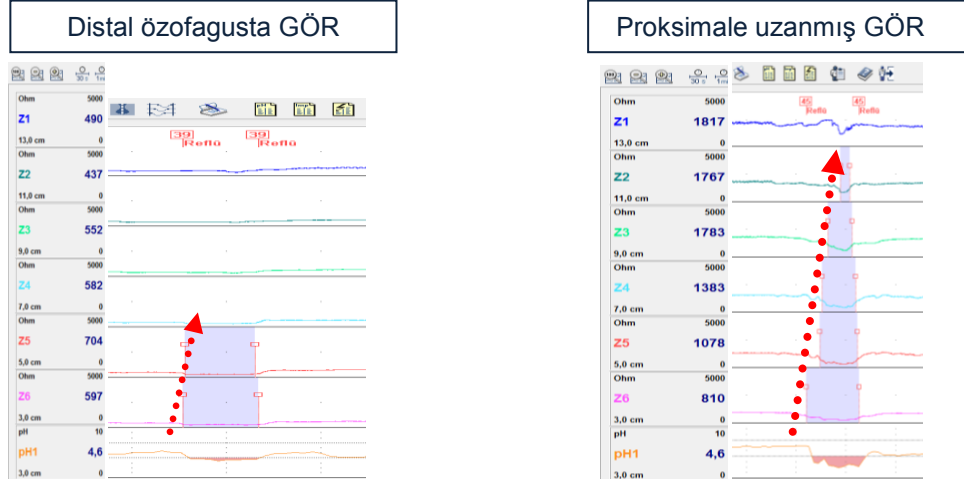
**Şekil-5:** İmpedansda sıvı, karışık ve gaz bolusun görünümü: A) Sıvı bolus: Elektrik akımının sıvı bolus yoluyla artmasıyla impedans düşer. Bolus peristaltik dalgayla temizlendiğinde impedans artar. Kas kontraksiyonu esnasında azalan çap ile impedans bazal değerinin de üzerine çıkar. Daha sonra bazal değerine düşer B) Gaz bolus: İmpedans hızla yükselir ve hızla bazal değerine düşer C) Mikst bolus: Gaz ve sıvı bolusun kombinasyonu gözükür.

İmpedans kateterinde özofagus boyunca çok sayıda ölçüm segmentleri bulunur. Bu segmenter yapı yardımı ile bolusun hareketinin özofagus içinde hangi yöne olduğunu görebiliriz. Antegrad bolus hareketinde (yutma) bolusun en üst segmentten başlamak üzere proksimalden distale doğru sağa kayan impedans değişikliğine neden olduğu görülür. Retrograd bolus hareketinde ise (reflü) bunun tersi bir olay söz konusudur. İmpedans değişiklikleri distalden proksimale ilerlerken en alt segmentten başlamak üzere sağa ve yukarı doğru impedans değişiklikleri görülür (27) (şekil-6).



**Şekil-6:** Yutma ve reflünün impedans trasesinde görünümü

Reflünün özofagus içerisinde özofagus proksimaline ne kadar uzandığı impedans halkaları sayesinde anlaşılır (şekil-7) (28).



Şekil-7: Reflünün proksimale uzanımı

İmpedans olayında asit reflü, non asit reflü, zayıf asit reflü, zayıf alkali reflü, pH-only asit reflü, superimpoze reflü (re-reflü) gibi bazı önemli tanımlar söz konusudur (20,21,29) (Tablo-1).

**Asit reflü:** İmpedanstaki düşme sırasında pHmetre 4'ün altında bir değer gösteriyorsa bu durumda asit reflüden bahsedilir.

**Non asit reflü:** Non asit reflünün tanımı, asit reflü kadar net değildir. Reflü epizodu esnasında pH değişikliği olmaması veya 1Ü'den az değişiklik olması şeklinde özetlenebilir. Ayrıca yine zayıf asit ve zayıf alkali tanımları da non asit reflü için kullanılmaktadır.

**Zayıf asit reflü epizodu:** pH 4 ile 7 arasında gerçekleşen reflü olaylarıdır.

**Zayıf alkali reflü epizodu:** Reflü esnasında pH 7 ve üzerindedir.

**pH-only asit reflü:** İmpedansda saptanmayıp sadece pHmetre'de görülen pH'nın 4'ün altında olduğu epizotlar 'pH-only asit reflü' olarak adlandırılır (29).

**Süperimpoze reflü (Re-reflü):** Özofageal pH 4'ün üzerine çıkmadan tekrar reflü görülmesidir.

**Tablo-1:** 2004 Konsensusuna göre reflü sınıflandırması

<p>'Asit reflü epizodu' Reflü esnasında pH 4'ün altına düşer veya sürekli pH 4'ün altında kalır.</p> <p>'Süperimpoze reflü(re-reflü)' Özofageal pH 4'ün üzerine çıkmadan tekrar reflü görülmesidir.</p> <p>'Zayıf asit reflü epizodu' pH 4 ile 7 arasında gerçekleşen reflü olaylarıdır.</p> <p>'Zayıf alkalin reflü epizodu' Reflü esnasında pH 7 ve üzerindedir.</p>
--

## **2.a.İmpedans kateterlerin özellikleri:**

Pediyatrik popülasyonda impedans kullanımı ilk Skopnik ve ark. tarafından yapılan çalışma ile tanıtılmıştır (5). İmpedans kateterleri yenidoğandan adölesana her yaş grubunun kullanımına uygundur. Farklı firmaların ambulator ve istasyon tipi kayıt cihazları ve yazılımları mevcuttur (30).

İmpedans kateterleri 2.13 mm çapta (6.4F), yenidoğan (kateter boyu < 75 cm), çocuk (kateter boyu 75 – 150 cm) ve erişkin (kateter boyu > 150 cm) için uygun uzunluktadır. İmpedans halkaları arasındaki mesafe ile pH sensör lokalizasyonu farklılıklar gösterebilir. Yenidoğan kateterlerinde impedans halkaları 1.5 cm uzaktadır ve eğer prob sadece bir özofageal pH elektrodu içeriyorsa bu son impedans kanalının ortasına yerleştirilir. Pediyatri ve erişkin kateterlerinde halkaların her biri birbirinden 2 cm uzakta ve pH sensörü en distal impedans kanalının veya ondan bir önceki impedans kanalının merkezindedir.

İmpedans kateteri ile kombine pH elektrodu, firmanın talimatlarına uygun olarak 2 farklı pH solüsyonunda kalibre edilmelidir.

İmpedans; özofageal pH monitörizasyonunda olduğu gibi takılır. Kayıt sırasında semptom olduğu anlar, her ne kadar bu çocuklarda zor olsa da cihazın semptom tuşlarına basılarak belirlenebilir.

Ekipman ve impedans kateterleri pHmetre kateterlerinden pahalıdır. İşlemin deneyimli bir personel tarafından okunması ve yorumlanması da en az 1 saat sürer ve bu da ek maliyet demektir (30).



## 2.b.İmpedans kayıtlarının değerlendirilmesi:

Ölçümlerin sonunda veriler bilgisayara aktarılır ve standart bir impedans yazılım paketini içeren modüle göre analiz edilir. Çocuklar için otomatik analiz sağlayan ve patolojik GÖR tanımlanmasında genel kabul gören bir sistem yoktur. Otomatik analizler ayrıca düşük spesifite ve yüksek sensiviteye ayarlıdır. Bundan dolayı çocuklarda otomatik analizler, manuel ve görsel olarak da doğrulanır.

İmpedans eğrilerinin değerlendirilmesi sırasında 4 önemli GÖR kriteri vardır (29):

- Reflü Süresi (En az 5 saniye )
- Bazal impedans değerinde azalma (%50 den fazla azalma olması)
- İmpedans trasesindeki azalmanın yönü (Distalden başlayarak proksimale doğru)
- Kapsadığı kanallar (En az ardışık 2 impedans kanalında görülmesi)

Reflü atağının sonlanması; impedans değerinin, başlangıç (bazal) değerinin en azından %50'sine geri döndüğü dakika olarak tanımlanmıştır.

Sıvı, gaz ve mikst olan boluslar impedans eğrilerinde değişik şekillerde kendini belli eder.

Gaz reflüleri; ya bir kanalda > 7000 ohms veya herhangi iki ardışık impedans kanalında >3000 ohms artış ile karakterizedir (29,31). Bu değeri iki ardışık kanalda >5000 ohms artış saptanması şeklinde kabul edenler de vardır (32).

Karışık reflü olayları hem sıvı hem gaz paterninin kombinasyonudur, görsel manuel analizler ile bu tanımlamayı yapmak güçtür.

İmpedansda sıklıkla analiz sonucu tanımlanan reflü parametreleri tablo-2'deki gibidir (27,30).

**Tablo-2:** İmpedans monitorizasyonu analiz parametreleri

<p><b>Sıvı ,gaz,miks reflü epizot sayısı</b></p> <p><b>Asit, Zayıf asit, Zayıf alkalen reflü epizot sayısı</b></p> <p><b>Ortalama bolus klirens zamanı (Mean bolus clearance time):</b> Özofagusun bolustan temizlenmesi için geçen süre</p> <p><b>Bolusa etkisinde kalma indexi (Bolus exposure index, BEI):</b> Bolusun özofagusta görüldüğü sürenin yüzdesi</p> <p><b>Ortalama asit klirens zamanı (Mean acid clearance time):</b> Özofagusun asitten temizlenmesi için geçen süre</p>
---

Otomatize sistemler çalıştırılmadan önce, hastaya ait günlük semptomlar listesi çalışmaya aktarılmalıdır. Bu semptomlar GÖR epizotları ile korele edilerek değerlendirilir. Reflü epizotundan iki dakika önce veya iki dakika sonrasına kadar olursa anlamlı kabul edilir. Deneyimler otomatik analizlerin yemek esnasındaki reflüleri göstermede yetersiz kaldığını göstermektedir.

Semptom ilişkisi raporlaması:

- GÖR ile ilişkili semptom sayısını
- GÖR ile ilişkili olmayan semptom sayısını
- Semptomlar ile ilişkili GÖR epizot sayısını
- Semptomlar ile ilişkili olmayan GÖR epizot sayısını içermelidir (30).

Bu veriler kullanılarak ileri analizler için farklı istatistiksel yaklaşımlar ile hesaplamalar yapılabilir (14,30,33) :

**Semptom indeksi(SI):** GÖR ile ilişkili semptomların sayısının toplam semptom sayısına bölünmesi olarak hesaplanmıştır. Erişkinler için anlamlılık alt değeri olarak genellikle SI %50'dir (34). Bu parametrenin sensitivitesi yüksek fakat spesifitesi düşüktür.

**Semptom sensitivite indeksi (SSI):** Semptom ile ilişkili GÖR epizotlarının toplam GÖR epizotlarına bölünmesi şeklinde tanımlanmıştır. Klinik olarak anlamlılık genel olarak %10 olarak kabul edilmiştir (35).

**Semptomlar ile ilişkili olasılık (Symptom association probability, SAP):** Toplam ölçüm zamanı 2 dakikalık aralıklara bölünmüş ve 4 sütunlu ihtimal tablosu oluşturulmuştur: GÖR ve semptomlu aralık sayısı, GÖR var ama semptomsuz aralık sayısı, GÖR'süz ama semptom olan aralık sayısı ve hem GÖR hem de semptomsuz aralık sayısı. Daha sonra koreleasyon analizleri için Fisher'ın kesinlik testi kullanılmıştır. SAP %95 üzeri ise, iyi bir temporal ilişki olarak yorumlanmıştır (33). SAP, mutlak GÖR epizot sayısı ve semptom sayısından en az etkilendiği için GÖR ile semptomların ilişkisini analiz etme konusunda genel olarak en güçlü istatistiksel yaklaşım olarak kabul edilmektedir (30).

İmpedans kayıtlarını asemptomatik sağlıklı çocuklarda gerçekleştirmek etik olarak mümkün olmadığından, genellikle semptomatik çocuklarda yapılan normal dağılım aralığı genel kabul görmemiştir (36).

Lopez Alonso ve ark. (19) ise semptomu olmayan 21 pretermde yaptıkları çalışmada impedans monitörizasyonu sonucu medyan reflü sayısını yaklaşık 71 (üst sınır 101 ) bulmuşlar ve bunun %25'inin asit, %73'ünün zayıf asit ve %2 sinin alkalemlen reflü olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada her ne kadar 21 infant sağlıklı olarak değerlendirilmiş olsa da bu olguların çalışma sırasında nazogastrik kateter ile beslenmesi ve nazogastrik kateterin kardiayı geçmesi ile reflü sayısının etkilenebileceği çalışmanın bir kısıtlamasıdır (37).

Alman pediatrik impedans grubunun semptomatik 700 çocuk ile yaptıkları impedans monitörizasyonunda Semptom indeksi  $\geq$  %50 veya daha yüksek sayıda reflü atağı (yaşı  $\geq$  1 olan çocuklarda  $\geq$  70 atak ve yaşı  $<$  1 olan çocuklarda  $>$  100 atak) GÖRH olarak kabul edilmiştir (36).

İmpedans ile ilgili yapılan diğer çalışmalar ise semptomatik çocuklarda ve farklı çalışma kriterleri, yaş ve hasta gruplarında yapılmış olması nedeniyle çocuklar için normal değerleri bu çalışmalardan elde edilen heterojen bilgilerle saptamak mümkün olmamaktadır. Bu çalışmalarda GÖR

epizotlarının önemli bir kısmını zayıf asidik reflülerin oluşturması önemlidir (2,19,38-43). Çünkü bu reflüleri pHmetrede saptamak çok zordur. Bunun da büyük olasılıkla nedeni sık beslenme ve beslenme sonrası gastrik içerikle tamponizasyondur (44,45). Daha büyük semptomatik çocuklarda yapılmış çalışmalarda ise erişkin çalışmalarına benzer oranlarda asit ve zayıf asit reflüler bulunmuştur (3,27,46,47). Erişkinlerde ise asit ve non asit reflüler için normal değerler belirlenmiştir (29,31,32) (Tablo-3).

**Tablo-3:** Erişkinlerdeki 24 saatlik impedans ölçümünde normal değerler

Referans	Kişi sayısı	Ülke	Asit reflü sayısı	Zayıf asit reflü sayısı	Alkalen reflü sayısı	Total reflü sayısı	MACT (saniye)	MBCT (saniye)	BEI (%)
Shay ve ark (29)	60	Amerika	18 (59)	9 (26)	0 (1)	30 (73)	23	11	0.5 (1.4)
Zerbib ve ark (32)	68	Fransa ve Belçika	22 (50)	11 (33)	3 (15)	44 (75)	34	11	-
Zentilin ve ark (31)	25	İtalya	18 (51)	14 (38)	4 (18)	16 (48)	28	12	-

\*MACT: Ortalama asit klirens zamanı MBCT: Ortalama bolus klirens zamanı BEI: Bolus kalma indexi

() Parantez içindeki değerler 95.persentil değerleridir

İmpedans tekniğinin klinik avantajları ve kısıtlamalar tablo-4'de özetlenmiştir (24).

**Tablo-4:** İmpedans tekniğinin avantaj ve kısıtlamaları

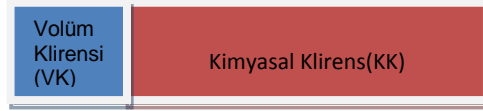
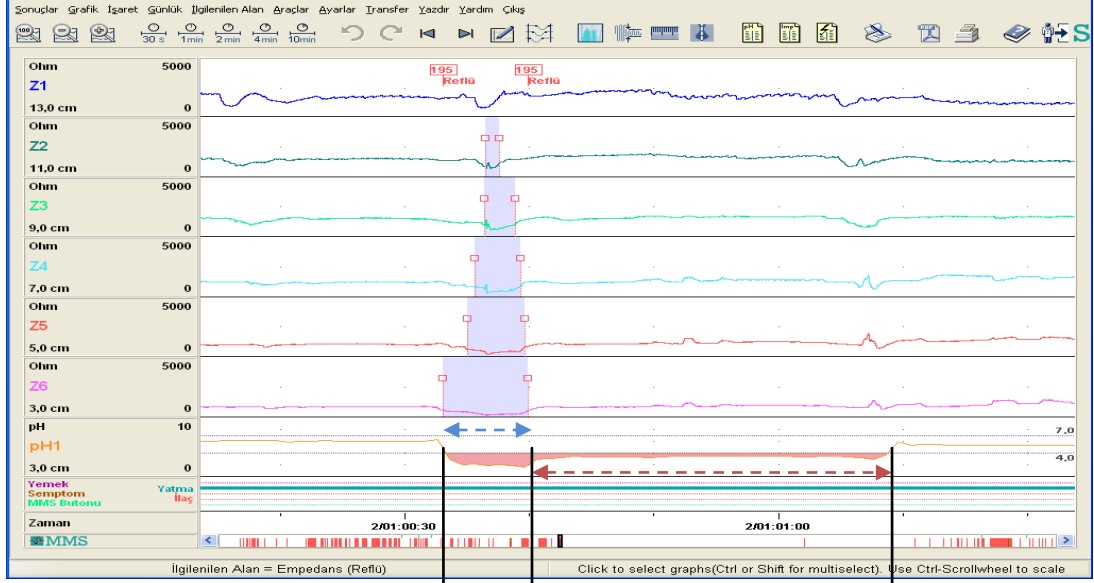
<p><b>İmpedans tekniğinin klinik avantajları</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Gaz, asit ve non asit sıvı reflü olaylarının sayı ve zaman yüzdelerinin belirlenmesi</li><li>• GÖRH ile ilişkili semptomların asit ve non asit reflü ile korelasyonu</li><li>• Özellikle GÖRH ile ilişkili laringeal-respiratuar semptomlu hastalarda reflü olaylarının proksimal uzantısının değerlendirilmesi</li><li>• Asit sıvı reflü olaylarının gerçek sayısının saptanması (re-reflü epizotları)</li><li>• Postprandiyal asidik ve nonasidik reflü epizotlarının belirlenmesi</li><li>• Proton pompası inhibitörü alırken semptomları devam eden hastaların değerlendirilmesi</li><li>• Asit ve non asit reflünün medikal, cerrahi ve endoskopik tedavilerinin etkisinin değerlendirilmesi</li><li>• Sık aralıklarla beslenen bebeklerde reflünün belirlenmesi (mama ile tamponlanan reflülerin çoğunluğu non-asidiktir)</li></ul> <p><b>İmpedans tekniğinin kısıtlamaları</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yüksek maliyet</li><li>• Özofajit gibi durumlarda baseline impedansın düşük seyretmesi reflü saptanmasını zorlaştırır(48)</li><li>• Düşük volümlü reflüleri (1-10 ml) saptasa da (49), reflü volümü hakkında bilgi vermez</li><li>• Otomatik analizlerin yetersizliği ve deneyimli uzmanlar arasında bile, gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenlik göreceli olarak yüksek seyretmesi</li><li>• Zaman kaybı</li><li>• İnvazif bir yöntem olması, sağlıklı bebek ve çocukları değerlendirmenin etik olmaması nedeniyle çocuklarda normal değerleri saptamada güçlükler</li></ul>
---

Volüm klirensine ve kimyasal klirensine göre asit GÖR 4 tipe ayrılabilir. Gastroözofageal asit etkisinde kalış süresi, impedansta görülen bu 4 tip asit GÖR'e göre belirlenir (55).

1. Klasik iki fazlı asit reflü
2. Tek fazlı asit reflü
3. pH-only asit reflü olayı
4. Re-reflü

### **2.c.1. Klasik iki fazlı asit reflü**

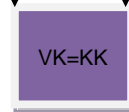
İki fazlı asit reflü olayının süresi volüm klirensi ile kimyasal klirensin toplamıdır (54) (Şekil-8).



Şekil-8: İki fazlı asit reflü

## 2.c.2.Tek fazlı asit reflü

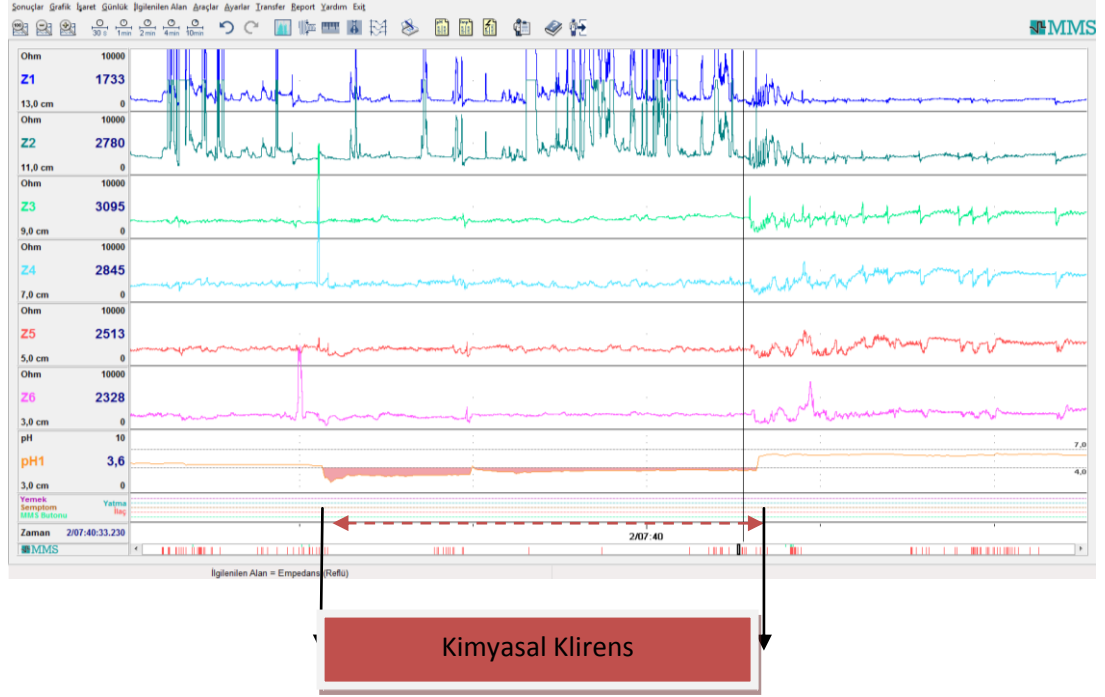
Volüm klirensi ile kimyasal klirens aynı anda görülür (53-55) (şekil-9).



Şekil-9: Tek fazlı asit reflü

### 2.c.3.pH-only asit reflü olayı:

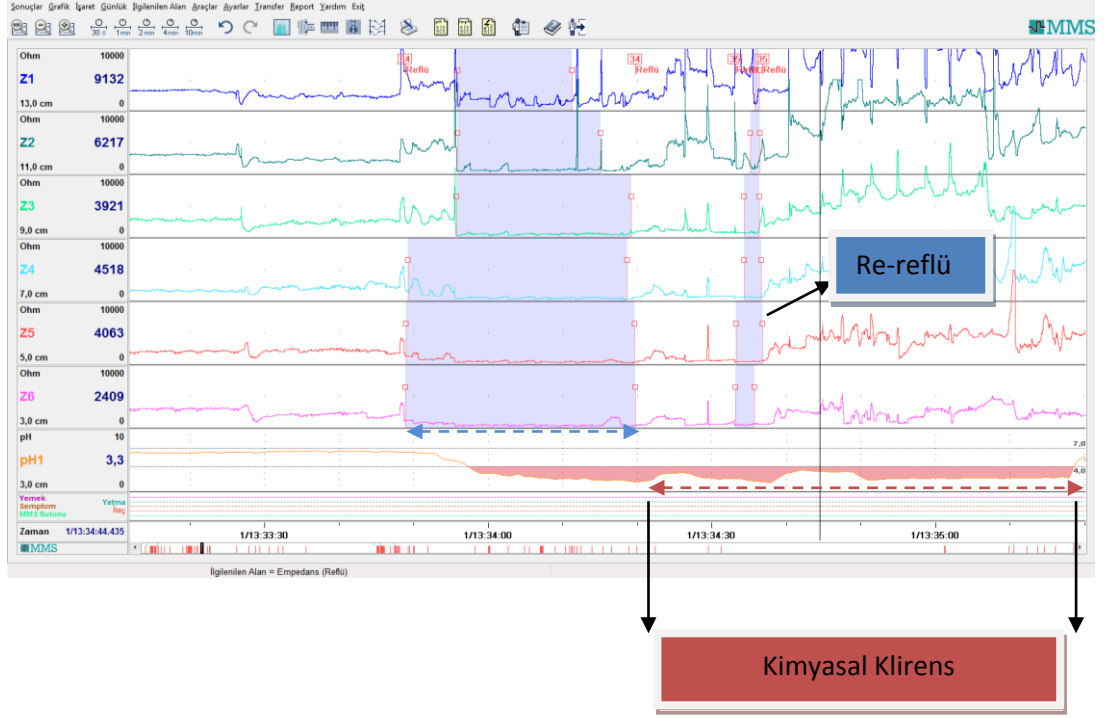
İmpedansda saptanmayıp sadece pHmetre’de görülen pH’nın 4’ün altında olduğu epizotlardır. İntraluminal akım impedans ile saptanmayıp kimyasal klirens ile ilgilidir (55) (şekil-10).



Şekil-10: pH-only olayı

### 2.c.4.Re-reflü (Süperimpoze Reflü):

Normal tanımlamada pH 4’ün altında iken tekrar asit reflü görülmesidir (21,29). Klasik iki faz asit reflünün yada pH-only asit reflü olayının kimyasal klirensi sırasında görülen klasik iki faz asit reflü olayıdır (19) ( Şekil-11).



Şekil-11: Re-reflü olayı

### 3. pH-only olaylarının nedenleri:

pH metre ve impedans arasındaki asit reflü ataklarının sayısındaki uyumsuzluk ve bu durumun nedenleri tam olarak ortaya konmamıştır. Semptomatik infantlarda ve çocuklarda yapılan çalışmalarda %9-80 oranında impedans tarafından atlanan pH-only olayları rapor edilmiştir (2,3,5,19,38,54-58,39,46) (Tablo-5).



Tablo-5: Literatürde pH-only olaylarının yüzdeleri

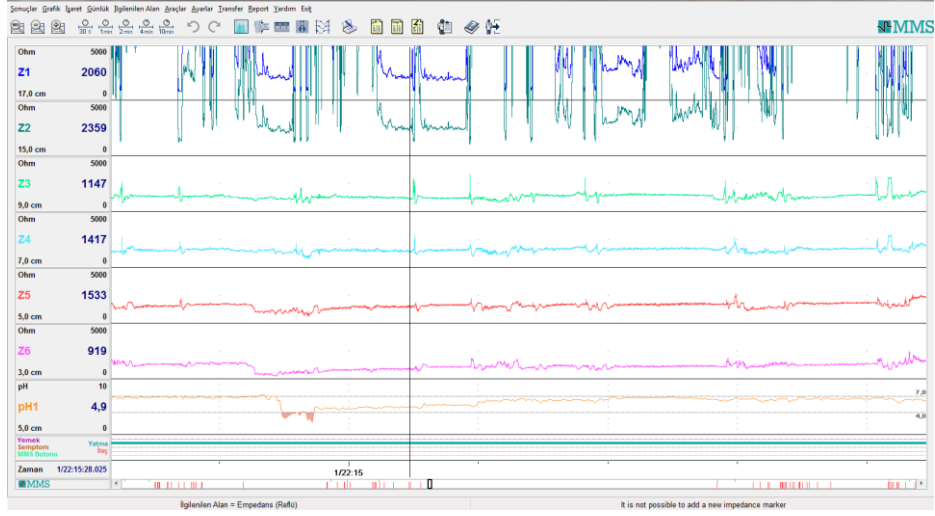
	Yayın yılı	Hastalar	Hasta sayısı	Çalışma süresi	pHmetre toplam asit reflü sayısı	İmpedansda toplam asit reflü sayısı	pH-only olay sayısı	pH-only olay yüzdesi
<b>Skopnik ve ark (5)</b>	1996	Semptomatik GÖR-İnfant	17	6 saat	185	106	79	~%40
<b>Wenzl ve ark (2)</b>	2002	GÖR şüphesi infant	50	≥6 saat	252	153	99	%39.3
<b>Rosen ve ark (3)</b>	2006	GİS semptom ve respiratuar semptom çocuklar	25	≥20 saat	-	35.8±20.5 Ort/hasta	14±12.1 Ort/hasta	~%25
<b>Condino ve ark (46)</b>	2006	İnfant	34	20 saat	588	888	53	%9
<b>Lopez-alonso ve ark (19)</b>	2006	Sağlıklı Prematur İnfant	21	23.7 saat	-	378	134	-
<b>Woodly ve ark (57)</b>	2006	Semptomatik GÖR İnfant	14	23.5 saat	1398	349	1004	%71.8
<b>Woodly ve ark (55)</b>	2008	Semptomatik GÖR İnfant	12	24 saat	-	214	640	-
<b>Di Fiore ve ark (56)</b>	2009	Rekürren apne -reflü şüphesi İnfant	119	12 saat	2572	1057	1517	%59
<b>Corvaglia ve ark (39)</b>	2009	Semptomatik preterm	52	24 sa	3443	672	2771	%80

pH-only olayları için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür (54) :

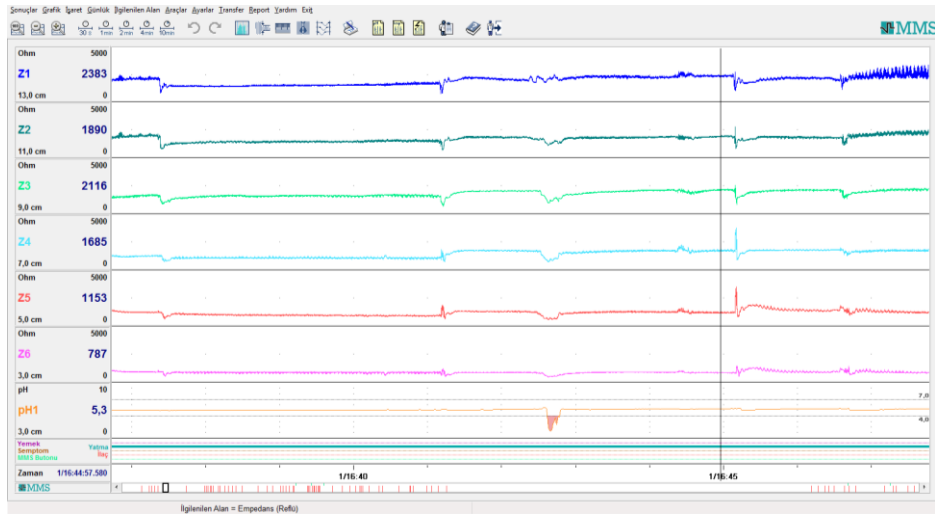
- Sadece en distal kanala kadar ulaşabilen kısa asit reflü (3,39)
- Küçük volümlü asit reflü epizotları (pH da 4'ün altında düşme yapan ancak impedansda saptanacak eşik volüme ulaşamayan reflü) (58,59)
- Tamamen temizlenmemiş önceki reflünün rezidüsü (55)
- Yutma sırasında özofagusun kısalması/ kasılması yada özofageal spazm (60) (Özofagusun kısalması sonucu kateterin alt özofagus sfinkterine doğru aşağı hareketi ve proksimal mide içerisinde asit birikintisine doğru yer değiştirmesi) (54,61-64)
- Asit içeriği yutmadan dolayı artefakt yada yutma sırasında distal özofagusa az miktarda asit içeriğinin geçişine izin veren geçici alt özofagus sfinkter relaksasyonu (54)
- Teknik artefakt
- Kateter tasarımı
- Özofageal patalojiler (reflü özofajit gibi)
- Skorum kurallarını karşılamama (56).

'pH-only reflü' lerin klinik önemi net değildir. Erişkinlerde ise pH-only olayları nadirdir ve sağlıklı erişkinlerde normal pH-only olaylarının sayısı belirlenmiştir (Shay ve ark. median:0 epizot, 95. Persentil, 3 epizot) ( 29).

Bütün bu bilgiler impedansın asidik pH olaylarını saptamada yetersiz olduğunu göstermektedir. Bunun nedenlerine bazı örnekler aşağıdaki şekillerde gösterilmiştir (Şekil 12-19).



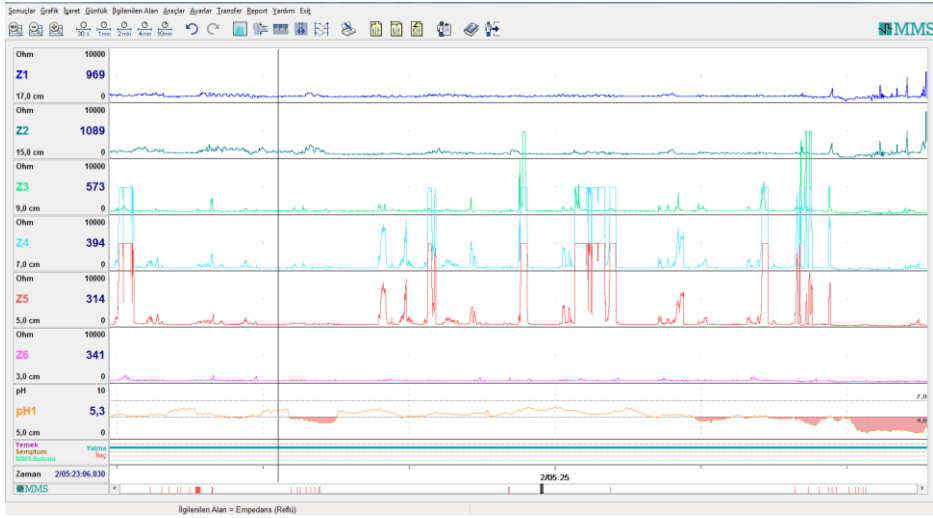
**Şekil-12:** İmpedans kanalının sadece bir kanalında bilinen bazal impedansın %50'sinden fazla düşme



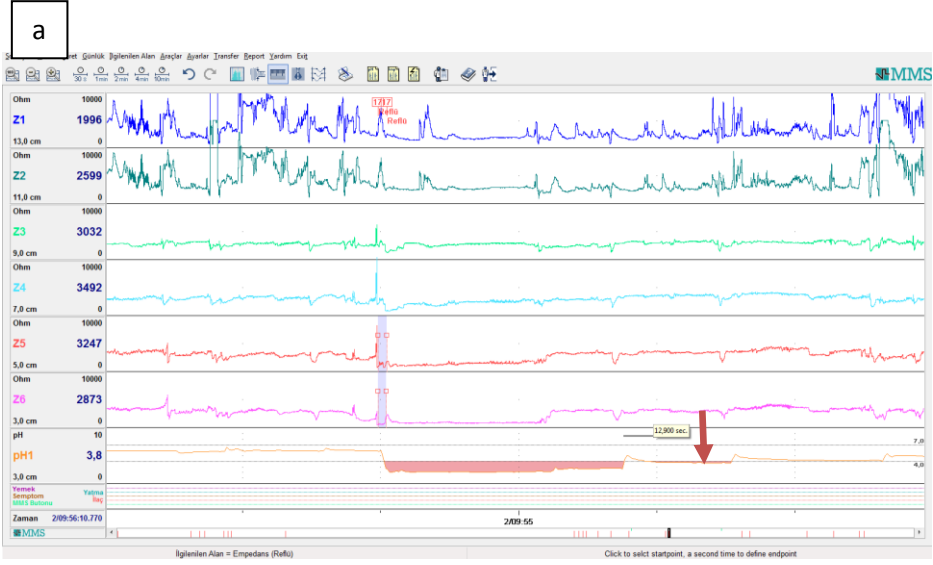
**Şekil-13:** İmpedans kanalının iki kanalında düşme olduğu halde bilinen bazal impedansın %50'sinden az düşme



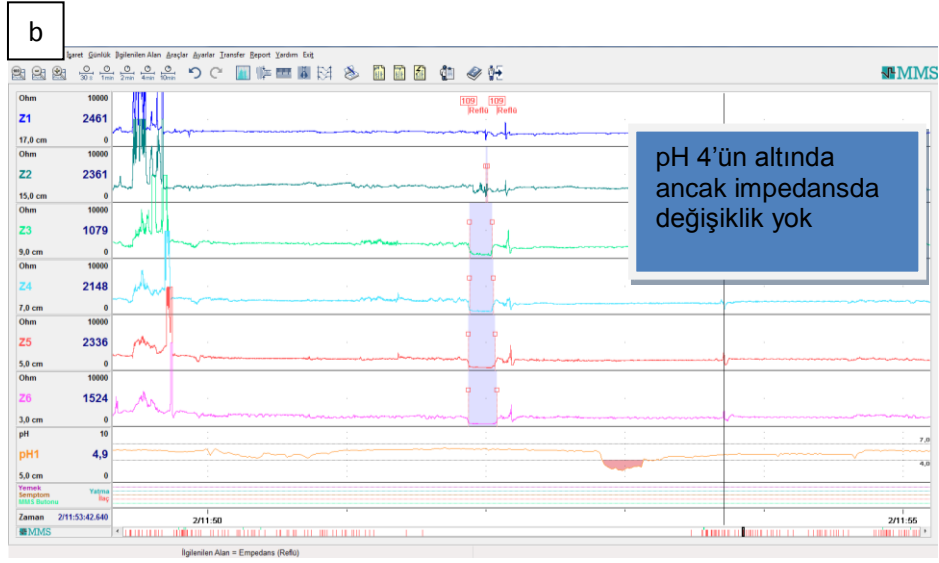
**Şekil-14:** Hava nedeniyle impedans kanallarında pozitif defleksiyon



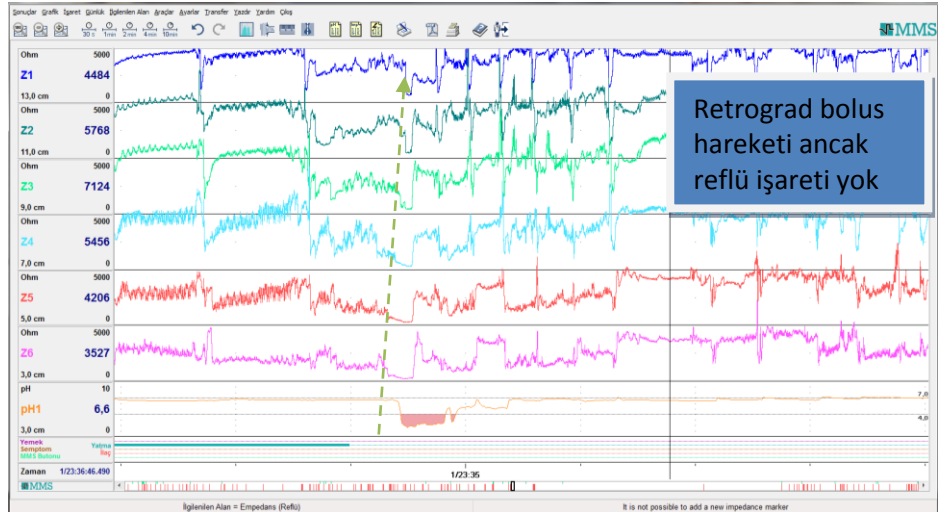
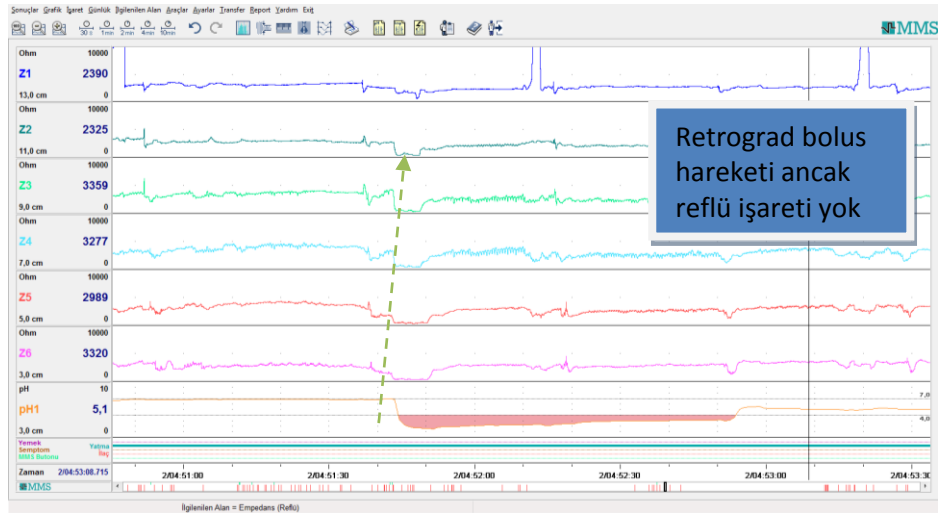
**Şekil-15:** Çalışma boyunca düşük impedans



Şekil-16: 30 saniye içerisinde gerçekleşen ardışık reflü



Şekil-17: Açıklanamayan olay



**Şekil-18(a,b)** İmpedans kriterlerini karşıladığı halde reflü işareti olmayan pH 4'ün altında olduğu olaylar

Sonuç olarak impedans yutma ve reflüyü ayırt edebilen, reflü epizot tiplerini (sıvı, gaz, mikst yada asit, non asit ) saptamada yüksek sensitiviteye sahip bir yöntemdir. Bir kısım asit reflü impedansda saptanmazken pHmetrede görülür (pH-only reflü). İmpedans ile daha güvenilir kayıtlar için pH-only nedenlerinin aydınlatılmasına ihtiyaç vardır (21).

## GEREÇ VE YÖNTEM

'Gastroözofageal reflü hastalığı tanısında kullanılan impedans tekniğindeki pH-only olayları fenomeni ve impedans ile pHmetre arasındaki asit etkisinde kalış sürelerinin karşılaştırılması' konulu prospektif çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (21 Ocak 2014 tarih ve 2014-2/14 nolu karar ile). Temyiz kudretine sahip çocuklara ve bütün ebeveynlere, çalışma ve impedans ölçüm tekniği hakkında bilgi verildikten sonra yapılacak işleme izin verildiğine dair; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi aydınlatılmış onam ve klinik araştırmalar etik kurul bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı. Otomatik kayıtların değerlendirilmesi için hastaların impedans kayıtlarının otomatik analizi incelendi. Tanı ve tedavinin yönlendirilmesi için yapılan manuel değerlendirme ise çalışmaya dahil edilmedi.

### 1.Hastaların seçimi

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı polikliniğine Şubat 2014 – Ağustos 2014 tarihleri arasında GÖR şüphesi (regürjitasyon, kusma, asit tadı gibi tipik semptomlar ya da kronik öksürük, laringospazm, astım, tekrarlayan bronkopnömoni gibi atipik semptomlar) nedeniyle başvuran ve impedans monitörizasyonu yapılması planlanan 0-17 yaş aralığındaki 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Tetkik sırasında gastrik bulguları etkileyecek ilaç kullanma öyküsü olan ve kateter takılmasına engel olacak nazofarengeal anomalili hastalar çalışmadan dışlandı.

### 2. İmpedans Monitörizasyonu:

GÖR şüphesi ile impedans monitörizasyonu yapılacak hastalardan işlemden 2 hafta öncesinde antiasitler, H2 reseptör antagonistleri, proton pompası inhibitörleri, prokinetik ajanlar gibi sonucu etkileyebilecek ilaçları bırakması istendi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi

kliniğinde motilite ünitesinde teste başlamadan önce pH'ları 7 ve 1 olan solüsyonlarda (Reageon®) impedans cihazı ve kateterin kalibrasyonu yapıldı. Hastanın yaşına göre, 3 saat açlığı takiben tek kullanımlık, pediatrik tip (yaşa göre gerekirse infant tip) 6 adet impedans kanalı ve 1 pH sensörü olan 7 impedans elektrotlu 1,8-2 mm kalınlığındaki kateter transnazal olarak özofagusu yerleştirildi. Kateterde impedans segmentleri 2 cm ara ile yerleşmiş ve pH probu 2.cm de yani Z6 impedans kanalına denk gelecek şekildedir (Kateter: pHTip (1pH,7E) Unisensor ref: K6011-EI-0633).

Kateter yeri için özellikle küçük yaştaki hastalarda Strobel formülü kullanıldı ve tüm hastalarda göğüs ön- arka akciğer grafisi çekilerek kateterin yeri teyit edildi. Kateterin diğer ucu veri kaydedici bir cihaza (MMS Ohmega Ambulatory Impedance and pH Recorder -Hollanda) bağlanarak kaydedildi. İmpedans sinyalleri 50 Hz; pH sinyalleri ise 1 Hz olacak şekildeydi.

Hastaların izlem sırasında, günlük normal diyetlerini almaları, asitli yiyecekleri almamaları ve normal günlük aktivitelerine devam etmeleri anlatıldı. Hasta ve yakını tarafından işlem sırasında yemek zamanları, belirtiler ( ağıza acı su gelmesi, göğüste yanma gibi) ve oluş saati, çocuğun pozisyonu (yatıyor, ayakta gibi) impedans cihazının üstündeki saat kullanılarak bir günlüğe kaydedildi. Hastalar en az 24 saat süre ile klinikte izlendi. İşlemler tamamlandıktan sonra kaydedilen veriler bir masa üstü bilgisayara aktarılarak özel bir program yardımıyla (MMS Investigation and Diagnostic Software®) analiz edildi. Manuel analiz yapılmadan otomatik analiz üzerinde incelemeler yapılarak çalışma için veriler toplandı.

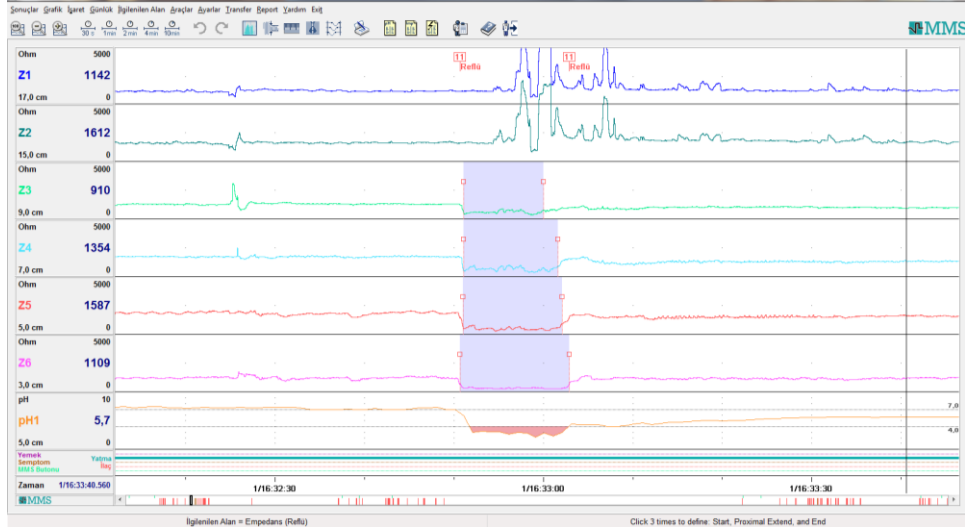
### **3. İmpedans monitörizasyonu kayıtlarının incelenmesi:**

Bu çalışmada impedans monitörizasyonu sonrası otomatik kayıtlarının incelenmesinde kullanılan parametreler ve tanımlamalar aşağıdaki gibidir.



**İmpedansda asit reflü:** pHmetre trasesinde en az 5 saniye süresince pH 4'ün altına düşmesi ile birlikte 'en az iki ardışık impedans trasesinde' önceden bilinen bazal impedansın %50'sinden fazla düşme olması, asit reflü olarak kabul edildi (Şekil-19).

**pHmetrede asit reflü:** pHmetrede en az 5 saniye süre ile pH 4'ün altında olduğu epizotlar olarak belirlendi (şekil-19). İki ayrı reflü epizotunun arasındaki zaman 5 saniyeden az ise ikinci epizot ayrı bir reflü olarak sayılmadı [Bekleme (Latency) periot: 5 saniye].



**Şekil-19 :** İmpedansda ve pH metrede asit reflü

**pH-only asit reflü:** İmpedansda saptanmayıp en az 5 saniye süresince pH'nın 4'ün altında olduğu epizotlar ya da başka bir ifade şekliyle; retrograd bolus hareketi kanıtı olmaksızın impedans kriterlerine uymayan ancak pH'nın 4'ün altında olduğu epizotlar olarak belirlendi (Şekil-20).



**Şekil-20:** pH-only asit reflü

pH-only reflü olaylarının nedenleri önceden yapılmış olan araştırmalardan da yararlanılarak 5 grup altında toplandı (2,54,56).

1. İmpedans ölçüm kriterlerini karşılayamayan olaylar
  - a. Bir kanalda bazal impedansın %50'sinden fazla düşme
  - b. Bazal impedansın %50'sinden az düşme
2. İmpedans kanallarında değişiklik olmayan olaylar
  - a. Çalışma boyunca düşük impedans
  - b. Asit reflüden sonraki 30 saniye içerisindeki olay
  - c. Açıklanamayan olaylar
3. İmpedans kriterlerini karşılayan ancak reflü işareti olmayan olaylar
4. Artefakt
5. Hava nedeniyle pozitif defleksiyon

Çalışmada impedans ve pHmetredeki asit etkisinde kalma süresinin karşılaştırılması için impedans ve pHmetrede eş zamanlı saptanan reflülerin volüm klirens ve kimyasal klirens süreleri hesaplandı. Bu sonuçlardan asit etkisinde kalma yüzdesi ve ortalama reflü süresi bulundu. Bunun için toplam zamana oranlanarak asit etkisinde kalma yüzdeleri, eş zamanlı saptanan reflü sayısına oranlanarak da impedans ve pHmetredeki ortalama reflü süresi hesaplandı. İmpedans ve pHmetredeki eş zamanlı görülen asit reflüler karşılaştırıldığından pH-only reflülerdeki kimyasal klirens süresi hesaba

katılmadı. Bunun için pH-only reflüleri de içine alan asit etkisinde kalma yüzdesini veren ve pHmetrede ölçümlerinde otomatik olarak hesaplanan reflü indeksi kayıt edildi. İmpedansda hesaplanan bolus etkisinde kalma indeksi kayıt edilerek reflü indexi ile karşılaştırıldı. Tanımlama ve hesaplama aşağıdaki gibi yapıldı.

**Volüm klirensi süresi:** İmpedans kanallarında en distal kanalda asit reflü epizotunun başlangıcı ve bitişi arasındaki süre olarak belirlendi. Asit reflü epizotunun başlangıcı distalden proksimale en az 2 kanalda bazal özofageal impedansın %50'den daha fazla ani düşüşü olarak, reflü epizotunun sona ermesi ise impedans değerinin başlangıç değerinin en azından %50'sine ulaşması olarak tanımlandı.

**Kimyasal klirens süresi:** Volüm klirensinin bittiği yerden başlayıp özofagus intralüminal pH'sının 4'ün üzerine çıktığı noktaya kadar olan süre olarak hesaplandı.

**Total asit reflü süresi:** Kimyasal klirens süresi ile volüm klirens süresinin toplamıdır. Bu süre yaklaşık olarak pHmetredeki asit reflü süresine denk geldiğinden bu şekilde hesaplandı.

İki fazlı asit reflü olaylarının toplam asit reflü süresi volüm ve kimyasal klirensin toplamı olarak; tek fazlı asit reflü olaylarında ise kimyasal klirens ve volüm klirensi aynı anda görüldüğünden dolayı volüm klirensi toplam asit reflü süresi olarak alındı (54,55,64).

Çalışmada hesaplama şu şekilde yapıldı:

Total asit reflü süresi için distal kanalda bolusun başlangıcından başlayıp pH 4'ün üzerine çıktığı yere kadar olan süre hesaplandı. Total asit reflü süresinden volüm klirensi süresi çıkarılarak kimyasal klirens süresi bulundu (Şekil 21-22).



**Şekil-21:** En distal kanaldaki Volüm klirensi süresi hesaplanması



**Şekil-22:** Total asit reflü süresi hesaplanması (Volüm klirensi +Kimyasal klirens:Total asit reflü süresi)

Total asit reflü süresi ve volüm klirensi süresi ölçümlerinden sonra her hasta için ayrı ayrı yapılan hesaplamalar tablo-6'da görüldüğü gibidir.

**Tablo-6:** Hesaplamalar

<b>Kimyasal klirens*</b>	=Toplam asit reflü süresi – Volüm klirensi
<b>Volüm index ^^</b>	=Volüm klirens süresi / Çalışma süresi x 100
<b>pH metre asit index*+</b>	=Toplam asit reflü süresi / Çalışma süresi x 100
<b>İmpedansda ortalama reflü süresi</b>	=Volüm klirens süresi / impedans asit reflü sayısı
<b>pHmetrede ortalama reflü süresi*</b>	=Toplam asit reflü süresi / pH metrede asit reflü sayısı

pH-only olayları dahil edilerek hesaplanan reflü indexi(RI) ve impedansın otomatik olarak ölçtüğü bolus etkisinde kalma indexi(BEI) ile karışmaması için pH-only olaylarını dışlayarak manuel hesapladığımız sonuçları pHmetre asit index ve volüm index olarak adlandırdık.

^^Volüm index: İmpedansda distal kanalda pH4'ün altında geçen sürenin yüzdesi

+pHmetre asit index: pHmetrede pH only olayları dışlanarak impedans ile eş zamanlı saptanan asit reflüleri için pHmetrede pH 4'ün altında geçen sürenin yüzdesi

\*pH-only olayları dahil edilmemiştir

**Reflü indexi (RI):** pH-only olaylarının da dahil edilerek özofageal pH'nın 4'ün altında olduğu sürenin toplam zamana oranıdır. Bebeklerde %7'nin üstü anormal, %3 ün altı normal, %3-7 arası şüpheli olarak; büyük çocuklarda ise üst sınırı %4-7 olarak kabul edildi (14).

**Bolus etkisinde kalma indexi (Bolus exposure index, BEI):** Bolusun özofagusta görüldüğü sürenin yüzdesidir. Erişkin için %1.4 olan üst sınır tarafımızca çocuklar için de aynı kabul edildi (27,29,30).

Bazal impedans en az 10 saniye içerisinde impedansta stabil bir değer alanının işaretlenmesi olarak değerlendirildi. Yemek periotları sırasındaki olaylar analize dahil edilmedi.

Çalışma dahil edilen 50 hastanın pHmetre ve impedans analizlerinde asit reflü sayıları, pH-only asit reflü sayıları ve sınıflandırılan pH-only asit reflü nedenlerinin sayısı, impedansda re-reflüler ayrı ayrı hesaplandı.

### 3.4. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler 'IBM SPSS Statistics 22.0' kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler için sonuç 'ortalama  $\pm$  standart sapma (SD)' ve 'dağılım (ortanca; minimum-maximum)' olarak verilirken, nominal değerler için '%' olarak ifade edildi. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında 'Wilcoxon işaret sıra testi' kullanıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

GÖRH öntanısı ile impedans yapılan ve çalışmaya dahil edilen 50 hastanın 35'i erkek (%70) olup, ortalama yaş  $6 \pm 5$  yıldır (dağılım: 4yıl; 2ay-17 yıl). Hastaların impedans monitörizasyon kayıt süresi ortalaması  $21,8 \pm 1,4$  saattir.

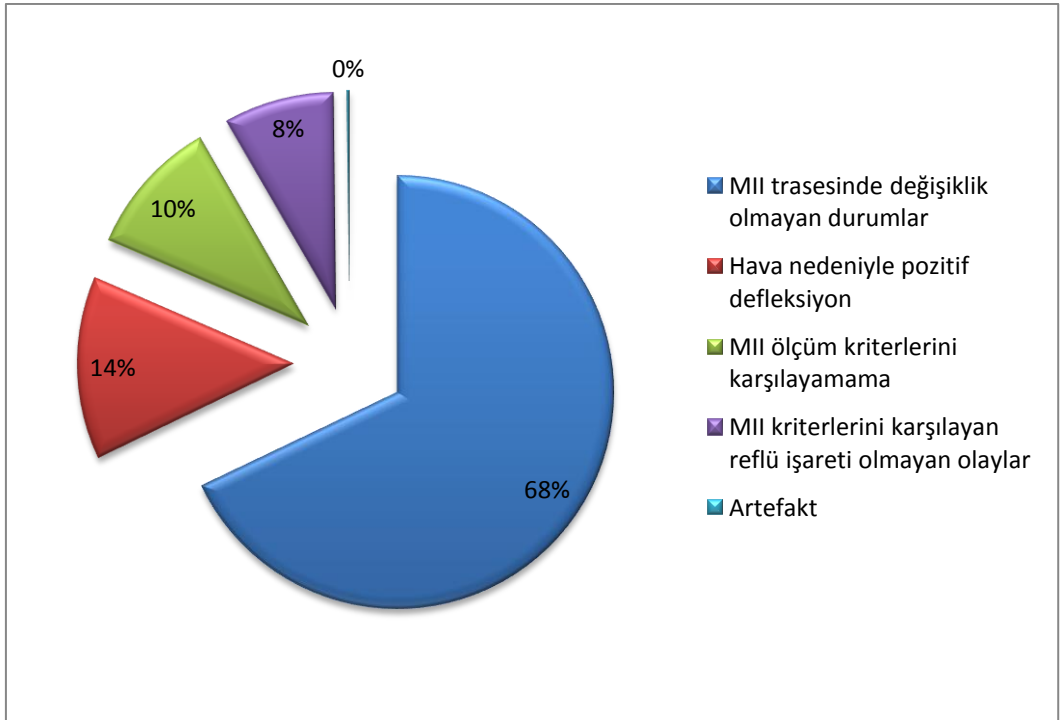
İmpedans monitörizasyonu sonuçlarına göre otomatik kayıtlarda pHmetrede impedansa göre 2,1 kat fazla sayıda asit reflü tespit edildi. pHmetrede saptanan asit reflülerin %56.1'i impedansda saptanmadı. Toplamda 50 hastada impedansda saptanan asit reflü olaylarının sayısı 1475, pHmetrede saptanan asit reflü olaylarının sayısı 3093, sadece pHmetrede görülen impedansda saptanmayan 'pH-only asit reflü olayları'nın sayısı 1736 idi (Tablo-7). Sadece bir hastada pHmetre ve impedansda reflü sayıları eşitti ve bu hastada toplamda asit reflü sayısı 4 idi. pHmetrede bir reflü gibi görülen ancak impedansta birden fazla reflüymüş gibi sayılan 70 re-reflü olayı vardı.

**Tablo-7** : İmpedans ve pHmetrede saptanan asit reflü sayıları ve dağılımları

	pHmetre	İmpedans	Sadece pHmetre	P değeri p<0,05
<b>Ortalama Asit Reflü sayısı (Ortalama <math>\pm</math>SD)</b>	61.8 $\pm$ 53.3	29,5 $\pm$ 21.9	34.7 $\pm$ 45.6	p<0,001
<b>Dağılım = Ortanca (Minimum-Maksimum)</b>	50.5 (1-276)	27 (1-101)	21.5 (0-230)	p<0,001
<b>Toplam Asit Reflü Sayısı</b>	3093	1475	1736	p<0,001

İmpedansda saptanmayıp pHmetrede saptanan 1736 asit reflü olayının muhtemel nedenlerine bakıldığında (Grafik-1):

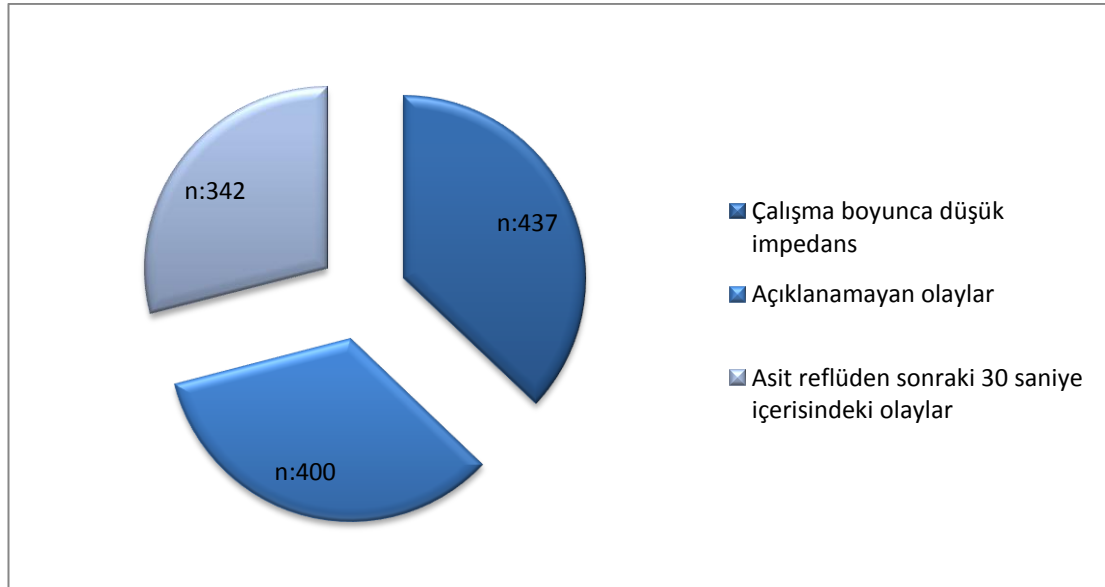
1. İmpedans trasesinde değişiklik olmayan olaylar %68
  - o Çalışma boyunca düşük impedans %25
  - o Asit reflüden sonraki 30 saniye içerisindeki olay %20
  - o Açıklanamayan olaylar %23
2. Hava nedeniyle pozitif defleksiyon %14
3. İmpedans ölçüm kriterlerini karşılayamayan olaylar %10
  - o Bir kanalda bazal impedansın %50'sinden fazla düşme %5
  - o Bazal impedansın %50'sinden az düşme %5
4. İmpedans kriterlerini karşılayan ancak reflü işareti olmayan olaylar %8
5. Artefakt %0.3



**Grafik-1:** pH-only olaylarının nedenleri



En sık pH 4'ün altında ancak impedans kanallarında değişiklik olmayan olaylar görülmüştür (%68). Bunun alt gruplarından da en sık görülen çalışma boyunca düşük impedans olaylarıydı. Çalışmada 4 hastada çalışma boyunca düşük impedans saptandı ve bu hastaların 3'ünde pH-only reflü sayısı fazlaydı (Bu dört hastada sırası ile pH-only reflü sayısı-çalışma boyunca düşük impedans nedeniyle impedans kanallarında değişiklik olmayan olay sayısı: 105-69; 230-171; 212-196; 4-1). Bu nedenle hasta sayısı az olmasına rağmen impedansda değişiklik olmayan durumlardan çalışma boyunca düşük impedans yüzdesini göreceli olarak artırdı, ancak yinede diğer nedenler arasında impedansda değişiklik olmayan durumlar daha fazla görüldü (Grafik-2).



**Grafik -2:** İmpedans trasesinde de isiklik olmayan durumlar

pH-only nedenlerinin sayı, yüzde ve dağılımları aşağıdaki tablo-8'deki gibidir.

**Tablo-8** : pH-only asit reflü nedenlerinin dağılımı ve yüzdesi

pH-only nedenleri		Ortalama $\pm$ standart sapma	Dağılım (minimum-maksimum ;ortanca)	Toplam olay sayısı	Yüzde
İmpedans ölçüm kriterlerini karşılamama	Bir kanalda bazal impedansın %50 sinden fazla düşme olan olaylar	1.9 $\pm$ 3.3	0-15;1	94	%5
	Bazal impedansın %50sinden az düşme olan olaylar	1.7 $\pm$ 1.9	0-7;1	84	%5
Artefakt		0.06 $\pm$ 0.2	0-1;0	3	%0.3
Hava nedeniyle pozitif defleksiyon		4.7 $\pm$ 8.3	0-56;3	235	%14
İmpedans kanallarında değişiklik olmayan olaylar	Çalışma boyunca düşük empedans	8.7 $\pm$ 37.4	0-196;0	437	%25
	Asit reflüden sonraki 30 saniye içerisindeki olay	6.8 $\pm$ 6.1	0-23;5	342	%20
	Açıklanamayan olaylar	8 $\pm$ 12.1	0-56;3.5	400	%23
İmpedans kriterlerini karşılayan ancak reflü işareti olmayan olaylar		2.8 $\pm$ 4.9	0-24;1	141	%8

pH-only reflüer dışlanarak impedans ile eş zamanlı pHmetrede saptanan reflüelerin süresi ve sayısı karşılaştırıldığında anlamlı şekilde farklı sonuçlar elde edildi ( $p < 0,001$ ). pHmetrede asit reflü süresi impedansa göre bariz şekilde fazla idi. İmpedans distal kanalında ölçülen volüm klirensi süresi ortalama  $7.05 \pm 7.1$  dakikaydı. pHmetrede asit reflü süresi olarak görülen total asit reflü süresi ise ortalama  $49.7 \pm 128$  dakikaydı.

pH-only reflüer dışlandığında pHmetrede hesaplanan asit reflü sayısı 1357'di. Oysa impedansda 1475 asit reflü vardı. Asit sayısındaki bu uyumsuzluk re-reflü olaylarının gerçekleşmesinden dolayıydı. Çünkü re-reflü nedeniyle impedansın birden fazla saydığı asit reflüyü pHmetre tek reflü olarak kabul etmektedir.

Hem impedans hem de pHmetrede aynı anda saptanan asit bir reflünün her iki teknikteki ortalama sürelerini karşılaştırmak için şöyle bir yöntemle başvuruldu. Her hastanın;

- İmpedansa ölçülen asit reflünün volüm klirensini impedansda saptanan asit reflü sayısına
- pH metrede saptanan asit reflünün total asit reflü süresini pH metrede saptanan asit reflü sayısına (pH only-reflüler dışlanarak) bölerek bulduk.

Böylece impedansda ortalama asit bir reflünün süresi  $0.3 \pm 0.2$  dakika bulunurken, pHmetrede  $2 \pm 4.3$  dakika olarak bulundu.

Çalışmamızda impedans ve pHmetrede eş zamanlı saptanan reflülerde; her hasta için ayrı hesaplanan pH 4'ün altında geçen sürenin yüzdesi impedansda ortalama  $\% 0.5 \pm 0.5$  ve pHmetrede ortalama  $\% 3.7 \pm 8.9$  idi. Hesaplamalar sonucu ortaya çıkan değerler tablo-9' da özetlenmiştir.

BEİ ortalama  $\%1.5 \pm 2.7(0.1-13.7; 0.8)$  ve Rİ ortalama  $\%6.9 \pm 12.8(0.1-82.7 ;2.9)$  olarak bulundu.

**Tablo-9:** pH-only olayları dışlanarak yapılan asit etkisinde kalış sürelerinin karşılaştırılması

	<b>pHmetre</b>	<b>İmpedans</b>	<b>P değeri p&lt;0,05</b>
<b>Ortalama asit sayısı/her hasta için (ort±SD)</b>	27.1 ±18.9	29.5 ±21.9	p<0,001
<b>Ortalama reflü süresi (ort±SD)</b>	2 ±4.3 dakika	0.3 ±0.2 dakika	p<0,001
<b>Ortalama pH 4'ün altında geçen süre/her hasta için (ort±SD)</b>	49.7 ±128 dakika	7.05 ±7.1 dakika	p<0,001
<b>Ortalama pH 4'ün altında geçen süre % (ort±SD)</b>	3.7 ±8.9 pHmetre asit index	0.5 ±0.5 Volüm index	p<0,001

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Gastroözofageal reflüde özofagus içerisindeki pH değerlerinin 24 saat süreyle tespiti; tanı ve tedavi yönünden yüksek bir ivme kazandırmıştır. pHmetrede reflü belirli süre içerisinde pH'da 4'ün altına düşme olarak görülür ve tanımlanır. Ancak pHmetrede özellikle süt ve süt bazlı mamalarla beslenen infantlarda non asit reflülerin ve bolus hareketinin saptanamaması önemli bir sorundur. Bu sorun günümüzde kullanımı giderek yaygınlaşan impedans tekniği ile aşılmaya çalışılmaktadır. İmpedansın asit reflünün tespiti yanında non asit reflü ve retrograd bolus hareketinin değerlendirilmesine olanak sağladığı ifade edilmektedir (20-24,30).

İmpedans kayıtlarında; impedans ve pHmetrenin birlikte saptadığı 'asit reflüleri', sadece impedansda saptanan 'non asit reflüleri' ve sadece pHmetrede saptanan 'pH-only reflüleri' görmek mümkündür. Non asit reflüler pHmetrede, pH-only reflüleri ise impedansta görülmez. Bu durum iki tekniğin de reflü olaylarını göstermede bir takım kısıtlılıklar içerdiğini gösterir. Bu nedenle bu iki farklı reflü saptama tekniğini birbiri ile karşılaştıracak çalışmalara ihtiyaç vardır (2,3,5,19,38,39,46,54-58).

Ayrıca impedans ile GÖR epizotları ve semptom ilişkisini değerlendirme, sadece pHmetreye göre daha üstündür (38,65-67). Loots ve ark. (38) yaptıkları çalışmada pH-only reflülerin analizlere dahil edilmesi impedansın GÖR-semptom ilişki pozitifliğini azalttığını göstermişlerdir. Semptomların %15'inin pH-only olayları sırasında gerçekleştiğini saptamışlardır. Günümüzde pH-only olaylarının semptomlar üzerine rolü ve impedans analizlerine dahil edilip edilmemesi tartışma konusudur (38). Böyle bakıldığında pH-only olayları impedansın sınırlarını zorlamaktadır ve günümüzde GÖR tanısında en iyi teknik olarak görülen impedansda cevaplanması gereken sorular olduğu görülmektedir.

pHmetre ve impedans arasındaki asit reflü olaylarının sayısındaki uyumsuzluk insidansı ve nedenleri hakkında son zamanlarda yayınlanmış sınırlı sayıda yazılar mevcuttur. Semptomatik infantlarda ve çocuklarda

yapılan çalışmalarda %9-80 oranında impedans tarafından atlanan pH-only olayları rapor edilmiştir (2,3,5,19,38,39,46,54-58). Erişkinlerde ise pH-only olayları nadirdir ve sağlıklı erişkinlerde normal pH-only olaylarının sayısı belirlenmiştir (29). Erişkinlerde özellikle bazı yazılımlarda pH-only olayları analiz dışı bırakılır.

Rosen ve ark. (3) pHmetre ile impedans sensitivitesini karşılaştırdıkları prospektif çalışmada GÖR tedavisi almayan çocuklarda pHmetre ve impedans sensitivitesini aynı bulurken anti-asit tedavisi alan hastalarda impedansın pHmetreye üstün olduğunu göstermişlerdir. Normal olmayan pHmetre kayıtlarında daha fazla olmak üzere yaklaşık %25 pH-only olayı saptamışlardır.

Pretermelerde yapılan bir çalışma ile pH-only olayları impedans kayıtlarına eklendiğinde ortalama 53.2 daha fazla sayıda asit GÖR'e rastlandığı ve özofagusun ortalama %11 daha fazla asit etkisinde kaldığı gösterilmiştir. Yazarlar tartışmada pH-only olaylarını impedansın saptayamamasını 'kısa asit reflülere' bağlamışlardır (39).

Pediyatrik popülasyonda impedans kullanımını ilk Skopnik ve ark. (5) tarafından 1996'da rapor edilmiştir. Bu araştırmacılar semptomatik GÖR'lü 17 infantta pHmetrede 185 asit reflü tespit ettikleri halde; bunlardan ancak 106'sında impedansda retrograd bolus hareketi olduğunu görmüşlerdir. pHmetrede görülen 71 asit hecmesinin impedansta görülmemesinin bir önceki reflünün klirensi aşamasında görülen antegrad bolus hareketine bağlamışlardır. Bu bulgu, aslında daha sonra 'pH-only' diye ifade edilen fenomenin nedenlerinden bir tanesinden başkası değildir. İmpedansın yeni kullanılmaya başlandığı yıllarda dahi bu soruna dikkat çekilmiştir (89). Sonraki çalışmalarda da impedansda değişiklik olmadan pH 4'ün altına düştüğü durumlar gösterilmiştir (2,3,5,39,46,56,57,68). Di Fiore (56) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 119 infantta 12 saatlik monitörizasyon verileri ile pHmetrede tespit edilen reflülerin %59'u impedansda saptanamamıştır. Bu çalışmada sadece 17 infantta (%14) pH ve impedans arasında reflü sayılarının birbiri ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Woodley (57)

ve arkadaşlarının 14 infantın verilerini inceledikleri çalışmada pHmetredeki asit reflü olaylarının %71'i impedansda saptanamamıştır.

Bizim çalışmamızda da ortalama yaşı  $6 \pm 5$  yıl olan 50 çocukta pHmetrede saptanan 3093 asit reflü olayının 1736'sı yani pHmetrede saptanan asit reflülerin %56.1'i impedansda saptanamamıştır. Bu bulgular Woodley ve ark. (55,57), Skopnik ve ark. (5), Wenzl ve ark. (2), Rosen ve ark. (3), Condino ve ark. (46), Lopez-alonso ve ark. (19), Corvaglia ve ark. (39), Di Fiore ve ark. (56) yaptığı araştırmaların sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Bu oranlar reflü saptama kriterlerini manüple ederek yapılan çalışmalarda da değişmemiştir (2).

Literatürdeki pH-only olaylarının yorumlanmasında net ifadeler ve bir konsensusa rastlanmamakta ve nedenleri hakkında çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir (54):

- Sadece en distal kanala kadar ulaşabilen kısa asit reflü (3,39)
- Küçük volümlü asit reflü epizotları (pH da 4'ün altında düşme yapan ancak impedansda saptanacak eşik volüme ulaşamayan reflü) (58,59)
- Tamamen temizlenmemiş önceki reflünün rezidüsü (55)
- Yutma sırasında özofagusun kısılması/ kasılması yada özofageal spazm (60) (özofagusun kısılması sonucu kateterin alt özofagus sfinkterine doğru aşağı hareketi ve proksimal mide içerisinde asit birikintisine doğru yer değiştirmesi (54,61-64)
- Asit içeriği yutmadan dolayı artefakt ya da yutma sırasında distal özofagusa az miktarda asit içeriğin geçişine izin veren geçici alt özofagus sfinkter relaksasyonu (54)
- Teknik artefakt
- Kateter tasarımı
- Özofageal patolojiler ( reflü özofajit gibi)
- Skorlama kurallarını karşılamama (56).

Burada da görüldüğü gibi pHmetrede saptandığı halde impedansda görülmeyen reflü hecmelerinin gerçekten reflü olup olmadıkları bir soru olarak karşımıza çıkmaktadır:

- Bunlar gerçekten reflü mü yoksa artefakt mı ?
- Eğer reflü ise İmpedansda retrograd hareketinin gösterilememesinin nedeni nedir?
- Acaba impedans kriterleri bu olayları reflü olarak kabul edilmesi için yetersiz mi?

Problemin çözülebilmesi için bu soruların cevaplandırılması gerekir. Biz bu soruları cevaplandırmak için şu şekilde bir yöntem izledik. Kullanılmakta olan impedans cihazlarının teknik problemlerini ortaya koyabilmek için biz çalışmamızda otomatik kayıtları incelemeyi esas aldık. Literatürlerdeki verileri de dikkate alarak pH-only reflü olaylarının nedenlerini 5 gruba ayırdık. Buna göre bulgularımız;

- İmpedans trasesinde değişiklik olmayan olaylar %68
- Hava nedeniyle pozitif defleksiyon %14
- İmpedans ölçüm kriterlerini karşılayamayan olaylar %10
- İmpedans kriterlerini karşılayan ancak reflü işareti olmayan olaylar %8
- Artefakt %0.3 oranda görüldü.

Bizim oranlarımıza karşılık Di Fiore ve ark. (56) yaptığı benzer çalışmada; impedans kanallarında değişiklik olmadığı %64, impedans skorlama kriterlerini karşılamadığı %13, hava nedeniyle pozitif defleksiyon %12 ve teknik artefakt %11 oranlarını vermiştir. Farklı yazılım ve farklı zamanlama, farklı hasta popülasyonuna rağmen bu oranlarla bizim oranlarımız benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda pH-only nedenleri arasında en sık görülen pH 4'ün altında olduğu halde impedans trasesinde değişiklik saptanamamasıydı. Bu durum en sık olarak **çalışma boyunca düşük bazal impedans** gösteren hastalarda ortaya çıkmıştır (%25). Bazal impedans; göreceli ve mukozal içerik ve iletkenlik ile ilişkilidir. Özofageal patolojiler, ciddi özofajit özofagus duvar iletkenliğini artırdığından dolayı çalışma boyunca düşük impedansla sonuçlanır (25,48,69-71). Bu durumda zaten düşük olan impedans değeri reflünün impedansda saptanmasını zorlaştırabilir ve kayıt sırasında o anki impedans değerindeki düşme bazal impedansın %50'sinden fazla tespit

edilmeyebilir. Erişkinlerde 2000-4000 arası olan bazal değer, prematür ve infantlarda 1500-2000 olarak kabul edilir (5,19,25). Biz büyük çocuklarda erişkine yakın olan bazal impedans aralığını, infantlarda ise 1500-2000 değerini bazal impedans olarak kabul ettik. Bizim çalışmada 4 çocuğun yaşlarına göre bazal impedans çok düşüktü. Bu hastaların 3'ünde pH-only reflü sayısı fazla idi. Bu durum impedansta değişiklik olmayan olayların yüzdesini göreceli olarak artırdı. Ancak bu hastalar çalışmadan dışlansa bile yinede diğer nedenler arasında impedansda değişiklik olmayan durumlar daha fazlaydı. Fakat hastalarımızda bu durumu izah edecek organik herhangi bir nedene rastlayamadık.

Wenzl ve ark. (2) %39.3 pH-only olayı saptamışlardır. pHmetre ve impedansda birlikte reflü görülme olasılığı %56.7 olarak bulmuşlardır. pHmetre reflü saptama kriterleri değiştiğinde ise bu oran %60.7 olarak bulunmuş. Anlamalı bir fark görülmemiş. pH-only olaylarının nedenlerini yanlış negatiflik (reflü süresinin <15 saniye, bekleme (latency) süresi <30saniye, pH 4 civarında dalgalanma, artefakt) ve yanlış pozitiflik (klirens/yutma, pH 4 civarında dalgalanma ve artefakt) olarak ayırmışlardır. pHmetrede ardı sıra gelen iki reflünün arasındaki zamanın ne olacağı hakkında ortak bir kabul yoktur. Bu zaman 5 saniye ile 30 saniye arasında değişmektedir (2). Bu zaman ne kadar kısa olursa pHmetrede reflü periyodu o kadar artar. Biz ardışık gelen iki pH düşmesi arasındaki zamanı 5 saniyeden fazla olmasını ikinci reflü için kriter kabul ettik. Bu durumda 5 saniyenin altında ortaya çıkan pH düşmeleri pHmetrede ayrı reflü olarak hesap edilmedi. Bizim çalışmamızda pHmetrede **ardışık 30 saniye içerisinde gerçekleşen reflü**lerden ikinci reflünün impedansda görülmemesinin sıklığı %20 oranındaydı. Bunun nedeni bir önceki asit reflünün yetersiz klirensine bağlanmıştır. İlk gerçekleşen reflüden sonra genelde bazal impedansa ulaşılmış ve 30 saniye içerisinde gerçekleşen ardışık reflüde impedansda kanallarda her hangi bir değişiklik izlenmemiştir. İnfantlarda yapılan çalışmalarda Skopnik ve ark. (5) saptadıkları pH-only olaylarının neredeyse %90, Di fiore ve ark. (56) ise önemli bir kısmını yetersiz klirensine bağlamıştır. Hafif GÖR'lü hastalarda sağlıklı kişilere göre bolus transportunun geciktiğinin



gösterilmiş olması bu düşünceyi destekler (72-74). Burada problem bu fenomenin ayrı bir reflü mü yoksa ilk reflünün devamı olup olmadığıdır. Aslında re-reflü olaylarında pH 4'ün altında seyrederken bile pH'dan bağımsız bir şekilde ikinci bir reflüyü impedans saptayabiliyor ama ardışık reflülerde impedans reflü olarak ikinci reflüyü saymıyor.

pH 4'ün altında bariz görülmesine rağmen impedans kanalında herhangi bir değişiklik olmaması ya da diğer nedenlere uymayan durumlar şeklinde sınıflandırdığımız **açıklanamayan** durumlar tüm olayların %23'ü kadar ve bunu açıklayacak bir izahat yoktur. Ayrıca ilginç olarak bizim çalışmamızda **impedans kriterlerine uyan** ancak impedansın reflü kabul etmediği %8'lik durum için de aynı şey söz konusudur. Görsel ve cihazın ölçüm sensitivite farklılığı olası olmakla birlikte; bizim görsel olarak gözlemlendiğimiz bu durum impedansın sensitivitesini tekrar sorgulatabilir.

**Hava nedeniyle** impedans kanallarında pozitif defleksiyon olan %14 olay da nedenler arasında azımsanamayacak düzeydedir. Bu durum 'Geçici Alt Özofagus Sfinkter Relaksasyonu (GAÖSR)' ile ilişkili olabilir. Çünkü gergin midede rahatlamak için geçirme sonrası alt özofagus sfinkteri açılıp ve havayla birlikte ortamın pH'sını düşüren reflü olduğunda, impedans kanallarında hava nedeniyle oluşan pozitif defleksiyon impedansın trasesinde reflü gibi algılanamaz. Ancak bu durumun özofageal manometre çalışmaları ile kanıtlanması gerekir.

Erişkinlerde genellikle özofagusun asit ile temasına bağlı retrosternal yanma pH 4'ün altına düştüğünde görüldüğü için bu eşik değer seçilmiştir(10). pH monitörizasyonu ile ilgili kazanılan tecrübeler 4.0 gibi keyfi bir pH eşik değerinin tehlikeli olduğunu göstermiştir. Aslında 3.9, 4.0, 4.1 lik bir pH'nın aynı klinik değere sahip olması ihtimali fazladır. Benzer bir yorum impedans için de yapılabilir. Otomatik analiz yalnızca impedans kanallarında meydana gelen >%50 lik bir düşmeyi reflü epizotu olarak kabul ediyor. %49 luk bir düşme de reflü epizotuna bağlı olabilir (23). Ki bizim çalışmamızda impedans reflü saptama kriterlerini karşılamayan %5' lik olayda en az **iki impedans kanalında düşme** olduğu halde bu düşme %50'nin altındaydı.

Cevaplanması gereken soru; impedans kanallarında reflü epizodu olarak kabul edilecek düşme ne kadar olmalıdır?

Ayrıca impedans kayıtlarındaki pH dört civarındaki dalgalanmaların nedenini; pHmetrede kısa reflüler görülürken impedansın bunları algılamadığını ve pHmetrede yanlış pozitiflikle sonuçlandığını savunan çalışmalar da vardır (2).

pH-only olayları; teorik olarak impedansda saptanamayacak kadar küçük volümlü reflüler olabilir şeklinde düşünülebilir. Bu düşüncüyü savunan Weigt ve ark. (58) yaptıkları çalışmada Hiatal hernili hastalarda impedansa göre pHmetrede daha fazla sayıda asit reflü saptanmasına dayanarak pH-only reflülerin impedansda küçük volümlü reflüler nedeniyle saptanmadığını ileri sürerler. Ancak Srinivasan ve ark. (49) 1-10cc lik küçük volümlere bile impedansın sensitif olduğunu, yine Peter ve ark. (59) 0.1 cc kadar küçük volümlü bolusun impedans tarafından saptanabileceğini göstermişlerdir.

Kateter tasarımı ile ilgili olarak pH sensörünün Z6'da yada Z5'te olması pH-only ve reflü sayısındaki farklılığa neden olabilir. Eğer sensörü Z5'te yerleşmiş bir kateter ise reflü saptanması için 2 impedans kanalını çaprazlaması gerekir. Z6'ı geçen ancak Z5'e ulaşamayan bolus hem pHmetrede, hem de impedansda reflü olarak görülmeyecektir. Bu da pH-only reflü insidansını azaltır. Bizim çalışmamızda pH sensör Z6'da yerleşmişti. pH-only reflü olayları atlama söz konusu olmadı. Böyle durum impedans skorlarını karşılamada yetersizlikle sonuçlanabilir yani Z5'e ulaşamayan reflü **sadece bir kanalda düşmeye sebep** olmuş olabilir. Bizim çalışmamızda %5 olayda sadece bir kanalda bazal impedansın %50'sinden fazla düşme vardı. Biz bu durumun bazı yayınlarda da bahsedilen kısa asit reflüleri nedeniyle olduğunu düşünüyoruz (3,5). Çocuklarda böyle bir çalışma olmamakla birlikte Wenner ve ark. (75), asemptomatik erişkinlerde; biri skuamokolumnar bileşkenin hemen üzerine ve diğerini 6 cm yukarısına yerleştirdikleri Wireless kapsül-pH sistem ile yaptıkları çalışmada; skuamokolumnar bileşkenin hemen üzerine yerleştirilen kapsülün daha proksimalde bulunan pH sensörüne göre aside maruziyet süresini ve reflü sayısını daha fazla ölçtüğünü göstermişlerdir. Kısa asit reflü epizotlarının varlığı impedans

kateteri için de geçerlidir. Bu durumda sadece bir impedans kanalında düşme yapan olayı impedansın reflü kabul etmemesi burada reflü olmadığını gösterir mi ?

Yiyeceklerin tamponlama etkisinden dolayı yemek sonrası intragastrik asiditede azalma olur. Paradoksal olarak asit GÖR epizotları ve semptomların çoğu yemek sonrası görülür (74,76,77). Bu paradoksa ilk olarak 'gastrik asit paketi' olarak anılan yutulan gıda üzerinde yüzen tamponlanmamış asit birikintisini saptayarak Fletcher ve ark. (78) açıklama getirmişlerdir. Onlar açlık ve postprandial dönemde proksimal mideden gastroözofageal bileşkeye doğru özofagus içerisinden pH elektrodunu yavaş yavaş geri çekerek ölçüm yapmışlardır. Açlıkta intragastrik pH'nın 1.4 ve yavaş yavaş kateter yukarı çekilerek gastroözofageal bileşke geçildiğinde pH'nın 6 değerlerine çıktığını saptamışlardır. Postprandial dönemde ise intragastrik pH'nın 4.7'e yükseldiğini, fakat kateter gastroözofageal bileşkeye çıkarken birden 1.6 olup ve gastroözofageal bileşke geçildiğinde ise pH'nın tekrar 6 değerlerine yükseldiğini saptamışlardır. Gastrik asit paketi olarak anılan pH'nın düştüğü bu bölge distal mideye göre yemek sonrası nispeten hareketsiz kalan proksimal mide içerisinde yemek ve yeni salgılanan asitin karışımından oluşur (79-82). Asit paketi GÖRH'da postprandial asidin önemli bir kaynağıdır ve terapötik hedef olarak görülür (83,84). Çalışmamızda postprandial dönemde görülen pH-only reflü sayısı belirlenmedi ancak bu 'asit paket'in pH-only reflülerde rol alabileceğini düşünüyoruz. Çünkü sağlıklı ve GÖRH olanlarda en sık etyolojik neden olarak suçlanan GAÖSR'dir ve özellikle postprandial dönemde GAÖSR sayısında artış sözkonusudur (39,85,86) (Bu da postprandial asit reflü sıklığı ile uyumludur). Proksimalde göllenen bu karışım yeterli yoğunlukta değil de mide içeriği üzerinde yüzen 'köpük' gibi ise yeterli volüm oluşturmadığından yada iki impedans kanalını çaprazlamayıp kısa kalmasından dolayı ortamın pH'sını değiştirecek ancak impedans da görülmeyecek şekilde olabilir. Alt özofagus sfinkter disfonksiyonuna neden olan Hiatal hernili hastalarda pH-only olaylarının fazla olması bu düşünceye katkıda bulunabilir (58).

Birçok asit reflü klirensi 2 fazda olur. İlki bolusun görüldüğü volum klirensi, ikincisi ise ortamın pH'sının 4'ün altında olduğu kimyasal klirensdir. Volüm klirensi kimyasal klirens göre daha hızlı olduğu ve total asidin etkisinde kalma zamanının çoğunluğunun kimyasal klirens sırasında meydana geldiği birçok araştırmacı tarafından tecrübe edilmiştir. Erişkin ve çocuklarda volüm klirensi ve kimyasal klirensi birbirine oranını içeren sayılı çalışmalarda kimyasal klirensinin volüm klirensinden yaklaşık 2-3 kat daha uzun olduğunu raporlanmıştır (3,5,19,29,32,57,64). Bizim çalışmamızda kimyasal klirens 6 kat volüm klirensinden uzun bulunmuştur. Çalışma boyunca düşük impedans değerleri seyreden 1 hastanın kimyasal klirensi ve volüm klirensi diğer hastalara göre oldukça uzundu. Bu hastayı dışlayarak yaptığımız hesaplamada ise literatüre yakın şekilde 4 kat kimyasal klirensin uzun olduğunu gördük. Çalışmamızda kimyasal ve volüm klirensi süreleri ölçülürken pH-only reflüer dahil edilmediği halde volüm klirensi (impedans ile ölçülen reflü süresidir) ile total asit reflü süresi (pH-only reflüer hariç yaklaşık olarak pHmetrenin ölçtüğü reflü süresidir) arasında oldukça önemli fark olduğu görüldü (ortalama **7.05±7.1** dakika; **49.7±128** dakika). Böyle bakıldığında asidifikasyonun değerlendirilmesi pH-only reflüer dışlandığında bile pHmetre ile daha doğru saptanabilir.

Çalışmamızda pH-only reflüer katıldığında reflü indexi (pH 4'ün altında kaldığı süre ) ortalama %6.9 ±12.8 iken bolusa maruziyet indexi ortalama %1.5±2.7dir. RI ve BEİ nin normal sınırları bile birbirinden yaklaşık 3 kat farklıdır(erişkinde RI<%4, BEİ<%1.4). Buradan hareketle özofagusun aside maruziyeti bolus maruziyetinden daha fazladır, özofagus reflü içeriğinden kurtulsa bile asidin etkisinde daha uzun süre kalmaktadır.

pH-only olaylarının varlığı impedans ve pHmetre arasındaki asit reflü sayılarında uyumsuzluğa yol açmıştır. pH-only reflüer dışlandığında pHmetre ile impedans arasındaki reflü sayılarının eşit olması gerektiği düşünülebilir ancak re-reflü olayları nedeniyle farklı reflü sayıları görülür. Klasik bir asit reflü olayından sonra hala pH 4'ün altında iken daha ortam asitten temizlenmemişken yani kimyasal klirens devam ederken bir reflü daha olması 're-reflü (süperimpoze) olayı' olarak tanımlanır (21,24,29,55). Bu pHmetre

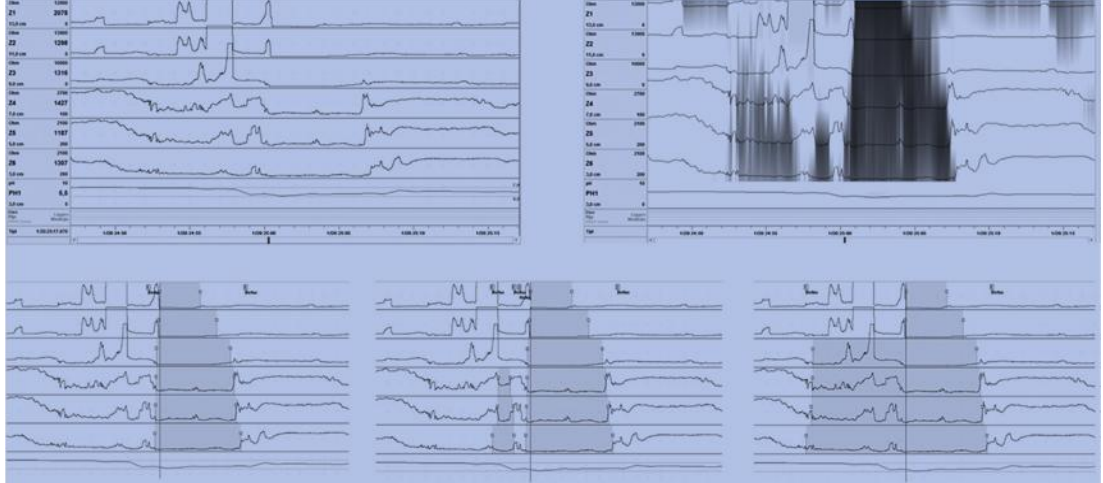
için bir kör noktadır. Bizim çalışmamızda da pH-only reflüer dışlandığında pHmetrede **1357**, İmpedansda **1475** asit reflü vardı. Bu uyuşmazlık re-reflüden dolayı gerçekleşmiştir çünkü re-reflü olduğunda pHmetrede 1 reflü epizotu İmpedansda birden fazla reflü epizotu gibi sayılıyor. Sonuç olarak 'reflü en iyi impedans ile saptanır asiditesini belirleyen ise pHmetredir' düşüncesini destekler (21). Bu da iki tekniğin birbirine üstünlüğünden çok birbirinden ayrılamacağı gerçeğini gösterir.

İmpedans bolusun retrograd hareketini gösterir ancak hacmi hakkında bilgi vermez. Büyük hacimli asit bir reflü ile çok küçük hacimli asit reflü aynı şekilde kanallarda düşme yapar. Reflünün pH'sı zaten pHmetre ile ölçülür. İmpedansın çok kanallı olması reflünün proksimale ne kadar ulaştığını gösterebilir ancak pHmetreye de birden fazla sensör yerleştirilmesi ile bu mümkün olacaktır. Aslında bu iki teknik arasındaki en önemli fark non asit reflü saptanması ki bunu da pHmetre olmadan anlamak mümkün değil. Asit reflüde pHmetrenin olmaması düşünülemez. İmpedansın eklenmesi ise ayrı ayrı reflülerin değerlendirilmesinde büyük bir avantajdır.

Biz çalışmamızda asit reflüleri karşılaştırdık. İmpedansın non asit reflüyü asit reflüden ayırmadaki yararı günümüzde alternatif bir teknik olmadığı için tartışmasıdır ancak non asit reflülerde de impedansın saptayamadığı durumlar var mıdır bunu anlamak şuan için mümkün değil gibi. Eğer pH-only olayları artefakt değilse özofagusun aside maruz kaldığı gerçeğini değiştiremez. Bu gerekçe ile de bir impedans analizinden pH-only olayları dışlanamaz.

Biz asit reflüleri manuel analiz yapmadan impedansın otomatik analizlerini irdeledik. Otomatik analizler genellikle daha düşük spesifiteyle sonuçlanan daha yüksek sensitiviteye göre ayarlanmıştır. Bugüne kadar çocuklar için tamamen onaylanmış otomatik bir analiz olmamasına rağmen, birçok impedans kullanıcısı analizleri otomatik analiz ile taradıktan sonra manuel ve görsel olarak tekrar analiz eder. Loot's ve ark. (7) yaptıkları çalışmada aynı reflünün farklı yorumcular tarafından farklı şekilde değerlendirildiği gösterilmiştir (Şekil-23). Deneyimli uzmanlar arasında bile, gözlemciler içi ve gözlemciler arası değişkenlik göreceli olarak yüksek

seyrettiğinden, klinik pratik açısından geliştirilmiş ve onaylanmış otomatize analizler gereklidir (7). Bu hem tekrarlanabilirliği hem de güvenilirliği sağlarken aynı zamanda analiz için gereken zamanda azalmayı sağlayacaktır.



**Şekil- 23:** Aynı reflünün 3 farklı gözlemci tarafından 3 farklı şekilde manuel analiz ile işaretlenmesi

Sonuç olarak; impedansda reflü saptama kriterlerinin karşılanmaması, hava bolusunun varlığı nedeniyle pozitif defleksiyon, artefakt; atlanan olayların sebeplerinin bir kısmını oluştursa da olayların çoğunda impedans değişikliği gösterilmemiştir. Tek başına bakıldığında pHmetre ile asit reflü olarak kabul edilen olayların yarısından fazlası impedansda asit reflü olarak kabul edilmiyor. Buna sebep olan nedenler halen net değildir. İmpedans otomatik analizinin kısıtlamaları göz önüne alınarak tek başına değil de pHmetre ile değerlendirilmesi ve manuel analizin vakit, deneyim gerektirmesine rağmen doğru karar verebilmek için şart olduğu kesindir. İmpedansın pH değerinden bağımsız reflü saptayabilmesi, reflü ve yutmayı ayırabilmesi, reflünün proksimale uzanımının yüksekliğini gösterebilmesi, sıvı, gaz ve ya karışık reflü olup olmadığını saptayabilmesi, asit supresyon tedavisi sırasında GÖR ile semptom ilişkisinin ölçülmesi bilinen yararlarıdır. Halen özellikle çocuklar için kabul edilmiş normal değerlerin olmaması önemli sorunlardan biridir. Biz aside maruziyetin

impedans ile değil de pHmetre ile daha doğru değerlendirilebileceği, pahalı ve zaman alan bu tekniğin çocuklarda eksikleriyle ve pHmetre ile birlikte değerlendirilmesinin daha iyi sonuçlar vereceğini düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

- 1.Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32 (Suppl 2):S1–31.
- 2.Wenzl TG, Moroder C, Trachterna M,et al.Esophageal pH monitoring and impedance measurement : A comparison of two diagnostic tests for gastroesophageal reflux.*JPGN* 2002; 34:519-523.
- 3.Rosen R, Lord C, Nurko S. The sensitivity of multichannel intraluminal impedance and the pH probe in the evaluation of gastroesophageal reflux in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4:167–72.
- 4.Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility.*J Gastrointest Motil* 1991; 3: 151-162.
- 5.Skopnik H,Silny J,Heiber O,et al. Gastroesophageal reflux in infants: evalutaion of a new intraluminal impedance technique.*JPGN* 1996;23(5):591-598.
- 6.Vandenplas Y, Sacre-Smiths L. Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987:220-4.
- 7.Loots CM, van Wijk MP, Blondeau K, et al. Interobserver and intraobserver variability in pH-impedance analysis between 10 experts and automated analysis. *J Pediatr* 2011;160:441–6.
- 8.Spencer J. Prolonged pH recording in the study of gastro-oesophageal reflux.*Br J Surg* 1969;56:912-4.
- 9.Johnson LF, DeMeester TR. Twenty four-hour pH monitoring of the distal esophagus.A quantitative measure of gastroesophageal reflux.*Am J Gastroentol*. 1974;62:325-32.



10. Tuttle SG, Grossman MI. Detection of gastro-esophageal reflux by simultaneous measurement of intraluminal pressure and pH. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1958; 98:225.
11. Johnston N, Dettmar PW, Bishwokarma B, et al. Activity /stability of human pepsin: Implications for reflux attributed laryngeal disease. *Laryngoscope* 2007; 117:1036-9.
12. Colletti RB, Christie DL, Orenstein SR. Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGN). Indications for pediatric esophageal pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21:253-62.
13. Tutuian R, Castell DO. Review article: complete gastro-oesophageal reflux monitoring- combined pH and impedance. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(suppl.2),27-37.
14. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 498-547.
15. Salvatore S, Hauser B, Vandemaele K, Novario R, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux disease in infants: how much is predictable with questionnaires, pH-metry, endoscopy and histology? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 210-215.
16. Heine RG, Cameron DJ, Chow CW, Hill DJ, Catto-Smith AG. Esophagitis in distressed infants: poor diagnostic agreement between esophageal pH monitoring and histopathologic findings. *J Pediatr* 2002; 140: 14-19.
17. Vandenplas Y, Badriul H, Verghote M, Hauser B, Kaufman L. Oesophageal pH monitoring and reflux oesophagitis in irritable infants. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 300-304.
18. Mantynen T, Farkkilla M, et al. The impact of upper GI endoscopy referral volume

on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease and its complications: A 1 year cross-sectional study in a referral area with 260. 000 inhabitants. *Am J Gastroenterol* 2002;10: 2524-9.

19.Lopez-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, et al. Twenty-four-hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 2006; 118: e299-308.

20.Castell DO, Mainie I, Tutuian R. Non-acid gastroesophageal reflux: Documenting its relationship to symptoms using multichannel intraluminal impedance. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 2005; 116: 321-4.

21.Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas P J. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004; 53; 1024-31.

22.Tutuian R, Castell DO. Clinical application of impedance-manometry for motility testing and impedance-pH for reflux monitoring. *Business Briefing: US Gastroenterology Review* 2005.

23.Vandenplas Y,Salvatore S, Vieira MC et al. Will esophageal impedance replace pH monitoring? *Pediatrics* 2007;119,118-122.

24.Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E et al. Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: a novel technique to improve detection of gastro-oesophageal reflux literature review. *Digestive and Liver Disease* 2004; 36: 565-569.

25.Salvatore S, Salvatoni A, Van Berkel M, et al. Esophageal impedance baseline is age dependent. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57(4):506-13.

26.Bayrakçı B, Valitova E, Bor S. Özofageal intralüminal impedans; Yeni bir oyuncak mı, reflünün kitabı yeniden mi yazılacak? *Güncel gastroenteroloji dergisi* 2008; 12/1.

27.Mattioli G, Pini-Prato A, Gentilino V et al .Esophageal impedance /ph monitoring in pediatric patients: preliminary experience with 50 cases. *Dig Dis Sci* 2006;51:2341-47.

28. Van Wijk MP, Benninga MA, Omari TI. Role of the Multichannel Intraluminal Impedance Technique in Infants and Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008 ;48:2–12.
29. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, et al. Twenty –four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(6) :1037-1043.
30. Wenzl TG, Benninga MA, Loots CM et al. Indications, Methodology, and Interpretation of Combined Esophageal Impedance-pH Monitoring in Children: ESPGHAN EURO-PIG Standard Protocol. *JPGN* 2012;55: 230–234.
31. Zentilin P, Iritano E, Dulbecco P, et al. Normal values of 24-h ambulatory intraluminal impedance combined with pH-metry in subjects eating a Mediterranean diet. *Dig Liver Dis* 2006;38:226–32.
32. Zerbib F, des Varannes SB, Roman S, et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1011–21.
33. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, et al. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology* 1994;107:1741–5.
34. Roman S, des Varannes SB, Poudoux P, et al. Ambulatory 24-h oesophageal impedance-pH recordings: reliability of automatic analysis for gastro oesophageal reflux assessment. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:978–86.
35. Breumelhof R, Smout AJ. The symptom sensitivity index: a valuable additional parameter in 24-hour esophageal pH recording. *Am J Gastroenterol* 1991;86:160–4.
36. Pilic D, Fröhlich T, Nöh F, et al. Detection of gastroesophageal reflux in children using combined multichannel intraluminal impedance and pH measurement: data from the German Pediatric Impedance Group. *J Pediatr* 2011;158:650–4.

37. Peter CS, Wiechers C, Bohnhorst B, et al. Influence of nasogastric tubes on gastroesophageal reflux in preterm infants: a multiple intraluminal impedance study. *J Pediatr* 2002;141:277–9.
38. Loots CM, Benninga MA, Davidson GP et al. Addition of pH-Impedance Monitoring to Standard pH Monitoring Increases the Yield of Symptom Association Analysis in Infants and Children with Gastroesophageal Reflux. *J Pediatr* 2009;154:248-52.
39. Corvaglia L, Mariani E, Aceti A, et al. Combined oesophageal impedance-pH monitoring in preterm newborn: comparison of two options for layout analysis. *Neurogastroenterol Motil* .2009 ; 21:1027–e81.
40. Wenzl TG, Silny J, Schenke S, et al. Gastroesophageal reflux and respiratory phenomena in infants: status of the intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:423–8.
41. Wenzl TG, Schenke S, Peschgens T, et al. Association of apnea and nonacid gastroesophageal reflux in infants: Investigations with the intraluminal impedance technique. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:144–9.
42. Magista AM, Indrio F, Baldassarre M, et al. Multichannel intraluminal impedance to detect relationship between gastroesophageal reflux and apnea of prematurity. *Dig Liver Dis* 2007;39:216–21.
43. Orsi M, Cohen-Sabban J, Grandi C, et al. Non acid gastroesophageal reflux episodes decrease with age as determined by multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in symptomatic children. *Rev Fac Clin Med Univ Nac Cordoba* 2011;68(1):8-13.
44. Omari TI, Davidson GP. Multipoint measurement of intragastric pH in healthy preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F517–20.
45. Mitchell DJ, McClure BG, Tubman TRJ. Simultaneous monitoring of gastric and oesophageal pH reveals limitations of conventional oesophageal pH monitoring in milk fed infants. *Arch Dis Child* 2001;84:273–6.
46. Condino AA, Sondheimer J, Pan Z, et al. Evaluation of infantile acid and nonacid gastroesophageal reflux combined pH monitoring and impedance measurement. *JPGN* 2006;42:16–21.

47. Sifrim D, Holloway RH, Silny J, et al. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001;120(7):1588-98.
48. Sifrim D, Holloway RH, Tack J, et al. Impedance patterns at the gastroesophageal junction and distal esophagus in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000;118:A488.
49. Srinivasan R, Vela MF, Katz PO, et al. Multichannel intraluminal impedance (MII): a highly sensitive technique to detect small intraesophageal volumes. *Gastroenterology* 2000; 118:2636.
50. Helm JF, Dodds WJ, Riedel DR, et al. Determinants of esophageal acid clearance in normal subjects. *Gastroenterology* 1983;85:607-12.
51. Helm JF, Dodds WJ, Pelc LR, et al. Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. *N Engl J Med* 1984;310:284-8.
52. Helm JF. Esophageal acid clearance. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:5-11.
53. Woodley FW, Fernandez S, Mousa H. Diurnal variation in the chemical clearance of acid gastroesophageal reflux in infants. *Clin Gastroenterol Hep.* 2007; 5:37-43.
54. Mousa HM, Rosen R, Woodley FW, et al. Esophageal impedance monitoring for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52(2):129-139.
55. Woodley FW, Mousa H. pH only acid reflux events in infants during later phases of the feeding cycle are less acidic and cleared more efficiently than classic two-phase acid reflux events. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 48:41-7.
56. Di Fiore JM, Arko M, Churbock K, et al. Technical limitations in detection of gastroesophageal reflux (GER) in neonates. *JPGN* 2009;49(2):177-182.
57. Woodley FW, Mousa H. Acid gastroesophageal reflux reports in infants: a comparison of esophageal pH monitoring and multichannel intraluminal impedance measurements. *Dig Dis Sci.* 2006; 51:1910-6.
58. Weight J, Malfertheiner P. Small volume acid reflux in gastroesophageal reflux disease patients with hiatal hernia is only detectable by pH metry but

not by multichannel intraluminal impedance. *Disease of the esophagus* 2013; 26:544-548

59. Peter CS, Wiechers C, Bohnhorst B, et al. Detection of small bolus volumes using multiple intraluminal impedance in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 36:381-4.

60. Fox M. Bravo wireless versus catheter pH monitoring systems. *Gut.* 2006; 55:434-5.

61. Poudroux P, Lin S, Kahrilas PJ, et al. Timing, propagation, coordination, and effect of esophageal shortening during peristalsis. *Gastroenterology.* 1997; 112:1147-54.

62. Pal A, Brasseur JG. The mechanical advantage of local longitudinal shortening on peristaltic transport. *J Biomech Eng.* 2002; 124:94-100.

63. Fletcher J, Wirz A, Henry E, et al. Studies of acid exposure immediately above the gastroesophageal squamocolumnar junction: evidence of short segment reflux. *Gut.* 2004; 53:168-73.

64. Woodley FW, Fernandez S, Mousa H. Diurnal variation in the chemical clearance of acid gastroesophageal reflux in infants. *Clin Gastroenterol Hep.* 2007; 5:37-43.

65. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Conchillo JM, Smout AJ. Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI therapy. *Am J Gastroenterol* 2006;101:453-9.

66. Zerbib F, Roman S, Ropert A, et al. Esophageal pH-impedance monitoring and symptom analysis in GERD: a study in patients off and on therapy. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1956-63.

67. Rosen R, Nurko S. The importance of multichannel intraluminal impedance in the evaluation of children with persistent respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2452-8

68. Wu JF, Hsu WC, Tseng PH et al. Combined multichannel intraluminal impedance and pH monitoring assists the diagnosis of sliding hiatal hernia in children with gastroesophageal reflux disease *J Gastroenterol* 2013. DOI:10.1007/s00535-013-0750-0.

69. Farre R, Blondeau K, Clement D, et al. Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut* 2011;60:885–92.
70. Salvatore S, Salvatoni A, Van Steen K, et al. Behind the (impedance) baseline in children. *Dis Esophagus* 2014; 27(8):726-31.
71. Zhong C, Duan L, Wang K et al. Esophageal intraluminal baseline impedance is associated with severity of acid reflux and epithelial structural abnormalities in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol* 2013;48:601–610.
72. Domingues GR, Winograd R, Lemme EM, et al. Characteristics of oesophageal bolus transport in patients with mild oesophagitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(3):323-32.
73. Sifrim D, Tutuian R. Oesophageal intraluminal impedance can identify subtle bolus transit abnormalities in patients with mild oesophagitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2005, 17:303–305.
74. Kahrilas PJ. GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations. *Cleve Clin J Med* 2003 ; 70 (Suppl 5) : S4 – S19 .
75. Wenner J, Jhonsson F, Johansson J, et al. Acid reflux immediately above the squamocolumnar junction and in the distal esophagus: simultaneous pH monitoring using the wireless capsule pH system. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1734-41.
76. Bor S: Gastroözofajiyal reflü sendromu etyopatogenezinde özofagus epitelyum direncinin önemi. Çavusoglu H, Bor S. Ed. Türkiye’de gastroözofajiyal reflü sendromu. Adilna Sanovel yayını 2001; 7-29.
77. Vakil N, Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence – based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900 – 20.
78. Fletcher J, Wirz A, Young J, et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastro- enterology* 2001;121:775–783.
79. Sauter M, Curcic J, Menne D, et al. Measuring the interaction of meal and gastric secretion: a combined quantitative magnetic resonance imaging and

pharmacokinetic modeling approach. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:632–638.

80. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, et al. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut* 2010;59:441–451.

81. Goetze O, Treier R, Fox M et al. The effect of gastric secretion on gastric physiology and emptying in the fasted and fed state assessed by magnetic resonance imaging. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21:725–e42.

82. Kuiken S, Van Den Elzen B, Tytgat G et al. Evidence for pooling of gastric secretions in the proximal stomach in humans using single photon computed tomography. *Gastroenterology* 2002; 123: 2157–8

83. Rohof WO, Bennink RJ, Smout AJPM, et al. An Alginate-Antacid Formulation Localizes to the Acid Pocket to Reduce Acid Reflux in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013;11:1585–1591

84. Kahrilas PJ, McColl K, Fox M et al. The Acid Pocket: A Target for Treatment in Reflux Disease? *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1058–1064

85. Omari TI, Barnett CP, Benninga MA, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in preterm and term infants with reflux disease. *Gut* 2002; 51: 475-479.

86. Dent J. Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and novel options for its therapy. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 Suppl 1: 91-102.



## TEŞEKKÜR

2009 yılında başlayan asistanlık süreciyle Bursa'ya geldiğim ilk günden beri insanlığı, doktor olmayı, sabrı, cerrahiye, bakıő ağısını; kısacası hayatı öğreten maddi ve manevi hiçbir zaman yardımını esirgemeyen kıymetli hocalarımdan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hasan Doğruyol hocamıza, Prof. Dr. Emin Balkan'a, Prof. Dr. Arif Nuri Gürpınar'a, Prof. Dr. İrfan Kırıőtıođlu'na ve Prof. Dr. Nizamettin Kılıç'a teőekkürü bir borç bilirim.

Asistanlığım boyunca başta hep beraber olduğumuz doktor arkadaşlarıma, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan hemőire arkadaşlarıma, teknisyenimiz Akın Kaya'ya, personel arkadaşlarıma çok teőekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca beni yalnız bırakmayan mevcut konumuma gelmemde desteklerini esirgemeyen anneme babama ve kardeőlerime, devamlı görüşmek istediğim can dostlarıma ve tabii ki biricik eőim ve kızıma sonsuz teőekkürler.

## ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Samsun'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Çarşamba Nuri Pamir İlköğretim Okulu ve Çarşamba İmam Hatip Orta Okulu'nda okudum. Lise öğrenimimi ise Samsun Ondokuzmayıs Süper Lisesi'nde derece ile tamamladım. Ondokuzmayıs Tıp Fakültesi'nden 2007 yılında mezun oldum. Mezuniyet sonrası mecburi hizmet görevim için Samsun Alaçam Toplum Sağlığı Merkezi'ne atandım. Görevlendirme ile Mart 2009 tarihine kadar Alaçam Devlet Hastanesi'nde Acil bölümünde pratisyen doktor olarak çalıştım. 3 Nisan 2009 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık öğrencisi olarak başladığım görevime devam etmekteyim.