

**UNIVERZITET U BEOGRADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Nina Z. Ristić**

**PROCENA VALIDNOSTI MERENJA  
GASTROEZOFAGEALNOG REFLUKSA KOD DECE  
RAZLIČITIM DIJAGNOSTIČKIM METODAMA**

**doktorska teza**

**Beograd, 2018**

**UNIVERSITY OF BELGRADE  
SCHOOL OF MEDICINE**

**Nina Z. Ristic**

**DIAGNOSTIC VALIDITY OF DIFFERENT  
TESTS IN PEDIATRIC GASTROESOPHAGEAL  
REFLUX DISEASE**

**Doctoral Thesis**

**Belgrade, 2018**

**Mentori:**

Profesor dr Tamara Milovanović

Vanredni profesor na katedri interne medicine

Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Profesor dr Darija Kisić Tepavčević

Vanredni profesor na katedri epidemiologije

Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

**Članovi komisije:**

Profesor dr Tatjana Pekmezović

Redovni profesor na katedri epidemiologije

Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Profesor dr Dragan Popović

Vanredni profesor na katedri interne medicine

Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

Profesor dr Zlatko Đurić

Vanredni profesor na katedri pedijatrije

Dečja interna klinika, Klinički centar Niš

Medicinski fakultet, Niš

Datum odbrane:

## ZAHVALNICA

*Iskreno se zahvaljujem:*

- v *Profesorki dr Tamari Milovanović*, na ukazanom poverenju i pruženoj prilici, na njenim stručnim savetima, kao i na nesebičnoj pomoći u kreiranju ideje, izradi i pisanju ove doktorske disertacije
- v *Profesorki dr Dariji Kisić Tepavčević*, koja me je usmeravala u svim fazama izrade ove disertacije. Zahvaljujem joj se na svesrdnoj podršci, poverenju i potpunoj slobodi u radu na ovoj disertaciji
- v *Profesorki dr Tatjani Pekmezović*, na ukazanom poverenju, izdvojenom vremenu i dragocenim savetima
- v *Profesoru dr Draganu Popoviću*, na korisnim sugestijama i vremenu koje je posvetio ovoj disertaciji
- v *Profesoru dr Zlatku Đuriću*, na korisnim sugestijama i vremenu koje je posvetio ovoj disertaciji
- v Dragim kolegamicama i kolegama koji su mi pružili pomoć prilikom izrade ove doktorske disertacije: *Prof. dr Vojslavu N. Perišiću, Ass. dr Zoranu Lekoviću, Dr. sci med. Ivanu Milovanoviću, dr Nataši Dragutinović, dr Milici Radusinović, ms Dragani Kukobat, ms Slobodanki Delić, ms Jeleni Veselinović i ostalim sestrama Odeljenja gastroenterologije, hepatologije i endoskopije Univerzitetske dečje klinike*, u praktičnoj realizaciji ove disertacije i prijateljskoj podršci
- v Kolegama i osoblju *Univerzitetske dečje klinike* na prenesenom iskustvu i prijateljskoj podršci
- v Kolegama i osoblju *Klinike za gastroenterologiju i hepatologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu* na prenesenom iskustvu i prijateljskoj podršci
- v Svim učesnicima istraživanja, kao i članovima njihovih porodica, na saglasnosti da učestvuju u studiji, kao i na njihovoj saradnji.

*Neizmernu zahvalnost dugujem:*

v *Mojim roditeljima, Jasni i Zoranu, sestri Maji, bratu Milošu i njegovoj Vesni za ljubav, podršku, razumevanje i ogromnu pomoć da se ovaj rad privede kraju.*

*Nina Ristić*

## SAŽETAK

### **PROCENA VALIDNOSTI MERENJA GASTROEZOFAGEALNOG REFLUKSA KOD DECE RAZLIČITIM DIJAGNOSTIČKIM METODAMA**

**Nina Z. Ristić**

**Uvod:** Dijagnoza gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB), zasnovana na simptomima, nije specifična zbog visoke prevalencije poremećaja koji mogu da oponašaju GERB. Najčešće korišćene dijagnostičke metode kod dece su pH monitoring, kombinovani pH-MII (multikanalna intraluminalna impedansa) monitoring i endoskopija. Kombinovani pH-MII monitoring je najtačniji dijagnostički metod za otkrivanje GERB-a kod dece, sa tendencijom da postane zlatni standard. Cilj ove studije bio je da uporedi različite dijagnostičke metode za otkrivanje GERB-a kod dece i odredi njihovu validnost. Takođe, cilj nam je bio da ispitamo razlike u kliničkim i pH-MII parametrima između dobnih grupa, kao i prediktivni značaj parametara pH-MII monitoringa u proceni prisustva erozivne refluksne bolesti.

**Materijal i metode:** U ovoj studiji preseka, retrospektivno su prikupljeni podaci o svojoj deci uzrasta do 18 godina kojoj je urađen pH-MII monitoring zbog gastrointestinalnih i/ili ekstraesofagealnih simptoma suspektih na GERB u Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu, u periodu od jula 2012. do decembra 2016. godine. Za četiri indeksna dijagnostička testa (simptomi, pH monitoring, MII monitoring, endoskopija) određeni su parametri dijagnostičke validnosti (senzitivnost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednosti) uzimajući pH-MII monitoring za referentni test.

**Rezultati:** Ukupno 218 dece (117 dečaka/101 devojčica), prosečnog uzrasta 6,7 godina (opseg 0,06-18,00 godina), ispunilo je kriterijume za uključivanje u studiju. Ambulatornim pH-MII monitoringom GERB je utvrđen kod 128 (57,4%) dece. Izolovanim pH monitoringom GERB je utvrđen kod 76 (34,1%) dece, dok je MII monitoringom dijagnostikovano kod 78 (35%) dece. Slabokiseli refluks je bio češći kod odojčadi ( $p < 0,01$ ), dok je kiseli refluks bio značajno češći kod starije dece i adolescenata ( $p < 0,01$ ). Senzitivnost pH-metrije je bila najniža kod odojčadi (22,9%), uz jasnu rastuću tendenciju sa uzrastom (najviša je bila kod dece  $\geq 9$  godina, 76,4%). Senzitivnost MII monitoringa je bila najveća kod odojčadi (94,3%), dok je u starijim

dobnim grupama iznosila oko 50%. Senzitivnost pH-metrije kod dece sa ekstraefozofagealnim simptomima iznosila je 38,1%, dok je kod dece sa gastrointestinalnim simptomima bila 63,8%. Refluksni ezofagitis je bio dijagnostikovao kod 31 (26,1%) od 119 dece koja su bila podvrgnuta endoskopiji. Senzitivnost endoskopije je bila vrlo niska (32,9%), dok su specifičnost, negativna i pozitivna prediktivna vrednost bile relativno visoke (oko 90%). Logističkom regresionom analizom pokazano je da su najbolji pH-MII prediktori endoskopski potvrđenog refluksnog ezofagitisa trajanje najduže pH detektovane kisele epizode i refluksni skor po DeMeester-u. ROC analizom dobijene su sledeće granične vrednosti pH-MII parametara, DeMeester refluksni skor  $\geq 29$  (AUC 0,786, CI 0,695-0,877,  $p < 0,01$ ) i trajanje najduže kisele epizode  $\geq 18$  minuta (AUC 0,784, CI 0,692-0,875,  $p < 0,01$ ).

**Zaključci:** Validnost pH-MII monitoring je značajno veća od validnosti izolovanog pH monitoringa u dijagnostici GERB-a kod dece. Kod odojčadi i verovatno kod dece sa ekstraefozofagealnim simptomima MII daje najveći doprinos validnosti pH-MII monitoringa. Visoka prevalencija funkcionalne gorušice kod dece starije od 8 godina ukazuje na značaj pH-MII monitoringa i u ovoj dobnoj grupi. Endoskopija je dijagnostička metoda izbora za potvrdu refluksnog ezofagitisa, ali je senzitivnost endoskopije, u poređenju sa pH-MII monitoringom kao referentnim testom, veoma niska. Parametri pH-MII monitoringa imaju značajnu prediktivnu vrednost u proceni prisustva erozivne refluksne bolesti i mogu da se smatraju potencijalnim markerima za procenu integriteta sluznice jednjaka, ali su neophodna dalja istraživanja. Najznačajniji nedostatak pH-MII monitoringa je nepostojanje normativnih podataka za decu, zbog čega je standardizacija obavezna. Za sada pH-MII monitoring ima ograničen uticaj na lečenje GERB-a, pre svega zbog nedostatka efikasne terapije za slabokiselu refluks, što ukazuje na potrebu za daljim istraživanjima u ovoj oblasti.

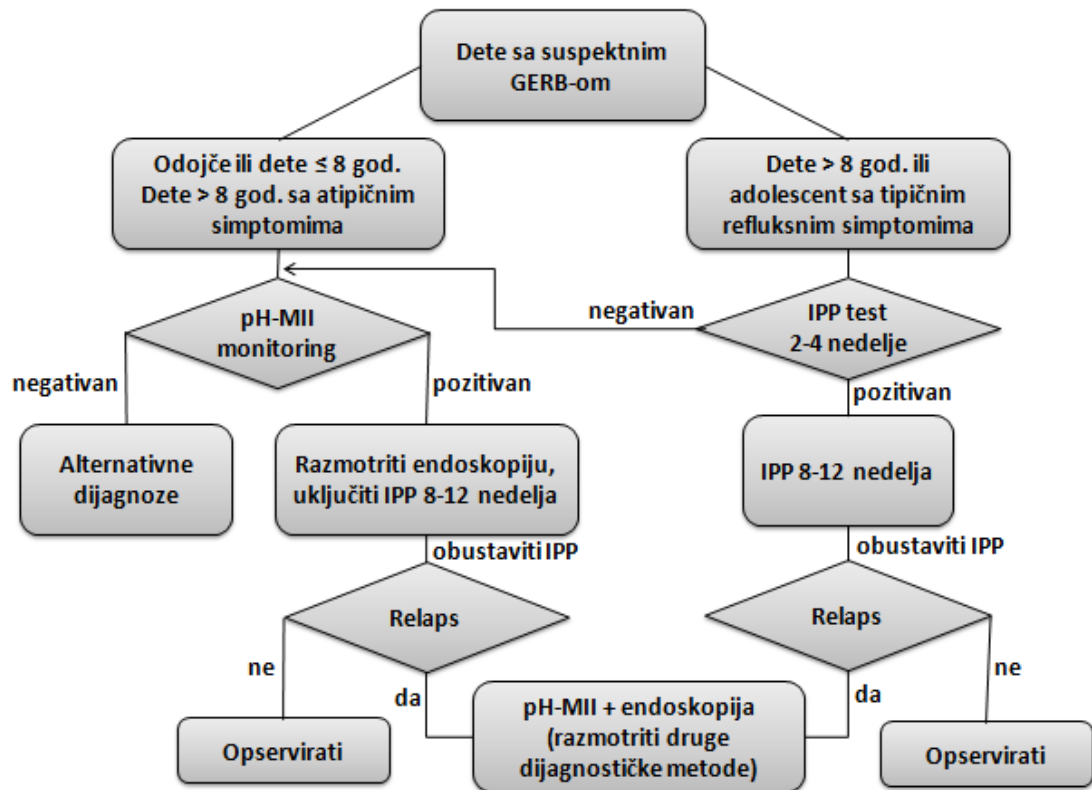
**Ključne reči:** gastroefozofagealna refluksna bolest; refluksni ezofagitis; deca; simptomi; pH monitoring; multikanalna intraluminalna impedansa; endoskopija; senzitivnost

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Epidemiologija

**UDK:**

## GRAFIČKI SAŽETAK





**ABSTRACT**  
**DIAGNOSTIC VALIDITY OF DIFFERENT TESTS IN PEDIATRIC  
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE**

**Nina Z. Ristić**

**Background:** Symptom-based diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD) is not specific due to high prevalence of disorders that can mimic GERD. Conventional pH monitoring, combined pH-MII (multiple intraluminal impedance) monitoring and esophagogastroduodenoscopy are diagnostic methods most frequently used in children. Combined pH-MII monitoring is the most accurate diagnostic method for detecting GERD in children, which tends to become the gold standard. The aim of the study was to compare the different diagnostic approaches in detection of gastroesophageal reflux disease in children presented with symptoms suggesting gastroesophageal reflux disease. Therefore, we evaluated validity of different diagnostic methods, differences in clinical and pH-MII parameters between different age groups and predictive values of pH-MII parameters in the assessment of the erosive reflux disease.

**Methods:** The study design was cross sectional. All children who underwent combined multiple intraluminal impedance and pH (pH-MII) monitoring due to gastrointestinal and/or extraesophageal symptoms suggesting gastroesophageal reflux disease at University Children's Hospital in Belgrade, from July 2012 to December 2016, were retrospectively included in the study. For four index diagnostic tests (symptoms, pH monitoring, MII monitoring, endoscopy) sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were calculated, compared with pH-MII monitoring as a reference test.

**Results:** A total of 218 (117 boys/101 girls), mean age 6.7 years (range 0.06-18.00 years), met the inclusion criteria. Gastroesophageal reflux disease was found in 128 of 218 (57.4%) children by pH-MII, in 76 (34.1%) children by pH-metry alone, and in 78 (35%) children by MII alone. Weakly acid reflux was more common in infants ( $p < 0.01$ ) and is often associated with symptoms, whereas acid reflux is more common in older children and adolescent ( $p < 0.01$ ). Using pH-MII monitoring as gold standard, the sensitivity of pH-metry was lowest in infants (22.9%), with tendency to increase in

older age groups (reaching 76.4% in children  $\geq 9$  years). The sensitivity of MII was greatest in infants 94.3%, and around 50% in older age groups. The sensitivity of pH-metry alone in children with extraesophageal symptoms was 38.1%, while the sensitivity of pH-metry in children with gastrointestinal symptoms was 63.8%. Reflux esophagitis was identified in 31 (26.1%) of 119 children who underwent endoscopy. Sensitivity of endoscopy was very low (32.9%) with relatively high specificity, negative and positive predictive values (about 90%). Logistic regression analysis showed that best predictors of endoscopic reflux esophagitis are the longest acid episode and DeMeester reflux composite score. The significant cutoff values included DeMeester reflux composite score  $\geq 29$  (AUC 0.786, CI 0.695-0.877,  $p < 0.01$ ) and duration of longest acid reflux  $\geq 18$  minutes (AUC 0.784, CI 0.692-0.875,  $p < 0.01$ ).

**Conclusions:** The results of our study confirmed that compared with pH-metry alone, pH-MII had significantly higher detection rate of gastroesophageal reflux disease. In infants and probably in children with extraesophageal symptoms, MII gives the greatest contribution to the validity of pH-MII monitoring. High prevalence of functional heartburn, in children older than 8 years, suggests the importance of pH-MII monitoring in this age group as well. Although endoscopy is the method of choice for the confirmation of reflux esophagitis, the sensitivity of endoscopy is very low compared to pH-MII monitoring as a reference test. The pH-MII parameters have a significant predictive value for assessment of erosive reflux disease and can be considered as the promising indicators of mucosal integrity, but further studies are needed. The major problem with pH-MII monitoring is a lack of normative data for children. Therefore, the standardization is mandatory. For the present, pH-MII monitoring has limited impact on treatment due to the absence of effective therapy for weakly acid reflux, suggesting that further studies should be directed in this direction.

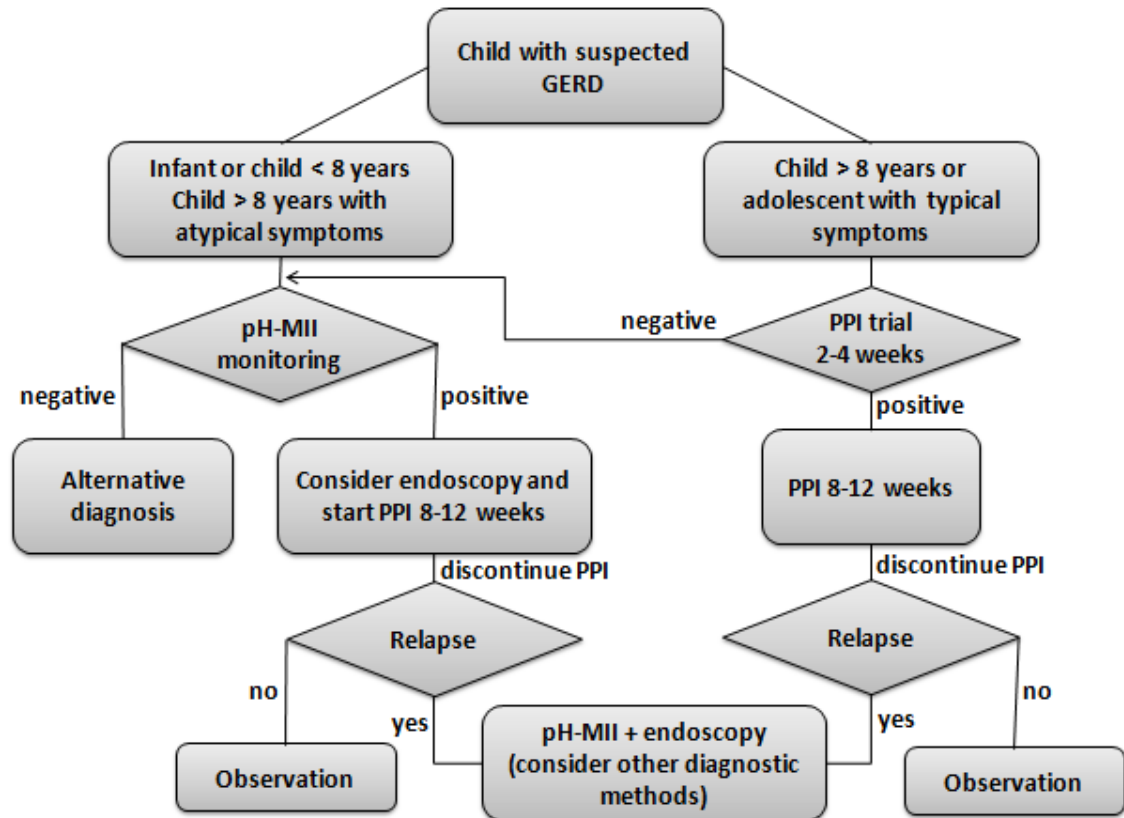
**Key words:** Gastroesophageal reflux disease; Reflux esophagitis; Children; Symptoms; pH monitoring; Multichannel intraluminal impedance; Endoscopy; Sensitivity

**Scientific Field:** Medicine

**Scientific Discipline:** Epidemiology

**UDC:**

## GRAPHICAL ABSTRACT



# Sadržaj

1. UVOD .....	1
Epidemiologija .....	2
Genetska predispozicija.....	2
Patofiziologija gastroezofagealne refluksne bolesti .....	3
Klinička slika.....	8
Gastrointestinalni simptomi gastroezofagealnog refluksa .....	8
Ekstraesofagealne manifestacije gastroezofagealne refluksne bolesti.....	11
Ne-erozivna refluksna bolest i hipersenzitivni jednjak.....	14
Refluksni ezofagitis .....	15
Deca sa povećanim rizikom za gastroezofagealnu refluksnu bolest.....	16
Komplikacije gastroezofagealne refluksne bolesti .....	16
Dijagnostikovanje gastroezofagealne refluksne bolesti .....	18
Dijagnoza na osnovu simptoma.....	18
Izolovani pH monitoring .....	19
Kombinovani pH-MII monitoring .....	21
Pasaža jednjaka i gastroduodenuma .....	26
Nuklearna scintigrafija .....	26
Ezofagogastroduodenoskopija.....	27
Empirijski test sa inhibitorima protonske pumpe .....	29
Manometrija jednjaka.....	30
Druge dijagnostičke metode .....	32
Dijagnostički algoritmi .....	33
Lečenje gastroezofagealne refluksne bolesti .....	36
Nefarmakološke mere lečenja .....	36
Antacidi i alginati .....	37
Histamin-2 receptor antagonisti.....	38
Prokinetici .....	39
Inhibitori protonske pumpe .....	39
Inhibitori tranzitorne relaksacije donjeg ezofagealnog sfinktera.....	40
Hirurško lečenje .....	41
2. CILJEVI .....	44
3. MATERIJAL I METODE .....	45
Dizajn studije.....	45
Instrumenti merenja.....	47
Kombinovani pH-MII monitoring .....	47
Endoskopija.....	48
Analiza performansi dijagnostičkih testova.....	48
Statistička analiza .....	52

4. REZULTATI.....	53
Dijagnostička tačnost pH monitoringa .....	53
Dijagnostička tačnost MII monitoringa.....	56
Distribucija simptoma u zavisnosti od uzrasta .....	58
Dijagnostička tačnost gastrointestinalnih simptoma.....	59
Dijagnostička tačnost ekstraefagealnih simptoma .....	64
Analiza parametara pH-MII monitoringa u različitim dobnim grupama .....	67
Refluksni ezofagitis i pH-MII parametri .....	77
Dijagnostička tačnost ezofagogastroduodenoskopije .....	80
pH-MII prediktori refluksnog ezofagitisa.....	80
Karakteristike refluksa kod dece sa neurološkim poremećajima.....	83
5. DISKUSIJA.....	85
6. ZAKLJUČAK .....	102
7. LITERATURA.....	105

# 1. UVOD

Jednjak je šupalj tubularni organ koji povezuje usnu duplju sa želucem i omogućava anterogradno kretanje progutanog sadržaja. Kontrahovanje donjeg ezofagealnog sfinktera (DES-a) sprečava retrogradno kretanje sadržaja iz želuca u jednjak, dok relaksacija olakšava prolaz hrane u želudac.

**Gastroezofagealni refluks (GER)**, tj. nevoljno vraćanje želudačnog sadržaja u jednjak, je fiziološka pojava koja se javlja više puta dnevno kod svake bebe, deteta, i odraslog čoveka, posebno nakon obroka (1, 2). Većina refluksnih epizoda (RE) je kratkog trajanja, asimptomatska i ograničena na distalni deo jednjaka.

**Fiziološki GER** je asimptomatski GER ili GER u prvim mesecima života koji se prezentuje regurgitacijom, a povremeno i povraćanjem. Iako refluks može biti fiziološki u svim uzrastima, u svakom dobu postoji kontinuum od fiziološkog GER-a do gastroezofagealne refluksne bolesti sa značajnim simptomima, znacima i komplikacijama.

**Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)** je gastroezofagealni refluks koji uzrokuje značajne simptome i/ili komplikacije (1, 2). Za postavljanje dijagnoze GERB-a u dečjem uzrastu potrebno je da simptomi, ezofagealni ili ekstraefagealni, remete kvalitet života deteta, i nije dovoljno da su oni samo zabrinjavajući za roditelje/staratelje (2). Problem kod male dece je što ne mogu adekvatno da prijave simptome, te je teško odrediti kada simptomi postaju dovoljno ozbiljni da im remete kvalitet života (3, 4). Prema tome, GERB je GER povezan sa simptomima koji narušavaju kvalitet života i/ili sa oštećenjem sluznice.

**Refluksni ezofagitis** je definisan makroskopski vidljivim lezijama sluznice jednjaka (1), i najčešće je posledica kiselog refluksa (5).

GERB se često dijagnostikuje kod odojčadi i dece na osnovu simptoma, bez dijagnostičke obrade. Međutim, simptomi GER-a kod odojčadi i dece su nedovoljno specifični zbog visoke prevalencije funkcionalnih poremećaja i bolesti koje mogu da oponašaju GERB. Uprkos sve većoj incidenciji GERB-a i tehničkim dostignućima dijagnoza GERB-a i dalje ostaje slabo definisana.

## **Epidemiologija**

Prevalencija GER-a kod zdravih beba do 3. meseca života je 50% i dostiže 67% u 4. mesecu, a zatim postepeno pada ispod 5% do 12. meseca života (6). Simptomi GER-a mogu da perzistiraju i nakon prve godine sa prevalencijom od 1,8%-7,2% kod dece uzrasta od 3-9 godina, odnosno 5%-8,2% kod dece uzrasta od 10-17 godina (7). Spontana rezolucija je manje verovatna ukoliko se GERB javi posle 3. godine života (8). Bebe koje učestalije bljučkaju su pod većim rizikom od GERB-a kasnije u detinjstvu (9), kao i u odraslom dobu (10). GERB u detinjstvu je povezan sa adultnim GERB-om (11).

Prema severnoameričkim administrativnim podacima, u periodu od 2000. do 2005. godine došlo je do porasta učestalosti dijagnostikovanja GERB-a od 3,4% do 12,3% kod beba i od 0,9% do 1,3% kod dece (12).

Na GERB utiču genetski faktori, kao i faktori okoline (13). Studije na odraslima su pokazale da je bela rasa najvažniji pojedinačni faktor rizika za GERB (14, 15). Kod odraslih alkohol, pušenje, neke psihoaktivne supstance, prekomerni unos hrane, kao i neke vrste namirnica su među mnogobrojnim faktorima rizika za GERB. Nekoliko studija je pokazalo da izlaganje duvanskom dimu povećava rizik od gorušice i ezofagitisa kod dece pasivnih pušača (7, 16). Gojaznost je faktor rizika za GERB i kod dece i kod odraslih (17, 18).

## **Genetska predispozicija**

U prilog genetske osnove govore činjenice da je učestalost simptoma GER-a veća kod rođaka osoba sa GERB-om (19) i da se GERB češće javlja kod jednojajčanih blizanaca (20). U pet familija sa teškim pedijatrijskim oblikom GERB-a, autosomno dominantnim tipom nasleđivanja i visokom penetrantnošću, mapiran je gen na hromozomu 13q14 (21), što nije potvrđeno u drugih 5 familija (22). Kolagen tip III alfa I (COL3A1) gen povezan je za GERB-om kod dece i odraslih, kao i sa hijatus hernijom (HH) kod odraslih muškaraca. Aleli povezani sa GERB-om i HH su različiti, što ukazuje na različite mehanizme nastanka ovih bolesti (23). Ovi podaci sugerišu da komponente vezivnog tkiva i njegovo remodelovanje mogu da imaju ulogu u nastanku GERB-a. Kod pacijanata sa refluksnim ezofagitisom ekspresija proteinaza-aktiviranog receptora-2

(PAR-2) u sluznici jednjaka je 7-10 puta veća u poređenju sa pacijentima sa ne-erozivnom refluksnom bolešću (NERB-om) (24). Barrett-ov jednjak je parcijalno genetski determinisan (25).

## **Patofiziologija gastroezofagealne refluksne bolesti**

Patofiziologija GERB-a je slična u svim uzrastima, uključujući i prevremeno rođenu decu (26, 27). Postoje tri nivoa odbrane od GER-a koji sprečavaju i minimiziraju oštećenje sluznice jednjaka. Prvi nivo odbrane je “antirefluksna barijera” koja se sastoji od DES-a, krura dijafragme i Hisovog ugla. Drugu liniju odbrane čine klirens jednjaka, koji ograničava trajanje kontakta refluksiranog sadržaja i sluznice jednjaka. Gravitacija, kao i peristaltika jednjaka, pomažu evakuaciju sadržaja iz jednjaka, dok sekrecija iz pljuvačnih žlezda i submukoznih žlezda jednjaka pomaže neutralizaciju refluksata. Treća linija odbrane je otpornost sluznice jednjaka, koja postaje značajna kada je produženo vreme kontakta refluksata i sluznice jednjaka (13).

Ezofagogastrični spoj (EGS), koji se sastoji od DES-a i krura dijafragme, sprečava vraćanje gastričnog sadržaja u jednjak. Tonična kontrakcija DES-a i spoljašnji pritisak od strane krura dijafragme su značajni za održavanje bazalnog pritiska. EGS reguliše pasažu hrane iz jednjaka u želudac i oslobađanje gasa, uz minimiziranje refluksa tečnog sadržaja. U inspirijumu dolazi do pada torakalnog pritiska i do porasta abdominalnog pritiska, i nastanka pozitivnog gradijenta pritiska koji može da pospeši GER. Simultana kontrakcija krura dijafragme sprečava GER tokom inspirijuma, naprezanja, kao i tokom relaksacije DES-a (28, 29). Tranzitorna relaksacija donjeg ezofagealnog sfinktera (TRDES) je spontano otvaranje EGS nezavisno od gutanja, tokom koga su DES i krure dijafragme relaksirani. TRDES je najvažniji fiziološki mehanizam koji dozvoljava oslobađanje vazduha iz želuca, ali je i glavni mehanizam nastanka GER-a (13, 30). Još uvek nisu utvrđeni svi faktori odgovorni za održavanje tonusa DES-a, ali se smatra da je u pozadini vago-vagalni refleks (31–33), čiji se refleksni centar nalazi u moždanom stablu. Eferentna i aferentna vlakna u vagalnom nervu utiču na aktivaciju intramuralnog inhibitornog neurona koji oslobađa azot monoksid i dovodi do relaksacije DES-a. Aferentni nervi vagalnog nerva polaze iz farinksa, tela jednjaka i kardije, stvaraju sinapse u moždanom stablu (nucleus tractus solitarius) i aktiviraju motorne neurone u dorzalnom motornom nukleusu n. vagusa (34,



35). Istovremena inhibicija peristaltike tela jednjaka i krura dijafragme posredovana je patern generatorom koji se projektuje u dorzalni nukleus n. vagusa i nukleus n. phrenicusa u cervikalnoj kičmenoj moždini (36–38). Neuralna kontrola DES-a i TRDES-a je kompleksna i značajna je zbog potencijalnih terapijskih efekata GABA-B agonista (39–41).

Postoji nekoliko trigerera TRDES-a od kojih je najvažnija aktivacija tenzionih receptora u proksimalnom želucu, koja nastaje usled distenzije i akomodacije želuca nakon obroka (32, 42, 43). Bebe imaju kratak abdominalni jednjak. Volumen njihovih obroka po kilogramu (kg) telesne mase je više nego duplo veći od volumena obroka po kg telesne mase odraslih osoba (100-150 mL/kg/dan naspram 30-50 mL/kg/dan). Ovo za posledicu ima izraženiju distenziju želuca i češće epizode TRDES-a. Takođe, broj dnevnih obroka kod beba je veći nego kod odraslih, što za posledicu ima više postprandijalnih epizoda TRDES-a.

Prema nekim studijama, lateralni dekubitus izaziva veću učestalost TRDES-a i češću udruženost TRDES-a sa GER-om, iako razlike nisu statistički značajne (44–47). TRDES i GER su češći u desnom lateralnom položaju (DLP) u poređenju sa levim lateralnim položajem (LLP) (44, 47). Kod prematurusa je dokazano da je u DLP veća učestalost TRDES-a koji češće izazivaju tečni GER, uprkos bržem gastričnom pražnjenju (48, 49). Mali volumen tečnih obroka izaziva značajno brži početak TRDES-a u DLP nego u LLP (50). Plasiranje nazogastrične sonde povećava broj epizoda TRDES-a, i to stimulacijom farinksa (51) i/ili DES-a (52, 53). Holecistokinin, koji se oslobađa kada hrana uđe u duodenum, smanjuje pritisak DES-a i uzrokuje relaksaciju fundusa (54, 55). Nije sigurno da li je uzrok povećanog broja TRDES-a direktno dejstvo holecistokinina na DES ili njegovo dejstvo na vagusni aferentni sistem. Posturalna supresija TRDES-a je očuvana kod pacijenata sa GERB-om (56).

Kod odraslih osoba u ležećem položaju na leđima, sa i bez GERB-a, ukupan broj TRDES-a je isti. TRDES je duplo češće udružen sa kiselim refluksum kod osoba sa GERB-om u poređenju sa zdravim osobama (65% naspram 30%) (57). U položaju na leđima otklonjeni su svi pozitivni efekti gravitacije, te se potencijalno štetni tečni sadržaj nalazi u predelu kardije i tokom TRDES može lako da se vrati u jednjak. Takođe, refluksat lakše stiže do ždrela u ležećem nego u uspravnom položaju. Salivacija i gutanje su značajno redukovani tokom spavanja, što dodatno smanjuje klirens sadržaja

iz jednjaka. Gornji ezofagealni sfinkter je atoničan tokom spavanja, što dopušta da refluksat lakše stigne u disajne puteve.

Drugi mehanizmi koji mogu da imaju ulogu u nastanku GER-a su: HH, hipotoničan DES (36) i usporeno gastrično pražnjenje.

HH je stanje u kome su DES i krure dijafragme razdvojene, što dozvoljava prokismalnim delovima želuca da migriraju u grudnu duplju i sprečava krure dijafragme da ojačavaju EGS. HH pospešuje retrogradni tok u predelu EGS tokom relaksacije DES-a nakon gutanja i time povećava broj RE i usporava klirens refluksiranog sadržaja. Ovaj mehanizam predstavlja tzv. re-refluks fenomen (kiseli refluks kada je pH još uvek ispod 4) (58). Kod odraslih HH je povezana za GERB-om sa i bez ezofagitisa (59, 60). HH je češće povezana sa komplikovanim GERB-om (25, 61–63), a najvažnija determinanta je veličina hernije (20, 64). Deca sa HH češće imaju Barrett-ov jednjak, dok 39% dece na dugotrajnoj antisekretornoj terapiji ima HH (61, 65).

Kontinuirano hipotoničan DES dovodi do češće pojave GER-a. Više faktora može da bude povezano sa hipotonijom DES-a poput respiracija, aktivnosti želuca, hormona, hrane, gaziranih pića i nekih lekova (66, 67). Ponavljano uzastopno gutanje kod dece može da dovede do hipotoničnog DES-a i GER-a (68). Za nastanak GER-a potrebni su pozitivan gradijent pritiska na nivou EGS i distalna longitudinalna kontrakcija sa skraćanjem jednjaka (69). Kod gojaznih osoba povećan abdominalni pritisak dovodi do pozitivnog gradijenta pritiska na nivou EGS i doprinosi nastanku GER-a (70).

Usporeno gastrično pražnjenje može da utiče na povećanje postprandijalnog refluksa usled povećanja broja TRDES-a. Ovo je pokazano kod beba i dece sa simptomatskim GER-om, a posebno je izraženo kod neuroloških pacijenata (71). Ipak, uloga gastričnog pražnjenja u patogenezi GERB-a je još uvek kontroverzna (72). Iako brže gastrično pražnjenje smanjuje distenziju želuca i gastrični volumen, pa time i verovatnoću nastanka TRDES-a i GER-a, ne postoje ubedljivi dokazi o povezanosti usporenog gastričnog pražnjenja i GERB-a. Pokazano je da prokinetici, koji ubrzavaju gastrično pražnjenje, skraćuju izloženost jednjaka kiselom sadržaju, ali ne i izloženost bolusima (72). Kod pacijanata sa GERB-om opisani su poremećaj adaptacije želuca obrocima i prolongirana postprandijalna fundusna relaksacija (73). Izloženost

jednjaka kiselim sadržaju je u direktnoj korelaciji sa vremenom pražnjenja proksimalnog dela želuca (73).

Većina pacijenta sa GERB-om nema značajno povećanu kiselu gastričnu sekreciju. Analiza postprandijalnog aciditeta u predelu EGS pokazala je da je lokalna distribucija gastrične sekrecije relevantnija od ukupne gastrične sekrecije u patogenezi GERB-a. Stepenn mešanja fundusnog sadržaja može biti različit što uzrokuje i različitu distribuciju kiseline u želucu. Studije u kojima su korišćeni pH monitoring, scintigrafija i magnetna rezonanca želuca su pokazale da je mešanje gastričnog sadržaja nekompletno. Dokazano je da se kiselina nakuplja u želudačnom delu EGS, kiselinom džepu (*“acid pocket”*), čak i u postprandijalnom periodu kada je želudačni sadržaj neutralisan obrokom (73).

Jednjak je aktivno uključen u odbranu od GER-a zahvaljujući brzom i efikasnom klirensu refluksnog sadržaja iz lumena jednjaka (74). Motilitet jednjaka je u potpunosti razvijen kod beba već od 31. nedelje života (75). Primećeno je da pacijenti sa GERB-om imaju usporen klirens jednjaka (76), što je prepoznat kao faktor rizika za GERB kod odraslih (77, 78). Međutim, ne može se sa sigurnošću reći da li je poremećaj motiliteta jednjaka uzrok ili posledica kiselog refluksa (79). Kiseli refluksat se čisti iz jednjaka tokom jedne ili dve sekvence primarne peristaltike, potom se rezidualni aciditet neutrališe progutanom pljuvačkom. Sekundarna peristaltika je odgovor na distenziju jednjaka vazduhom ili vodom, i važna je tokom spavanja kada je peristaltika usporena. Pacijenti sa GERB-om mogu imati normalnu primarnu, ali poremećenu sekundarnu peristaltiku. Čišćenje slabokiselog i nekiselog refluksa, u postprandijalnom periodu, može da bude neefikasno i da uzrokuje produženu distenziju jednjaka i neprijatne simptome. Klirens jednjaka utiče na trajanje refluksnih epizoda.

Komponente koje doprinose štetnosti refluksnog sadržaja su pored kiseline, pepsin, žučne soli i tripsin (80). Poslednje dve zavise od duodenogastričnog refluksa koji prethodi GER-u i mogu da imaju ulogu u nastanku striktura i Barrett-ovog jednjaka (81). Otpornost sluznice jednjaka deli se na: pre-epitelnu, epitelnu i post-epitelnu (13). Pre-epitelni faktori su protektivni faktori u pljuvački i sekretu submukoznih žlezda jednjaka koje čine: bikarbonati, mucin, prostaglandin E<sub>2</sub>, epidermalni faktor rasta i transformišući faktor rasta. Epitelni faktori su međućelijske čvrste veze i međućelijski glikoproteinski materijal. Postoje veoma značajne varijacije u percepciji refluksa koje

sugerišu različite pragove senzitivnosti jednjaka. Nivo kapsaicina i tranzitorni receptorski potencijal vaniloid receptora-1 igraju ulogu u stvaranju osećaja gorušice (82). Sluznica jednjaka sadrži receptore senzitivne na kiselinu, temperaturu i volumen. Neki pacijenati imaju GER simptome bez dokazanog GERB-a, što ukazuje na hipersenzitivnost jednjaka (83, 84). Hipersenzitivnost jednjaka, verovatno, ima značajnu ulogu i kod pacijanata sa NERB-om, s obzirom da su ovi pacijenti osetljiviji na perfuziju kiselinom od onih sa ezofagitisom (85). Proširenje međucelijskih prostora je dokazano kod pacijenata sa erozivnim ezofagitisom, kao i kod pacijenata sa NERB-om (86). Osetljivost jednjaka na kiselinu smanjuje se kada se ezofagitis izleči. Smanjena osetljivost koja se javlja kod Barrett-ovog jednjaka je sekundarni fenomen (87). Iako uzrok hipersenzitivnosti jednjaka ostaje nepotpuno jasan, pretpostavlja se da pored poremećaja otpornosti sluznične barijere, značajnu ulogu imaju disfunkcija visceralnog nervnog puta i produžene kontrakcije jednjaka.

Refluksirani sadržaj može biti kiseo, slabokiseo i nekiseo. Takođe, refluksat može biti čista tečnost ili mešavina tečnosti i gasa, a može sadržati i žuč. Više od polovine kiselih i slabokiseli RE je udruženo sa refluksom gasa (57). Prema podacima iz literature, pacijenti sa GERB-om i zdrave kontrole, svih uzrasta, se ne razlikuju u broju epizoda TRDES (88–91). Pacijenti sa GERB-om, koji uzimaju tečne obroke, imaju sličan ukupan broj RE kao kontrole, ali veći broj kiselih RE od kontrola (90). Smatra se da je razlika između obolelih i kontrola u tipu RE, koje su kod obolelih češće tečne i kisele, a kod zdravih gasovite i slabokisele (57, 90–92). Nije do kraja jasan razlog ove pojave i smatra se da su za to zaslužni sledeći faktori: kiselinski džep (“*acid pocket*”) (93–96), komplijansa EGS (97) i pojačana sekrecija kiseline (77). Ipak, nijedan od ovih faktora ne može zasebno da objasni razlike u tipu RE između pacijenata sa GERB-om i zdravih kontrola. Slabokisele refluks može da bude odgovaran za simptome koji perzistiraju kod pacijenata na antisekretornoj terapiji.

Eradikacija *Helicobacter pylori* nije povezana sa učestalijim simptomima GER-a kod dece i adolescenata (98).

Respiratorni simptomi, kao posledica refluksa, nastaju usled (mikro)aspiracija ili inflamacije koja je posredovana vagusom (99, 100). Nije dovoljno proučavana uloga gornjeg ezofagealnog sfinktera u patofiziologiji respiratornih manifestacija GERB-a.

## Klinička slika

Odojčad i deca sa GERB-om mogu da imaju širok spektar simptoma i znakova (101) (tabela 1). Simptomi GERB-a mogu biti gastrointestinalni (GI) ili ekstraefozofagealni (EE), i u izvesnoj meri zavise od uzrasta (2,102).

**Tabela 1.** Simptomi i znaci koji mogu da budu povezani sa gastroefozofagealnim refluksom, prilagođeno od *Vandenplas i sar, 2009.*

Simptomi	Znaci
<ul style="list-style-type: none"><li>• Regurgitacija sa/bez povraćanja</li><li>• Gubitak u telesnoj masi ili nenapredovanje</li><li>• Uznemirenost kod odojčadi</li><li>• Ruminacija</li><li>• Gorušica</li><li>• Hematemeza</li><li>• Disfagija, odinofagija</li><li>• Vizing</li><li>• Stridor</li><li>• Kašalj</li><li>• Promuklost</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ezofagitis</li><li>• Striktura jednjaka</li><li>• Barrett-ov jednjak</li><li>• Inflamacija larinksa/farinksa</li><li>• Rekurentne pneumonije</li><li>• Anemija</li><li>• Dentalne erozije</li><li>• Odbijanje obroka</li><li>• Sandifer-ov sindrom</li><li>• Apnea</li><li>• ALTE ("Apparent Life Threatening Events")</li></ul>

### Gastrointestinalni simptomi gastroefozofagealnog refluksa

Najčešći simptomi GERB-a kod odojčadi su regurgitacija sa ili bez povraćanja i uznemirenost, a kod dece i adolescenata gorušica, regurgitacija i epigastrični bol (103). Bitno je istaći da je saopštavanje simptoma nepouzđano do uzrasta od 8 godina, što je posebno bitno za simptome poput gorušice i bola u epigastrijumu koji su karakteristični za stariju decu i adolescente.

#### ***Regurgitacija sa ili bez povraćanja***

Regurgitacija je najčešći simptom kod odojčadi, ali nije ni neophodna ni dovoljna za dijagnozu GERB-a (101). Oko 50% beba do 4. meseca ima bar jednu epizodu bljućkanja dnevno, koja prolazi bez terapije u 95% slučajeva do uzrasta od 12-

14 meseci (104, 105). Uprkos poznatoj činjenici da je regurgitacija fiziološka pojava kod većine beba, oko 20-25% roditelja traži medicinsku pomoć (105). Izazov za pedijatre je da razdvoje regurgitaciju i povraćanje koji su posledica refluksa od brojnih drugih poremećaja sa sličnom kliničkom slikom. Najvažnije je da se isključe ozbiljnija oboljenja koja mogu da se manifestuju regurgitacijom i povraćanjem što je nekada moguće učiniti zahvaljujući upozoravajućim simptomima i znacima (tabela 2). Bebe koje bljućaju su uglavnom zadovoljne (tzv. “*happy spitter*”). Anamneza i fizikalni pregled su obično dovoljni za postavljanje dijagnoze nekomplikovanog GER-a (1). Regurgitacija kod odojčadi ima dobru prognozu, bez potrebe za bilo kakvim intervencijama izuzev edukacije roditelja i primene zgusnutih formula koje smanjuju manifestnu regurgitaciju (1). Kod manjeg broja dece regurgitacija može da dovede do malnutricije. Ove bebe često povezuju hranjenje sa nelagodom, što može da vodi ka averziji prema hrani koja doprinosi malnutriciji (106). Slabije napredovanje je krucijalni alarmni znak, koji sugeriše potrebu za dijagnostičkom evaluacijom. Ipak, slabije napredovanje, odbijanje obroka, izvijanje, iritabilnost i poremećaji spavanja mogu, ali i ne moraju da budu povezani sa GERB-om (107, 108). Alergija na proteine kravljeg mleka se simptomatski može preklapati sa GER-om (109, 110) i javlja se kod 2-3% odojčadi i čak kod 50% odojčadi sa GER-om (111). Uzrok ovakve povezanosti mogu biti identičnost simptoma kod oba poremećaja, nedostatak strogih dijagnostičkih kriterijuma i prolazni karakter oba poremećaja. Moguće objašnjenje je da poremećaj motiliteta kod alergije na kravlje mleko dovodi do GER-a, što je potrebno dokazati (101). Hipoalergene formule se brže prazne iz želuca od intaktnih mlečnih proteina. Na osnovu toga može se postaviti hipoteza, da je broj TRDES smanjen ukoliko se beba hrani ekstenzivnim hidrolizatima (101). Prema tome, iako hidrolizati mogu da dovedu do simptomatskog poboljšanja, ne znači da je u pozadini alergija. Kod dece starije od 18 meseci regurgitacija, epizodično povraćanje i ruminacija su ređi i zahtevaju dijagnostičku evaluaciju (1).

### ***Uznemirenost***

Kod beba i male dece verbalna ekspresija simptoma je često nejasna ili nemoguća, i perzistentno plakanje, uznemirenost, izvijanje, poremećaji ishrane i spavanja su mogući ekvivalenti gorušice kod odraslih. Ipak, fiziološki GER nije čest uzrok neobjašnjivog plakanja i uznemirenosti. Postoje značajne individualne razlike -

zdrave bebe u proseku plaču 2 sata, a neke i 6h dnevno (1). Takođe, isti stepen uznemirenosti može da bude prihvatljiv za neke roditelje, a nepodnošljiv za druge. S druge strane, pomenuti simptomi se viđaju i u drugim poremećajima poput alergije na proteine kravljeg mleka, neuroloških oboljenja, opstipacije i infekcija (npr. urinarne infekcije). Nakon isključenja drugih uzroka, kod jednog broja beba može da se pokuša sa hipoalergenom formulom tokom 2-4 nedelje, ali bez sigurnih dokaza o efikasnosti.

**Tabela 2.** Upozoravajući simptomi, znaci i dijagnoze koje treba razmotriti, prilagođeno od *Loots*, 2011.

<b>Upozoravajući simptomi i znaci</b>	<b>Dijagnoze koje treba razmotriti</b>
Povraćanje žuči	Anularni pankreas
Gastrointestinalno krvarenje	Ulkus/erozije želuca/duodenuma
Uporno projektilno povraćanje	Hipertrofija/stenoza pilorusa Duodenalna membrana/stenoza Malrotacija Ahalazija
Početak tegoba nakon 6. meseca	Imunološki uzroci (celijakija)
Slabije napredovanje	Mogući mnogi uzroci uključujući i nedovoljan unos
Dijareja	Alergija, gastroenteritis
Opstipacija	Hirschsprung-ova bolest
Teška funkcionalna opstipacija	
Febrilnost	Infektivni uzroci (gastroenteritis, urinarna infekcija, pneumonija, meningitis)
Letargija	Teško bolesno dete (potrebno pronaći uzrok)
Hepatosplenomegalija	Metabolička bolest
Napeta fontanela	Meningitis, tumor centralnog nervnog sistema
Makro/mikrocefalija	Sindromi
Epileptični napadi	Epilepsija, cerebralna patologija
Abdominalna osetljivost/nadutost	Abdominalna infekcija, atrezija creva

Ne postoje dokazi vezani za empirijsku upotrebu inhibitora protonske pumpe (IPP) kod uznemirene odojčadi. Ukoliko uznemirenost perzistira bez drugog objašnjenja, izuzev suspektnog GERB-a, eksperti preporučuju dijagnostičku evaluaciju (1).

### ***Gorušica***

Kod odraslih, adolescenata i dece starije od 8 godina, gorušica i regurgitacija su tipični simptomi GERB-a (103). Studije su pokazale da simptomi GER-a nisu retki u detinjstvu i da se nedovoljno prepoznaju od strane roditelja ili preterano od strane adolescenta (gorušicu prijavljuje 5,2% adolescenata i 3,5% roditelja) (7). Gorušica je dominantan simptom bez obzira na prisustvo ezofagitisa. Iako dete koje govori može da prijavi simptom, opiše lokalizaciju i težinu, do uzrasta od 8 godina ove informacije su nepouzdanе (2).

### ***Disfagija i odinofagija***

Disfagija ili otežano gutanje, javlja se usled anatomskih abnormalnosti, neuroloških oboljenja, poremećaja motiliteta i inflamatornih bolesti orofarinksa i jednjaka, ali i kao psihološka reakcija (1). Eozinofilni ezofagitis je češći uzrok disfagije i odinofagije od GERB-a. Odinofagija ili bolno gutanje, može biti simptom peptičnog ezofagitisa, ali češće je posledica orofaringealne inflamacije, eozinofilnog ezofagitisa, infektivnog ezofagitisa i poremećaja motiliteta jednjaka. Kod disfagije i/ili odinofagije preporučuje se ispitivanje koje uključuje pasažu jednjaka i gastroduodenumu i proksimalnu GI endoskopiju. Antisekretorna terapija bez prethodne dijagnostičke evaluacije se ne preporučuje (1).

## **Ekstraesofagealne manifestacije gastroezofagealne refluksne bolesti**

### ***Reaktivna bolest disajnih puteva***

Uloga GER-a u nastanku reaktivnih bolesti disajnih puteva još uvek nije objašnjena. Različiti patofiziološki mehanizmi su mogući: direktna aspiracija, vagusom posredovani bronhijalni i laringealni spazam i neuralno posredovana inflamacija. Ranije je smatrano da acidifikacija jednjaka kod odraslih sa astmom može da uzrokuje hiperreaktivni odgovor i bronhoopstrukciju (112). Neke studije su ispitivale i uticaj astme na težinu GERB-a, s obzirom da hronična hiperinflacija pospešuje nastanak GER-a. Povezanost astme i refluksa merenog pH ili pH-MII (multikanalna intraluminalna



impedansa) monitoringom je pokazana u nekim studijama (113), kao i veza između noćnog vizinga i GER-a (114). Kod dece i adolescenata sa perzistentnom astmom konstatovan je povišen broj RE i u ležećem i u uspravnom položaju, ali ne i korelacija rezultata pH monitoringa i testova plućne funkcije (115). U jednoj studiji 59% dece sa perzistentnom umerenom astmom, pokazalo je pozitivan nalaz pH monitoringa i dobar odgovor na antisekretornu terapiju (116). Druga studija je pokazala da antirefluksna terapija nije efikasna u lečenju astme (117). Smatra se da je kod pacijenata sa astmom koji imaju gorušicu refluks doprinoseći faktor. S druge strane, i pored visoke učestalosti pozitivnih nalaza pH-MII studija kod pacijenata sa astmom bez gorušice, ne postoje dokazi koji podržavaju upotrebu IPP. Kombinovani pH-MII monitoring može biti koristan u odlučivanju o dugotrajnoj terapiji sa IPP ili antirefluksnoj hirurgiji, iako još uvek nije poznata prediktivna vrednost patološkog nalaza. Bitno je naglasiti da kod pacijenata sa reaktivnom bolešću disajnih puteva negativna asocijacija simptoma na osnovu pH-MII monitoringa ne isključuje mogućnost da je GER uzročnik, s obzirom da i mala količina refluksata može dovesti do nastanka inflamacije disajnih puteva.

### ***Rekurentne pneumonije***

Rekurentne pneumonije i intersticijalna plućna bolest mogu biti komplikacije GER-a usled aspiracije gastričnog sadržaja. GERB je uzrok rekurentnih pneumonija kod inače zdrave odojčadi i dece u svega oko 6% slučajeva (118). Najčešći uzrok rekurentne pneumonije kod dece nije GER već direktna aspiracija tokom gutanja. Mehanizmi su slični onima za reaktivna oboljenja disajnih puteva. Nijednim testom ne možemo sa sigurnošću da utvrdimo da GER izaziva rekurentnu pneumoniju. Proba sa nazogastričnom sondom može da bude korisna kako bi se isključila direktna aspiracija tokom gutanja kao mogući uzrok. Oba, i pH i MII monitoring gornjih partija jednjaka i farinksa, daju kontradiktorne informacije i nije jasna njihova uloga u odluci o lečenju (119,120). Aspiracija se javlja i kod zdravih kontrola, pogotovo tokom noći (1). Pozitivan nalaz pH monitoringa može da poveća verovatnoću da je GER uzrok rekurentne pneumonije, ali ne i da dokaže. Pozitivna asocijacija simptoma i MII detektovanih RE povećava verovatnoću, ali ne dokazuje, da je GER uzrok pneumonije. Vrlo je verovatno da respiratorne simptome ne izazivaju samo kisele, već i slabokisele RE.

### ***Simptomi gornjih disajnih puteva***

Mnoge studije prijavljuju visoku učestalost refluksa kod pacijenata sa oboljenjima gornjih disajnih puteva. Međutim, rezultati koji povezuju GER i hroničnu promuklost, promene na larinksu, hronični kašalj, sinusitis, hroničnu upalu srednjeg uva su uglavnom poreklom iz serija slučajeva. Kod dece sa kašljem značajna je analiza asocijacije simptoma i MII detektovanih RE. U jednoj pilot studiji pokazana je pozitivna asocijacija simptoma kod dece sa rekurentnim kašljem uz normalne druge parametre pH-MII monitoringa (121). U drugoj studiji pokazana je značajna povezanost hroničnog kašlja sa slabokiselim refluksom, pogotovo u mlađim dobnim grupama (122). Prisustvo pepsina u srednjem uvu (123), kao i i žučnih soli (124), može biti posledica povraćanja tokom infekcije srednjeg uva, a ne nužno GER-a. Povezanost refluksa sa ovim poremećajima i pozitivan odgovor na antisekretornu terapiju nisu dokazani u randomizovanim placebo kontrolisanim studijama (125).

### ***Dentalne erozije***

Težina dentalnih erozija je povezana sa prisustvom simptoma GER-a i sa stepenom izloženosti proksimalnog jednjaka i usne duplje kiselom sadržaju (126). Mala deca i deca sa neurološkim poremećajima su pod povećanim rizikom od dentalnih erozija uzrokovanih GER-om (1). Konzumiranje voćnih sokova, bulimija, rasne i genetske razlike u zubnom enamelu i salivi mogu biti mešajući (confounding) faktori koji nisu dovoljno razmatrani u studijama (1).

### ***Sandifer sindrom***

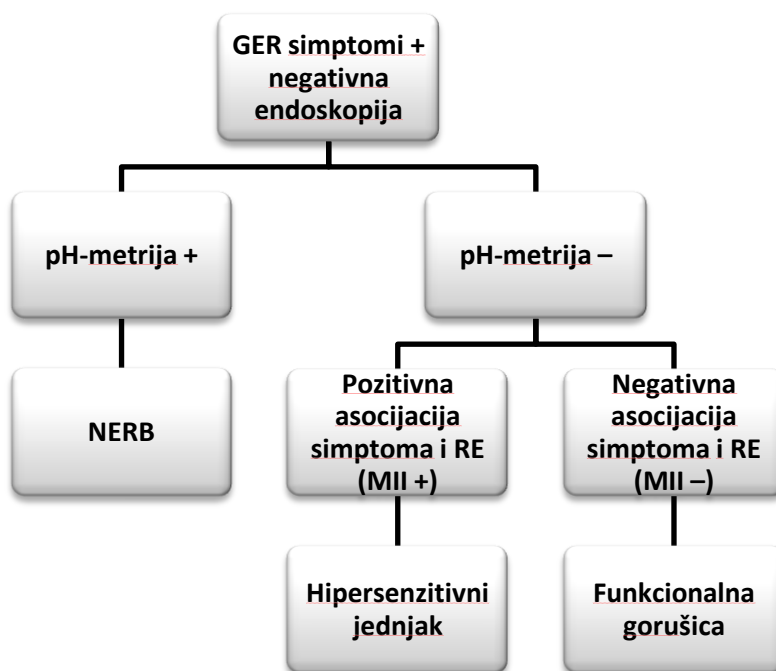
Sandifer sindrom je spazmodična torziona distonija sa izvijanjem leđa i opsitotonusom, koja dominantno zahvata vrat i leđa. To je retka, ali specifična manifestacija GERB-a, koja reaguje na antisekretornu terapiju (1,127).

### ***Apnea i ALTE***

Većina studija (uglavnom serije slučajeva) su pokazale da GER nije uzrok patoloških apnea i ALTE (*“Apparent Life-Threatening Event”*- očigledan po život opasan događaj) (1). Ipak, nekoliko studija pokazalo je povezanost GER-a i kratkih fizioloških apnea (128,129), kao i GER-a i patološke apnee (130).

## Ne-erozivna refluksna bolest i hipersenzitivni jednjak

Ne-erozivna refluksna bolest (NERB) je definisana kao prisustvo refluksnih simptoma u odsustvu endoskopski potvrđene lezije sluznice jednjaka. Prema novoj klasifikaciji NERB podrazumeva prisustvo simptoma GER-a, normalan endoskopski nalaz i patološki nalaz pH-metrije. S druge strane, hipersenzitivni jednjak podrazumeva uredan nalaz pH-metrije i patološki nalaz MII monitoringa (131) (slika 1). Pacijenti sa gorušicom koji nemaju refluks dokazan pH-MII monitoringom nemaju GERB već funkcionalnu gorušicu (131). Pacijenti sa NERB-om i hipersenzitivnim jednjakom pokazuju slabiji odgovor na IPP od pacijenata sa refluksnim ezofagitisom, dok pacijenti sa funkcionalnom gorušicom ne reaguju na IPP (132). Ovakva podela je moguća samo zahvaljujući pH-MII monitoringu. Jedna studija je pokazala da ne postoje razlike između NERB-a i blagog do srednje teškog refluksnog ezofagitisa u pogledu izloženosti jednjaka kiselinu i prisustva poremećaja motiliteta jednjaka (133). Pacijenti sa NERB-om mogu da imaju dilataciju intercelularnih prostora i sniženu bazalnu impedansu (131).



**Slika 1.** Klasifikacija pacijenata sa gastroezofagealnim simptomima i normalnim endoskopskim nalazom na osnovu rezultata pH-MII monitoringa, prilagođeno od *Sifrim, 2012*

## Refluksni ezofagitis

Refluksni ezofagitis je definisan kao prisustvo endoskopski vidljivih lezija sluznice jednjaka u predelu ili neposredno iznad gastroezofagealnog spoja (2, 134) i javlja se kod 2-5% osoba u opštoj populaciji (135). Prevalencija erozivnog ezofagitisa među decom sa GER simptomima varira i kreće se od 12,4% (136) do 34,6% (137). Učestalost erozivnog ezofagitisa kod dece raste sa godinama (136). Prosečan uzrast u grupi dece sa erozivnim ezofagitisom je  $12,7 \pm 4,9$  godina, nasuprot  $10,0 \pm 5,1$  godine u grupi dece bez erozivnog ezofagitisa (136). Učestalost erozivnog ezofagitisa kod odojčadi je samo 5,5% (136). Ovo je u suprotnosti sa veoma visokom učestalošću (24,8%) prepisivanja antisekretorne terapije bebama veoma male telesne mase (138). Učestalost HH kod dece sa erozivnim ezofagitisom je 7,7%, nasuprot 2,5% kod dece bez ezofagitisa (136). Refluksni ezofagitis je nešto češći kod dečaka nego kod devojčica (136), iako kiseli refluks meren pH monitoringom nije češći i/ili teži kod dečaka. Većina dece sa ezofagitisom ima gorušicu, ali čak i deca sa teškim ezofagitisom mogu biti asimptomatska.

Disfagija i odinofagija mogu biti simptomi refluksnog ezofagitisa, ali se češće viđaju kod eozinofilnog ezofagitisa, ahalezije i striktura jednjaka. Biopsija sluznice jednjaka se preporučuje u cilju isključivanja komplikacija (npr. Barrett-ov jednjak), kao i drugih uzroka ezofagitisa (pre svega eozinofilnog ezofagitisa). Eozinofilni ezofagitis (EoE) je drugi najčešći uzrok hroničnog ezofagitisa posle GERB-a i najčešći uzrok disfagije i impakcije hrane u jednjaku kod dece i mladih odraslih. EoE je definisan kao hronična lokalizovana imunoposredovana bolest jednjaka, koju klinički karakterišu simptomi disfunkcije jednjaka, a histološki eozinofilna inflamacija sluznice jednjaka (139). Veliki problem je što EoE nije uvek lako razlikovati od refluksnog ezofagitisa (140). Simptomi gorušice, retrosternalnog bola i disfagije su kliničke manifestacije obe bolesti (141, 142). Patohistološki nalaz sluznice jednjaka kod refluksnog ezofagitisa karakteriše nalaz do 5 eozinofila po HPF (*“High Power Field”*) dok je za dijagnozu EoE potrebno 15 i više eozinofila po HPF (143). Kod GERB-a eozinofilija jednjaka nastaje usled hronične inflamatorne reakcije na kiseli refluks, dok je izražena eozinofilija kod EoE posledica imunog odgovora. Zbog visoke prevalencije GERB-a u opštoj populaciji neizbežno je postojanje GERB i EoE komorbiditeta.

## **Deca sa povećanim rizikom za gastroezofagealnu refluksnu bolest**

Oboljenja i stanja koja predisponiraju težak GERB su: neurološka oboljenja, stanje nakon operisane atrezije jednjaka ili drugih kongenitalnih bolesti jednjaka, cistična fibroza, gojaznost, hijatus hernija, prethodna operacija ahalazije i prethodna transplantacija pluća (1). Procenjeno je da se GERB javlja kod 30-80% dece koja su operisana zbog atrezije jednjaka (71). HH je poznati prediktor erozivnog ezofagitisa (144). Deca sa kongenitalnim anomalijama, kao i deca nakon velike torakalne ili abdominalne hirurgije su pod rizikom da razviju težak GERB.

Deca sa neurološkim poremećajima su prepoznata grupa sa povećanim rizikom za GERB (145). Dijagnostikovanje GERB-a kod ove dece je često otežano zbog udruženih poremećaja. Odgovor na antisekretornu terapiju i antirefluksnu hirurgiju je značajno lošiji kod dece sa neurološkim poremećajima u poređenju sa decom bez neurološkog oboljenja. Prema tome, deca sa neurološkim poremećajima, češće imaju GERB, koji je često teži i pokazuje lošiji odgovor na terapiju. Mogući doprinoseći faktori su spasticitet ili hipotonus, položaj na leđima, opstipacija itd.

Većina pacijenata sa cističnom fibrozom ima kiseli refluks (1). Učestalost GERB-a je veoma visoka kod novorođenčadi i mlade odojčadi sa cističnom fibrozom i pre nego što se razviju respiratorni simptomi. Moguće je da kiseli refluks pogoršava respiratorne simptome, kao i da respiratorni simptomi pogoršavaju refluks. Intenzivna antirefluksna terapija, pa i hirurgija su opravdane kod ovih pacijenata.

U literaturi ne postoje podaci da prevremeno rođene bebe imaju učestaliji i teži GER od terminske novorođenčadi, iako se mnogi prematurusi leče od refluksa. Premda refluks može biti češći kod dece sa bronhopulmonalnom displazijom, uloga refluksa kod pacijenta sa bronhopulmonalnom displazijom i drugim hroničnim plućnim bolestima nije razjašnjena (1).

## **Komplikacije gastroezofagealne refluksne bolesti**

Barrett-ov ezofagus (BE), strikture i adenokarcinom jednjaka su komplikacije teškog hroničnog GERB-a. BE je premaligno stanje, koje karakteriše prisustvo metaplastičnog cilindričnog epitela sa peharastim ćelijama u jednjaku. Učestalost BE kod dece sa GERB-om je 0,1-3% (1,137). U eri pre antisekretorne terapije, strikture jednjaka su se javljale kod 5% pacijanata sa GERB-om (146), a danas su retke. BE se

znatno ređe javlja kod dece nego kod odraslih, ali može da se nađe kod adolescenata sa hroničnim GERB-om (1). U jednoj seriji od preko 400 dece sa GERB-om bez komorbiditeta nijedan slučaj BE nije detektovan (147). U drugoj studiji koja je obuhvatila oko 100 nelečene dece sa GERB-om, BE je pronađen kod 13%, a striktura kod 5% dece (38% dece sa BE) (148). BE je češći kod osoba muškog pola i incidencija mu raste sa godinama (149). Multiple biopsije izmenjene sluznice u predelu ezofagogastričnog spoja su preporučene u cilju dijagnostikovanja BE i displazije. Jedna studija je pokazala da pacijenti sa intestinalnom metaplazijom imaju sličnu izloženost jednjaka kiselinu, ali duže prosečno vreme trajanja simptoma i značajno veću izloženost bilirubinima od pacijenata bez intestinalne metaplazije (150). Prema ovoj studiji duodenogastroezofagealni refluks i trajanje simptoma su značajni u patogenezi intestinalne metaplazije. Većina eksperata savetuje agresivnu antisekretornu terapiju kod BE. Simptomi nisu pouzdana mera težine kiselog refluksa ni ezofagitisa kod BE, te je ponavljan pH-monitoring često indikovano kao vodič za terapiju. BE nije indikacija za hiruršku intervenciju (1).

Kod odraslih, u poslednje 3 decenije, prevalencija adenokarcinoma jednjaka je u porastu, nasuprot prevalencijama peptičkog ulkusa i karcinoma želuca koje su u padu (14). Razlog ovome mogu biti nezavisni faktori poput promena u dijetetskim navikama sa većim unosom masti, povećana incidencija gojaznosti i smanjena incidencija H. pylori infekcije (14). Većina podataka u literaturi ukazuje na to da su učestalost, težina, dužina trajanja i vreme početka simptoma jako povezani sa rizikom od adenokarcinoma jednjaka (151). Međutim, prema drugoj studiji intenzitet simptoma nije povezan sa adenokarcinomom (152). Utvrđeno je da postoji genetska predispozicija za Barrett-ov jednjak, displaziju i karcinom jednjaka (153).

Deca sa neurološkim poremećajima, hroničnim plućnim bolestima (pre svega cističnom fibrozom), operisanom atrezijom jednjaka i drugim kongenitalnim malformacijama su pod povećanim rizikom od razvoja komplikacija (1).

## **Dijagnostikovanje gastroezofagealne refluksne bolesti**

Uloga dijagnostičkih testova je da dokažu prisustvo patološkog refluksa i njegovih komplikacija, utvrde povezanost refluksa sa simptomima, procene efekat terapije, kao i da isključe druge uzroke tegoba (1). Za dijagnozu GERB-a potrebno je da se dokaže značajno produženo trajanje refluksa i jasna povezanost simptoma sa RE i/ili ezofagitis. Koriste se mnogi dijagnostički testovi, poput dijagnostičkih upitnika, pH monitoringa (sa sondom i bežičnog), pH-MII monitoringa, endoskopije, manometrije itd. S obzirom da nijedan test ne daje odgovore na sva pitanja, potrebno je da se testovi pažljivo biraju, imajuću u vidu informacije koje su nam potrebne i limitacije svakog testa ponaosob.

### **Dijagnoza na osnovu simptoma**

S obzirom da je GER česta pojava, bitno je razdvojiti decu sa patološkim refluksom i rizikom od komplikacija, od dece sa fiziološkim GER-om i dobrom prognozom (154). Glavna uloga anamneze i fizikalnog pregleda je da isključi druge zabrinjavajuće poremećaje koji se ispoljavaju povraćanjem, kao i da identifikuje neke od komplikacija GERB-a. Simptomi GERB-a kod dece zavise od uzrasta i pridruženih poremećaja (2, 102). Međutim, simptomi su nespecifični i loše koreliraju sa GERB-om, pogotovo kod odojčadi. Kombinacija regurgitacije i uznemirenosti vezane za obroke kod odojčadi se viđa kod alergije na proteine kravljeg mleka (155, 156), ali i kod infantilnih kolika (157). Težina refluksa ili ezofagitisa utvrđena dostupnim dijagnostičkim metodama ne korelira direktno sa težinom simptoma (160–162).

Kod odraslih i adolescenata GERB se često dijagnostikuje klinički na osnovu tipičnog refluksnog sindroma, gorušice sa ili bez regurgitacije i epigastričnog bola (2, 134). Klinička dijagnoza na osnovu tipičnog refluksnog sindroma ne može da bude postavljena kod beba, dece i adolescenata sa neurološkim poremećajima, zato što oni ne mogu pouzdano da saopšte svoje simptome (22, 159, 161–164). Deca koja govore mogu da kažu da osećaju bol, ali opis kvaliteta, lokalizacije i težine bola je nepouzdan, bar do 8. godine, a prema nekim autorima i do 12. godine (3, 4, 165–167).

Razvijeni su dijagnostički upitnici za roditelje i decu bazirani na grupama simptoma. Upitnik za bebe dizajnirali su i validirali Orenstein i sar. (22, 162, 168). Prva validacija upitnika za bebe (*“Infant gastroesophageal reflux questionnaire”*- I-GERQ) je

pokazala senzitivnost 74% i specifičnost 94% za graničnu vrednost (*cuttof*) >7 (od maksimalnih 25 poena). Ovaj upitnik je imao nekoliko revizija (“*Infant gastroesophageal reflux questionnaire revised*”- I-GERQ-R) (22, 164). Upitnik je pokazao da je pouzdan za dokumentaciju i praćenje simptoma. Prilikom primene upitnika kod beba druge populacije (Indija), rezultati su bili lošiji (senzitivnost 43%, specifičnost 79%, zlatni standard: pH monitoring) (161). Parametri dijagnostičke tačnosti zavisili su od vrednosti refluksnog indeksa (RI) koja je uzeta kao kriterijum za GERB (senzitivnost 47% i specifičnost 81% za RI>10%, odnosno senzitivnost 65% i specifičnost 63% za RI>5%). Upitnik nije mogao da identifikuje bebe sa dobrim odgovorom na IPP (169). Za decu uzrasta 7-16 godina validiran je upitnik od 5 pitanja (senzitivnost 75%, specifičnost 96%, zlatni standard: pH monitoring) (63). “GERB simptom” upitnik (163) nije poređen sa objektivnim dijagnostičkim metodama. Nije utvrđeno da li je ovaj metod bolji od praćenja pojedinačnih simptoma.

Prema tome, kod beba i male dece, nijedan simptom ni grupa simptoma ne može pouzdano da utvrdi dijagnozu, predvidi pojavu komplikacija niti odgovor na terapiju. Kod starije dece i adolescenata, kao i kod odraslih pacijenata, anamneza i fizikalni pregled mogu da budu dovoljni za dijagnozu GERB-a ukoliko su simptomi tipični, ali i ovde treba da se vodi računa zbog visoke prevalencije funkcionalne gorušice i rastuće prevalencije eozinofilnog ezofagitisa.

### **Izolovani pH monitoring**

Ambulatorni pH monitoring je standardna procedura za dijagnostikovanje patološkog kiselog refluksa. Ovom metodom se pomoću pH senzora meri učestalost i trajanje kiselih RE. Većina komercijalnih sistema za pH monitoring se sastoji od nazalnog katetera sa jednom ili više pH elektroda (antimonska, staklena ili jon-senzitivna) i sistema za prikupljanje, analizu i sačinjavanje izveštaja. Produženo vreme odgovora elektrode (najduže kod antimonske) ne utiče značajno na procenu ukupnog vremena trajanja refluksa, ali može da utiče na utvrđivanje povezanosti refluksa sa simptomima (170). Izolovani pH monitoring ne detektuje slabokisele i nekisele RE.

Bežični senzor koji može da se zakači za sluznicu jednjaka tokom endoskopije omogućava 48-časovni monitoring bez potrebe za plasiranjem nazalnog katetera. Međutim, postavljanje bežične elektrode zahteva analgesedaciju, što dovodi u pitanje



komfornost procedure. Veličina bežičnih elektroda ne dozvoljava njihovu upotrebu kod male dece (ispod 4 godine). Takođe, nisu precizno definisane prednosti, rizici i indikacije za bežični pH monitoring kod dece.

Po konvenciji, pod kiselom RE podrazumeva se pad ezofagealnog pH ispod 4. Iako je tumačenje rezultata pH monitoringa pojednostavljeno kompjuterskom analizom, manuelna odnosno vizuelna obrada je potrebna radi identifikacije artefakata i procene moguće povezanosti RE i simptoma.

Parametri pH monitoringa su: ukupan broj RE, broj RE dužih od 5 minuta, trajanje najduže RE i reflukсни indeks (RI- procenat vremena tokom kojeg je  $\text{pH} < 4$ ). Epizode GER-a koje se dešavaju u položaju na leđima ili u uspravnom položaju se razdvajaju od strane automatizovanog softvera (174–177).

Najčešće korišćeni reflukсни skor je RI. Normalna vrednost RI zavisi od vrste elektrode, ali i od toga kako je u studijama definisana zdrava populacija. U jednoj studiji definicija zdravog odojčeta je podrazumevala odsustvo regurgitacije/povraćanja (178), a u drugoj činjenica da odojče nije lečeno (170). Dok je u prvoj studiji kriterijum za “zdravo odojče” prestrog, u drugoj je problem što među nelečenom decom verovatno ima i dece sa GERB-om, što je u obe studije dovelo do pristrasnosti izbora. Na razlike u rezultatima studija utiču razlike u broju obroka i puferovanju refluksata (174). Iz tih razloga, *cutoff* vrednosti RI koje bi trebalo da razdvoje fiziološki GER od patološkog GERB-a nisu sasvim sigurne. Preporučeno je da se koriste sledeće smernice za tumačenje rezultata pH monitoringa:  $\text{RI} > 7\%$  - abnormalan nalaz,  $\text{RI} < 3\%$  - normalan nalaz, RI između 3% i 7% - indeterminisan nalaz (za antimonsku elektrodu) (1). Nije dokazano da ovako definisane abnormalne vrednosti pH monitoringa korelišu sa težinom simptoma kod odojčadi. U jednoj studiji kod odojčadi sa suspektnim GERB-om, pokazano je da je  $\text{RI} > 10\%$  povezan sa upalom pluća, apneom i opstipacijom (159).

Kompozitni reflukсни skorovi se izračunavaju različitim formulama na osnovu 6 parametara: procenat (%) ukupnog vremena tokom koga je  $\text{pH} < 4$ , % vremena u uspravnom položaju tokom koga je  $\text{pH} < 4$ , % vremena u ležećem položaju tokom koga je  $\text{pH} < 4$ , ukupan broj RE, broj RE trajanja  $\geq 5$  min i najduža RE (u minutima). Tri kompozitna reflukсна skora su: skor po *DeMeester-u*, skor po *Johnson-DeMeester-u* i skor po *Boix Ochoa* (175, 179, 180), ali ni za jedan od njih nije dokazana superiornost u

odnosu na RI (181). Patološke vrednosti skorova su sledeće: Boix-Ochoa skor >11,99, DeMeester skor >14,72 i Johnson-DeMeester skor >22.

U cilju utvrđivanja korelacije između simptoma i kiselog refluksa od koristi su tri indeksa: indeks simptoma (“*Symptom Index*”- SI), indeks senzitivnosti simptoma (“*Symptom Sensitivity Index*”- SSI) i verovatnoća povezanosti simptoma (“*Symptom Association Probability*”- SAP).

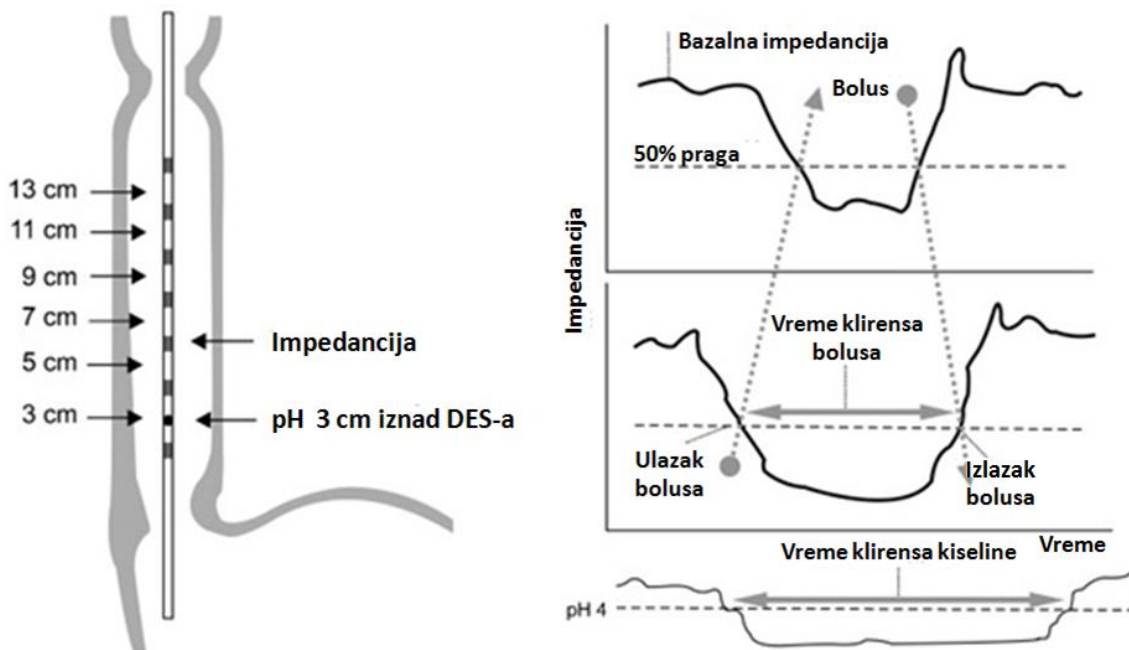
Ezofagealni pH monitoring omogućava kvantifikaciju kiselog refluksa, što ne koreliše u potpunosti sa težinom simptoma i postojanjem komplikacija. Ova metoda je korisna u proceni efikasnosti antisekretorne terapije. Takođe, može biti korisna i u utvrđivanju veze između simptoma i kiselog refluksa.

### **Kombinovani pH-MII monitoring**

Kombinovani pH-MII (“*Multichannel Intraluminal Impedance*”- *multikanalna intraluminalna impedansa*) monitoring, prvi put opisan 1991. godine, je metoda koja pored merenja pH distalnog jednjaka omogućava i merenje kretanja bolusa u lumenu jednjaka (182). Od prve upotrebe pH-MII monitoringa kod dece, opisane od strane Skopnik i sar. 1996. godine (183), ova metoda se sve više koristi za merenje GER-a kod odojčadi i dece, kako u kliničke, tako i u istraživačke svrhe. Od strane Severnoameričkog udruženja za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i nutriciju (“*North American Society for Gastroenterology Hepatology and Nutrition*”- NASPGHAN) i Evropskog udruženja za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i nutriciju (“*European Society for Gastroenterology Hepatology and Nutrition*”- ESPGHAN) preporučena je upotreba pH-MII monitoringa, a ne samo pH-monitoring, za otkrivanje GERB-a kod dece (1). Studije su pokazale da merenje impedanse pruža značajne dodatne informacije u dijagnostičkoj evaluaciji GERB-a u svim uzrastima i povećava senzitivnost ove metode pogotovo kod odojčadi i male dece (184–187).

Impedansa je definisana kao otpor naizmeničnoj struji između dva para elektroda. Višestruki elektrodni parovi na kateteru omogućavaju procenu kretanja bolusa u jednjaku. Ovaj metod omogućava detekciju bolusa veoma malih volumena (188), kao i utvrđivanje visine do koje dopire bolus (189). Pad vrednosti impedanse ukazuje na prisutvo visoko provodljivog sadržaja u jednjaku, kao što su pljuvačka ili želudačni sadržaj, što ukazuje na gutanje tečnosti ili GER. Kretanje bolusa niske

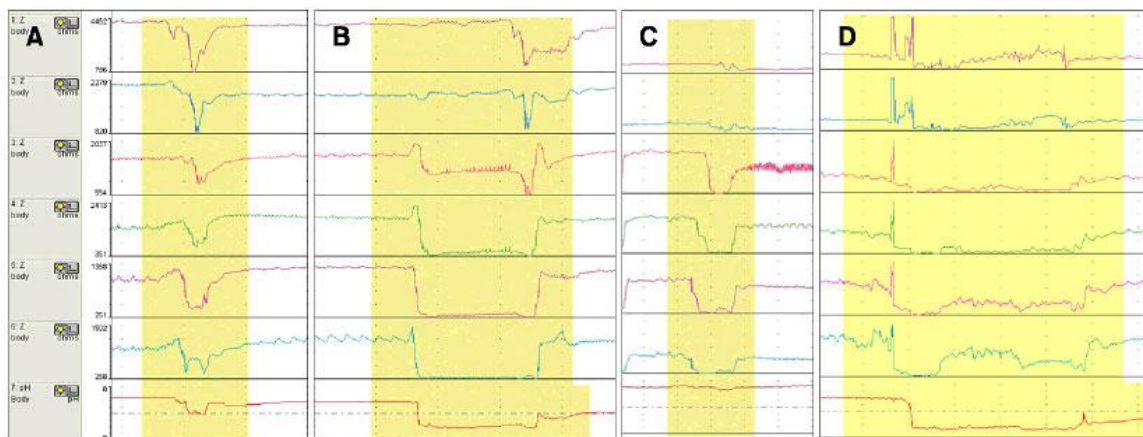
provodljivosti, poput vazduha kod podrigivanja, dovodi do povećanja impedanse. MII omogućava određivanje smera kretanja bolusa, koji može biti anterogradan (gutanje) ili retrogradan (regurgitacija), kao i razlikovanje tečnog, gasovitog i mešovitog refluksa. Određivanje klirensa bolusa omogućava indirektnu procenu efikasnosti motiliteta jednjaka (slika 2).



**Slika 2.** Pedijatrijska sonda za pH-MII monitoring sa 6 kanala impedanse i pH senzorem 3 cm iznad DES-a (levo); Ulazak i izlazak kiselog refluksnog bolusa, sa grafički prikazanim vremenom klirensa kiseline i vremenom klirensa bolusa (desno); prilagođeno od *Shin MS, 2014*

Kombinacija merenja impedanse sa pH senzorem, omogućava razlikovanje kiselog, slabokiselog i nekiselog refluksa, kao i superponovanog kiselog bolusa (slika 3). Epizode GER-a sa padom  $\text{pH} < 4$  bez promena u impedansi tzv. “pH-only GER”, su takođe opisane, ali je njihov klinički značaj i dalje nejasan.

Nakon početne automatske analize (koja nije validirana za decu), nalaz se manuelno analizira u cilju potvrde automatskog nalaza, kao i radi dodavanja i/ili brisanja refluksnih događaja. S obzirom da se iz etičkih razloga pH-MII monitoring ne sprovodi kod asimptomatske zdrave dece, teško je definisati normalne opsege pH-MII parametara.



**Slika 3.** Tipovi refluksa detektovanih pH-MII monitoringom: A- slabokiseli refluks, B- kiseli refluks, C- nekiseli refluks, D- superponovani kiseli refluks. Prilagođeno od *Choyk, 2010*

Refluks čvrstog/tečnog bolusa je definisan kao retrogradni pad impedanse minimalno 50% od početne (bazalne) vrednosti u najmanje 2 distalna kanala impedanse (3 uzastopne elektrode) (190). Kraj RE definisan je kao trenutak kada se vrednost impedanse vrati na najmanje 50% bazalne vrednosti. Refluks gasovitog bolusa dovodi do povećanja impedanse  $>3000$  Ohm u bilo koja 2 uzastopna kanala impedanse uz uslov da je apsolutna vrednost impedanse jednog  $>7000$  Ohm (190). Mešoviti refluksni događaj je kombinacija tečnog i gasovitog refluksa. Ipak, manuelna analiza ne dozvoljava uvek primenu ovih definicija, koje su razvijene za automatsku analizu. Unutar- i međuposmatračka varijabilnost relativno su visoke čak i kod eksperata (191). Automatsku analizu karakteriše visoka senzitivnost, što za posledicu ima nisku specifičnost. Imajući u vidu ove podatke prednost automatske analize su njena senzitivnost i pouzdanost, ali zbog niže specifičnosti neophodno je unapređenje automatske analize, pre nego što njena izolovana primena bude preporučena (191). Za kliničku praksu potrebna je rafinirana i validirana automatska analiza, koja bi obezbedila ponovljivost i pouzdanost i značajno skratila vreme potrebno za analizu koje sada iznosi od 20 min do 3h.

Prilikom utvrđivanja korelacije između podataka iz dnevnika i refluksnih događaja treba imati u vidu da beleženje podataka od strane roditelja/staratelja, kao i samih pacijenata, može biti neprecizno zbog mogućeg kašnjenja u pritiskanju dugmadi ili zapisivanju u dnevnik. Vremenski interval od 2 minuta pre i posle refluksnog

dogadaja je prihvaćen za utvrđivanje vremenske asocijacije. Ovaj 2-minutni interval je utvrđen konsenzusom (190). Za simptome poput regurgitacije i kašlja ovaj interval je primeren, dok je za plakanje primereniji 5-minutni interval (192). Zbog poteškoća u automatskom prepoznavanju epizoda GER-a tokom obroka, period tokom obroka najčešće ne ulazi u analizu, iako se RE javljaju i tokom obroka. U tabeli su navedeni najčešće analizirani pH-MII parametri.

**Tabela 3.** Definicije refluksnih parametara, prilagođeno od *Wenzl et al, 2012*

<p><b>Tečna MII refluksna epizoda:</b> smanjenje impedanse za <math>\geq 50\%</math> od bazne vrednosti</p> <p>Kiseli MII refluks: <math>\text{pH} &lt; 4.0</math></p> <p>Slabokiseli refluks: <math>4.0 \leq \text{pH} &lt; 7.0</math></p> <p>Nekiseli refluks: <math>\text{pH} \geq 7.0</math></p>
<p><b>Gasovita MII refluksna epizoda:</b> oštar porast impedanse za <math>&gt;3000 \text{ Ohm}</math></p>
<p><b>Srednje vreme klirensa bolusa:</b> vreme potrebno da bolus bude očišćen iz jednjaka</p>
<p><b>Indeks izloženosti bolusu:</b> % vremena tokom koga je bolus prisutan u jednjaku</p>
<p><b>Srednje vreme klirensa kiseline:</b> vreme potrebno da se kiselina očisti iz jednjaka</p>
<p><b>Indeks izloženosti kiselini – refluksni indeks:</b> % vremena tokom kojeg je <math>\text{pH} &lt; 4</math></p>

Za analizu povezanosti simptoma i RE koriste se različite statističke metode (192, 193), kojim se računaju 3 različita indeksa povezanosti simptoma i refluksa:

- SI (“*Symptom Index*”- indeks simptoma) je broj simptoma povezanih sa RE podeljen sa ukupnim brojem simptoma. Arbitrarno je odlučeno da  $\text{SI} \geq 50\%$  pokazuje da je simptom povezan sa refluksom (194). Ovaj parametar ima visoku senzitivnost, ali nisku specifičnost. Studije sa malim brojem simptoma i/ili velikim brojem RE daju lažno pozitivan SI.

- SSI (“*Symptom Sensitivity Index*”- indeks senzitivnosti simptoma) predstavlja broj RE koje su povezane sa simptomima, podeljen sa ukupnim brojem RE. Vrednost  $\text{SSI} \geq 10\%$  je prihvaćena kao klinički značajna (195). Studije sa velikim brojem simptoma i/ili malim brojem RE daju lažno visoki SSI.

- SAP (“*Symptom Association Probability*”- verovatnoća povezanosti simptoma) je najjači statistički parametar za analizu udruženosti simptoma i GER-a, jer na njega

najmanje utiču apsolutni broj RE i broj simptoma. Računa se tako što se ukupno vreme merenja podeli u 2-minutne intervale, i u tablicu kontigencije 2x2 unese broj intervala sa/bez RE i sa/bez simptoma. Zatim se koristi Fisher-ov test tačne verovatnoće za statističku analizu. Pozitivan SAP ( $\geq 95\%$ ) se tumači kao dobra vremenska asocijacija između RE i određenog simptoma (196). Najmanji broj simptoma potreban za tačno i pouzdano izračunavanje SAP-a još uvek nije precizno definisan i može da varira u zavisnosti od vrste simptoma (196).

Bazalna impedansa (BI) je parametar kojim se meri otpor naizmeničnoj struji u miru (nevezano za gutanje i refluks), i služi za procenu integriteta sluznice jednjaka (197, 198). BI je niža kod pacijenata sa ezofagitisom nego kod pacijenata sa NERB-om, kao i kod pacijenta sa NERB-om nego kod zdravih kontrola (103). Vrednost BI je snižena i kod pacijenata sa poremećajem motiliteta jednjaka (199), kao i kod odojčadi (naročito u prvim mesecima života i raste do 36. meseca života) (200). Kod mlade odojčadi niska BI kako u proksimalnom, tako i u distalnom jednjaku, može biti povezana sa anatomskim i funkcionalnim razlikama, a ne nužno sa prisustvom ezofagitisa (200). Od 4. godine BI se ne menja značajno (200). S druge strane, prisustvo ezofagitisa smanjuje BI bez obzira na uzrast pacijenata, pre svega u distalnim partijama jednjaka (201). Suptilne promene u sluznici jednjaka poput dilatacije intercelularnih prostora dovode do nižih vrednosti impedanse (197).

Komplikacije pH-MII monitoringa su retke. Ipak, neophodno je pre procedure upoznati roditelje/staratelje sa potencijalnim komplikacijama poput tehničkog neuspeha, pogrešnog pozicioniranja katetera (neodgovarajuća visina, plasiranje u bronh) i traume sluznice (krvarenje, laceracija).

I pored evidentnih prednosti, potrebna je dalja validacija optimalnih vremenskih okvira i indeksa povezanosti simptoma i RE. U kojoj meri rezultati kombinovanog pH-MII monitoringa pružaju korisne informacije o težini bolesti, prognozi i odgovoru na terapiju kod dece tek treba da se utvrdi (1).

Prednosti i mane kombinovanog pH-MII monitoring prikazane su u tabeli 2.

**Tabela 4.** Razlike između pH i pH-MII monitoringa, prilagođeno od *Shin MS, 2014*

	pH monitoring	pH-MII monitoring
Kiseli refluks	Meri	Meri
Superponovani kiseli refluks	Ne meri	Meri
Nekiseli refluks	Ne meri	Meri
Gasovit refluks	Ne meri	Meri
Smer kretanja bolusa	Ne meri	Meri
Visina refluksata	1 ili 2 nivoa	6 nivoa
Klirens bolusa	Ne meri	Meri
Klirens kiseline	Meri	Meri
Postprandijalni refluks	Ne meri	Meri
Cena	Jeftino	Skupo
Interpretacija	Laka	Teška

### **Pasaža jednjaka i gastroduodenuma**

Pasaža jednjaka i gastroduodenuma sa barijumom nije ni senzitivna niti specifična za dijagnostikovanje GERB-a. Senzitivnost, specifičnost i pozitivna prediktivna vrednost ove metode se kreće od 29%-86%, 21%-83% i 80%-82%, redom (zlatni standard- pH monitoring) (1, 177, 202, 203). Kratko trajanje procedure doprinosi velikom broju lažno negativnih nalaza, dok česta pojava fiziološkog GER-a tokom snimanja dovodi do lažno pozitivnih nalaza. Stoga, rutinska upotreba pasaže jednjaka i gastroduodenuma u cilju dijagnostikovanja GERB-a nije opravdana (204). S druge strane, ova procedura ima značajnu ulogu u dijagnostikovanju anatomskih poremećaja (strikture jednjaka, hijatus hernije, traheozofagealne fistule, stenozе pilorusa) i poremećaja motiliteta (ahalazija). Prema tome, pasaža jednjaka i gastroduodenuma ima svoje mesto u diferencijalnoj dijagnostici poremećaja koji se prezentuju simptomima GER-a

### **Nuklearna scintigrafija**

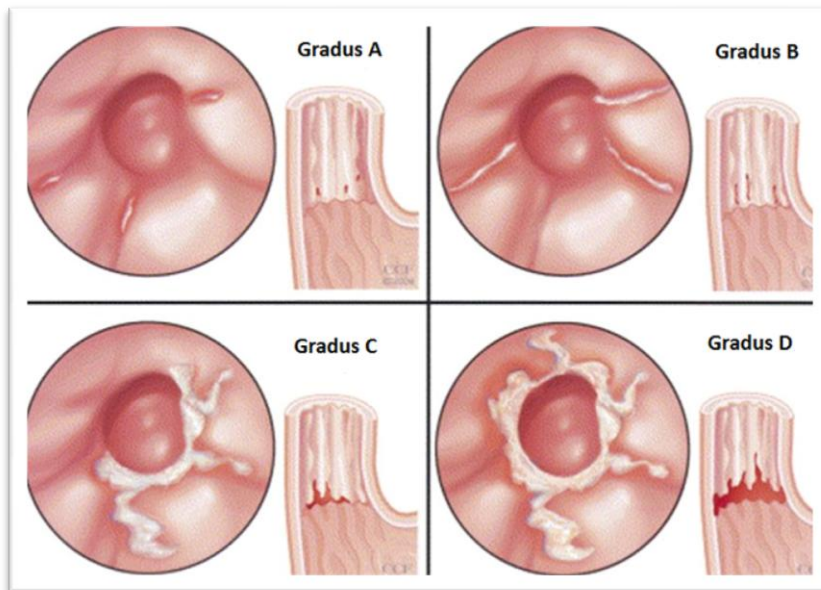
Gastroezofagealna scintigrafija podrazumeva unos <sup>99</sup>Techneium označene hrane ili formule u želudac koja se tokom perioda skeniranja vizuelizuje, obezbeđujući

informacije o kretanju hrane (anterogradno- gastrično pražnjenje ili retrogradno-regurgitacija i aspiracija). Nuklearna scintigrafija procenjuje samo postprandijalni refluks, nezavisan od pH želuca. Postprandijalnu ekspoziciju kiseline detektovanu pH monitoringom scintigrafija na detektuje (205). Senzitivnost i specifičnost 1-časovnog scintigrafskog skeniranja za dijagnostiku GERB-a je od 15%- 59% i 83%-100%, redom (1). Senzitivnost za detekciju mikroaspiracije, tokom 1-časovnog snimanja i tokom prvih 24h od administracije radionuklida, je niska (1, 206). Negativan test ne isključuje mogućnost povremene aspiracije (207). Studija kod dece sa refraktornim respiratornim simptomima pokazala je da polovina dece ima scintigrafijom dokazanu plućnu aspiraciju (206). Na specifičnost ove metode utiču činjenice da se aspiracija gastričnog sadržaja, kao i pljuvačke, javljaju i kod zdravih tokom dubokog sna (208). Nuklearna scintigrafija se može koristiti za procenu gastričnog pražnjenja. Testovi procene gastričnog pražnjenja ne koriste se rutinski kod pacijenata sa sumnjom na GERB, ali mogu biti važni kada postoji sumnja na gastričnu retenciju (49, 209). Rutinska upotreba scintigrafije se ne preporučuje za dijagnostikovanje GERB-a kod dece (1). Nedostatak standardizovane tehnike i normativnih podataka specifičnih za uzrast ograničavaju vrednost ovog testa.

### **Ezofagogastroduodenoskopija**

Ezofagogastroduodenoskopija (EGDS) je značajna za procenu stepena oštećenja sluznice jednjaka i dijagnostička metoda izbora je za utvrđivanje prisustva ezofagitisa. Na osnovu endoskopskog nalaza GERB se deli na erozivnu refluksnu bolest (refluksni ezofagitis) i ne-erozivnu refluksnu bolest (NERB). Vidljive lezije sluznice distalnog jednjaka su endoskopski znak najveće međuposmatračke pouzdanosti (210, 211), čija je važna komponenta iskustvo endoskopiste (97,212). Hiperemija sluznice i nepravilna Z-linija nisu pouzdani znaci refluksnog ezofagitisa. U cilju bolje procene težine ezofagitisa i odgovora na terapiju koriste se različiti endoskopski sistemi klasifikacije poput klasifikacije po Hetzel-Dentu (213) i Los Anđeles (LA) klasifikacije prikazane na slici 4 (214) (1). Prisustvo endoskopski normalne sluznice jednjaka ne isključuje GERB niti ezofagitis druge etiologije (139, 215). Endoskopija nije metoda izbora za procenu striktura jednjaka.





**Slika 4.** LA klasifikacija refluksnog ezofagitisa (prilagođeno od *Nayar DS i sar., 2004*),  
**Gradus A:** Jedna (ili više) erozija dužine do 5 mm koja ne doseže do vrhova susednih sluzničnih nabora; **Gradus B:** Jedna (ili više) erozija dužine preko 5 mm koja ne doseže do vrhova susednih sluzničnih nabora; **Gradus C:** Jedna (ili više) erozija koja se širi između vrhova dva ili više sluzničnih nabora, ali ne zahvata više od 75% cirkumferencije jednjaka; **Gradus D:** Jedna (ili više) erozija koja zahvata više od 75% cirkumferencije jednjaka

Dijagnostička vrednost patohistologije zavisi od broja, veličine i orijentacije uzoraka sluznice (216, 217). Na validnost patohistološke analize utiču greške uzorkovanja zbog neravnomerene distribucije zapaljenskih promena i nedostatak standardizacije po pitanju mesta biopsije, obrade uzorka i tumačenja morfometrijskih parametara (215, 218). Patohistologija kod NERB-a može biti normalna ili patološka (u oko 2/3 slučajeva), i nema uticaja na kliničko odlučivanje (215). Eozinofilija, elongacija papila, bazalna hiperplazija i dilatacija međucelijskih prostora (spongioza) su nespecifične i reaktivne promene, koje se mogu naći kod ezofagitisa drugih etiologija, kao i kod zdravih osoba (143, 159, 215, 219, 220). GERB je najčešći uzrok ezofagitisa kod dece, ali i drugi poremećaji kao što su EoE, Kronova bolest i infekcije su mogući uzroci ezofagitisa (219). Za razliku od refluksnog ezofagitisa, EoE tipično nije erozivna bolest, i u oko 30% slučajeva nalaz endoskopije je normalan (221). Karakteristični (ne i neophodni) endoskopski znaci EoE su longitudinalne brazde, ringovan jednjak, beličaste elevacije i prisustvo stenozе jednjaka ili jednjaka uskog kalibra. Patohistološki

nalaz sluznice jednjaka kod refluksnog ezofagitisa karakteriše nalaz do 5 eozinofila po HPF, dok je za dijagnozu EoE potrebno 15 i više eozinofila po HPF (143). Kod sumnje na EoE, potrebno je uzeti najmanje šest biopsija sa različitih lokacija (distalna i proksimalna polovina jednjaka), fokusirajući se na područja sa sluzničnim promenama (139).

Tokom endoskopije bitno je precizno identifikovati ezofagogastrični spoj radi procene prisustva HH i endoskopski suspektne metaplazije sluznice jednjaka (123, 134, 144-147). Ovo je od posebnog značaja kod dece sa teškim ezofagitisom, kod koje identifikacija EGS može biti otežana zbog krvarenja ili prisustva eksudata, kao i kod dislokacije EGS usled HH (28, 123, 134). U ovakvim slučajevima potrebno je ponoviti endoskopiju nakon 12 nedelja terapije sa IPP (134, 148).

Endoskopija nije dovoljno senzitivna da bude dijagnostički test izbora za detekciju GERB-a kod dece, ali ima važnu ulogu u dijagnostikovanju ezofagitisa različitih etiologija (1, 2). Uloga endoskopije je važnija kod dece sa neurološkim poremećajima kod kojih su refluksni ezofagitis i BE učestaliji. Takođe, endoskopija se preporučuje i kod upornih simptoma koji perzistiraju uprkos terapiji.

### **Empirijski test sa inhibitorima protonske pumpe**

Empirijski dijagnostički test sa inhibitorima protonske pumpe (IPP test) smatra se pozitivnim ukoliko roditelji/staratelji i/ili dete prijave poboljšanje pri kratkotrajnoj primeni IPP. Empirijski IPP test kod odraslih primenjivan je kod osoba sa gorušicom (222), hroničnim kašljem (125, 223), retrosternalnim bolom (224, 225) i dispepsijom (226). Senzitivnost i specifičnost empirijskog IPP testa u dijagnostici GERB-a su skromne i u velikoj meri zavise od referentne dijagnostičke metode. Meta-analiza je pokazala senzitivnost od 78% i specifičnost od 54%, kada je pH monitoring korišćen kao zlatni standard (227). Optimalna dužina trajanja testa nije strogo definisana, s obzirom da dužina primene IPP potrebna za postizanje terapijskog odgovora zavisi od težine bolesti, doze leka i specifičnih simptoma i/ili komplikacija (1) Kod starije dece i adolescenata sa simptomima koji ukazuju na GERB, i koji mogu precizno da izraze svoje simptome, opravdana je primena IPP testa 2-4 nedelje (1). U slučaju pozitivnosti testa, terapija se nastavlja tokom maksimalno tri meseca. Nakon toga, IPP se obustavlja tokom 2 nedelje kako bi se procenilo da li se simptomi vraćaju. U slučaju ponovne

pojave simptoma, razmatraju se dodatna ispitivanja. Ipak, poboljšanje nakon IPP testa ne potvrđuje sa sigurnošću dijagnozu GERB-a, jer se simptomi mogu poboljšati spontano ili usled *placebo* efekta (1).

Studije kod beba sa simptomima GER-a, nisu pokazale efikasnost IPP u odnosu na *placebo* (169, 228, 229), uz značajan efekat placebo kod iritabilne odojčadi (169). Kod odraslih je dokazan izražen *rebound* efekat nakon obustavljanja IPP (230, 231), koji najverovatnije postoji i kod odojčadi i dece, iako nije ispitivan. Kod odojčadi, koja ne mogu da prijave simptome, IPP test je nepouzdan i ne preporučuje se s obzirom na neefikasnost IPP u ovom uzrastu, dokazan placebo efekat i moguć *rebound* efekat.

## **Manometrija jednjaka**

Manometrija jednjaka meri peristaltiku jednjaka, pritisak gornjeg i donjeg sfinktera jednjaka i koordinaciju ovih struktura tokom gutanja. Manometrijske studije bile su značajne u identifikaciji TRDES kao osnovnog mehanizma nastanka GERB-a (68, 75, 88). Kao i kod pH-MII monitoringa retke su studije na zdravoj deci i odojčadi iz etičkih razloga, što rezultira nedostatkom normativnih podataka. Manometrijom se ne može registrovati kretanje ni meriti klirens bolusa (232). Takođe, ona ne može da ukaže poremećaj klirensa kiseline niti na ezofagitis. Manometrija nije dijagnostička metoda kojom se dokazuje GERB i nije indikovana kod nekomplikovanog GERB-a, s obzirom da većina pacijenta ima normalan pritisak DES-a.

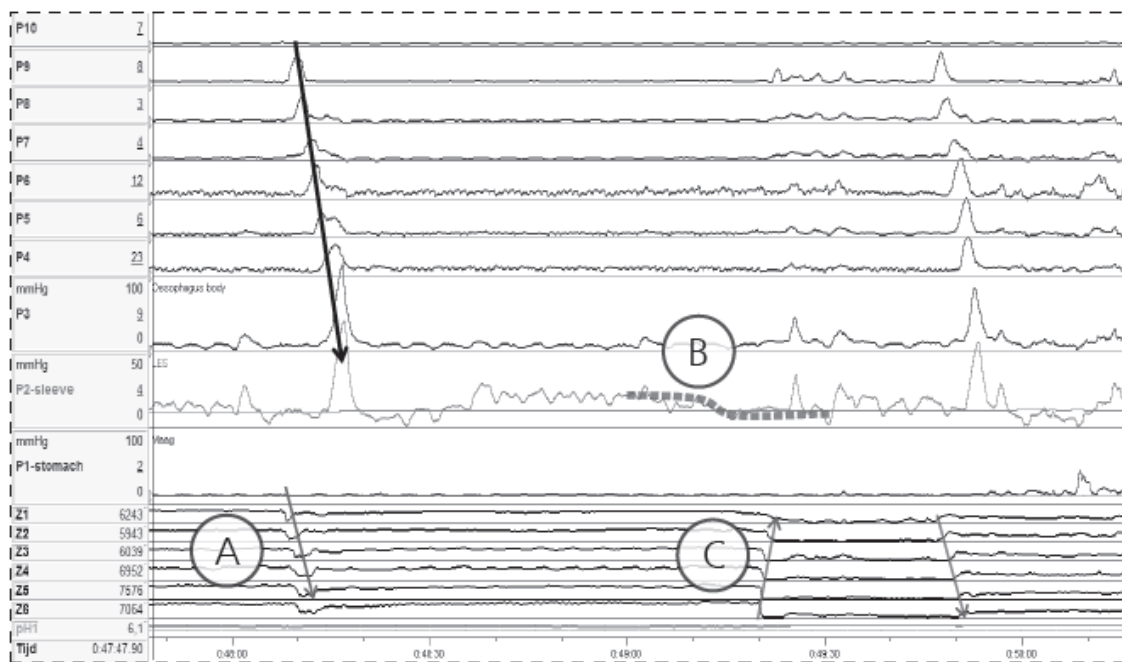
Manometrija visoke rezolucije ("*High Resolution Manometry*" - HRM) je standardna dijagnostička procedura kod odraslih. HRM kateter sadrži obično od 22 do 36 senzora raspoređenih na 1-3 cm, koji omogućavaju diferencijaciju i subklasifikaciju poremećaja motiliteta jednjaka kod odraslih (272–274). Prema Čikago klasifikaciji v3.0, poremećaji motiliteta jednjaka se dele na: (i) poremećaje EGS (podtipovi ahalazije I-III i opstrukcija EGS), (ii) major poremećaje peristaltike (odsutna kontraktilnost, distalni spasmi jednjaka, hiperkontraktilni jednjak), i (iii) minor poremećaje peristaltike (poremećaj tranzita bolusa) (236). Kod odojčadi i dece upotreba HRM je omogućena dizajnom katetera za pedijatrijsku upotrebu koji su manji i fleksibilniji (237–239).

Manometrija jednjaka je značajna dijagnostička metoda kod farmakorezistentnih pacijenata sa normalnim endoskopskim nalazom, kod kojih omogućava identifikovanje udruženog poremećaja motiliteta jednjaka. Takođe, ona ima ulogu u određivanju

položaja DES-a u cilju pravilnog pozicioniranja pH-metrijskog katetera. Različiti nespecifični poremećaji motiliteta jednjaka su česti kod dece sa neurološkim poremećajima (240) i kod pacijenata sa teškim GERB-om (241). U obe ove grupe pacijenata poremećaj motiliteta jednjaka može biti sekundaran fenomen uzrokovan ezofagitisom, koji se povlači sa izlečenjem refluksnog ezofagitisa (241). Preoperativna manometrija jednjaka i pH-MII monitoring nemaju ulogu u predikciji postoperativnih komplikacija (242–245), dok postoperativno imaju ulogu u evaluaciji ishoda fundoplikacije (246).

Uporedna manometrija jednjaka i pH-MII monitoring je novija metoda ispitivanja funkcije jednjaka sa velikim potencijalom (247, 248) (slika 5). S jedne strane pacijenti bez simptoma GER-a mogu da imaju inefektivnu peristaltiku na manometriji i kompletan tranzit bolusa na pH-MII monitoringu, a sa druge strane pacijenti sa izraženim simptomima GER-a mogu da imaju normalan motilitet jednjaka (249, 250). Jedna trećina odraslih pacijenata sa inefektivnom peristaltikom na manometriji ima normalan tranzit bolusa meren pH-MII monitoringom. (251). Istovremena automatska analiza manometrije i impedanse (*“Automated Impedance Manometry analysis”* – AIM) je objektivna, pouzdana i ponovljiva metoda za procenu faringealne i ezofagealne funkcije i utvrđivanje inefektivnosti faringealne faze gutanja, aspiracije tokom gutanja i disfagije. Indeks rizika gutanja (*“Swallow Risk Index”* – SRI) je globalna mera efikasnosti gutanja i rizika od aspiracije tokom gutanja (229, 285). SRI otkriva prisustvo aspiracije tokom gutanja, što je u odličnoj korelaciji sa ekspertskim videofluoroskopskim nalazima (252).

Manometrijske studije su značajne za potvrđivanje dijagnoze ahalazije i drugih poremećaja motiliteta jednjaka koji mogu da imitiraju GERB (254). Nalaz manometrije jednjaka može biti patološki kod pacijenata sa GERB-om, ali manometrija nije dovoljno senzitivna ni specifična za potvrđivanje dijagnoze GERB-a, niti za predviđanje odgovora na farmakoterapiju ili hirurško lečenje.



**Slika 5.** Kombinovana impedansa i manometrija, prilagođeno od *Loots CM, 2011.*: A. gutanje- anterogradno kretanje bolusa (impedansa) i simultani peristaltički talas (manometrija), B. tranzitorna relaksacija donjeg ezofagealnog sfinktera (TRDES), C. tečni GER

## Druge dijagnostičke metode

Ultrasonografija jednjaka i želuca se ne preporučuje kao rutinska dijagnostička metoda za GERB, ali može da pruži informacije koje nisu dostupne drugim metodama. Ultrasonografijom EGS se može prikazati kretanje tečnosti tokom kratkih vremenskih perioda i detektovati slabokisele i nekisele RE. Ova metoda može da da informacije o prisustvu HH, položaju DES-a u odnosu na dijafragmu i veličini Hisovog ugla. Senzitivnost ultrazvučnog Doppler-a 15 min nakon obroka je oko 95%, a specifičnost samo 11% (referentni test pH monitoring), bez korelacije između broja ultrazvučno detektovanih RE i RI (177, 178). Više studija je pokazalo da GER može da bude uzrok hronične upale srednjeg uva s obzirom na prisustvo pepsina/pepsinogena u sekretu iz srednjeg uva kod jednog broja dece sa hroničnom upalom srednjeg uva (255–257). Opisano je da je prevalencija GERB-a kod dece sa hroničnom/recidivantnom upalom srednjeg uva sa efuzijom veća u odnosu na ukupnu prevalenciju GERB-a kod dece (123). Međutim, prisustvo pepsina/pepsinogena u srednjem uvu može biti povezano i sa fiziološkim refluksum, te ova veza ostaje nejasna (123). Na osnovu prisustva laktoze,

*glukoze, pepsina, žučnih kiselina ili lipidnih makrofaga u bronhoalveolarnom lavatu (BAL)*, pretpostavljeno je da aspiracija refluksnog sadržaja može da bude uzrok hroničnog plućnog oboljenja (258, 259). Upotreba indeksa lipidnih makrofaga je ograničena usled njegove niske specifičnosti i pouzdanosti (260). Ipak, jedna novija studija ističe značaj ovog indeksa kod pacijenata sa hroničnim kašljem (261). Pepsin i žučne kiseline su obećavajući biomarkeri, međutim nijedna kontrolisana studija nije pokazala da je refluks jedini uzrok njihovog prisustva u BAL-u niti da je refluks uzrok plućne bolesti kada su oni prisutni u BAL-u (1). *Kontinuirani monitoring bilirubina u jednjaku* je predložen kao metod za otkrivanje duodenogastroezofagealnog refluksa. Nekontrolisane studije kod dece su pokazale da duodenogastroezofagealni refluks može da ima ulogu u nastanku refrakternog GERB-a (189, 190). Nema dovoljno dokaza da bi praćenje prisustva bilirubina u jednjaku bilo preporučeno.

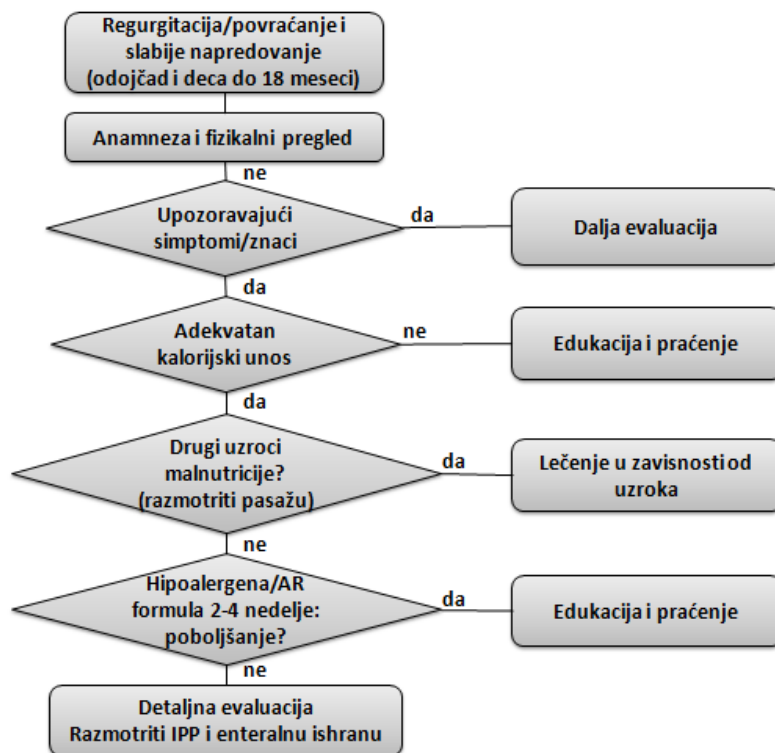
## **Dijagnostički algoritmi**

U aktuelnim ESPGHAN/NASPGHAN preporukama iz 2009. navedeno je nekoliko algoritama za dijagnostikovanje GERB-a u zavisnosti od vrste simptoma i uzrasta dece.

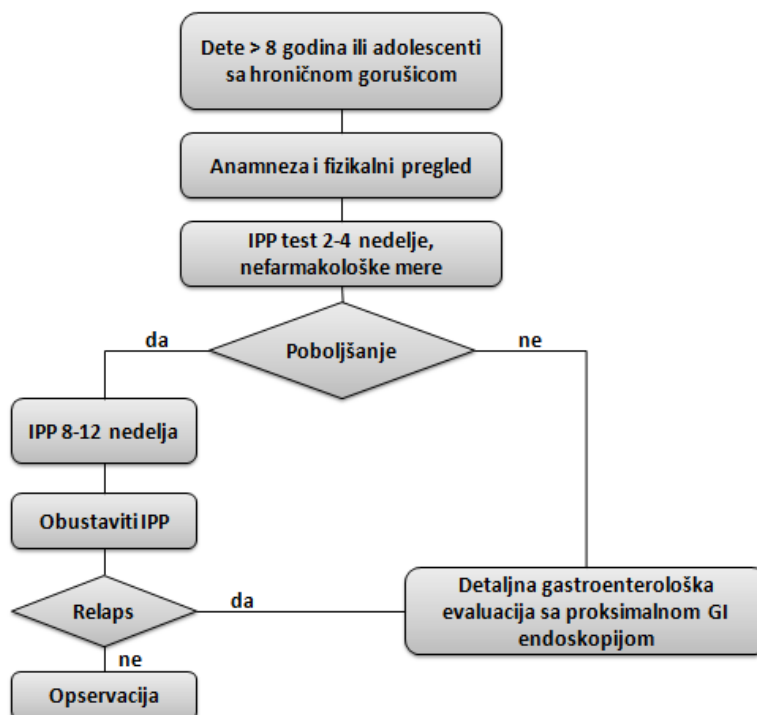
Dijagnostički algoritam za odojčad i decu do 18 meseci sa regurgitacijom i/ili povraćanjem koja slabije napreduje prikazan je na slici 6. Deca starija od 18 meseci sa regurgitacijom/povraćanjem zahtevaju evaluaciju u cilju dijagnostikovanja GERB-a ili isključenja drugih uzroka simptoma (endoskopija i/ili pH-MII monitoring i/ili pasaža jednjaka i gastroduodenuma) (1). Ipak, u preporukama nije dat precizan dijagnostički algoritam za ovu dobnu grupu.

Kada su u pitanju uznemirena odojčad najbitnije je da se isključe drugi uzroci uznemirenosti, te ukoliko se oni isključe indikovana je dijagnostička evaluacija za GERB (endoskopija i/ili pH-MII monitoring) (1). IPP test se ne preporučuje kod odojčadi, kao ni kod dece do 8. godine, koja ne mogu pouzdano da saopšte simptome.

Algoritam za decu stariju od 8 godina i adolescente sa hroničnom gorušicom prikazan je na slici 7. U ovoj grupi dece dijagnostička obrada treba da počne sa IPP testom. Endoskopija i pH-MII monitoringa su indikovani kod dece sa negativnim IPP testom ili relapsom nakon terapije sa IPP tokom 8-12 nedelja.

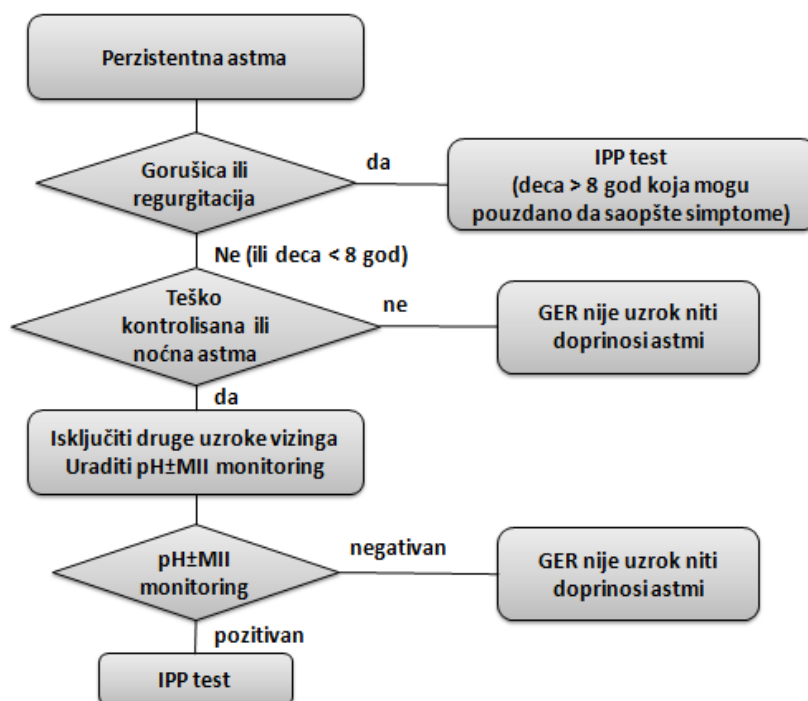


**Slika 6.** Dijagnostički algoritam za odojčad i decu do 18 meseci sa regurgitacijom/povraćanjem i slabijim napredovanjem (prilagođeno od *Vandenplas i sar., 2009*)



**Slika 7.** Dijagnostički algoritam za decu stariju od 8 godina i adolescente sa tipičnim refleksnim simptomima (prilagođeno od *Vandenplas i sar., 2009*)

Dijagnostička evaluacija dece sa atipičnim i ekstraefagealnim simptomima suspektim na GERB je komplikovanija i lošije definisana. U važećim preporukama iz 2009. dat je algoritam za decu sa perzistentnom astmom (slika 8) u kome je istaknut značaj pH±MII monitoringa. U slučaju pozitivnog nalaza indikovano je terapijski pokušaj sa IPP. Ostale dijagnostičke procedure su kod ove dece od manjeg značaja. Ukoliko dete sa perzistentnom astmom ima više od 8 godina i tipične refluksne simptome (gorušica i/ili regurgitacija) prvi dijagnostički korak može biti IPP test.



**Slika 8.** Dijagnostički algoritam za decu sa perzistentnom astmom (prilagođeno od *Vandenplas i sar., 2009*)

Dijagnostička obrada dece sa disfagijom i/ili odinofagijom počinje sa endoskopijom sa biopsijama u cilju dokazivanja ezofagitisa drugih etiologija, pre svega eozinofilnog ezofagitisa. Refluksni ezofagitis je u ređim slučajevima uzrok odinofagije. Pasaža jednjaka je korisna kod ove dece jer omogućava dijagnostikovanje ahalazije i bolju procenu prisustva i stepena strikture jednjaka. Odojčad i mala deca koja odbijaju obroke i imaju probleme sa hranjenjem/gutanjem su kompleksna za dijagnostičku obradu, s obzirom da GERB najčešće nije uzrok ovih tegoba. Iako nije mandatna,



pasaja gornjih partija GIT-a može da bude od koristi, kao i videofluoroskopska procena akta gutanja.

## **Lečenje gastroezofagealne refluksne bolesti**

Lečenje GERB-a kod odojčadi i dece može biti ne-farmakološko, farmakološko i hirurško.

### **Nefarmakološke mere lečenja**

Prvi korak konzervativnog lečenja odojčadi sa blagim GERB-om je pružanje podrške roditeljima/starateljima i njihova edukacija. Konzervativna terapija (uključujući i izbegavanje pušenja u okolini odojčeta) je efikasna, uz značajno smanjenje simptoma GER-a kod 59% odojčadi mereno I-GERQ-R (262). Pasivno pušenje povećava broj RE kod odojčadi (263), ali nije dokazano da prestanak izloženosti duvanskom dimu dovodi do poboljšanja pH parametara. Adolescenti sa GERB-om ne treba da puše, zbog povezanosti pušenja sa adenokarcinomom jednaka u odraslom dobu (264).

Kiseli refluks u položaju na leđima je izraženiji nego u položaju na trbuhu (265–267). Odojčad u položaju na leđima sa uzdignutom glavom imaju isti ili izraženiji GER od odojčadi sa glavom u horizontalnom položaju (267–269). Semisupina pozicija u sedećem položaju pod uglom od 60° pogoršava GER, dok položaj na trbuhu u anti-Trendelenburgovom položaju od 30° smanjuje refluks (270,271). Međutim, položaj na trbuhu je povezan sa deset puta većim rizikom od sindroma iznenadne smrti odojčadi (“*Sudden Infant Death Syndrome*”- SIDS) te se može preporučiti samo kod odojčadi na kontinuiranom monitoringu i eventualno nakon 6. meseca života (272–274).

Levi lateralni položaj (LLP) značajno smanjuje GER kod terminskih i pretermijskih beba, dok desni lateralni položaj (DLP) pogoršava GER (48, 49, 265, 275, 276). Kombinovani pH-MII monitoring pokazuje da je refluks u položaju na trbuhu i LLP kvantitativno manji nego u položaju na leđima i DLP (48, 268, 277). LLP i DLP su povezani sa tri puta većim rizikom od SIDS-a, i mogu se savetovati samo u dobro kontrolisanim uslovima (273). Adolescenti, kao i odrasli, mogu da imaju korist od LLP sa uzdignutom glavom (1).

Obroci velike zapremine pospešuju regurgitaciju, verovatno time što povećavaju frekvenciju TRDES-a (278). Međutim, manji i češći obroci uzrokuju manji broj kiselih

RE (puferovanje želudačnog sadržaja), ali veći broj ukupnih i slabokiselih RE. Bebe koje neadekvatno napreduju zbog regurgitacije mogu da imaju korist od hiperkalorijskih formula kada je neophodno smanjiti volumen i učestalost obroka.

Starija deca sa simptomima GERB-a mogu da imaju korist od manjih i češćih obroka i prema mišljenju eksperata treba da izbegavaju kofein, čokoladu, alkohol i začinjenu hranu ukoliko izazivaju simptome, kao i kasne noćne obroke (1). Kod osoba sa prekomernom težinom, gubitak telesne mase smanjuje refluks (279–281).

Sredstva za zgušnjavanje mlečnih formula smanjuju učestalost regurgitacije i zapreminu regurgitiranog sadržaja, ali ne i RI, broj RE niti visinu do koje refluksat dopire (278, 282, 283). I pored mogućih neželjenih efekata (284, 285) zgušnjavanje obroka je preporučeno kao terapija prve linije koja dovodi do ublažavanja prekomerne regurgitacije odojčeta i poboljšava kvalitet života roditelja/staratelja (1).

### **Antacidi i alginati**

Antacidi direktno neutrališu želudačnu kiselinu, smanjuju gorušicu i leče ezofagitis. Uzimanje antacida po potrebi može da dovede do brzog nestanka simptoma kod neke dece i adolescenata sa GERB-om, bez velikog rizika od neželjenih efekata, ali nema dovoljno studija na ovu temu (1). Studije o upotrebi antacida kod odojčadi i dece donele su oprečne zaključke, u prilog (286) i protiv (287) njihove efikasnosti. Dugotrajna upotreba antacida može da dovede do povećanja koncentracije aluminijuma, magnezijuma ili kalcijuma u krvi, čiji toksični nivoi mogu da izazovu neželjene efekte (288, 289). Hronična terapija antacidima nije preporučena s obzirom da postoje bezbedne i efikasne alternative.

Većina površinskih protektivnih sredstava sadrži alginat ili sukralfat. Alginat u kontaktu sa kiselom sredinom želuca formira viskozni gel. Česte su kombinacije alginata i antacida u istom prepratu. U reakciji antacida, uglavnom bikarbonata, sa kiselinom iz želuca stvara se ugljen-dioksid, koji biva uhvaćen u viskozni gel alginata i tako se formira zaštitni film. Preparat alginata za decu ne sadrži bikarbonate i ne formira film, već dovodi do zgušnjavanja obroka (290, 291). U jednoj randomizovanoj, placebo kontrolisanoj, dvostruko slepoj studiji u kojoj je poređen efekat alginata i placeba kod odojčadi i dece, pokazana je razlika u visini do koje dopire refluksat, ali ne i razlike u drugim pH-MII parametrima (292). Druga studija je pokazala efikasnost alginata u

smanjenju epizoda povraćanja i/ili regurgitacije, kao i njegov dobar bezbedonosni profil (293). Sukralfat, jedinjenje saharoze, sulfata i aluminijuma, u kiselj sredini stvara gel koji se vezuje za erodiranu sluznicu. Kod odraslih je pokazana efikasnost sukralfata za lečenje GERB-a (294) i refluksnog ezofagitisa (295). Nema dovoljno podataka koji bi podržali bezbednost i efikasnost sukralfata kod odojčadi i dece, pre svega zbog potencijalne toksičnosti aluminijuma. Nijedno od površinskih sredstava se ne preporučuje kao monoterapija kod pacijenata sa izraženim simptomima i/ili refluksnim ezofagitisom.

### **Histamin-2 receptor antagonisti**

Histamin-2 receptor antagonisti (H2RA) smanjuju sekreciju kiseline inhibicijom histamin-2 receptora na gastričnim parijetalnim ćelijama. Sistematski pregledi su pokazali da je ranitidin, primenjen tokom 8-12 nedelja, bezbedna i efikasna terapija za lečenje GERB-a kod dece i odojčadi (1, 290). On dovodi do simptomatskog poboljšanja, smanjuje RI i pospešuje endoskopsko/histološko zaceljenje kod blagih ezofagitisa. Ipak, H2RA su manje efikasni od IPP (296, 297). Meta-analiza iz 2014. godine podržava upotrebu H2RA kod starije dece sa GERB-om, ali ističe da manjak dvostruko slepih placebo kontrolisanih studija otežava donošenje zaključaka o njihovoj relativnoj efikasnosti. Veliki nedostatak hronične primene H2RA je brza tahifilaksija. Tahifilaksija kod intravenske primene ranitidina je opisana nakon 6 nedelja (280), kao i tolerancija na oralno primenjeni H2RA kod odraslih (298). Intermitentna upotreba ranitidina vrši supresiju stvaranja želudačne kiseline tokom 5-6 h (299). I pored dokumentovane efikasnosti cimetidina (300), on se retko koristi kod dece zbog efekata na citohrom P450, interakcija sa drugim lekovima i mnogobrojnih neželjenih efekata. Upotreba H2RA, posebno cimetidina, povezana je sa povećanim rizikom od oboljenja jetre (297, 298) i ginekomastije (299). Kod nekih beba H2RA izazivaju razdražljivost, pospanost, glavobolju, kao i druge neželjene efekte koji, ukoliko se protumače kao simptomi GERB-a, mogu da dovedu do neadekvatnog povećavanja doze (293). H2RA, kao i IPP, povećavaju rizik od akutnog gastroenteritisa (301) i vanbolničke pneumonije kod dece (302).

## **Prokinetici**

Uloga prokinetika je i dalje kontroverzna, s obzirom da ubedljiva veza između usporenog gastričnog pražnjenja i GERB-a nije dokazana. Cisaprid je najpoznatiji prokinetik, koji je do 2000. godine smatran lekom izbora za hronični i perzistentni GER kod odojčadi i dece (ESPGHAN) (303). Iako su studije pokazale da cisaprid dovodi do smanjenja RI, broja RE dužih od 5 minuta i trajanja najduže RE, nije pokazana njegova superiornost u odnosu na placebo kada je u pitanju simptomatsko poboljšanja (304, 305). Nakon što je pronađeno da cisaprid dovodi do produženja QT intervala i povećava rizik od iznenadne smrti (306), njegova primena je značajno ograničena. S druge strane, propisivanje domperidona je poraslo 10 puta od 2000. godine (307), iako rezultati sistematskih pregleda ne podržavaju njegovu primenu za lečenje GERB-a kod odojčadi i dece (308, 309). Jedna novija studija kod dece nije pokazala da domperidon kao monoterapija produžava QT interval, već samo u kombinaciji sa lansoprazolom (310). Ekstrapiramidalna simptomatologija može da bude indukovana i domperidonom (311). Propisivanje metoklopramida je nastavljeno uprkos meta-analizi koja je ukazala na značajne neželjene efekte (282) poput letargije, iritabilnosti, ginekomastije, galaktoreje i ekstrapiramidalnih simptoma (312–315). Aktuelno nema dovoljno dokaza koji bi opravdali rutinsku upotrebu cisaprida, metoklopramida, domperidona, betanekola i eritromicina u lečenju GERB-a (1).

## **Inhibitori protonske pumpe**

Inhibitori protonske pumpe (IPP) su najbolji dostupni lekovi koji smanjuju sekreciju kiseline i RI (291, 316–318) i pospešuju zarastanje sluznice jednjaka kod pacijenata sa ezofagitisom (290, 291, 319). IPP blokiraju protonsku pumpu (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-aza) parijetalnih ćelija želudačne sluznice, čime sprečavaju oslobađanje kiseline i povećavaju pH u želucu. Oni su efikasniji u lečenju erozivnog ezofagitisa od H<sub>2</sub>RA zbog sposobnosti dugotrajnijeg održavanja pH želuca  $\geq 4$ , inhibicije sekrecije kiseline indukovane obrokom i izostanka tahifilaksije (254). IPP smanjuju ukupan intragastrični volumen tokom 24h, čime pospešuju gastrično pražnjenje i smanjuju volumen refluksata (320). Studije su pokazale efikasnost i bezbednost IPP tokom dugotrajnog održavanja remisije kod hroničnog, relapsirajućeg erozivnog ezofagitisa (321), čak i tokom 11 godina (61). IPP je lek prvog izbora kod dece sa dokazanim refluksnim

ezofagitisom (1). U Severnoj Americi, odobrena je upotreba pet IPP kod dece: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol i rabeprazol. U Evropi, kao i u Srbiji, su odobreni omeprazol i esomeprazol za decu stariju od 1 godine, dok je pantoprazol odobren za decu stariju od 12 godina. Nijedan od ovih lekova nije odobren kod odojčadi do 12. meseca od strane FDA (“*Food and Drug Administration*”).

Iako je poznato da je veliki broj odraslih osoba sa GERB-om refrakterni na IPP (i do 40%) (322, 323), učestalost refrakternosti u pedijatrijskoj populaciji nije poznata. Upotreba IPP kod odojčadi je dramatično porasla tokom prve decenije 21. veka (324). Sistematski pregled, koji je obuhvatio 12 studija, nije pokazao da IPP dovodi do simptomatskog poboljšanja kod odojčadi (229).

Neki od nedostataka IPP su nestabilnost u kiselj sredini i snižena bioraspodivnost nakon obroka koja odlaže početak antisekretornog dejstva. Studije na odraslima su pokazale da je dekslansoprazol MR u manjoj meri zavisao od uzimanja našte i pruža dugotrajniju supresiju sekrecije kiseline (325), ali lek nije ispitan na deci. Doziranje IPP (mg/kg telesne mase) varira u zavisnosti od vrste IPP i uzrasta (1).

Četiri glavne grupe neželjenih efekata IPP su: idiosinkratske reakcije, interakcije sa drugim lekovima, lekom indukovana hipergastrinemija i lekom indukovana hipohloridija. Idiosinkratske reakcije se javljaju kod do 14% dece koja uzimaju IPP (61, 326, 327) i povlače se nakon smanjenja doze ili promene IPP. Hiperplazija parijetalnih ćelija (328), *enterochromaffin cell-like* hiperplazija (61, 329) i polipi fundusnih žlezda (330) su benigne promene uzrokovane supresijom sekrecije kiseline i posledičnom hipergastrinemijom. Deca nisu pod povećanim rizikom od razvoja atrofičnog gastritisa i karcinoidnog tumora. Hipohlorhidrija povećava rizik za vanbolničke i bolničke pneumonije i infektivni gastroenteritis kod dece, kao i rizik za kandidemiju i nekrotizirajući enterokolitis kod prematurusa (302, 331–335).

Nisu svi ezofagitisi hronični ili relapsirajući, te se preporučuje postepeno obustavljanje leka. Kod pacijenata sa hronično-relapsirajućim ezofagitisom indikovana je dugoročna terapija sa IPP ili antirefluksna hirurgija.

### **Inhibitori tranzitorne relaksacije donjeg ezofagealnog sfinktera**

Baklofen, agonista GABA-B receptora, je TRDES inhibitor koji je testiran na populaciji odojčadi (41, 336, 337). Poznato je da GABA ostvaruje inhibitornu ulogu u

TRDES refleksu, preko GABA-B receptora koji se nalaze na nivou mehanoreceptora u želucu i u centralnom nervnom sistemu. Baklofen smanjuje učestalost TRDES, kao i broj i dužinu RE (39, 40, 47, 338, 339). Studije kod dece su pokazale da baklofen značajno smanjuje broj TRDES i kiselih RE (41, 336), a da pritom ne utiče na gutanje, peristaltiku jednjaka niti pritisak DES-a (41). Zbog mogućih neželjenih efekata poput pospanosti, mučnine, mišićne slabosti i respiratorne depresije njegova upotreba se ne preporučuje (1). Lesogaberan, novi TRDES inhibitor, je GABA-B agonist koji ispoljava samo periferno dejstvo. Premda je nekoliko randomizovanih studija pokazalo da je lesogaberan u kombinaciji sa IPP efikasniji od samog IPP kod odraslih pacijenata sa GERB-om, lek je povučen sa tržišta (340–342).

## Hirurško lečenje

Pacijenti sa teškim simptomima GERB-a i/ili ezofagitisom refrakternim na IPP su kandidati za hirurško lečenje. Glavni cilj antirefluksne hirurgije je smanjenje GER-a bez ometanja pasaže. U većini centara hirurška tehnika izbora je fundoplikacija koja eliminiše refluks, uključujući i fiziološki (343). Ona povećava bazalni pritisak DES-a, smanjuje broj TRDES-a, povećava dužinu abdominalnog jednjaka, naglašava Hisov ugao i redukuje HH ukoliko je prisutna (13, 344), a ne utiče na motilitet jednjaka (13, 345–347). Metode fundoplikacije, otvorene ili laparoskopske, su totalna fundoplikacija po Nissen-u (fundus obmotan 360<sup>0</sup> oko jednjaka- TFN), i dve parcijalne fundoplikacije po Thal-u (anteriorna za 270<sup>0</sup>) i po Toupet-u (posteriorna za 270<sup>0</sup>). Fundoplikacija je jedna od najčešće izvođenih operacija kod dece, sa porastom incidencije, pogotovo kod dece mlađe od 2 godine (348). Indikacije za fundoplikaciju kod dece su loše definisane (1, 345, 346) i postoje velike razlike u pristupu između različitih pedijatrijskih centara (349, 350). Nedostaci studija kod dece su retrospektivnost, ali i relativno mali broj procedura, heterogenost populacije i etička ograničenja. Najčešće su operisana deca sa komorbiditetima što je *confounding* faktor i utiče na procenu odnosa koristi i rizika od intervencije.

Laparoskopska fundoplikacija po Nissen-u (LFN) je u velikoj meri zamenila otvorenu fundoplikaciju po Nissen-u (OFN), zbog nižeg morbiditeta i kraće hospitalizacije (351–356). Kod dece rizik od ponovne pojave simptoma je veći kod LFN nego OFN (357), a kod mlađih od 5 godina reoperacija je češće u LFN grupi (395).

Nekoliko studija kod odraslih pokazalo je da je laparoscopska parcijalna fundoplikacija (LPF) efikasna metoda koja ređe dovodi do disfagije od LFN (358–360), kao i da su reoperacije češće nakon anteriorne LPF u odnosu na LFN (361). Pokazana je superiornost posteriorne u odnosu na anteriornu LPF (359). Nekoliko studija kod dece je pokazalo da je učestalost postoperativnih komplikacija manja kod LPF u poređenju sa otvorenom totalnom i parcijalnom fundoplikacijom (362–366).

Rani i kasni postoperativni neuspeh mogu da budu posledica disrupcije fundusnog omotača ili klizanja omotača u grudnu duplju (1). Stopa neuspeha je veća kod odojčadi i male dece (354, 367), kao i kod dece sa udruženim anomalijama, a najveća kod dece sa neurološkim poremećajima (367, 368). Iako je stopa neuspeha fundoplikacije visoka kod dece operisane zbog atrezije jednjaka, ona je niža nego kod dece sa neurološkim poremećajima (369–371). Kod dece sa neurološkim poremećajima i respiratornom simptomima uzrasta do 4 godine dolazi do značajnog smanjenja broja aspiracija u prvoj godini nakon fundoplikacije, što nije uočeno kod starije dece (372). U komplikacije fundoplikacije spadaju nadimanje, rana sitost, *dumping* sindrom, nemogućnost podrigivanja i/ili povraćanja, i zagrcnjavanje (1, 373). Stopa mortaliteta je najveća kod dece sa udruženim neurološkim poremećajima (348, 374, 375) i u ranom odojačkom periodu (367). Oko 75% dece sa komplikacijama nakon fundoplikacije su bila deca sa jednim ili više komorbiditeta, dok je 2/3 imalo GER simptome ili zahtevalo lečenja unutar 2 meseca od operacije (376). Neki autori smatraju da značajan broj dece biva podvrgnut operaciji bez sigurne dijagnoze i bez prethodne optimizacije farmakoterapije (345), zbog čega se preporučuje pažljiva selekcija pacijenata (346). Studija na odraslima je pokazala da su efikasnosti laparoscopske fundoplikacije i dugotrajne primeneesomeprazola slične, dok je disfagija značajno češća kod operisanih (214). Podaci o kvalitetu života nakon fundoplikacije su ograničeni, što ukazuje na neophodnost daljih istraživanja (377).

Preoperativna dijagnostička obrada kod odraslih obuhvata pH monitoring kod pacijenata bez dokazanog ezofagitisa, kao i manometriju u cilju isključivanja ahalazije i *scleroderma-like* jednjaka (378). Kompletna preoperativna obrada je potrebna i kod dece i uključuje endoskopiju, pH-MII monitoring i pasažu jednjaka i gastroduodenuma, kao i manometriju jednjaka ukoliko je dostupna. Nedostatak sistematske postoperativne procene, koja uključuje pH-MII monitoring i endoskopiju, otežava procenu rezultata

hirurškog lečenja (344, 345, 356). Preoperativna manometrija jednjaka i pH-MII monitoring nemaju ulogu u predikciji postoperativne disfagije (242–245).

Totalna ezofagogastrična disocijacija (nakon neuspeha fundoplikacije ili primarna) je indikovana kod dece sa neurološkim i/ili drugim poremećajima i ponavljanim aspiracijama tokom peroralnog unosa (379). Studije nisu pokazale razlike između kratkoročne uspešnosti endoluminalne endoskopske fundoplikacije i antirefluksne hirurgije (381–385). Novije studije pokazale su da je efikasnost endoskopske procedure kratkotrajna uz potrebu sa ponovnim uvođenjem IPP (386–388).

Prema važećim preporukama ESPGHAN-a i NASPGHAN-a antirefluksna hirurgija može biti od koristi kod dece sa dokazanim farmakorezistentim GERB-om (uz prethodno pokušanu, ali neuspešnu optimizaciju), dece koja su farmakozavisna tokom dužeg vremenskog perioda, nekomplijantne dece, kao i kod dece sa teškim, po život opasnim komplikacijama GERB-a (1).



## **2. CILJEVI**

Ciljevi našeg istraživanja su:

1. Procenjivanje validnosti pH-MII monitoringa u dijagnostici gastroezofagealnog refluksa kod dece.
2. Ispitivanje razlika u kliničkim parametrima i parametarima pH-MII monitoringa između različitih dobnih grupa dece sa gastroezofagealnim refluksom.
3. Ispitivanje prediktivnog značaja parametara pH-MII monitoringa u proceni prisustva erozivne refluksne bolesti.

Radne hipoteze su:

1. Validnost pH-MII monitoring je značajno veća od validnosti izolovanog pH monitoringa u dijagnostici gastroezofagealnog refluksa kod dece.
2. Parametri pH-MII monitoringa imaju značajnu prediktivnu vrednost u proceni prisustva erozivne refluksne bolesti.

### **3. MATERIJAL I METODE**

#### **Dizajn studije**

##### Tip studije:

Studija preseka

##### Mesto istraživanja:

Univerzitetska dečja klinika, Odeljenje gastroenterologije, hepatologije i gastrointestinalne endoskopije

##### Period istraživanja:

Jul 2012. – Decembar 2016.

##### Selekcija ispitanika:

U periodu od jula 2012. do decembra 2016. godine prikupljeni su podaci o svoj deci uzrasta do 18 godina kojoj je urađen pH-MII monitoring zbog gastrointestinalnih i/ili ekstraesofagealnih simptoma suspektih na gastroesofagealnu refluksnu bolest na Odeljenju gastroenterologije, hepatologije i endoskopije Univerzitetske dečje klinike u Beogradu.

##### Kriterijumi za uključivanje:

U studiju su uključena deca sa:

- a) gastrointestinalnim simptomima suspektim na GERB:
  - gorušica,
  - bol u epigastrijumu,
  - regurgitacija/povraćanje (kod beba samo ukoliko su udruženi sa slabijim napredovanjem i/ili anemijom) i/ili
  - izvijanje leđa i zabacivanje glave;
- b) ekstraesofagealnim simptomima i sumnjom na GERB:
  - hronični kašalj,
  - hronična promuklost,

- hronični/recidivantni vizing/stridor,
  - rekurentne pneumonije nejasne etiologije,
  - apnea;
- c) deca sa neurološkim poremećajima koja imaju pomenute gastrointestinalne i/ili ekstraefagealne simptome;
- d) deca sa GI simptomima i apneama ukoliko su tegobe počele bar 4 nedelje pre pH-MII monitoringa, a za druge simptome ukoliko su počeli bar 8 nedelja pre pH-MII monitoringa.

Kriterijumi za isključivanje:

Iz studije su isključena deca koja su:

- a) uzimala inhibitore protonske pumpe i/ili H2RA tokom nedelju dana uoči pH-MII monitoringa;
- b) deca sa drugim bolestima jednjaka:
- eozinofilni ezofagitis,
  - ahalazija.

Kod većine dece pH-MII monitoring je bio prva dijagnostička metoda koja je primenjena. Eventualna prethodna primena IPP testa tokom 2-4 nedelje nije bila kriterijum za uključivanje/isključivanje bez obzira na ishod testa. S obzirom, da većina dece nije bila podvrgnuta IPP testu, on nije poređen sa drugim metodama.

Deca su podeljenja u 3 grupe po uzrastu:

- a) Grupa 1: deca mlađa od godinu dana
- b) Grupa 2: deca od 1-8 godina
- c) Grupa 3: deca uzrasta  $\geq 9$  godina.

U studiju su uključena sva deca koja su ispunila kriterijume za uključivanje i čiji su roditelji/staratelji dali pisani informisani pristanak da rezultati mogu da se iskoriste u istraživačke svrhe.

Studija je odobrena od strane Etičkog odbora Univerzitetske dečje klinike (broj odluke 26/314 od 3.11.2016.) i Etičke komisije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

## **Instrumenti merenja**

### **Kombinovani pH-MII monitoring**

Za izvođenje pH-MII monitoringa korišćen je pH-MII sistem za ambulatorni monitoring (Sandhill Scientific, Denver, CO). Kateter sistema za pH-MII monitoring se sastoji od antimonskog pH senzora i 6 pari elektroda koje mere intraluminalnu impedansu (otpor). U zavisnosti od uzrasta, dužine odnosno visine deteta korišćeni su različiti kateteri. Na početku procedure, pH senzor je kalibrisan pomoću 2 puferska rastvora (pH 4,0 i pH 7,0). Pre upotrebe proverena je ispravnost svakog katetera. Kateter je plasiran nazalno nakon bar 3 sata gladovanja, tako da pH senzor bude u visini trećeg pršljenkog tela iznad dijafragme tokom celog disajnog ciklusa. Za pravilno pozicioniranje katetera kod beba do 1. godine korišćena je Strobel-ova formula (dužina od nozdrva do DES-a u cm =  $0.252 \times \text{dužina beba} + 5$ ). Pozicija katetera je proveravana radiološki. Pre i tokom plasiranja katetera, roditelji i deca (u zavisnosti od uzrasta) su edukovani kako da pravilno vode dnevnik i kako da koriste markere za obeležavanje događaja na aparatu za snimanje (tj. kako da obeležavaju vreme obroka, promene položaja tela, simptome i dnevne aktivnosti). Minimalno vreme snimanja je bilo 20 h. Materijal snimljen pH-MII monitoringom je po završenom snimanju automatski analiziran pomoću softverskog paketa (AutoScan [version 5.0.9]/BioView Analysis, Sandhill Scientific, Highlands Ranch, CO), a potom proveravan manuelno. Snimci su analizirani na osnovu kriterijuma opisanih u konsenzusu o indikacijama, metodologiji i tumačenju kombinovanog pH-MII kod dece iz 2012. godine (190).

Dijagnoza GERB-a na osnovu pH monitoringa je postavljena ukoliko je reflukсни indeks (RI) (% procenat vremena tokom koga je pH jednaka ispod 4)  $>10\%$  kod beba do 1. godine (170, 388, 389) i  $>7\%$  kod dece starije od godinu dana (1).

Na osnovu konsenzusa simptom je povezan sa RE ukoliko se javio u 2-minutnom prozoru (početak refluksnog događaja 2 minuta pre početka simptoma) (190). Povezanost refluksnih događaja detektovanih impedansom i simptoma je procenjivan

računanjem 3 indeksa: *symptom index (SI)*, *symptom sensitivity index (SSI)* i *symptom association probability (SAP)*.

S obzirom da ne postoji jasan konsenzus rezultat MII monitoringa je smatran pozitivnim, ukoliko postoji značajna povezanost simptoma i refluksnih događaja odnosno ukoliko su ispunjena 2 od sledeća 3 kriterijuma:  $SI \geq 50\%$ ,  $SSI \geq 10\%$ ,  $SAP \geq 95\%$  (388). Da bi se izbegli lažno pozitivni rezultati bilo je potrebno da se zabeleže bar 2 ista gastrointestinalna ili bar 5 istih ekstraefozofagealnih simptoma tokom monitoringa (izuzev za apneu, gde je bilo dovoljno da se zabeleži samo jedna epizoda).

Analizirani su i sledeći parametri MII-pH monitoringa: broj refluksnih epizoda (kiselih, slabokiselih, slabobaznih i ukupnih), vreme eliminacije kiselog sadržaja, vreme eliminacije refluksnih bolusa, procenat proksimalnih refluksnih epizoda (RE koje dostiže 2 najproksimalnija kanala impedanse), refluksni indeks, refluksni skor po DeMeester-u i po Boix-Ochoa, broj i vrsta simptoma, SI, SSI i SAP. Gasovite refluksne epizode nisu analizirane.

## **Endoskopija**

Podaci sve dece koja su podvrgnuta ezofagogastroduodenoskopiji su analizirani. Endoskopski nalazi jednjaka su klasifikovani prema Los Angeles (LA) klasifikaciji i endoskopija je smatrana pozitivnom ukoliko je pronađen refluksni ezofagitis gradus A-D (slika 4).

## **Analiza performansi dijagnostičkih testova**

Validnost (tačnost) dijagnostičkih testova (procedura) je sposobnost testa da obolele označi kao obolele, a da zdrave označi kao zdrave, odnosno ona nam govori u kojoj meri merenje ili procena zasnovana na merenju predstavlja stvarnu vrednost merene karakteristike (390). Validnost dijagnostički testova ispituje se u dijagnostičkim studijama, u kojima su predmet ispitivanja (ciljna populacija) ispitanici kod kojih postoji sumnja na postojanje bolesti, u našoj studiji sumnja na GERB. Poznavanje validnosti testova je bitno u praksi, jer omogućava izračunavanje verovatnoće prisustva ili odsustva bolesti. Zlatni standard ili referentni test je u datom trenutku najtačniji test, najbolji raspoloživi kriterijum ili standard za postavljanje dijagnoze. U našoj studiji referentni test je bio pH-MII monitoring koji je najtačniji, što je pokazano u ranijim

studijama (1). Indeksni testovi su dijagnostički testovi čiju smo tačnost u odnosu na referentni test ocenjivali. U našoj studiji indeksni testovi su bili: različiti simptomi, izolovan pH monitoring, izolovan MII monitoring i prokismalna endoskopija. Za ove indeksne testovi računate su sledeće mere validnosti.

- Senzitivnost ( $S_n$ ) je mera validnosti testa koja se odnosi na populaciju pacijenata kod kojih ispitivana bolest postoji; to je sposobnost testa da identifikuje one koji stvarno imaju bolest. Izračunava se kao proporcija tačno pozitivnih od ukupnog broja obolelih:  $S_n = TP / (TP + LN)$ , (TP- tačno pozitivni, LN- lažno negativni) (tabela 5);
- Specifičnost ( $S_p$ ) je mera validnosti testa koja se odnosi na populaciju kod koje ispitivana bolest ne postoji; to je sposobnost testa da isključi postojanje bolesti. Izračunava se kao proporcija tačno negativnih od ukupnog broja zdravih:  $S_p = TN / (LP + TN)$ , (TN- tačno negativni, LP- lažno pozitivni) (tabela 5);
- Sveukupna validnost (dijagnostička tačnost (DT), efikasnost testa) izračunava se kao proporcija tačnih rezultata po formuli:  $DT = (TP + TN) / N$ , (TP- tačno pozitivni, TN- tačno negativni, N- veličina uzorka) (tabela 5).

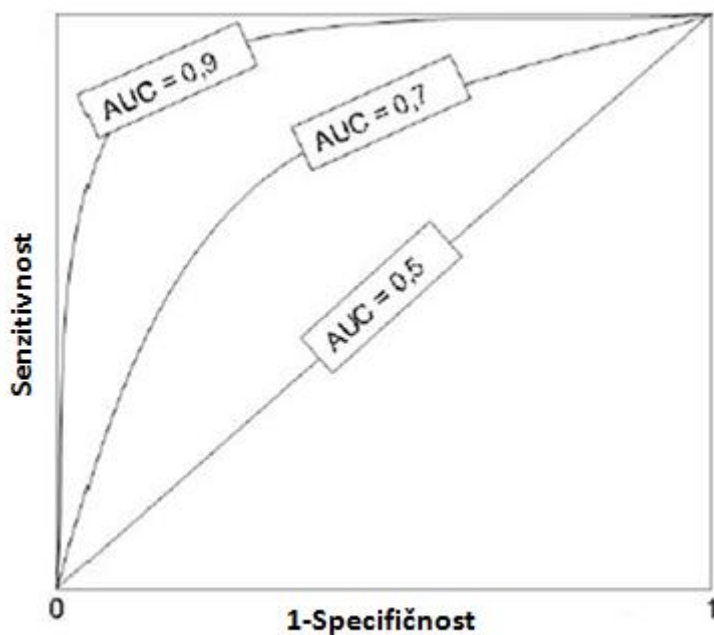
**Tabela 5.** 2x2 tablica za računanje mera dijagnostičke validnosti

Dijagnostički test	Oboljenje		Svega
	Prisutno	Odustno	
Pozitivan	Tačno pozitivni (TP)	Lažno pozitivni (LP)	TP+LP
Negativan	Lažno negativni (LN)	Tačno negativni (TN)	LN+TN
Ukupno	TP+LN	LP+TN	TP+LP+LN+TN

Granična vrednost (“*cutoff point*”, vrednost praga) je vrednost testa od koje počinje detekcija pozitivnih slučajeva (390). Ukoliko je rezultat testa kontinuirana varijabla ponekad je teško prihvatiti samo jednu graničnu vrednost za donošenje odluke

o prisustvu bolesti. Zbog toga se ispituje dijagnostička tačnost za više različitih graničnih vrednosti. Pomeranje granične vrednosti dovodi do promene senzitivnosti, specifičnosti, stope lažno pozitivnih i stope lažno negativnih vrednosti. Strožiji kriterijumi dovode do smanjenja senzitivnosti i povećanja specifičnosti, kao i smanjenja stope lažno pozitivnih i povećanja stope lažno negativnih rezultata. Blaži kriterijumi dovode do promene u suprotnom smeru, što znači da tada senzitivnost raste, specifičnost opada.

ROC (*“Receiver Operating Characteristic”*) kriva je dobar način prikaza odnosa senzitivnosti i specifičnosti za testove koji imaju kontinuirane vrednosti (390). Na grafičkom prikazu ROC krive senzitivnost je predstavljena vertikalnom osom, a stopa lažno pozitivnih (1-specifičnost) horizontalnom osom. Linija koja ide od donjeg levog ugla ka gornjem desnom uglu predstavlja test bez dijagnostičke korisnosti. Što je linija bliža levom gornjem uglu, test ima veću dijagnostičku tačnost, jer je tada  $S_n$  bliža 1, a stopa lažno pozitivnih bliža 0. Strožiji kriterijumi na testu dovode do pomeranja krive ka dole i ulevo (niža senzitivnost, viša specifičnost), a blaži kriterijumi do pomeranja krive ka gore i udesno (viša senzitivnost, niža specifičnost). Površina ispod ROC krive (*Area Under Curve*, AUC) je, zapravo, sveukupna mera dijagnostičke korisnosti testa uzimajući u obzir sve moguće vrednosti praga (grafikon 1).



**Grafikon 1.** ROC kriva

Kada test nema dijagnostičku korisnost, ROC kriva se poklapa sa dijagonalom, a AUC je jednak 0,5. Sa porastom dijagnostičke korisnosti, ROC kriva se udaljava od dijagonale, čime raste AUC i bliži se 1, tj. maksimalnoj vrednosti. Prema tome, što je veći AUC test ima veću dijagnostičku tačnost (tabela 6). AUC služi za poređenje dijagnostičke efikasnosti dva različita testa.

Pozitivna prediktivna vrednost (PPV) se odnosi na ispitanike kod kojih je test pozitivan. Izračunava se kao proporcija obolelih od ukupnog broja pozitivnih na testu:  $PPV = TP / (TP + LP)$  (TP- tačno pozitivni, LP- lažno pozitivni).

Negativna prediktivna vrednost (NPV) se odnosi na ispitanike kod kojih je test negativan. Izračunava se kao proporcija zdravih od ukupnog broja negativnih na testu:  $NPV = TN / (LN + TN)$  (TN- tačno negativni, LN- lažno negativni).

**Tabela 6.** Odnos između površine ispod ROC krive i dijagnostičke tačnosti

AUC	Dijagnostička tačnost
0,9-1,0	odlična
0,8-0,9	vrlo dobra
0,7-0,8	dobra
0,6-0,7	dovoljna
0,5-0,6	loša
<0,5	test bez koristi

AUC- "Area Under Curve"

Senzitivnost i specifičnost testa zavise samo od osobina testa (i potencijalno od ispitivača). Prediktivne vrednosti su pod uticajem prevalencije bolesti (niska prevalencija niža PPV), ali i senzitivnosti i specifičnosti. Što je test senzitivniji, to je veća njegova NPV (veća verovatnoća da pacijent sa normalnim testom nema bolest), a što je test specifičniji veća mu je PPV (veća verovatnoća da pacijent sa patološkim testom jeste bolestan).



## Statistička analiza

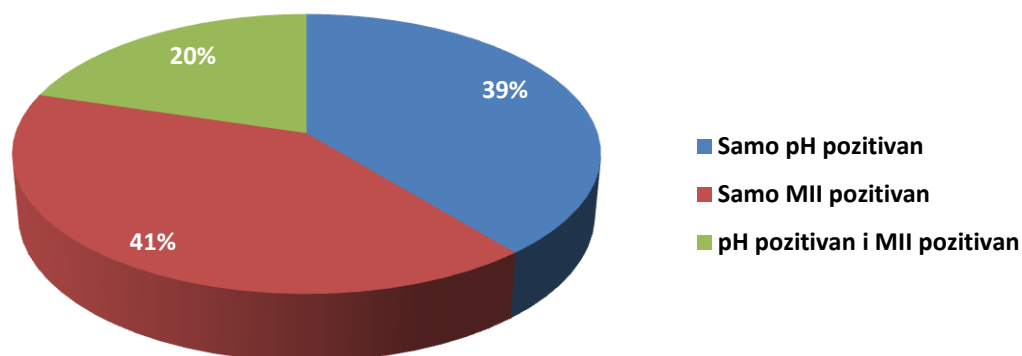
Za kontinuirane varijable računata su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana) i standardna devijacija, dok je učestalost diskretnih obeležja posmatranja prikazana procentima. Kontinuirane varijable koje slede normalnu raspodelu su predstavljene aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, i za poređenje između grupa korišćeni se Studentov t-test i analiza varijanse (ANOVA). Za poređenje između grupa koje ne slede normalnu raspodelu korišćeni su Mann-Whitney U test i Kruskal-Walis test. Za poređenje diskretnih obeležja posmatranja između grupa korišćeni su  $\chi^2$  test ili Fišerov test tačne verovatnoće. Za utvrđivanje kliničkih prediktora GERB-a, kao i kliničkih i pH-MII prediktora refluksnog ezofagitisa korišćena je logistična regresija. Za utvrđivanje korelacije upotrebljena je Spearman-ova korelacija. Za indeksne dijagnostičke testove (pojedinačni simptomi, pH monitoring, MII monitoring, endoskopija) računati su senzitivnost, specifičnost, pozitivna prediktivna vrednost i negativna prediktivna vrednost, koji su poređeni sa pH-MII monitoringom kao referentnim testom. Za procenu slaganja pozitivnosti indeksa povezanosti simptoma sa MII detektovanim refluksnim događajima ( $SI \geq 50\%$ ,  $SSI \geq 10\%$ ,  $SAP \geq 95\%$ ) računat je Cohen kappa koeficijent. ROC kriva je upotrebljena za određivanje prediktivnih vrednosti različitih parametara pH-MII monitoringa, uz računanje AUC sa 95% intervalom poverenja. Testovi su smatrani statistički značajnim ukoliko je  $p < 0,05$ . Korišćen je SPSS 17.0 (*Chicago, IL, USA*).

## 4. REZULTATI

Od ukupno 243 dece koja su podvrgnuta pH-MII monitoringu 218 dece je ispunilo kriterijume za uključivanje. U studiju je uključeno 117 (53,7%) dečaka i 101 (46,3%) devojčica, prosečne starosti  $6,7 \pm 6,0$  godina (medijana 5,4 godina, interval 0,06-18,0 godina).

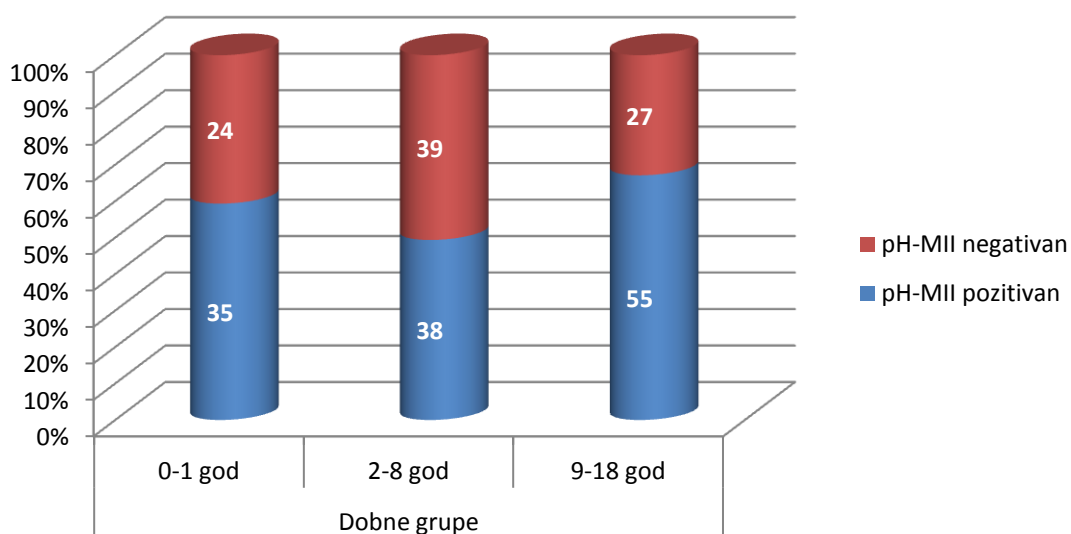
### Dijagnostička tačnost pH monitoringa

Ambulatornim pH-MII monitoringom GERB je utvrđen kod 128 (57,4%) dece sa simptomima koji ukazuju na GERB. Od 128 dece samo 26 (20%) dece je bilo pH i MII pozitivno, 50 (39%) dece je bilo samo pH pozitivno, dok je 52 (41%) dece bilo samo MII pozitivno (grafikon 2).



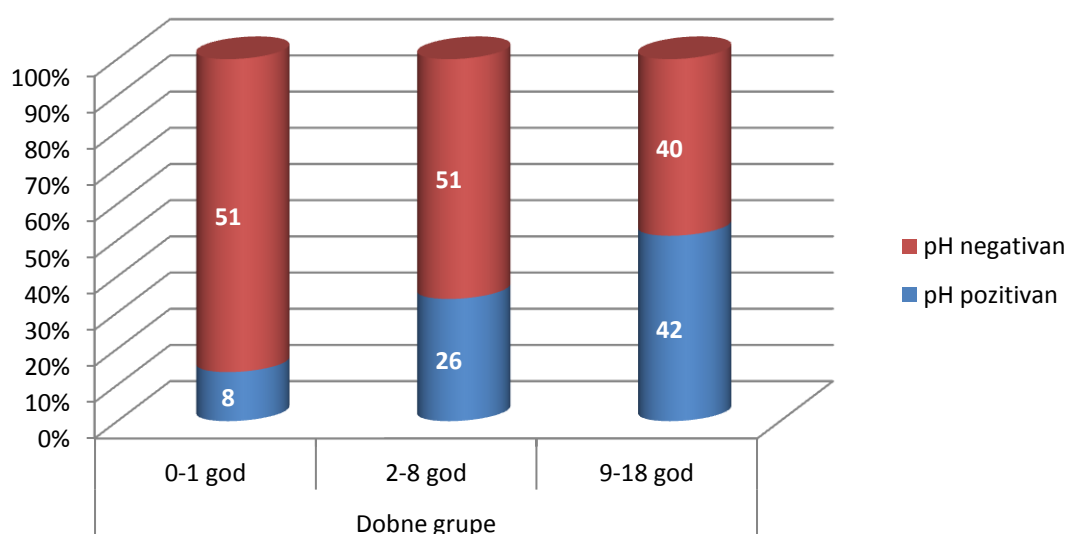
**Grafikon 2.** Deca sa patološkim nalazom pH-MII monitoringa

U grupi 1 pH-MII monitoring je bio pozitivan kod 35 (59,3%) odojčadi, u grupi 2 kod 38 (49,4%) dece i u grupi 3 kod 55 (67,1%) dece (grafikon 3). Iako je procenat dece sa pozitivnim pH-MII nalazom najveći u grupi 3, nije bilo statistički značajnih razlika između dobnih grupa ( $\chi^2 = 5.158$ ,  $p > 0,05$ ).



**Grafikon 3.** Rezultati pH-MII monitoringa u različitim dobnim grupama

Ukoliko se posmatraju samo rezultati pH monitoringa GERB je utvrđen kod 76 (34,1%) dece. Izolovanim pH monitoringom GERB je dijagnostikovao kod 8 (13,6%) dece u grupi 1, 26 (33,8%) dece u grupi 2 i 42 (51,2%) dece u grupi 3 (grafikon 4). Postoji statistički visoko značajna razlika između dobnih grupa po pitanju pozitivnog nalaza pH monitoringa ( $\chi^2 = 21.493$ ,  $p < 0,001$ ). Razlike su značajne kako između grupe 1 i grupe 2, tako i između grupe 1 i grupe 3, kao i između grupe 2 i grupe 3.



**Grafikon 4.** Rezultati pH monitoringa u različitim dobnim grupama

Ukoliko računamo senzitivnost pH-metrije uzimajući pH-MII monitoring kao zlatni standard, ona iznosi svega 59,4%, uz Sp 100%, PPV 100%, NPV 73,4% i DT 76,1% (tabela 7a). Senzitivnost pH-metrije je posebno niska kod beba Sn 22,9% (Sp 100%, PPV 100%, NPV 47,1% i DT 54,2%) (tabela 7b), sa jasnom rastućom tendencijom u starijim dobnim grupama. U grupi 2 Sn je 68,4% (Sp 100%, PPV 100%, NPV 76,5%, DT 84,4%) (tabela 7c), a u grupi 3 Sn je 76,4% (Sp 100%, PPV 100%, NPV 67,5%, DT 84,1%) (tabela 7d).

**Tabela 7.** Dijagnostička tačnost pH monitoringa u različitim dobnim grupa (2x2 tablice, referentni test pH-MII monitoring)

a) Sva deca

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Pozitivan pH	da	76	0	76
	ne	52	90	142
Ukupno		128	90	218

b) Grupa 1

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Pozitivan pH	da	8	0	8
	ne	27	24	51
Ukupno		35	24	59

c) Grupa 2

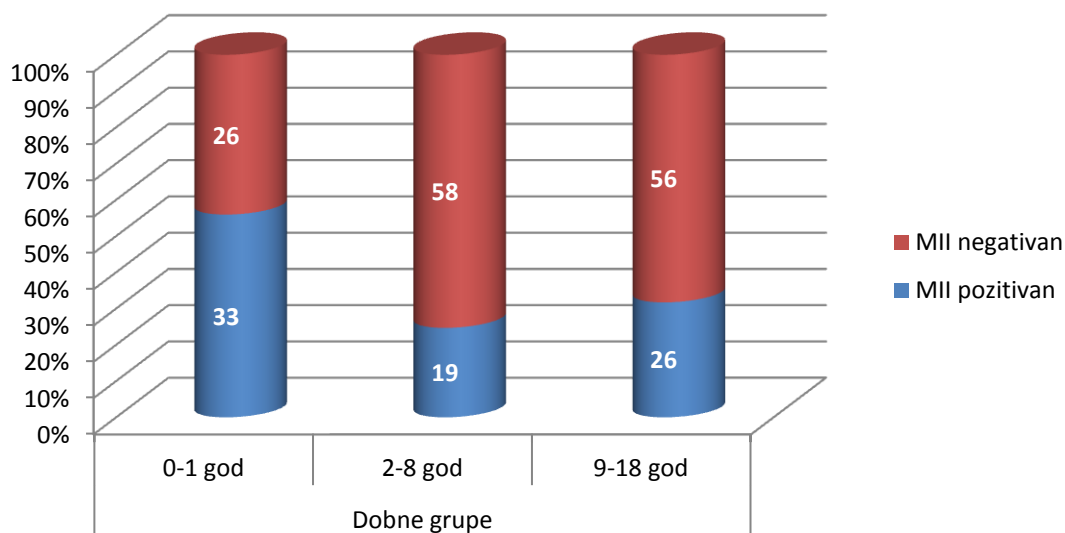
		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Pozitivan pH	da	26	0	26
	ne	12	39	51
Ukupno		38	39	77

d) Grupa 3

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Pozitivan pH	da	42	0	42
	ne	13	27	40
Ukupno		55	27	82

### Dijagnostička tačnost MII monitoringa

Ukoliko se posmatraju samo rezultati MII monitoringa GERB je utvrđen kod 78 (35%) dece. Izolovanim MII monitoringom GERB je dijagnostikovano kod 33 (55,9%) odojčadi u grupi 1, 19 (24,7%) dece u grupi 2 i 26 (31,7%) dece u grupi 3 (grafikon 5). Postoji statistički visoko značajna razlika između starosnih grupa po pitanju pozitivnog nalaza MII monitoringa ( $\chi^2 = 15.152$ ,  $p < 0,001$ ). Razlike su značajne kako između grupe 1 i grupe 2, tako i između grupe 1 i grupe 3.



**Grafikon 5.** Rezultati MII monitoringa u različitim dobnim grupama

Senzitivnost izolovanog MII monitoringa bila je 60,2% uzimajući pH-MII kao zlatni standard, uz Sp 100%, PPV 100%, NPV 64,3% i DT 77,1% (tabela 8a). Najveća

senzitivnost je bila u najmlađoj dobnj grupi 94,3% (Sp 100%, PPV 100%, NPV 92,3%, DT 96,6%) (tabela 8b), a približno jednaka u grupi 2 gde je Sn bila 50% (Sp 100%, PPV 100%, NPV 67,2%, DT 75,3%) (tabela 8c) i u grupi 3 gde je Sn bila 47,3% (Sp 100%, Sn 100%, NPV 48,2%, DT 64,6%) (tabela 8d).

**Tabela 8.** Dijagnostička tačnost MII monitoringa u različitim dobnim grupa (2x2 tablice, referentni test pH-MII monitoring)

a) Sva deca

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Pozitivan MII	da	78	0	78
	ne	50	90	140
Ukupno		128	90	218

b) Grupa 1

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Pozitivan MII	da	33	0	33
	ne	2	24	26
Ukupno		35	24	59

c) Grupa 2

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Pozitivan MII	da	19	0	19
	ne	19	39	58
Ukupno		38	39	77

d) Grupa 3

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Pozitivan MII	da	26	0	26
	ne	29	27	56
Ukupno		55	27	82

### Distribucija simptoma u zavisnosti od uzrasta

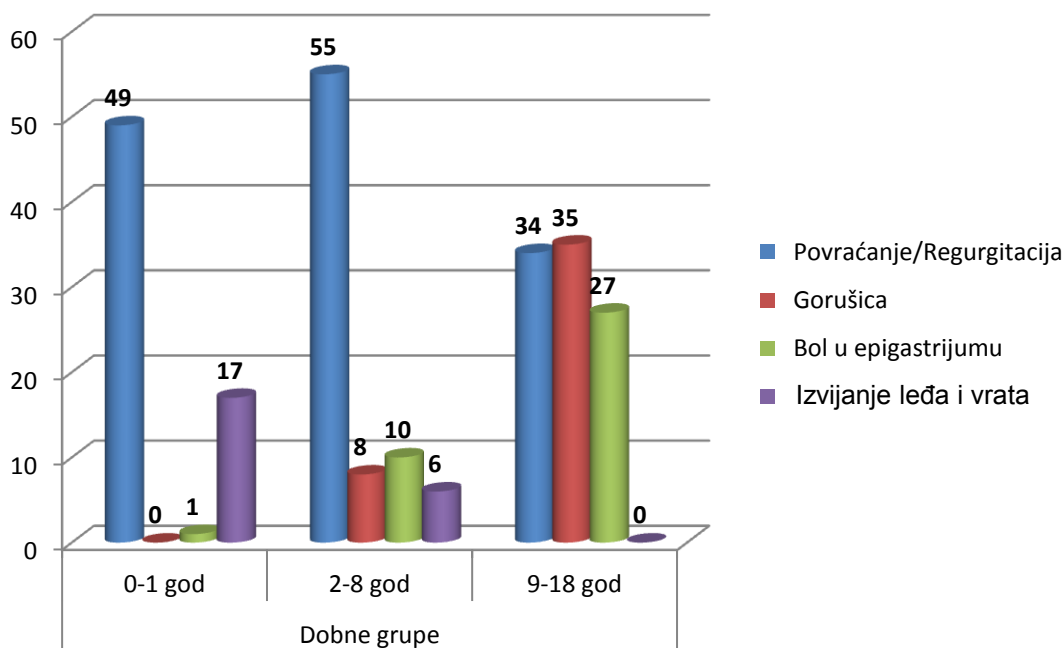
Izolovani GI simptomi bili su prisutni kod 105 (48,2%) dece, dok su izolovani EE simptomi bili prisutni kod 36 (16,5%) dece. Ukupno 77 (35,3%) dece imalo je istovremeno GI i EE simptome. U tabeli 9 prikazana je distribucija simptoma u različitim starosnim grupama.

**Tabela 9.** Distribucija simptoma u različitim dobnim grupama

	Grupa 1 (n=59)	Grupa 2 (n=77)	Grupa 3 (n=82)	
Izolovani gastrointestinalni simptomi	17 (28,8%)	36 (46,8%)	52 (63,4%)	
Izolovani ekstraefagealni simptomi	9 (15,3%)	14 (18,2%)	13 (15,9%)	p<0,001
Gastrointestinalni i ekstraefagealni simptomi	33 (55,9%)	27 (35,1%)	17 (20,7%)	
<b>Gastrointestinalni simptomi</b>				
Povraćanje/regurgitacija	49 (83%)	55 (71,4%)	34 (41,5%)	
Gorušica	0	8 (10,4%)	35 (42,7%)	p<0,001
Bol u epigastrijumu	1 (2%)	10 (13%)	27 (32,9%)	
Izvijanje leđa	17 (28,8%)	6 (7,8%)	0	
<b>Respiratorni simptomi</b>				
Kašalj	26 (44,1%)	38 (49,4%)	25 (30,4%)	p<0,001
Apnea	17 (28,8%)	1 (1,3%)	0	

Prosečan uzrast dece sa GI simptomima je bio  $8,5 \pm 6,2$  godina (medijana 8,9 godina, interval 0,2-18 godina), sa EE simptomima  $6,1 \pm 5,2$  godina (medijana 5,8 godina, interval 0,1-15,8 godina) i kombinacijom EE i GI simptoma  $4,5 \pm 5,2$  godina (medijana 1,9 godina, interval 0,1-17,6 godina). Ova razlika je bila statistički visoko značajna ( $p < 0,001$ ).

Ubedljivo najčešći GI simptom kod odojčadi je bila regurgitacija/povraćanje, koju je imalo 83% odojčadi, dok je drugi simptom po učestalosti bilo izvijanje leđa i vrata (28,8% odojčadi). U grupi 2 regurgitacija/povraćanje je, takođe, bila najčešći simptom (71,4%), sa pojavom epigastričnog bola i gorušice u nešto više od 10% dece. U grupi 3, najčešći simptom je bila gorušica (42,7%), za kojom su sledili regurgitacija/povraćanje (41,5%) i bol u epigastrijumu (32,9%) (grafikon 6).



**Grafikon 6.** Gastrointestinalni simptomi u različitim dobnim grupama

### Dijagnostička tačnost gastrointestinalnih simptoma

Senzitivnost regurgitacije/povraćanja, uzimajući pH-MII kao zlatni standard, je bila 68%, dok su ostali parametri dijagnostičke tačnosti bili: Sp 43,3%, PPV 63%, NPV 48,8% i DT 57,7%, za svu decu (tabela 10a). Parametri dijagnostičke tačnosti regurgitacije/povraćanja varirale su u različitim dobnim grupama. U grupi odojčadi Sn regurgitacije/povraćanja je bila 82,9%, dok je Sp bila 16,7%, PPV 59,2%, NPV 40% i



DT 55,9% (tabela 10b). U grupi 2 Sn regurgitacije/povraćanja je bila 81,6%, uz Sp 38,5%, PPV 56,4%, NPV 68,2% i DT 59,7% (tabela 10c), dok je u grupi 3 Sn bila 49,1% uz Sp 74,%, PPV 79,4%, NPV 41,7 i DT 57,3% (tabela 10d).

**Tabela 10.** Dijagnostička tačnost regurgitacije/povraćanja u različitim dobnim grupa (2x2 tablice, referentni test pH-MII monitoring)

a) Sva deca

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Regurgitacija/ povraćanje	da	87	51	138
	ne	41	39	80
Ukupno		128	90	218

b) Grupa 1

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Regurgitacija/ povraćanje	da	29	20	49
	ne	6	4	10
Ukupno		35	24	59

c) Grupa 2

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Regurgitacija/ povraćanje	da	31	24	55
	ne	7	15	22
Ukupno		38	39	77

d) Grupa 3

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Regurgitacija/ povraćanje	da	27	7	34
	ne	28	20	48
Ukupno		55	27	82

Senzitivnost gorušice (pH-MII referentni test) je bila 21,1%, uz Sp 82,2%, PPV 62,8%, NPV 42,3% i DT 44% za svu decu (tabela 11a). U grupi 2 Sn je bila 10,5%, uz Sp 89,7%, PPV 50%, NPV 50,7% i DT 44,8% (tabela 11b), a u grupi 3 Sn je bila 41,8%, uz Sp 55,6%, PPV 65,7%, NPV 31,9% i DT 46,3% (tabela 11c).

**Tabela 11.** Dijagnostička tačnost gorušice u različitim dobnim grupa (2x2 tablice, referentni test pH-MII monitoring)

a) Sva deca

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Gorušica	da	27	16	43
	ne	101	74	175
Ukupno		128	90	218

b) Grupa 2

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Gorušica	da	4	4	138
	ne	34	35	69
Ukupno		38	39	77

c) Grupa 3

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Gorušica	da	23	12	35
	ne	32	15	47
Ukupno		55	27	82

Senzitivnost bola u epigastrijumu je bila 17,2%, uz Sp 82,2%, PPV 57,9%, NPV 41,1% i DT 44% kod sve dece (tabela 12a). U grupi 2 Sn je bila 13,2%, uz Sp 87,1%, PPV 50%, NPV 50,7% i DT 50,6% (tabela 12b), a u grupi 3 Sn 29,1%, uz Sp 59,3%, PPV 59,3,7%, NPV 29,1% i DT 39% (tabela 12c).

**Tabela 12.** Dijagnostička tačnost bola u epigastrijumu u različitim dobnim grupa (2x2 tablice, referentni test pH-MII monitoring)

a) Sva deca

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Bol u epigastrijumu	da	22	16	38
	ne	106	74	180
Ukupno		128	90	218

b) Grupa 2

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Bol u epigastrijumu	da	5	5	10
	ne	33	34	67
Ukupno		38	39	77

c) Grupa 3

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Bol u epigastrijumu	da	16	11	27
	ne	39	16	55
Ukupno		55	27	82

Senzitivnost izvijanja leđa je bila samo 7%, uz Sp 84,4%, PPV 39,1%, NPV 39% i DT 38,9% kod sve dece (tabela 13a). U grupi 1 Sn je bila 22,9%, uz Sp 62,5%, PPV 47,1%, NPV 35,7 % i DT 38,9% (tabela 13b), a u grupi 2 Sn je bila 2,6%, uz Sp 87,2%, PPV 16,7%, NPV 50,6% i DT 45,4% (tabela 13c).

**Tabela 13.** Dijagnostička tačnost izvijanja leđa u različitim dobnim grupa (2x2 tablice, referentni test pH-MII monitoring)

a) Sva deca

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Izvijanje leđa	da	9	14	23
	ne	119	76	195
Ukupno		128	90	218

b) Grupa 1

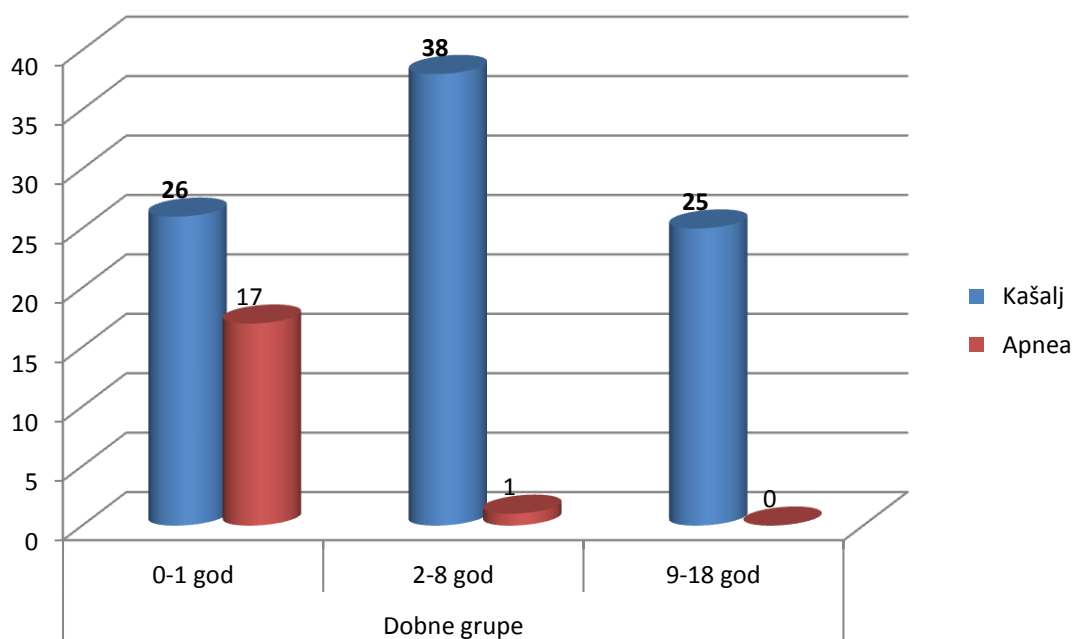
		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Izvijanje leđa	da	8	9	17
	ne	27	15	42
Ukupno		35	24	59

c) Grupa 2

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Izvijanje glave i leđa	da	1	5	6
	ne	37	34	71
Ukupno		38	39	77

### Dijagnostička tačnost ekstraefagealnih simptoma

Kašalj je bio najčešći EE simptom, koji je prijavljen kod polovine dece u grupi 2, 44% odojčadi u grupi 1 i 30,4% dece u grupi 3 (grafikon 7). Senzitivnost kašlja je bila 45,3%, uz Sp 64,4%, PPV 64,4%, NPV 45,3% i DT 53,2% kod dece svih uzrasta (tabela 14a). U grupi 1, Sn kašlja je bila 45,7%, uz Sp 54,2%, PPV 59,3%, NPV 40,6% i DT 49,2% (tabela 14b). U grupi 2 Sn kašlja je bila 55,3%, uz Sp 56,4%, PPV 55,3%, NPV 56,4% i DT 55,8% (tabela 14c), a u grupi 3 Sn je bila 38,2%, uz Sp 85,2%, PPV 84%, NPV 40,4% i DT 53,6% (tabela 14d).



**Grafikon 7.** Ekstraefagealni simptomi u različitim dobnim grupama

**Tabela 14.** Dijagnostička tačnost kašlja u različitim dobnim grupa (2x2 tablice, referentni test pH-MII monitoring)

a) Sva deca

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Kašalj	da	58	32	90
	ne	70	58	128
Ukupno		128	90	218

a) Grupa 1

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Kašalj	da	16	11	27
	ne	19	13	32
Ukupno		35	24	59

b) Grupa 2

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Kašalj	da	21	17	38
	ne	17	22	39
Ukupno		38	39	77

c) Grupa 3

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Kašalj	da	21	4	25
	ne	34	23	57
Ukupno		55	27	82

Apnea je prijavljena kod 28,8% odojčadi u grupi 1, i kod samo jednog deteta u grupi 2, dok ovaj simptom nije prijavljen kod starije dece (grafikon 7). Senzitivnost apnea je bila 8,6%, uz Sp 92,2%, PPV 61,1%, NPV 41,5%, DT 43,1% (Tabela 15).

**Tabela 15.** Dijagnostička tačnost apnea (2x2 tablica, referentni test pH-MII monitoring)

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Apnea	da	11	7	18
	ne	117	83	200
Ukupno		128	90	218

Senzitivnost pH-metrije kod dece sa EE simptomima je bila 38,1% (Sp 100%, PPV 100%, NPV 53,6%, DT 63,9%) (tabela 16), i bila je niža nego kod dece sa GI simptomima kod koje je Sn bila 63,8% (Sp 100%, PPV 100%, NPV 69,1%, DT 80%) (tabela 17) i dece sa konkomitantnim GI i EE simptomima gde je Sn bila 63,3% (Sp 100%, PPV 100%, NPV 60,9%, DT 76,6%) (tabela 18).

**Tabela 16.** Dijagnostička tačnost pH monitoringa kod dece sa EE simptomima (2x2 tablica, referentni test pH-MII monitoring)

		Pozitivan pH-MII nalaz		Ukupno
		da	ne	
Pozitivan pH	da	8	0	8
	ne	13	15	28
Ukupno		21	15	36

**Tabela 17.** Dijagnostička tačnost pH monitoringa kod dece sa GI simptomima (2x2 tablica, referentni test pH-MII monitoring)

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Pozitivan pH	da	37	0	37
	ne	21	47	88
Ukupno		58	47	105

**Tabela 18.** Dijagnostička tačnost pH monitoringa kod dece sa udruženim GI i EE simptomima (2x2 tablica, referentni test pH-MII monitoring)

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Pozitivan pH	da	31	0	31
	ne	18	28	46
Ukupno		49	28	77

### **Analiza parametara pH-MII monitoringa u različitim dobnim grupama**

U tabeli 19 prikazane su razlike između dobnih grupa po pitanju ispitivanih pH-MII parametara i endoskopskog nalaza.

Broj kiselih RE detektovanih izolovanim pH monitoringom (detektovane promene pH vrednosti u distalnom jednjaku, bez analize impedanse) je bio značajno veći u grupi 3 nego u grupi 1 i grupe 2 ( $p < 0,001$ ) (tabela 20). I pored evidentne razlike između grupe 1 i grupe 2, ona nije bila statistički značajna. U uspravnom položaju broj RE je bio značajno manji u grupi 1, nego u grupi 2 i grupi 3 ( $p < 0,001$ ). U ležećem položaju broj epizoda je bio značajno veći u grupi 3, u poređenju sa grupama 2 i 3 između kojih nije bilo razlika.

Refluksni indeks je bio značajno veći u grupi 3 u poređenju sa grupom 1 i grupom 2 ( $p < 0,001$ ), između kojih razlika nije bila statistički značajna (Tabela 19). U ležećem položaju RI je bio značajno veći u grupi 3 u poređenju sa grupom 1 i grupom 2 ( $p < 0,001$ ), dok je u uspravnom položaju razlika bila značajna između grupe 1 i grupe 3



**Tabela 19.** Razlike u pH, MII i endoskopskim nalazima između dobnih grupa

	<b>Grupa 1</b> <b>(n= 59)</b>	<b>Grupa 2</b> <b>(n=77)</b>	<b>Grupa 3</b> <b>(n=82)</b>	<b>P</b>
Pozitivan pH monitoring, n (%)	8 (13.6%)	26 (33.8%)	42 (51.2%)	<0.001**
Pozitivan MII monitoring, n (%)	33 (55.9%)	19 (24.7%)	26 (31.7%)	<0.001+
Pozitivan pH-MII monitoring, n (%)	35 (59.3%)	38 (49.4%)	55 (67.1%)	0.076
<b>pH monitoring</b>				
Broj kiselih RE, prosek (interval)	16.3 (0-60)	30.9 (1-102)	52.4 (0-710)	<0.001*
RI, %, prosek (interval)	4.6 (0-52.6)	9.2 (0-68.7)	15.9 (0.1-85.7)	<0.001*
DeMeester skor, prosek (interval)	15.8 (0.8-163.5)	30.5 (0.9-188.1)	51.4 (1.2-239.6)	<0.001*
Boix-Ochoa skor, prosek (interval)	15.3 (1-141.6)	29.1 (1.1-159.9)	46.8 (1.6-213.9)	<0.001*
<b>Multikanalna intraluminalna impedansa</b>				
Ukupan broj RE, prosek (interval)	56.3 (1-125)	63.2 (5-197)	85.9 (12-246)	<0.001*
Broj kiselih RE, prosek (interval)	24.2 (0-83)	46.4 (1-192)	69.4 (7-242)	<0.001**
Broj slabokiselih RE, prosek (interval)	30.9 (1-78)	16.3 (1-67)	15.5 (0-92)	<0.001+
Broj nekiselih RE, prosek (interval)	0.8 (0-12)	0.5 (0-8)	0.5 (0-16)	0.651
Indeks izloženosti svim bolusima, %	2.2 (0-9)	3.2 (0.4-13.2)	5.1 (0.3-39.2)	<0.001*
% proksimalnih RE	57.3 (0-91.7)	47 (0-87.8)	52.3 (5.2-98)	0.020 <sup>#</sup>
Broj dece sa simptomima , n (%)	52 (88.1%)	53 (68.8%)	56 (68.3)	0.014 <sup>+</sup>
SI %, prosek (interval)	42.5 (0-100)	38.2 (0-100)	46.4 (0-100)	0.340
SSI %, prosek (interval)	16.8 (0-68)	12.4 (0-80)	12.1 (0-85)	0.303
SAP %, prosek (interval)	69.7 (0-100)	61.6 (0-100)	65.1 (0-100)	0.604
<b>Broj dece sa ezofagitisom/broj dece</b>				
podvrgnute endoskopiji	3/19	7/44	21/56	0.027 <sup>&amp;</sup>

\*Značajna za grupa 1 vs. grupa 3 i grupa 2 vs. grupa 3;

\*\*Značajna za grupa 1 vs. grupa 2 i grupa 1 vs. grupa 3 i grupa 2 vs. grupa 3;

<sup>+</sup> Značajna za grupa 1 vs. grupa 2 i grupa 1 vs. grupa 3;<sup>#</sup> Značajna za grupa 1 vs. grupa 2;<sup>&</sup> Značajna za grupa 2 vs. grupa 3

**Tabela 20.** Parametri izolovanog pH monitoringa u zavisnosti od uzrasta

	Ukupno (n= 218)	Grupa 1 (n= 59)	Grupa 2 (n=77)	Grupa 3 (n=82)	p
Broj RE, prosek (interval)	35 (0-710)	16,3 (0-60)	30,9 (1-102)	52,4 (4-710)	<0,001*
- u uspravnom položaju	20,3 (0-114)	6,6 (0-57)	22,6 (0-91)	27,9 (0-114)	<0,001 <sup>+</sup>
- u ležećem položaju	11,7 (0-73)	9,7 (0-47)	9 (0-54)	15,8 (0-73)	0,001*
Reflusni indeks (%)	10,5 (0-85,7)	4,7 (0-52,6)	9,2 (0-68,7)	15,9 (0,1-85,7)	0,001*
- u uspravnom položaju	10,8 (0-85,7)	5 (0-52,5)	10,8 (0-73)	14,9 (0-85,7)	0,003 <sup>#</sup>
- u ležećem položaju	9,7 (0-98,7)	4,4 (0-53,2)	7,7 (0-65,7)	15,3 (0-98,7)	0,001*
Najduža RE (min)	44,7 (0-634,8)	21,7 (0-343,1)	37 (0,25-443)	68,5 (0,42-634,8)	0,017 <sup>#</sup>
- u uspravnom položaju	23,1 (0-630,6)	11,4 (0-216,8)	22,9 (0-443)	31,7 (0-630,6)	0,223
- u ležećem položaju	34,3 (0-634,8)	19,3 (0-343,1)	23,4 (0-199,4)	55,7 (0-634,8)	0,011*
Minimalan pH, prosek (interval)	0,8 (0-9,23)	0,9 (0-3,3)	0,8 (0-2,2)	0,85 (0-9,23)	0,688
- u uspravnom položaju	1,2 (0-6,6)	1,6 (0-6,5)	1,1 (0-3)	0,9 (0-6,6)	0,001 <sup>+</sup>
- u ležećem položaju	3,8 (0-10)	3,9 (0-9,1)	4,2 (0-10)	3,4 (0-10)	0,372
Maksimalan pH, prosek (interval)	5,5 (0-10)	5,4 (0-9,1)	5,3 (0-10)	5,9 (0-10)	0,514
- u uspravnom položaju	8,2 (0,1-10)	7,8 (5,1-9,1)	8,2 (0,1-10)	8,4 (6,4-10)	0,002 <sup>+</sup>
- u ležećem položaju	7,9 (4,2-10)	7,9 (5,7-9,1)	7,9 (6,6-10)	7,9 (4,2-10)	0,968
Prosečan pH, prosek (interval)	5,2 (0,4-7,3)	5,4 (0,9-6,7)	5,2 (0,9-7,3)	5,1 (0,4-7,3)	0,458
- u uspravnom položaju	5,4 (0,4-7,53)	5,6 (0,8-7,1)	5,4 (1,3-7,5)	5,3 (0,4-7,3)	0,318
- u ležećem položaju	5,1 (0,2-7,5)	5,4 (1-6,7)	5 (0,2-7,3)	5 (0,4-7,5)	0,372

\*Značajna za grupa 1 vs. grupa 3 i grupa 2 vs. grupa 3;

<sup>+</sup> Značajna za grupa 1 vs. grupa 2 i grupa 1 vs. grupa 3;

<sup>#</sup> Značajna za grupa 1 vs. grupa 3

(p=0,003) (tabela 20). Nije bilo statistički značajne razlike u prosečnom vremenu klirensa kiseline između dobnih grupa (p>0,05) (tabela 20).

Kompozitni reflusni skor po DeMeester-u je bio značajno veći u grupi 3 u poređenju sa grupom 1 i grupom 2 (p<0,001) (tabela 19). Između grupe 1 i grupe 2 nije bilo statistički značajnih razlika. Isti je slučaj bio i sa Boix-Ochoa kompozitnim reflusnim skorom, koji je bio značajno veći u grupi 3 u poređenju sa grupom 1 i grupom 2 (p<0,001), bez značajne razlike između grupe 1 i grupe 2 (tabela 19).

Pronađena je značajna korelacija između DeMeester skora i Boix-Ochoa skora ( $r=0.989$ ,  $p<0.01$ , 95% CI).

Analizirane su pH vrednosti u distalnom jednjaku i to: minimalan pH, maksimalan pH i prosečan pH. Razlike između grupa u minimalnoj pH vrednosti su bile značajne samo u uspravnom položaju, pH u grupi 1 je bio značajno veći nego u grupi 2 i grupi 3 ( $p<0,001$ ). Maksimalan pH se takođe razlikovao samo u uspravnom položaju, s obzirom da je bio značajno manji u grupi 1 u poređenju sa grupom 2 i grupom 3 ( $p=0,002$ ). Nije bilo razlika u prosečnoj pH vrednosti u distalnom jednjaku između grupa ni u jednom položaju ( $p>0,05$ ) (tabela 20).

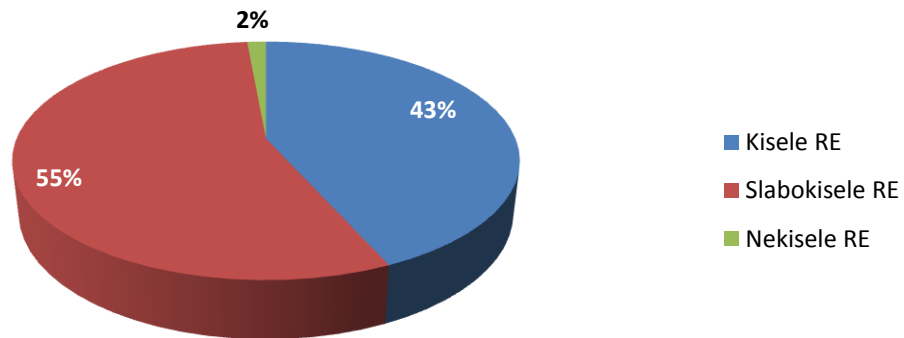
Ukupno kod 71 (32,5%) dece SI je bio iznad 50%, u grupi 1 kod 28 (47,4%) beba, u grupi 2 kod 19 (24,7%), a u grupi 3 kod 24 (29,2%) dece. SSI iznad 10% je detektovan kod 65 (29,8%) dece, 26 (44,1%) u grupi 1, 17 (22,1%) u grupi 2 i 22 (26,8%) u grupi 3. SAP iznad 95% je zabeležen kod 78 (35,8%) dece, 33 (55,9%) u grupi 1, 19 (24,7%) u grupi 2 i 26 (31,7%) u grupi 3. Sva tri indeksa, uključujući i zbirni MII rezultat bili su značajno veći u grupi 1 u poređenju sa grupama 2 i 3 ( $p<0.01$ ) (tabela 19).

Analizom SI, SSI i SAP odvojeno za povezanost simptoma sa slabokiselim i kiselim refluksnim epizodama, dobijeno je da je 59% pozitivnih nalaza posledica povezanosti simptoma sa kiselim RE, a 41% posledica povezanosti simptoma sa slabokiselim RE. Utvrđene su razlike između dobnih grupa, u grupi 1 55,8% pozitivnih nalaza je bilo usled povezanosti simptoma sa slabokiselim refluksom, dok je u grupi 2 42,4%, a u grupi 3 17,8% pozitivnih nalaza bilo usled povezanosti sa slabokiselim RE.

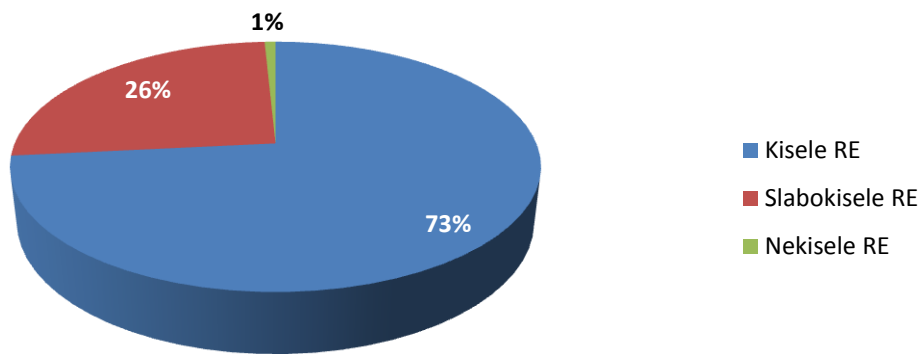
Slaganje između SI i SAP je konstatovano u 75,4% merenja (za 116 simptoma), ovo slaganje je umereno (Cohen kappa 0,49). Slaganje između SSI i SAP je, takođe, bilo umereno (72,5% merenja, Cohen kappa 0,43). Nije pronađeno slaganje između SI i SSI (57,5% merenja, Cohen kappa 0,14).

U grupi 1 55% RE je bilo slabokisele, dok je 43% RE bilo kiselo (grafikon 8a). U grupi 2 detektovano je 26% slabokiselih i 72% kiselih epizoda (grafikon 8b), a u grupi 3 18% slabokiselih i 81% kiselih RE (grafikon 8c).

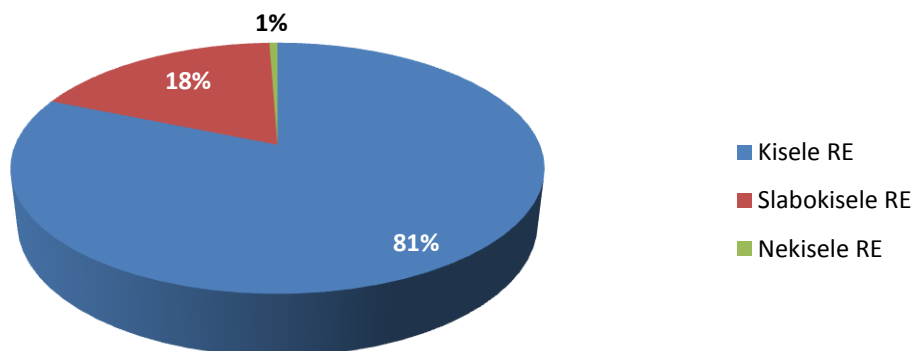
a) Dobna grupa 0-1 god



b) Dobna grupa 2-8 god



c) Dobna grupa 9-18 god



**Grafikon 8.** Sastav refluksata u različitim dobnim grupama

Prosečan broj ukupnih RE detektovanih pomoću MII je bio značajno veći u grupi 3, u poređenju sa grupom 1 i grupom 2 ( $p < 0,001$ ), dok između grupe 1 i grupe 2 nije bilo statistički značajne razlike. Međutim, ukoliko se analiziraju samo RE u

uspravnom položaju ( $p < 0,001$ ), prosečan broj RE je bio značajno niži u grupi 1 u poređenju sa grupom 2 i grupom 3, između kojih nije bilo statistički značajne razlike. U ležećem položaju je, takođe, postojala značajna razlika između grupa ( $p = 0,018$ ), s obzirom da je prosečan broj RE bio značajno veći u grupi 3 nego u grupi 2 (tabela 21).

**Tabela 21. Refluksne epizode (MII detektovane) u različitim dobnim grupama**

	Ukupno (n= 218)	Grupa 1 (n= 59)	Grupa 2 (n=77)	Grupa 3 (n=82)	p
Ukupan broj RE, prosek (interval)	69,8 (1-246)	56,3 (1-125)	63,2 (5-197)	85,9 (12-246)	<0,001*
- u uspravnom položaju	42,6 (0-179)	26,2 (0-105)	42,6 (0-172)	54,4 (0-179)	<0,001 <sup>+</sup>
- u ležećem položaju	27,5 (0-185)	30,8 (1-113)	20,6 (0-101)	31,7 (0-185)	0,018 <sup>&amp;</sup>
Broj kiselih RE, prosek (interval)	24,2 (0-83)	24,2 (0-83)	46,4 (1-192)	69,4 (7-242)	<0,001**
- u uspravnom položaju	30,3 (0-168)	10,4 (0-79)	46,4 (0-168)	69,4 (0-155)	<0,001 <sup>+</sup>
- u ležećem položaju	18,7 (0-135)	14,1 (0-57)	14,2 (0-95)	26,2 (0-135)	<0,001*
Broj slabokiselih RE, prosek (interval)	30,9 (1-78)	30,9 (1-78)	16,3 (1-67)	15,5 (0-92)	<0,001 <sup>+</sup>
- u uspravnom položaju	11,7 (0-63)	15,9 (0-63)	10,1 (0-39)	10,1 (0-62)	0,008 <sup>+</sup>
- u ležećem položaju	8,6 (0-92)	16 (0-70)	6,2 (0-52)	5,3 (0-92)	<0,001 <sup>+</sup>
Broj nekiselih RE, prosek (interval)	0,8 (0-12)	0,8 (0-12)	0,5 (0-8)	0,5 (0-16)	0,651
- u uspravnom položaju	0,3 (0-6)	0,2 (0-3)	0,3 (0-6)	0,3 (0-3)	0,355
- u ležećem položaju	0,3 (0-14)	0,3 (0-8)	0,2 (0-4)	0,3 (0-14)	0,625

\*Značajna za grupa 1 vs. grupa 3 i grupa 2 vs. grupa 3;

\*\*Značajna za grupa 1 vs. grupa 2 i grupa 1 vs. grupa 3 i grupa 2 vs. grupa 3;

<sup>+</sup> Značajna za grupa 1 vs. grupa 2 i grupa 1 vs. grupa 3;

<sup>&</sup> Značajna za grupa 2 vs. grupa 3

Prosečan broj MII detektovanih kiselih RE je bio značajno veći u grupi 3, u poređenju sa grupom 1 i grupom 2, i značajno veći u grupi 2 u poređenju sa grupom 1 ( $p < 0,001$ ). I u uspravnom i u ležećem položaju razlika između grupa je bila statistički visoko značajna ( $p < 0,001$ ). U uspravnom položaju prosečan broj RE je bio značajno manji u grupi 1 u poređenju sa grupama 2 i 3. U ležećem položaju prosečan broj RE je bio značajno veći u grupi 3 nego u grupama 1 i 2 (tabela 21).

S druge strane, prosečan broj slabokiselih RE je bio značajno veći u grupi 1 nego u grupi 2 i grupi 3 ( $p < 0,001$ ), dok između grupe 2 i grupe 3 razlika nije bila značajna. Ista situacija je opservirana i u uspravnom i u ležećem položaju (tabela 21).

Prosečan broj ne-kiselih RE bio je veoma nizak u svim grupama, bez statističkih značajnih razlika između grupa ( $p > 0,05$ ), i bez obzira na položaj tela.

Najproksimalniji nivo koji je zabeležen impedansom bio je 15 cm (12 cm u grupi 1, 14 cm u grupi 2, 15 cm u grupi 3). Prosečne vrednosti maksimalne visine do koje dopire refluksat iznosile su  $10,7 \pm 1,5$  cm u grupi 1,  $11,5 \pm 0,74$  cm u grupi 2 i  $12,5 \pm 1,7$  cm u grupi 3, ova razlika je bila statistički visoko značajna (ANOVA,  $F=26,19$ ,  $p < 0,001$ ).

Zabeležena je statistički značajna razlika u prosečnom broju ukupnih proksimalnih RE epizoda između grupa ( $p=0,024$ ), pre svega između grupe 3 i grupe 2. Razlike između grupa su bile prisutne i u uspravnom ( $p=0,011$ ) i u ležećem položaju ( $p=0,006$ ). U uspravnom položaju razlika je bila značajna između grupe 2 i grupe 3, a u ležećem položaju između grupe 1 i grupe 2 (tabela 22).

Prosečan broj kiselih proksimalnih RE je bio značajno veći u grupi 3 nego u grupi 2, i u grupi 2 nego u grupi 1 ( $p < 0,001$ ). U uspravnom položaju broj epizoda je bio značajno manji u grupi 1 u poređenju sa grupama 2 i 3 ( $p < 0,001$ ), a u ležećem u grupi 3 je bio veći u poređenju sa grupama 1 i 2 ( $p < 0,001$ ) (tabela 22).

Prosečan broj slabokiselih proksimalnih RE je bio značajno veći u grupi 1 u poređenju sa grupom 2 i grupom 3 ( $p < 0,001$ ). Ista je situacija zabeležena i u ležećem i u uspravnom položaju (tabela 22).

Nije postojala značajna razlika u prosečnom broju nekiselih proksimalnih RE između dobnih grupa ( $p > 0,05$ ).

Procenat ukupnih RE koje dopiru do proksimalnih partija jednjaka je bio značajno veći u grupi 1 ( $p=0,02$ ) (tabela 19, grafikon 9). Ova razlika je bila izraženija kada se analiziraju slabokisele RE ( $p < 0,01$ ).

Ukupan indeks izloženosti svim bolusima je bio značajno veći u grupi 3, nego u grupi 1 i grupi 2 ( $p < 0,001$ ). Između grupe 1 i grupe 2 razlika nije bila statistički značajna.

**Tabela 22. Proksimalne refluksne epizode u različitim dobnim grupama**

	Ukupno (n= 218)	Grupa 1 (n= 59)	Grupa 2 (n=77)	Grupa 3 (n=82)	p
Uk. broj proksimalnih RE, prosek (interval)	36,8 (0-115)	34,5 (0-105)	31,7 (0-115)	43,1 (4-110)	0,024 <sup>&amp;</sup>
- u uspravnom položaju	22,1 (0-102)	16,3 (0-66)	21,5 (0-102)	27,1 (0-81)	0,011 <sup>&amp;</sup>
- u ležećem položaju	14,7 (0-95)	18,4 (0-95)	10,2 (0-64)	16 (1-67)	0,006 <sup>§</sup>
Proksimalne kisele RE, prosek (interval)	25,8 (0-110)	14,2 (0-52)	24,6 (0-110)	35,8 (1-101)	<0,001 <sup>**</sup>
- u uspravnom položaju	15,8 (0-99)	6,5 (0-42)	17 (0-99)	22,1 (0-79)	<0,001 <sup>+</sup>
- u ležećem položaju	9,9 (0-62)	7,7 (0-46)	7,6 (0-57)	13,8 (0-62)	0,001 <sup>*</sup>
Proksimalne slabokisele RE, prosek (interval)	10,7 (0-54)	20,2 (0-54)	6,9 (0-29)	6,8 (0-36)	<0,001 <sup>+</sup>
- u uspravnom položaju	6,7 (0-145)	11,9 (0-145)	4,4 (0-17)	4,8 (0-32)	<0,001 <sup>+</sup>
- u ležećem položaju	4,7 (0-49)	10,5 (0-49)	2,6 (0-22)	2 (0-20)	<0,001 <sup>+</sup>
Proksimalne nekisele RE, prosek (interval)	0,25 (0-16)	0,19 (0-7)	0,14 (0-3)	0,39 (0-16)	0,466
- u uspravnom položaju	0,13 (0-9)	0,07 (0-3)	0,1 (0-2)	0,21 (0-9)	0,482
- u ležećem položaju	0,12 (0-7)	0,12 (0-4)	0,04 (0-1)	0,18 (0-7)	0,419

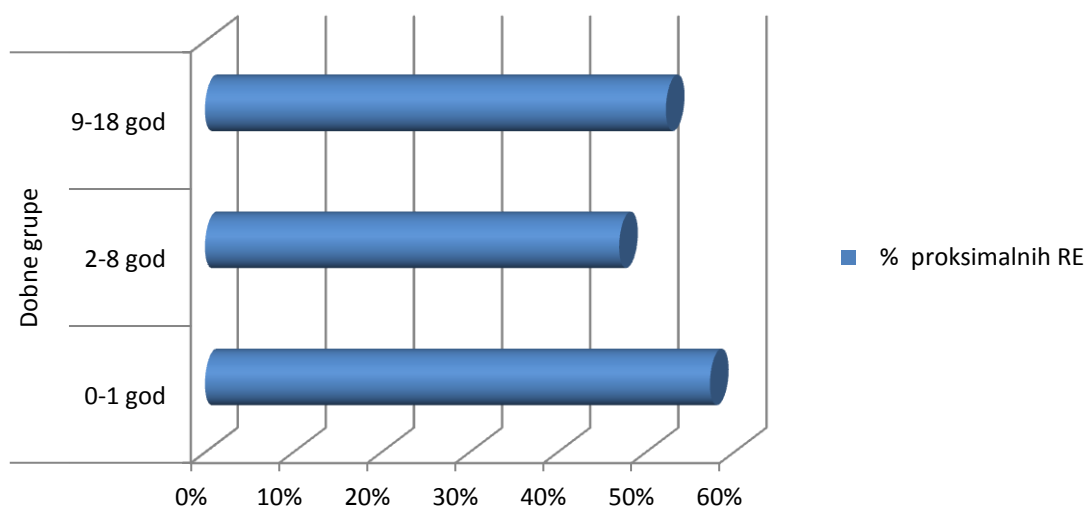
<sup>§</sup> Značajna za grupa 1 vs. grupa 2;

<sup>&</sup> Značajna za grupa 2 vs. grupa 3;

<sup>\*</sup>Značajna za grupa 1 vs. grupa 3 i grupa 2 vs. grupa 3;

<sup>+</sup> Značajna za grupa 1 vs. grupa 2 i grupa 1 vs. grupa 3;

<sup>\*\*</sup>Značajna za grupa 1 vs. grupa 2 i grupa 1 vs. grupa 3 i grupa 2 vs. grupa 3



**Grafikon 9. Procenat proksimalnih refluksnih epizoda u različitim dobnim grupama**

Indeks izloženosti kiselom bolusu je bio značajno veći u grupi 3, nego u grupi 1 i grupi 2 ( $p < 0,001$ ). Između grupe 1 i grupe 2 razlika nije bila statistički značajna. Isti je slučaj bio i u uspravnom i u ležećem položaju (tabela 23).

Indeks izloženosti slabokiselom bolusu je bio značajno veći u grupi 1, nego u grupi 3 ( $p = 0,011$ ), dok između drugih grupa razlika nije bila statistički značajna. U uspravnom položaju postojala je značajna razlika između grupa ( $p < 0,001$ ); indeks je bio značajno niži u grupi 3 u poređenju sa grupom 1 i grupom 2. U ležećem položaju nije bilo statistički značajnih razlika između grupa ( $p > 0,05$ ) (tabela 23).

Nije bilo statistički značajnih razlika u indeksu izloženosti nekiselom bolusu između različitih dobnih grupa, ni u jednom položaju tela (tabela 23).

Statistički značajna razlika između grupa kada je srednje vreme klirensa bolusa u pitanju zabeležena je samo u ležećem položaju ( $p = 0,014$ ), i to između grupe 1 i grupe 2 (tabela 23). I po pitanju trajanja najduže RE razlike između grupa su bile značajne ( $p = 0,018$ ), najduža RE je bila značajno duža u grupi 3 nego u grupi 1 (tabela 23).

Pri poređenju MII parametara u zavisnosti od tipa simptoma (GI, EI ili oba), značajna razlika je pronađena samo u SSI. Naime SSI je bio 15,6% (interval 0-85%) kod dece sa EE simptomima, dok je kod dece sa GI simptomima bio 7,6% (interval 0-77%), a kod dece sa GI i EE simptomuna 12,1% (interval 0-68%). Ovaj indeks bio je statistički značajno veći u grupi dece sa EE simptomima u odnosu na druge podgrupe ( $p < 0,01$ ).

U ispitivanoj populaciji 19 beba je imalo bar jednu epizodu apnee pored gastrointestinalnih simptoma suspektnih na GERB. Iako je 12 (63,2%) beba imalo pozitivan pH-MII rezultat (MII rezultat je bio pozitivan kod svih 12 beba, a pH rezultat samo kod 2 bebe), nije pronađena asocijacija apnee i refluksnih epizoda.

Logističkom regresijom nisu utvrđeni potencijalni prediktori GERB-a, ni kada je u pitanju uzrast, ni pol niti vrsta simptoma ( $p > 0,05$ ).



**Tabela 23. Parametri klirensa bolusa u različitim dobnim grupama**

	Ukupno (n= 218)	Grupa 1 (n= 59)	Grupa 2 (n=77)	Grupa 3 (n=82)	p
Indeks izloženosti svim bolusima (%)	3,6 (0-39,2)	2,2 (0-9)	3,2 (0,4-13,2)	5,1 (0,3-39,2)	<0,001*
- u uspravnom položaju	5,8 (0-59,4)	4,2 (0-28,5)	5,4 (0-24,2)	7,5 (0-59,4)	0,013 <sup>&amp;</sup>
- u ležećem položaju	1,9 (0-14,1)	1,6 (0-10)	1,6 (0-11,9)	2,6 (0,1-14,1)	0,005*
Indeks izloženosti kiselim bolusu (%)	2,9 (0-39,2)	1,2 (0-8,5)	2,4 (0-13,2)	4,6 (0,3-39,2)	<0,001*
- u uspravnom položaju	4,5 (0-59,3)	1,8 (0-27,4)	4,1 (0-24,1)	6,9 (0-59,3)	<0,001*
- u ležećem položaju	1,5 (0-14,1)	0,8 (0-4,9)	1,3 (0-9,8)	2,3 (0-14,1)	<0,001*
Indeks izloženosti slabokiselim bolusu	0,7 (0-7,3)	0,9 (0-3,2)	0,7 (0-7,3)	0,5 (0-2,9)	0,011 <sup>&amp;</sup>
- u uspravnom položaju	1,3 (0-15,5)	2,2 (0-15,5)	1,3 (0-8,6)	0,7 (0-3,3)	<0,001 <sup>+</sup>
- u ležećem položaju	0,4 (0-7,5)	0,6 (0-2,2)	0,4 (0-7,5)	0,3 (0-3,2)	0,12
Indeks izloženosti nekiselim bolusu	0,05 (0-9)	0,01 (0-0,3)	0,01 (0-0,2)	0,1 (0-9)	0,456
- u uspravnom položaju	0,02 (0-0,9)	0,02 (0-0,8)	0,05 (0-0,9)	0,12 (0-0,3)	0,094
- u ležećem položaju	0,05 (0-9)	0,01 (0-0,2)	0,13 (0-9)	0,01 (0-0,5)	0,406
Srednje vreme klirensa bolusa (s)	17,4 (6-61)	16,2 (9-56)	18,7 (6-61)	17,2 (8-31)	0,099
- u uspravnom položaju	17,3 (0-87)	15,3 (0-87)	18,4 (0-52)	17,9 (0-67)	0,155
- u ležećem položaju	21,2 (0-303)	16,1 (5-48)	28,5 (0-303)	18,3 (8-149)	0,014 <sup>**</sup>
Najduža RE (MII detektovana) (min)	10,8 (0,43-229,2)	5,7 (0,4-100,2)	8,1 (0,6-63,6)	17,3 (0,6-229,2)	0,018 <sup>&amp;</sup>
- u uspravnom položaju	8,6 (0-229,2)	4 (0-100,2)	6,7 (0-63,6)	13,8 (0-229,2)	0,057
- u ležećem položaju	4,9 (0-96,1)	3,5 (0,35-31,5)	4,5 (0-50,3)	6,3 (0,3-96,1)	0,181

\*Značajna za grupa 1 vs. grupa 3 i grupa 2 vs. grupa 3;

\*\*Značajna za grupa 1 vs. grupa 2

<sup>+</sup> Značajna za grupa 1 vs. grupa 2 i grupa 1 vs. grupa 3;

<sup>&</sup> Značajna za grupa 1 vs. grupa 3

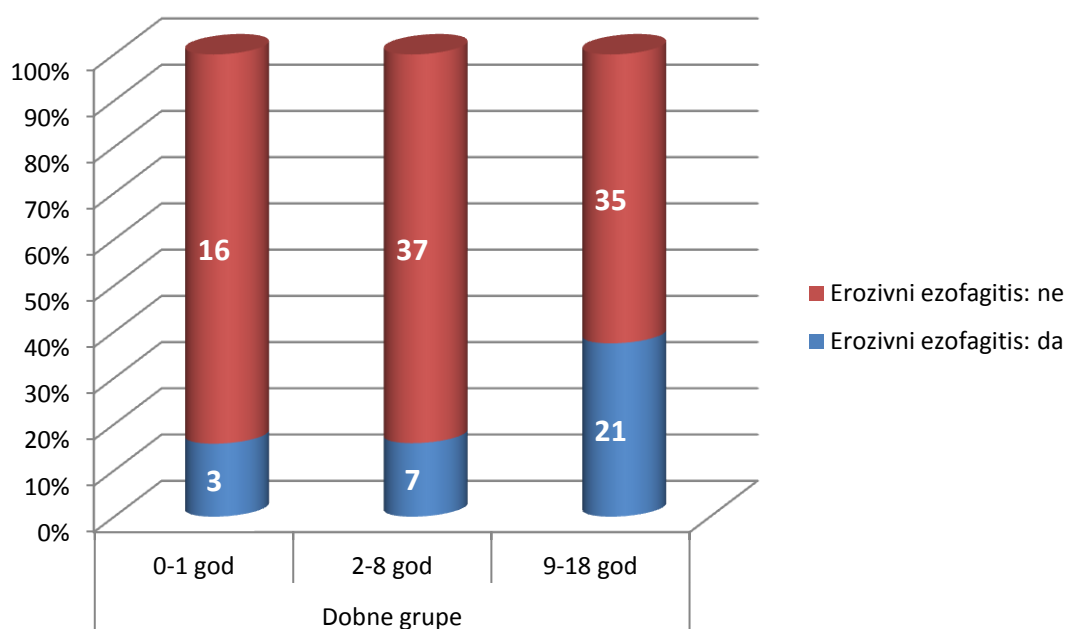
## Refluksni ezofagitis i pH-MII parametri

Razlike u pH-MII parametrima kod dece sa endoskopski potvrđenim ezofagitisom i normalnim endoskopskim nalazom su prikazane u tabeli 24.

**Table 24.** Razlike u pH-MII parametrima u zavisnosti od prisustva refluksnog ezofagitisa

	Deca sa refluksnim ezofagitisom (n=31)	Deca bez ezofagitisa (n=88)	p
Uzrast, prosek (interval)	11,0 (0,2-18)	7,11 (0,2-18)	<0,001
Pol (muški/ženski)	19/12	47/41	0,448
pH-metrija			
Broj RE, prosek (interval)	43,7 (0-101)	35,8 (1-114)	0,198
RI, %, prosek (interval)	29,9 (0-80,5)	11,7 (0-85,7)	<0,001
DeMeester skor	95,5 (0,8-239,6)	37,9 (0,8-235,7)	<0,001
Boix-Ochoa skor	83,8 (1-187,4)	36,0 (1-213,9)	<0,001
Multikanalna intraluminalna impedansa			
Ukupan broj RE, prosek (interval)	91,6 (1-197)	78,0 (5-246)	0,193
Broj kiselih RE, prosek (interval)	78,0 (0-192)	57,2 (1-242)	0,036
Broj slabokiselih RE, prosek (interval)	13,3 (0-92)	19,6 (0-79)	0,105
Broj nekiselih RE, prosek (interval)	0,2 (0-2)	0,8 (0-16)	0,198
Indeks izloženosti bolusu, % (interval)	6,1 (0-39,2)	3,8 (0,3-18)	0,023
% proksimalnih RE	45,7 (0-84,6)	52,7 (0-100)	0,313
SI %, prosek (interval)	59,2 (0-100)	50,6 (0-100)	0,170
SSI %, prosek (interval)	6,2 (0-22)	12,1 (0-85)	0,034
SAP %, prosek (interval)	67,3 (0-100)	70,1 (0-100)	0,695
Broj dece sa pozitivnim nalazom pH-metrije, n (%)	25 (80,6%)	37 (42%)	<0,001
Broj dece sa pozitivnim nalazom MII monitoringa, n (%)	8 (25,8%)	32 (36,4%)	0,378
Broj dece sa pozitivnim nalazom pH-MII monitoringa, n (%)	27 (87,1%)	55 (62,5%)	0,013

Endoskopija je urađena kod 119 (54,6%) ispitanika, a refluksni ezofagitis dijagnostikovao kod 31 (26,1%) deteta (tabela 19). U grupi 1 endoskopija je učinjena kod 19 (32,2%) od 59 odojčadi, od kojih je 3 dece imalo refluksni ezofagitis. U grupi 2 endoskopija je učinjena kod 44 (57,1%) od 77 dece, dok je refluksni ezofagitis imalo 21 dete. U grupi 3 endoskopija je obavljena kod 56 (68,3%) od 82 dece, a kod 21 deteta je pronađen erozivni ezofagitis. Refluksni ezofagitis je bio najčešći (38,5%) u grupi 3, dok je u grupi 2 i 1 učestalost refluksnog ezofagitisa bila 15,9% i 15,8%, redom (grafikon 10). Razlika između grupa je bila statistički značajna ( $\chi^2=7,2$ ,  $p=0,027$ ). Međutim, razlika je bila značajna između grupe 2 i grupe 3 ( $\chi^2=5,7$ ,  $p=0,017$ ), ali ne i između grupe 1 i grupe 3 (Fišerov test tačne verovatnoće,  $p=0,095$ ).



**Grafikon 10.** Refluksni ezofagitis u različitim dobnim grupama

Prosečan uzrast dece u grupi sa ezofagitisom ( $11\pm 5,6$  godina, medijana 12,5 godina, interval 0,25-18 godina) je bio značajno veći od prosečnog uzrasta dece sa normalnim endoskopskim nalazom ( $7,1\pm 5,8$  godina, medijana 6,4 godina, interval 0,17-18 godina) ( $p<0,001$ ) (tabela 24). Nije bilo razlika po polu između grupe dece sa i bez refluksnog ezofagitisa ( $p>0,05$ ).

RI je bio veći u grupi dece sa refluksnim ezofagitisom, nego u grupi bez refluksnog ezofagitisa, a ova razlika je bila visoko statistički značajna ( $p<0,001$ ) (tabela 24). Razlika u RI je bila prisutna i u uspravnom i u ležećem položaju ( $p<0,01$ ). Nije bilo

razlike u broju RE (pH detektovanih) između grupa ( $p > 0,05$ ). Oba kompozitna refluksna skora, skor po DeMeester-u i skor po Boix-Ochoa, su bila značajno veća u grupi dece za erozivnim ezofagitisom nego u grupi dece sa normalnim endoskopskim nalazom ( $p < 0,001$ ). Prosečna dužina najduže pH detektovane RE je bila statistički značajno veća u grupi dece sa ezofagitisom u poređenju sa decom bez ezofagitisa ( $p = 0,007$ ). Ova razlika je postojala i u uspravnom i u ležećem položaju, ali je statistička značajnost bila dostignuta samo u ležećem položaju ( $p = 0,002$ ). Nisu postojale značajne razlike u srednjem vremenu klirensa kiseline ( $p > 0,05$ ). Srednja pH vrednost u distalnom jednjaku je bila statistički značajno manja u grupi dece za ezofagitisom nego u grupi dece bez ezofagitisa ( $p < 0,001$ ), i u uspravnom ( $p < 0,001$ ) i u ležećem položaju ( $p < 0,001$ ). Nisu postojale razlike u minimalnim i maksimalnim pH vrednostima između grupa.

Analizom MII parametara dobijeno je da je prosečan broj kiselih RE značajno veći u grupi sa ezofagitisom nego u grupi bez ezofagitisa ( $p = 0,036$ ) (tabela 24). Iako je u grupi dece bez ezofagitisa, prosečan broj slabokiselih RE bio veći nego u grupi dece sa ezofagitisom, razlika nije bila statistički značajna ( $p > 0,05$ ). Nije bilo razlika između grupa u prosečnom broju nekiselih RE. Takođe, nisu postojale razlike u prosečnom broju proksimalnih RE između grupa ( $p > 0,05$ ). Indeks izloženosti bolusu je bio značajno veći u grupi sa erozivnim ezofagitisom nego u grupi sa normalnim endoskopskim nalazom ( $p = 0,023$ ). Indeks izloženosti bolusu je bio veći u grupi sa ezofagitisom i u uspravnom (8,9 vs 6,4%) i u ležećem (3,2% vs 1,9%) položaju, ali je razlika bila statistički značajna samo u ležećem položaju ( $p = 0,011$ ). Indeks izloženosti kiselom bolusu je bio značajno veći u grupi dece sa ezofagitisom ( $p = 0,008$ ), kako u ležećem ( $p = 0,002$ ), tako i u uspravnom položaju ( $p = 0,004$ ). Nije bilo razlika u indeksu izloženosti slabokiselom bolusu između grupa, ni u ležećem, ni u uspravnom položaju ( $p > 0,05$ ). Srednje vreme klirensa bolusa se nije razlikovalo između grupa ( $p > 0,05$ ). Nije bilo razlike u dužini najduže MII detektovane RE između grupa, ni u uspravnom ni u ležećem položaju ( $p > 0,05$ ). SSI je bio značajno manji u grupi dece za ezofagitisom ( $p = 0,034$ ), bez značajnih razlika u SI i SAP između grupa.

## Dijagnostička tačnost ezofagogastroduodenoskopije

U poređenju sa pH-MII monitoringom, kao zlatnim standardom, senzitivnost endoskopije je bila 32,9%, uz Sp 89,2%, PPV 87,1%, NPV 89,2% i DT 63,8% (tabela 25). Ukoliko bi pH monitoring bio referentni test, senzitivnost endoskopije bi bila 40,3%, uz Sp 89,5%, PPV 80,6%, NPV 58% i DT 50,4% (tabela 26).

**Tabela 25.** Dijagnostička tačnost endoskopije (2x2 tablice, referentni test pH-MII monitoring)

		Pozitivan pH-MII		Ukupno
		da	ne	
Refluksni ezofagitis	da	25	6	31
	ne	37	51	88
Ukupno		62	57	119

**Tabela 26.** Dijagnostička tačnost endoskopije (2x2 tablice, referentni test pH-metrija)

		Pozitivan pH		Ukupno
		da	ne	
Erozivni ezofagitis	da	27	4	31
	ne	55	33	88
Ukupno		82	37	119

## pH-MII prediktori refluksnog ezofagitisa

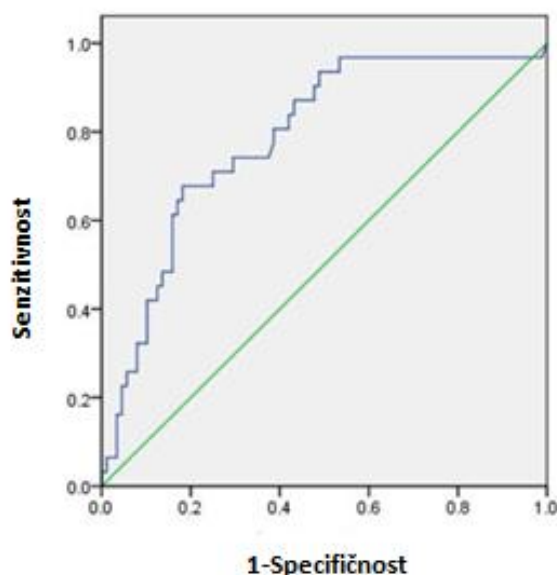
Refluksni ezofagitis je bio u značajnoj pozitivnoj korelaciji sa RI, dužinom najduže kisele (pH-detektovane) RE, brojem kiselih RE, indeksom izloženosti svim bolusima, indeksom izloženosti kiselom bolusu, DeMeester i Boix-Ochoa refluksnim kompozitnim skorovima, kao i u negativnoj korelaciji sa srednjom pH vrednošću u distalnom jednjaku i brojem slabokiselih RE (tabela 27).

Logističkom regresionom analizom pokazano je da su najbolji pH-MII prediktori endoskopski potvrđenog refluksnog ezofagitisa trajanje najduže pH detektovane kisele epizode (OR 1,52,  $p < 0.05$ ) i refluksni skor po DeMeester (OR 3,31,  $p < 0.05$ ). ROC

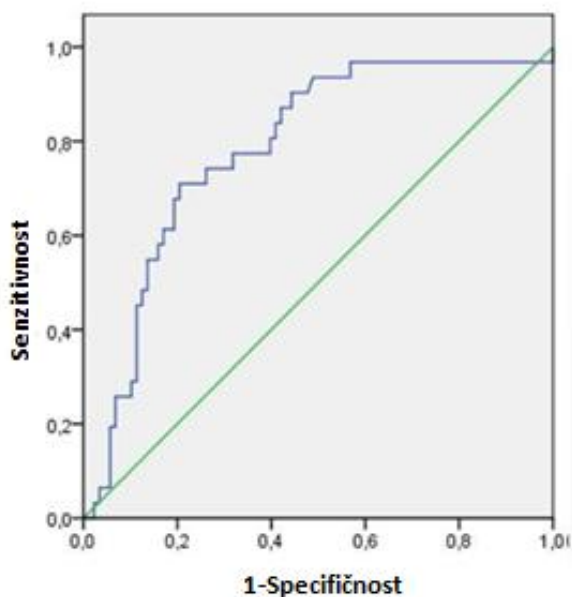
analizom dobijene su *cutoff* vrednosti pH-MII varijabla, DeMeester refluksni skor  $\geq 29$  (AUC 0,786, CI 0,695-0,877,  $p < 0,01$ ) (grafikon 11) i trajanje najduže kisele epizode  $\geq 18$  minuta (AUC 0,784, CI 0,692-0,875,  $p < 0,01$ ) (grafikon 12). Za ove *cutoff* vrednosti izračunati su parametri procene rizika za erozivni ezofagitis koji su iznosili: za DeMeester skor  $\geq 29$  (OR 5,74, CI 2,14-15,4,  $p < 0,01$ ), a za najdužu pH detektovanu kiselu epizodu  $\geq 18$  minuta (OR 6,02, CI 2,24-16,15,  $p < 0,01$ ).

**Tabela 27.** Korelacija između pH-MII parametara i reflusnog ezofagitisa

	<b>p</b>	<b>p</b>
<b>RI</b>	0,379	<0,001
<b>Najduža pH-detektovana RE</b>	0,247	0,007
<b>Srednji pH (distalni jednjak)</b>	-0,385	$p < 0,001$
<b>Broj kiselih RE</b>	0,193	0,036
<b>Broj slabokiselih RE</b>	-0,191	0,006
<b>Indeks izloženosti svim bolusima</b>	0,215	0,023
<b>Indeks izloženosti kiselom bolusu</b>	0,251	0,008
<b>De-Meester skor</b>	0,402	$p < 0,001$
<b>Boix-Ochoa skor</b>	0,382	$p < 0,001$

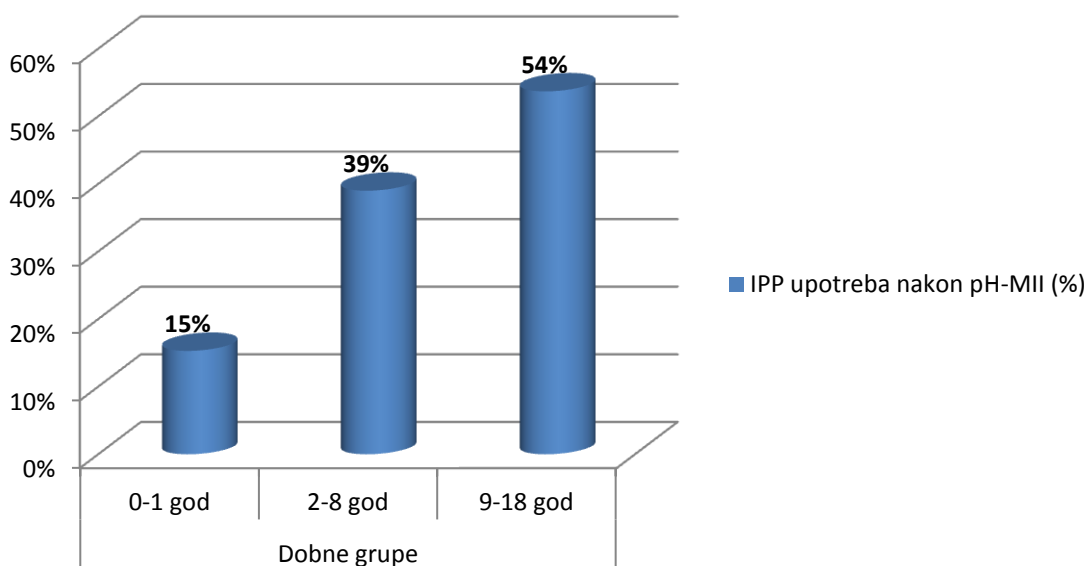


**Grafikon 11.** ROC kriva za vrednost DeMeester skora koja je prediktor reflusnog ezofagitisa (*cutoff*  $\geq 29$ , AUC 0.786,  $p < 0.01$ )



**Grafikon 12.** ROC kriva za dužinu najduže kisele refluksne epizode koja je prediktor refluksnog ezofagitisa ( $cutoff \geq 18$ , AUC 0.784,  $p < 0.01$ )

Inhibitorima protonске pumpe lečeno je 9 (15,3%) dece u grupi 1, 30 (39%) dece u grupi 2, i 44 (53,7%) dece u grupi 3. Razlike su bile statistički visoko značajne ( $p < 0,01$ ), pre svega između grupe 1 i grupe 2 i između grupe 1 i grupe 3.



**Grafikon 13.** Upotreba inhibitora protonске pumpe nakon pH-MII monitoringa u različitim dobnim grupama

Fundoplikacija je urađena kod 5 pacijenata. Fundoplikacija po Nissenu (otvorena ili laparoscopska) je učinjena kod 4 pacijenata, 2 u grupi 2 i 2 u grupi 3, dok je parcijalna posteriorna fundoplikacija učinjena kod jednog pacijenta u grupi 3.

### **Karakteristike refluksa kod dece sa neurološkim poremećajima**

U studiju je uključeno 17 dece sa neurološkim poremećajima, 14 dečaka i 3 devojčice, prosečnog uzrasta  $4,1 \pm 4,8$  godina (medijana 1,7 godina, interval 0,1-14,7 godina). Deca sa neurološkim poremećajima su tokom snimanja dominantno bila u ležećem položaju za razliku od dece bez neuroloških poremećaja ( $17 \pm 3,8$  h vs  $13,3 \pm 4,1$  h,  $t=3,575$   $p<0,001$ ).

Patološki nalaz pH-MII monitoringa je pronađen kod 10 dece (58,8%). Pozitivan rezultat pH monitoringa je imalo 6 (35,3%) dece, kao i pozitivan MII monitoring. Nije bilo statistički značajne razlike između grupe dece sa neurološkim poremećajima i grupe dece bez neuroloških poremećaja u rezultatu pH-MII monitoringa (tabela 28).

**Tabela 28.** pH metrija, MII monitoring i pH-MII monitoring kod dece sa i bez neurološkog poremećaja

		Neurološki poremećaj		Ukupno	P
		Da	Ne		
<b>pH-MII monitoring</b>	Pozitivan	10	118	128	0,992
	Negativan	7	83	90	
<b>pH monitoring</b>	Pozitivan	6	70	76	0,969
	Negativan	11	131	142	
<b>MII monitoring</b>	Pozitivan	6	72	78	0,965
	Negativan	11	129	140	
Ukupno		17	201	218	

Od 931 RE kod dece sa neurološkim poremećajima kiselih RE je bilo 600 (64,4%), slabokiselih je bilo 324 (34,8%), a nekiselih samo 5 (0,6%). Kada su proksimalne RE u pitanju, 66,8% su bile kisele, a 32,8% slabokisele. Deca bez neuroloških poremećaja su imala značajno veći broj ukupnih (Mann-Whitney,  $p=0,008$ )



i kiselih RE (Mann-Whitney,  $p=0,003$ ), bez razlike u broju slabokiselih RE (Mann-Whitney,  $p=0,36$ ). Broj ukupnih, kiselih i slabokiselih RE u uspravnom položaju je bio značajno veći kod dece bez neurološkog oboljenja (Mann Whitney,  $p<0,001$ ). U ležećem položaju više ukupnih, kiselih i slabokiselih RE je bilo u grupi dece sa neurološkim poremećajima, ali razlika nije bila statistički značajna ( $p>0,05$ ). Procenat proksimalnih RE je bio veći u grupi dece sa neurološkim poremećajima (Mann Whitney,  $p<0,001$ ). Nisu pronađene statistički značajne razlike kada su drugi pH-MII parametri u pitanju.

Pri poređenju učestalosti erozivnog ezofagitisa kod dece sa neurološkim poremećajima (27,3%) i dece bez neurološkog poremećaja (25,9%) nije pronađena statistički značajna razlika ( $p>0,05$ ).

Nije bilo značajnih razlika u upotrebi IPP između dece sa neurološkim poremećajima (41,2%) i bez neurološkog poremećaja (37,8%) ( $p>0,05$ ). Samo kod jednog deteta sa neurološkim poremećajem je učinjena fundoplikacija sa piloroplastikom (5,9%), dok je kod dece bez neuroloških poremećaja fundoplikacija učinjena kod 4 dece (2%), ova razlika nije bila statistički značajna ( $p>0,05$ ).

## 5. DISKUSIJA

Dijagnoza GERB-a zasnovana na simptomima nije specifična zbog visoke prevalencije funkcionalnih poremećaja i bolesti koje mogu oponašati GERB, kao što su funkcionalna gorušica, alergija na proteine kravljeg mleka i eozinofilni ezofagitis (22, 109, 391). Često dijagnostikovanje GERB-a kod odojčadi, dominantno zasnovano na simptomima, je dovelo do nepotrebnog propisivanja IPP, bez dokaza o efikasnosti i bez adekvatne procene o odnosu koristi i rizika (392). Evidentno je da je bila neophodna objektivnija procena GERB-a kod dece, i u tom cilju najčešće su korišćeni pH monitoring, pH-MII monitoring i ezofagogastroduodenoskopija. S obzirom na to da još uvek nije zvanično ustanovljen "zlatni standard" za dijagnozu GERB-a, uspostavljanje dobro definisanih kriterijuma je izazov i područje intenzivnog istraživanja u oblasti pedijatrijske gastroenterologije.

U poslednjih 20 godina u mnogim studijama pH monitoring je korišćen kao zlatni standard. Zbog jednostavnije i kratkotrajnije analize, kao i zbog niže cene, pH monitoring je još uvek najčešće korišćena dijagnostička metoda za evaluaciju pacijenata sa tipičnim i atipičnim simptomima GER-a, kao i za evaluaciju pacijenata refraktornih na antisekretornu terapiju. Jedna starija studija koja je obuhvatila 25 pacijenata sa tipičnim simptomima i 25 zdravih asimptomatskih kontrola pokazala je visoku senzitivnost i specifičnost pH-metrije kod pacijenata sa tipičnim simptomima (Sn 96%, Sp 100% i DT 98% za kompozitni refluksni skor; Sn 96%, Sp 96% i DT 96% za RI) (393), što nije pokazano kod pacijenata sa atipičnim simptomima. Druga studija je pokazala da je senzitivnost pH monitoringa kod pacijenata sa endoskopski potvrđenim ezofagitisom oko 77-100%, a specifičnost 85-100% (394). Kod pacijenata sa normalnim endoskopskim nalazom, senzitivnost je bila samo 61-71%, a specifičnost 85-100% (394). U istoj studiji je navedeno da je i do 23% pacijenata sa ezofagitisom imalo normalan nalaz pH monitoringa, što govori u prilog tome da su u studiju najverovatnije uključeni i pacijenti sa ezofagitisima drugih etiologija. Međutim, pH monitoring ima više nedostataka kao što su nesposobnost da meri slabokiseli, nekiseli, superponovani kiseli, gasovit, i postprandijalni refluks, kao i smer kretanja refluksata, visinu do koje dopire refluksat i klirens bolusa (395). Svi ovi parametri se dobijaju kombinovanim pH-MII monitoringom, koji omogućava i bolju procenu vremenske povezanosti između

simptoma i refluksnih događaja od izolovanog pH monitoringa. Direktno poređenje MII monitoringa, pH-metrije i manometrije pre i posle obroka pokazalo je da su sve 3 metode istovremeno detektovale samo 19% RE (396). Pomoću MII detektovano je 96% RE, manometrijom 76% RE, a pH-metrijom samo 28% (396). U važećim preporukama ESPGHAN-a i NASPGHAN-a pH-MII monitoring je prepoznat kao superiornija dijagnostička metoda od konvencionalnog pH monitoringa i preporučena je njegova upotreba umesto pH monitoringa kod dece (1). Nakon toga više studija je potvrdilo da je kombinovani pH-MII monitoring senzitivnija metoda za detekciju RE od pH monitoringa (388, 397). Zahvaljujući ovoj dijagnostičkoj metodi danas je jasno da je značajan procenat RE kod odojčadi i dece slabokiseo, kao i da slabokisele RE izazivaju simptome (187, 388, 397). Sve ovo čini, pH-MII monitoring najtačnijom metodom za detekciju i karakterizaciju GER-a kod dece i odojčadi. Iz tih razloga, u našoj studiji pH-MII monitoring je korišćen kao referentni test za poređenje sa drugim dijagnostičkim metodama.

Najznačajniji nedostatak kombinovanog pH-MII monitoringa, je činjenica da vrednosti pH-MII parametara još uvek nisu standardizovane za pedijatrijsku populaciju. Ne postoji jasan konsenzus vezano za patološki nalaz MII monitoringa. Evidentno je neslaganje nekih autora vezano za definisanje patološkog MII nalaza i kriterijuma za utvrđivanje povezanosti između simptoma i RE (398). U studiji Pilic i sar. ("The German Pediatric Impedance Group") patološki MII nalaz je bio definisan ukoliko su ispunjeni sledeći kriterijumi:  $S \geq 50\%$  ili visok broj RE ( $>70$  epizoda kod dece starije od 1 godine, odnosno  $>100$  epizoda kod beba do 1. godine života) (397). Loots i sar. su definisali pozitivnu asocijaciju simptoma i RE ukoliko su SI i SSI pozitivni ili SAP pozitivan (193). U studiji Hojsak i sar., MII nalaz je definisan kao patološki ukoliko su 2 od 3 indeksa (SI, SSI, SAP) bila pozitivna (388). Poput autora u prethodnim studijama smatrali smo da je pozitivnost sva tri parametra prestrog kriterijum. Prethodno je napomenuto da je SAP najbolji parametar za analizu vremenske povezanosti simptoma i RE, ali i on ima nedostatke, te smo smatrali da je nedovoljna samo njegova pozitivnost. Nekoliko studija je pokazalo umereno slaganje između SAP i SI, kao i između SAP i SSI, ali nijedna nije pokazala slaganje između SI i SSI, što će biti kasnije diskutovano. Imajući sve u vidu, u našoj studiji je, kao u studiji Hojsak i sar., MII nalaz definisan kao patološki ukoliko su 2 od 3 indeksa (SI, SSI, SAP) bila pozitivna.

Postoje izvesne nesuglasice kada su normalne vrednosti parametara pH monitoringa u pitanju. Naime, u preporukama ESPGHAN-a i NASPGHAN-a iz 2009. godine navedeno je da se  $RI > 7\%$  smatra patološkim, a  $RI < 3\%$  normalnim, dok je RI između 3% i 7% indeterminisan. Međutim, u istim preporukama je navedeno da ovako definisan patološki nalaz pH monitoringa ne koreliše dobro za težinom simptoma kod odojčadi. U većini studija sprovedenih kod odojčadi, za *cutoff* je uziman  $RI > 10\%$ , iako postoje studije sa različitim *cutoff* vrednostima RI, npr. 5% (399), 7% (400) ili 12% (401). Zapravo, autori koji uzimaju *cutoff*  $RI > 10\%$  (388, 397) pozivaju se na studiju Vandenplas i sar. iz 1991. godine (170). U ovoj studiji, u kojoj je ispitivano 509 zdrave odojčadi, percentilna kriva RI tokom prvih godinu dana života je pokazala da je RI 10% na 95. percentilu (P95) u prvoj godini života, i da se kreće od 13% na rođenju do 8% u uzrastu od 12 meseci (170). U prethodno pomenutim preporukama ESPGHAN/NASPGHAN-a iz 2009. godine, kao i u radu Mousa i sar. iz 2011. godine (400), autori su se složili da s obzirom da težina simptoma nije u korelaciji sa težinom kiselog refluksa, normalne opsege ne treba uzimati bezuslovno (1).

Naši rezultati su pokazali da MII monitoring značajno povećava senzitivnost pH monitoringa, pogotovo kod beba sa suspektnim GERB-om. Patološki nalazi MII monitoringa su bili posledica kiselih refleksnih događaja u 59% slučajeva, a slabokiselih refleksnih događaja u 41% slučajeva. Evidentirane su razlike između dobnih grupa. Kod odojčadi slabokiseli refleks je bio uzrok patološkog MII nalaza u skoro 60% slučajeva, a kod dece starije od 8 godina u manje od petine slučajeva. Pokazano je da je senzitivnost pH-metrije posebno niska kod beba (59,4%), i da raste sa uzrastom. Najviša senzitivnost pH-metrije je bila kod dece preko 8 godina, kod kojih je iznosila 76,4%. Bitno je istaći da oko 40% odojčadi i dece sa GERB-om dijagnostikovanim na osnovu abnormalnog pH-MII nalaza ne bi bilo identifikovano kada bi bio korišćen izolovani pH monitoring. Ovi rezultati se slažu sa rezultatima Pilic i sar. gde je 45% dece sa pozitivnim pH-MII nalazom bilo samo MII pozitivno (397). U studiji Hojsak i sar., u koju su uključena samo deca sa GI simptomima, više od polovine dece (52,3%) sa patološkim pH-MII nalazom ne bi bilo identifikovano samo pH-metrijom (388). U našoj studiji izolovanim pH monitoringom ne bi bilo dijagnostikovano 24% dece iznad 8 godina, i čak 77% beba. S druge strane, senzitivnost izolovanog MII monitoringa je takođe bila niska, pogotovo kod starije

dece. Senzitivnost i NPV MII monitoringa su bile najveće kod odojčadi (94,3%, odnosno 92,3%), kod kojih je senzitivnost pH monitoringa bila najniža. Prema tome, kod odojčadi je MII monitoring dao najveći doprinos validnosti pH-MII monitoringa.

Analizom parametara pH-metrije u našoj studiji dobijeno je da su RI i broj kiselih refluksnih događaja detektovanih izolovanim pH monitoringom bili značajno veći kod dece iznad 8 godina u odnosu na mlađu decu i odojčad. Ovi rezultati se razlikuju od rezultata studije Hojsak i sar. gde nije pronađena razlika u RI i broju kiselih pH detektovanih refluksnih događaja između dobnih grupa (388). U našoj studiji nisu detektovane razlike u prosečnom vremenu klirensa kiseline i prosečnoj pH vrednosti u distalnom jednjaku između dobnih grupa. Oba kompozitna refluksna skora, skor po DeMeester-u i po Boix-Ochoa, su bila značajno veća u grupi dece starije od 8 godina u odnosu na mlađu decu i odojčad. Pronađena je značajna korelacija između DeMeester skora i Boix-Ochoa skora ( $r=0.989$ ,  $p<0.01$ , 95% CI).

Od tri refluksna skora (DeMeester skor, Boix-Ochoa skor, Johnson-DeMeester skor) koja se široko upotrebljavaju u pedijatrijskoj populaciji Boix-Ochoa skor ima najveću dijagnostičku tačnost za postavljanje dijagnoze GERB-a kod dece (180). Studija Lupu i sar. iz 2016. koja je ispitivala dijagnostičku tačnost tri pomenuta skora pokazala je da sva tri skora imaju visoku senzitivnost i specifičnost, međutim najveći rizik od lažno negativnih rezultata postoji kod Johnson-DeMeester skora (402). Ista studija je pokazala jaku korelaciju između DeMeester i Boix-Ochoa skora ( $r=0.978$ ,  $p<0.01$ , 95% CI), što se slaže i sa našim rezultatima. Ovakvi rezultati impliciraju da oba skora mogu da se koriste ravnopravno u pH studijama.

Poznato je da simptomi GERB-a kod dece zavise od uzrasta i pridruženih poremećaja (2, 102). Prethodne studije su pokazale različite rezultate kada su distribucija i učestalost GI simptoma u pitanju. Najčešći simptomi GERB-a kod beba su regurgitacija sa ili bez povraćanja i uznemirenost nakon obroka, a kod dece i adolescenata gorušica, epigastrični bol i regurgitacija (103). Jedna studija je pokazala da su regurgitacija/povraćanje i bol u epigastrijumu, ali ne i gorušica najčešće prijavljivani simptomi kod dece i adolescenata sa GERB-om (403). U našoj studiji ubedljivo najčešći simptom kod odojčadi je bila regurgitacija/povraćanje, koji je imalo više od 80% odojčadi. Nešto manje od trećine odojčadi je imalo izvijanje leđa i vrata. Kod dece do 8 godina najčešći simptom je bio regurgitacija/povraćanje koji je zabeležen kod nešto

manje od tri četvrtine dece, dok su bol u epigastrijumu i gorušica bili značajno ređi. Oko polovine dece starije od 8 godina je prijavilo gorušicu i regurgitaciju/povraćanje, dok je blizu jedne trećine dece prijavilo bol u epigastrijumu. U našoj studiji kašalj je bio najčešći EE simptom koji je prijavljen kod oko polovine dece uzrasta 2-8 godina i nešto manje odojčadi, kao i kod manje od trećine dece starije od 8 godina. Ovi rezultati se slažu sa ranijim rezultatima po kojima su kašalj i odbijanje obroka bili češći kod dece uzrasta 1-5 godina nego kod starije dece (403). Apnea kao vrlo zabrinjavajući simptom je bila rezervisana samo za najmlađe i prijavljena je kod nešto više od jedne četvrtine odojčadi.

Prethodne studije su pokazale da simptomi kod dece nemaju visoku prediktivnu vrednost u dijagnostici GERB-a u poređenju sa drugim dijagnostičkim metodama. U studiji u kojoj su ispitivana iritabilna odojčad mlađa od 9 meseci, regurgitacija koja se javila više od 5 puta dnevno imala je Sn 54%, Sp 71%, dok je PPV bila samo 22,2%, kada je uzet pH monitoring kao zlatni standard (RI>10%) (3). Problemi sa hranjenjem imali su Sn 75% i Sp 46%. S obzirom na visoku NPV 87-90% simptoma ispitivanih u ovoj studiji, GERB je bio malo verovatan u odsustvu regurgitacije ili problema sa hranjenjem. U našoj studiji, gde je kao zlatni standard korišćen pH-MII monitoring, senzitivnost regurgitacije/povraćanja je bila najviša u grupi odojčadi (82,9%), ali je specifičnost bila jako niska (16,7%). Niska Sp i PPV u ovoj grupi smanjuju verovatnoću da pacijent sa regurgitacijom ima GERB. S druge strane niska NPV oko 50% govori da je i u odsustvu regurgitacije GERB ipak moguć. Nešto viša PPV (oko 80%) kod dece starije od 8 godina u odnosu na druge dobne grupe govori nam da je kod starije dece sa regurgitacijom/povraćanjem GERB verovatniji nego kod mlađih. Naši rezultati su pokazali da kod dece i adolescenata prisustvo gorušice ne mora da znači GERB (PPV oko 60%). Takođe, odsustvo gorušice ne znači da dete/adolescent nema GERB (NPV oko 40%). Slični su rezultati dobijeni po pitanju bola u epigastrijumu kod dece i adolescenata, i izvijanja leđa kod odojčadi. Kada su respiratorni simptomi u pitanju, interesantno je da je kod dece starije od 8 godina dobijena relativno visoka PPV od 84%, što znači da deca u ovom uzrastu sa kašljem i sumnjom na GERB vrlo verovatno imaju GERB. Nije isključeno da je u pozadini ovog poslednjeg rezultata selekciona pristrasnost (*bias*). Kod odojčadi sa apneom, primećene su više vrednosti Sp i PPV, naspram veoma niske Sn i niske NPV, što govori da apnea može povećati verovatnoću

da beba ima GERB, ali ovo zahteva objektivniju procenu, o čemu će biti govora kasnije u tekstu. Poređenjem različitih grupa simptoma, gastrointestinalnih i ekstraesofagealnih, dobijeno je da su mlađi pacijenti imali veću učestalost EE simptoma, dok su starija deca i adolescenti češće imali klasične GER simptome. Razlika nije ubedljiva kao u ranijim studijama (397) zato što je u našoj studiji izvijanje leđa koje se javlja kod najmlađih pacijenata uvršćeno u tipične simptome GERB-a, zajedno sa gastrointestinalnim, dok su u ekstraesofagealne simptome uvršćeni respiratorni simptomi.

Više od 35% dece sa GI simptomima i dijagnostikovanim GERB-om na osnovu abnormalnog pH-MII nalazom ne bi bilo dijagnostikovano samo na osnovu pH metrije. Ovi rezultati se slažu sa rezultatima ranijih studija (388, 397). Veća senzitivnost pH-metrije kod dece iznad 8 godina u našoj studiji u odnosu na prethodne slične studije, može da se delimično objasni pristrasnošću izbora. Naime, moguće je da su u studiju uključivana deca sa izraženijim simptomima, a takođe u ovoj grupi dece je češća upotreba IPP testa. U našoj studiji više od trećine dece iznad 8 godina starosti sa GI simptomima i suspektim GERB-om je bilo pH-MII negativno, što se može objasniti visokom prevalencijom funkcionalne gorušice i dispepsije u ovoj dobnoj grupi. U studiji Hojsak i sar. 70% dece starije od 8 godina sa GI simptomima je bilo pH-MII negativno (388). Ovakvi rezultati ukazuju na nisku dijagnostičku vrednost GI simptoma u diferencijalnoj dijagnozi GERB-a i funkcionalne gorušice, čak i kod starije dece. Klinička dijagnoza na osnovu tipičnog refluksnog sindroma (gorušica sa ili bez regurgitacije i epigastričnog bola), u svakom slučaju, ne može biti postavljena kod beba i dece do 8. godine, ni kod dece sa neurološkim poremećajima, zato što oni ne mogu pouzdano da saopšte svoje simptome (22, 159, 161–164). Prema mišljenju eksperata dijagnoza GERB-a kod adolescenata može biti klinička na osnovu tipičnih simptoma kao kod odraslih, uz preporučenu upotrebu IPP testa (1).

U našem istraživanju je pokazano da su deca sa respiratornim simptomima češće imala normalan nalaz pH monitoringa, od dece sa GI simptomima. U grupi sa izolovanim respiratornim simptomima 61,9% pacijenata sa GERB-om je identifikovano isključivo MII monitoringom, što bi bilo propušteno da je korišćena samo pH-metrija. Pacijenti sa udruženim GI i respiratornim simptomima su češće imali patološki nalaz pH-metrije od pacijenata sa izolovanim respiratornim simptomima. Senzitivnost pH-metrije (uzimajući pH-MII monitoring kao zlatni standard) kod dece sa izolovanim EE

simptomima je bila 38.1%, dok je kod dece sa GI simptomima sa ili bez EE simptoma senzitivnost bila skoro duplo veća. Ovakvi rezultati se slažu sa rezultatima Pilic i sar. iz 2011. godine (397), čija studija je obuhvatila 700 dece (329 sa respiratornim i 325 sa GI simptomima), od kojih je 270 imalo patološki nalaz pH-MII monitoringa. U ovoj studiji je u grupi sa respiratornim simptomima 58% pacijenata sa GERB-om otkriveno MII monitoringom. Međutim, rezultati nekoliko manjih studija se bitno razlikuju. Naime, u studiji u koju je uključeno 25 dece sa hroničnom respiratornom simptomatologijom pronađena je visoka učestalost kiselih RE i niska učestalost slabokiselih RE (odnos 19:1), uz negativan SI za sve tipove refluksa i pozitivan SSI za kiseli i slabokiseli refluks (404). Druga studija na uzorku od 24 dece sa astmom, je pokazala da je učestalost kiselog i slabokiselog refluksa jednaka, kao i da se većina simptoma javlja nezvano za MII detektovane refluksne događaje (405). Još jedna studija sprovedena kod dece sa respiratornim problemima koja su lečena sa IPP je pokazala povezanost respiratornih simptoma i slabokiselog refluksa, koja je bila izraženija kod mlađe dece (406). Nedostaci ovih studija su mali uzorci i pristrasnost izbora. Nekoliko studija je pokazalo patološki RI kod dece sa astmom, ali nije utvrđeno da li je kiseli refluks uzrok, posledica ili faktor agravacije astme (407, 408).

Poznato je da u poređenju sa konvencionalnim pH monitoringom, pH-MII monitoring pruža više informacija o refluksnim epizodama i njihovom sastavu, kao i da odojčad fiziološki ima veći broj RE (1). Međutim, naši rezultati su pokazali veći broj ukupnih i kiselih RE kod starije dece suprotno studiji Hojsak i sar. (388). U našoj studiji odojčad je imala veći broj slabokiselih epizoda, kao i u nekim ranijim studijama (409,410). Takođe, naši rezultati su pokazali da učestalost slabokiselih epizoda u velikoj meri zavisi od uzrasta (60% kod beba naspram 30% kod starije dece). U studiji Francavilla i sar. je pronađen je veći prosečan broj slabokiselih epizoda kod odojčadi, ali bez razlike u ukupnom broju refluksnih događaja između dobnih grupa (409). Ipak, nekoliko studija je pokazalo veći broj ukupnih RE kod odojčadi nego kod starije dece, uključujući studiju Pilic i sar. (397), Loots i sar. (193) i Hojsak i sar. (388). Naši rezultati potvrđuju ranije opisane dobne razlike u hemijskom sastavu refluksata. Kada je u pitanju hemijski sastav refluksata kod zdravih odraslih volontera pokazano da je jedna trećina RE slabokisela ili nekisela (411–413). Kod zdrave dece podaci nedostaju, ali se pretpostavlja da je kod starije dece isto kao i kod odraslih. Više studija je pokazalo



da je kod simptomatske odojčadi više od polovine refluksnih događaja slabokiselom (183, 388, 397, 414, 415). U našoj studiji starija deca sa patološkim RI su imala značajno veći broj RE (ukupnih i kiselih) od onih sa normalnim RI, što ukazuje na to da veliki broj RE može da bude indikator patološkog pH-MII nalaza.

Naši podaci su pokazali značajno veći procenat proksimalnih, pogotovo slabokiselih RE kod beba, što se slaže sa nalazima prethodnih studija (388, 409). Veći procenat proksimalnih RE, i bolja asocijacija simptoma sa RE kod odojčadi, govore u prilog činjenici da je kod odojčadi refluks češće simptomatski. Međutim, ako posmatramo broj proksimalnih epizoda (kiselih i slabokiselih), on je najveći u najstarijoj grupi, izuzev u ležećem položaju u kojem odojčad ima više ukupnih RE. Broj kiselih proksimalnih RE je veći u starijim dobnim grupama, dok je sa slabokiselim RE situacija obrnuta. Studija koja je obuhvatila 60 zdravih odraslih osoba je pokazala veći procenat proksimalnih kiselih RE (34%) od slabokiselih RE (24%) (412). U drugoj studiji, kod dece sa perzistentnim respiratornim simptomima slabokisele epizode su bile proksimalne u 75% slučajeva, a kisele u samo 8,8% slučajeva (406). Studija Mousa i sar. je pokazala da su kod odojčadi proksimalne kisele epizode značajno češće od slabokiselih (416).

Što se tiče drugih parametara MII monitoringa dobijeno je da je indeks izloženosti svim bolusima, kao i indeks izloženosti kiselom bolusu bio veći kod dece starije od 8 godina u poređenju sa mlađim dobnim grupama. Nasuprot tome, indeks izloženosti slabokiselim bolusu je bio najveći kod odojčadi, interesantno je da ova razlika između dobnih grupa nije bila prisutna u ležećem položaju. Dužina najduže MII detektovane RE je bila najveća kod dece iznad 8 godina starosti.

U našoj studiji analiza indeksa povezanosti simptoma i RE je pokazala da oko 1/3 dece ima SAP iznad 95% ili SI iznad 50%, a oko 1/4 dece SSI iznad 10%. U grupi 1 gde je najviše dece MII pozitivno SI je bio pozitivan kod skoro 50% dece, a SAP kod više od 50% dece. Takođe, pokazano je umereno slaganje između SAP i SI (Cohen kappa, 0,49), kao i između SAP i SSI (Cohen kappa 0,43). Naši rezultati se poklapaju sa rezultatima Pilic i sar., koji su pokazali umereno slaganje između SI i SAP (Cohen kappa 0,54). Ipak, nismo utvrdili slaganje između SI i SSI. Studija Lutholda i sar., u kojoj je ispitivana povezanost refluksa i iritabilnosti kod odojčadi, pokazano je slabo slaganje između SI i SAP, SI i SSI, kao i između SSI i SAP (398). Postoji više problema

sa kojima se suočavamo zbog evidentnih razlika u definisanju povezanosti simptoma sa refluksnim događajima. U mnogim ranijim studijama, indeksi povezanosti simptoma sa refluksom (SI, SSI, SAP) i njihove *cutoff* vrednosti su definisane za pH monitoring, a ne za MII monitoring. Prema aktuelnom vodiču za tumačenje pH-MII monitoringa najbolji parametar za analizu vremenske asocijacije simptoma i refluksa je SAP, koji je zasnovan na Fisher-ovom testu tačne verovatnoće (398). Međutim, svi ovi indeksi imaju nedostatke, koji im smanjuju dijagnostičku moć. Registrovanje simptoma od strane roditelja/staratelja može potencirati simptome (npr. istovremeno “pritiksanje dugmeta za događaje” i “beleženje u dnevnik”). Takođe, primećeno je da što je dete starije roditelji postaju manje pedantni (187). Nepreciznost u beleženju simptoma evidentna je i kod odraslih pacijenata. U jednoj studiji u kojoj je pored pH-MII monitoringa korišćena manometrija radi preciznog prepoznavanja kašlja, utvrđeno je da su odrasli pacijenti registrovali samo 39% epizoda detektovanih manometrijom (411). Potrebna je objektivna automatska registracija simptoma (npr. kašlja ili apnee). Ipak, ovakve procedure su još uvek komplikovane, nedostupne i izvode se skoro isključivo u istraživačke svrhe. Veliki problem je što nije izvršena validacija optimalnih vremenskih prozora od početka simptoma do pojave RE. Softverski paketi pH-MII monitoringa su često koristili vremenski prozor od 5 minuta. Jedini validirani vremenski prozor je 2-minutni prozor za procenu udruženosti gorušice i kiselog refluksa (pad  $\text{pH} < 4$  tokom pH monitoringa) (417), i on se sada upotrebljava u većini studija (uključujući i našu) za sve simptome (i za koje nije validiran). Takođe, analiza vremenske povezanosti simptoma i refluksa se može primeniti samo na diskontinuirane, kratkotrajne simptome i nema smisla ukoliko je isiptanik bez simptoma tokom merenja. Stoga, utvrđivanje vremenske asocijacije je relevantno za simptome kratkog trajanja (npr. kašalj, apnea), dok je za simptome dugog trajanja (npr. promuklost, laringitis, astma) globalna interpretacija pH-MII monitoringa relevantnija. Svi ovi indeksi se zasnivaju na procentu simptoma koji su vremenski povezani sa RE i na taj način mogu da se propuste jedna ili dve RE povezane sa značajnim, po život opasnim događajem.

Jedan od po život opasnih simptoma koji je povezivan sa refluksom je apnea. I pored toga što je skoro 2/3 beba sa apneom u našoj studiji imalo pozitivan pH-MII rezultata, nije utvrđena vremenska povezanost između apnea i refluksnih događaja korišćenjem SI, SSI i SAP. Iz do sada publikovanih studija, očigledno je da kod većine

beba GER (i ukoliko je prisutan) nije uzrok apnea niti ALTE (418). Ipak, u zvaničnim preporukama NASPGHAN-a i ESPGHAN-a iz 2009. godine je navedeno da u retkim slučajevima kada je suspektna povezanost ovih simptoma i GER-a ili kod ponavljanih simptoma, pH-MII monitoring u kombinaciji sa polisomnografijom i precizno sinhronizovanim beleženjem simptoma, može da pomogne u utvrđivanju potencijalnog kauzalnog odnosa (1). U istim preporukama apnea je navedena kao znak koji može da bude povezan za GER-om (1). Veza između GER-a i kratkih, fizioloških apnea, je opisana (128). Studija Shin i sar. iz 2012. je pokazala da patološke apnee mogu biti posledica GER-a (130). Prema tome, potrebno je razvijati simultano MII i poligrafsko snimanje (merenje srčane frekvencije, saturacije kiseonika i dr.), koje omogućava bolju procenu odnosa između srčane frekvencije, apnea i GER-a. Kombinovani pH-MII monitoring sa simultanom video-polisomnografijom je koristan za procenu korelacije između RE i simptoma poput apnee, kašlja, i drugih respiratornih i bihevioralnih simptoma (13, 26, 128, 283, 419).

Poznato je da je endoskopija visoko specifična (90%-95%) metoda za dijagnostikovanje GERB-a (420). Ipak, pokazana je niska senzitivnost koja ne prelazi 50% (421). Multicentrična studija kojom je obuhvaćeno više od 7000 dece uzrasta 0-17 godina koji su podvrgnuti endoskopiji, pokazala je da je prevalencija erozivnog ezofagitisa 12,4% (136). Prethodno publikovana studija koja je obuhvatila 402 dece pokazala je prevalenciju od 34,6% (137). Moguće je da je u ovim studijama prevalencija erozivnog ezofagitisa potcenjena, s obzirom da u studije nisu bila uključena samo deca sa simptomima karakterističnim za GERB (422). U našoj studiji, sa pH-MII monitoringom kao zlatnim standardom, senzitivnost endoskopije je bila veoma niska (32,9%), uz relativno visoku specifičnost, NPV i PPV (oko 90%), slično kao i u ranije publikovanim studijama (388, 423).

Prosečan uzrast dece u grupi sa ezofagitisom je bio veći od uzrasta dece sa normalnim endoskopskim nalazom, bez razlika u polu, što se slaže sa rezultatima drugih studija (136). Refluksni indeks i kompozitni refluksni skorovi su bili veći kod dece sa refluksnim ezofagitisom, ali bez razlike u broju kiselih pH detektvanih RE. Srednja pH vrednost u distalnom jednjaku je bila značajno manja kod dece sa ezofagitisom. Dužina najdužeg pH detektovanog refluksnog događaja je bila značajno veća kod dece sa ezofagitisom, dominantno u ležećem supinom položaju. Broj MII detektovanih kiselih

RE je bio značajno veći kod dece sa refluksnim ezofagitisom, ali ne i broj ukupnih i slabokiselih RE. Naši rezultati se razlikuju od nalaza Hojsak i sar. (388), gde nije pokazana razlika ni u prosečnom uzrastu ni u parametrima pH monitoringa. Indeks izloženosti bolusu je bio značajno veći kod dece sa ezofagitisom, što je bilo izraženije u ležećem položaju. Interesantno je da su razlike u dužini najduže pH detektovane RE i u indeksu izloženosti bolusu bile izraženije u ležećem položaju. U studiji Conchillo i sar. pacijenti sa erozivnim ezofagitisom imali su više kiselih RE u ležećem položaju na leđima od pacijenta sa NERB-om, dok nije bilo razlika kada je slabokiseli refluks u pitanju (424). Ovo se može objasniti poznatom činjenicom, čiji je klinički značaj još uvek kontroverzan da je inefektivna peristaltika jednjaka česta kod pacijenata sa GERB-om. S druge strane, manometrijom je utvrđeno da su kod zdravih osoba i pacijenata sa neopstruktivnom disfagijom duge pauze u peristaltici jednjaka prediktori produženog klirensa bolusa. U studiji Ribolsi i sar. pokazano je da neki pacijenti sa GERB-om, pre svega pacijenti sa erozivnim ezofagitisom, imaju veliki broj dugih pauza na manometriji i značajno produžen klirens refluksata i vreme izloženosti kiselinu u supinoj poziciji (425). Takođe, studije su pokazale da upotreba PSPW (*“postreflux swallow-induced peristaltic wave”*) indeksa kojim se izražava hemijski klirens (količnik broja RE tokom prvih 30 s gutanjem izazvanih peristaltičkih talasa i ukupnog broja RE) poboljšava dijagnostičku efikasnost pH-MII monitoringa (426, 427). Naime, oštećen hemijski klirens je primarni patofiziološki mehanizam specifičan za GERB na koji ne utiču ni farmakoterapija ni hirurško lečenje, i koji se ne viđa kod funkcionalne gorušice (426). Takođe, poremećaj hemijskog klirensa je izraženiji kod erozivnog ezofagitisa nego kod NERB-a (426).

Ključni element refluksata koji dovodi do povrede tkiva, makroskopskih ili mikroskopskih promena sluznice jednjaka, je želudačna kiselina (428). Naši rezultati podržavaju hipotezu da je slabokiseli refluks manje štetan za sluznicu jednjaka od kiselog refluksa. Veza između simptoma GER-a i endoskopskog (makroskopskog i mikroskopskog) nalaza je kompleksna. U nekoliko studija ispitivana je moguća korelacija između kliničkih simptoma i endoskopskog nalaza, ali nije ustanovljena bilo kakva povezanost (159, 389, 429). Studije kod odraslih su pokazale da su makroskopske promene sluznice jednjaka češće kod pacijenata sa povišenim indeksom izloženosti kiselinu i/ili većim brojem kiselih refluksnih događaja (424, 430). Broj studija koje

procenjuju korelaciju rezultata pH-MII monitoringa i endoskopskog nalaza kod dece je limitiran. Većina ovih studija nije pokazala korelaciju između broja MII detektovanih RE i endoskopskog nalaza (389, 429). Studija Hojsak i sar. iz 2016. pokazala je da deca sa GI simptomima i endoskopski dokazanim ezofagitisom imaju veći broj ukupnih MII detektovanih RE (388). U ovoj studiji nije pronađena veza između ezofagitisa i parametara izolovanog pH monitoringa, što ukazuje na to da i slabokiseli refluks može da ima ulogu u patogenezi erozivnog ezofagitisa (388). Studija Liu i sar. iz 2015. je pronašla vezu između parametara pH-MII monitoringa i refluksnog ezofagitisa kod dece (423). Prediktori refluksnog ezofagitisa, u ovoj studiji, bili su DeMeester skor  $\geq 21$  i trajanje najdužeg kiselog refluksa  $\geq 17$  minuta, kao i pojava kiselih refluksnih događaja koji traju duže od 5 minuta (423). U istoj studiji, ROC analizom je dobijena *cutoff* vrednost od 3 kisele RE duže od 5 min na dan, koja sa velikom verovatnoćom razdvaja blag od teškog refluksnog ezofagitisa (423). U skladu sa tim, naši rezultati su pokazali da su prediktori refluksnog ezofagitisa DeMeester skor  $\geq 29$  i trajanje najdužeg kiselog refluksa  $\geq 18$  minuta. Ovi rezultati ukazuju na to da su makroskopske promene sluznice jednjaka češće kod pacijenata koji imaju povećanu izloženost kiselinu, kao što je prethodno objavljeno u studijama kod odraslih (431). Međutim, time nije isključena mogućnost da slabokiseli i nekiseli refluks utiču na integritet sluznice jednjaka. Prisustvo ezofagitisa smanjuje bazalnu impedansu bez obzira na uzrast pacijenata, pre svega u distalnim partijama jednjaka (201). Multipla regresiona analiza je pokazala da samo uzrast i RI (ali ne i drugi refluksni parametri) značajno koreliraju sa bazalnom impedansom (200). Druga studija je, takođe, pokazala jaku vezu između visokog RI i niske bazalne impedanse, uz odličnu korelaciju između manuelne i automatske analize (432). Pokazano je i da terapija sa IPP utiče na povećanje bazalne impedanse (433, 434). Bitno je istaći da do nižih vrednosti bazalne impedanse ne dovode samo makroskopske promene, kao kod refluksnog ezofagitisa, već i suptilne promene u sluznici jednjaka poput dilatacije intercelularnih prostora koje se viđaju kod NERB-a (197). Jedna studija je pokazala da patološki pH-MII parametri nisu prediktori erozivnog ezofagitisa i obrnuto (389). Ipak, u istoj studiji niža bazalna impedansa, u čijoj osnovi može biti produžena izloženost kiselinu, ali i produžena izloženost bolusu, je bila povezana sa ezofagitisom  $\geq$  LA stepen B. U drugoj studiji, autori ističu visoke NPV i PPV (obe 100%) bazalne impedanse (*cutoff*  $<900 \Omega/s$ ) za makroskopski

ezofagitis i mikroskopski ezofagitis gradus 3 (435). Takođe, oni predlažu merenje bazalne impedanse umesto ponavljanih endoskopija kod pacijenata sa refleksnim ezofagitisom (435). Prema tome, iako je za potvrđivanje refleksnog ezofagitisa endoskopija dijagnostička metoda izbora, na osnovu naših rezultata i rezultata prethodnih studija možemo zaključiti da se parametri pH-MII monitoringa mogu koristiti kao prediktori refleksnog ezofagitisa. Na osnovu ovoga se može zaključiti da su pH-MII parametri novi marker integriteta sluznice jednjaka. Ovi nalazi imaju veliki značaj pogotovo kod odojčadi i male dece kod kojih se endoskopija retko sprovodi zbog malog dijagnostičkog doprinosa i rizika od komplikacija, ali su potrebna dalja prospektivna istraživanja.

Činjenica je da deca sa neurološkim poremećajima, češće imaju GERB, kao i teške forme GERB-a (145). Odgovor na antisekretornu terapiju i antirefluksnu hirurgiju, je značajno lošiji kod dece sa neurološkim poremećajima u poređenju sa decom bez neurološkog oboljenja (367, 368). Utvrđeno je da težina GERB-a zavisi i od vrste neurološkog poremećaja (436). Rani početak neurološke bolesti, patološki EEG i mitohondrijalna bolest su faktori rizika za težak GERB (436). Većina dece sa neurološkim poremećajem u našoj studiji je imala cerebralnu paralizu. Nema mnogo studija vezano za pH-MII monitoring kod dece sa neurološkim poremećajima, jedan od razloga je i to što je kod ove dece ovaj pregled nekada tehnički teško izvodljiv. U jednoj studiji iz 2016. godine kod 29 dece sa cerebralnom paralizom učestalost slabokiselih RE (60%) je bila značajno veća od učestalosti kiselih (29%) i nekiselih (11%) (437). Ipak, naši rezultati su pokazali da kod dece sa neurološkim poremećajima dominiraju kisele RE kojih je bilo 64,4%, dok je slabokiselih bilo 34,8%, a nekiselih samo 0,6%. Zanimljivo, poređenjem pH-MII rezultata kod dece sa i bez neuroloških poremećaja u našoj studiji, pokazano je da je jedina razlika u procentu proksimalnih refleksnih događaja, koji je bio veći kod dece sa neurološkim poremećajima. U našoj studiji od ukupnog broja proksimalnih RE 2/3 su bile kisele RE, a 1/3 slabokisele, dok je u studiji Del Buono i sar. 52,4% proksimalnih RE bilo slabokiselo (438). U ovoj grupi pacijenata ekstraintestinalne manifestacije su češće (pogotovo kašalj), što podržava hipotezu da direktna stimulacija disajnih struktura ima ulogu u nastanku kašlja asociranog sa RE (439). Naši rezultati su pokazali da su deca bez neuroloških poremećaja imala značajno veći broj ukupnih, kiselih i slabokiselih RE u uspravnom

položaju, dok je u ležećem položaju više ukupnih, kiselih i slabokiselih RE bilo u grupi dece sa neurološkim poremećajima, ali razlika nije bila statistički značajna. Ovo proizilazi iz činjenice da su deca sa neurološkim poremećajima tokom snimanja dominantno bila u ležećem položaju za razliku od dece bez neuroloških poremećaja. U našoj studiji nije pronađena značajna razlika u učestalosti erozivnog ezofagitisa u zavisnosti od prisustva neurološkog poremećaja. Kada su u pitanju lečenje, upotreba IPP i hirurško lečenje (fundoplikacija), nije bilo značajne razlike između dece sa i bez neurološkog poremećaja. Razlog zbog koga nije uočena statistički značajna razlika između dece sa i bez neuroloških problema može da bude mali uzorak (svega 17 dece sa neurološkim problemima je uključeno u studiju). Zbog činjenice da je ovo bila studija preseka, nisu procenjeni efekti terapije. Mnogobrojne studije su pokazale da su stopa neuspeha (367, 368) i stopa mortaliteta (348, 374, 375) nakon fundoplikacije veće kod dece sa neurološkim poremećajima. Takođe, bitno je napomenuti da ponovna pojava patološkog refluksa kod ove dece nije uvek očigledna i često zahteva ponavljane evaluacije i ponovnu primenu više od jednog dijagnostičkog testa (373, 440–442).

Zahvaljujući pH-MII monitoringu koji omogućava detekciju i karakterizaciju refleksnih događaja na način na koji to ranije nije bilo moguće, jasno je da slabokiseli i nekiseli refluks mogu uzrokovati simptome. Međutim, klinička relevantnost ovih podataka još uvek je diskutabilna. Ključni problem je nedostatak efikasne terapije za slabokiseli i nekiseli refluks. Znamo da je zahvaljujući pH-MII monitoringu moguća podela pacijenata sa GERB-om i normalnim endoskopskim nalazom na pacijente sa NERB-om i hipersenzitivnim jednjakom (131). Pacijenti sa gorušicom i normalnim pH-MII nalazom svrstavaju se u grupu pacijenata sa funkcionalnom gorušicom. Pacijenti sa hipersenzitivnim jednjakom su preosetljivi na refluks, kiseli i slabokiseli. Značajan deo simptoma refrakternih na IPP povezan je kako sa kiselim, tako i sa slabokiselim refluksom i sa gasovitim refluksom (443). Ovakve činjenice bi trebalo da imaju značajne implikacije i na lečenje pacijenata sa GERB-om, ali usled nedostataka efikasnih lekova to nije slučaj. Naime, najefikasniji lekovi za lečenje GERB-a su lekovi koji inhibiraju sekreciju kiseline, pre svega IPP, koji rešavaju problem većini pacijenata sa kiselim GERB-om, posebno pacijentima sa refleksnim ezofagitisom (1). Međutim, refrakternost na terapiju je česta i u njenoj pozadini mogu biti perzistentan kiseli refluks, poremećaj epitelne barijere, ali i slabokiseli refluks, hipersenzitivnost i hipervigilnost

(323). Veliki procenat pacijenata sa refluksnim simptomima refrakternim na terapiju su pacijenti sa hipersenzitivnim jednjakom i funkcionalnom gorušicom (323). Kao moguća rešenja za pacijente sa hipersenzitivnim jednjakom u literaturi se navode inhibitori TRDES-a i antirefluksna hirurgija, ali je to neophodno dalje ispitati (131). Poznato je da je samo 5-15% refluksnih događaja povezano sa simptomima, što može da dovede u pitanje opravdanost lečenja inhibitorima TRDES-a koji smanjuju broj refluksnih događaja za oko 40% (323). Tutuian i sar. su opisali uspešnost fundoplikacije kod 6 pacijenata sa upornim kašljem i pozitivnim MII monitoringom na terapiji sa IPP (444). Takođe, retrospektivna studija na odraslima je pokazala da je pozitivan SAP kod pacijenata na IPP meren preoperativno, prediktor uspešnosti laparoskopske fundoplikacije kod pacijenata sa refraktornim refluksnim simptomima (445). Međutim, sve je ovo neophodno potvrditi u prospektivnim studijama. Sa druge strane, neki autori smatraju da su u pozadini hipersenzitivnosti jednjaka i funkcionalne gorušice hiperalgezija, alodinija, hipervigilnost i anksioznost, i da će dalja istraživanja i lečenje biti usmereni u tom smeru (323). Do sada su u terapijske svrhe korišćene samo male doze antidepressiva, sa ograničenim uspehom (446).

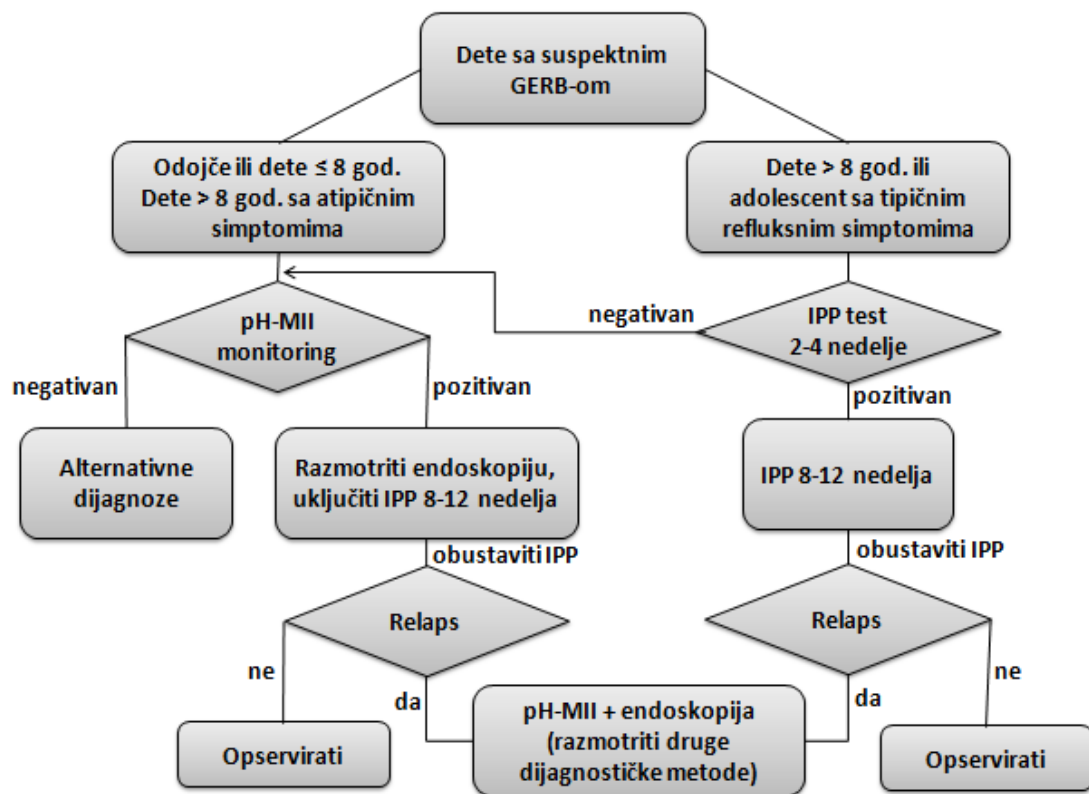
Ova studija je imala nekoliko nedostataka koji su dominantno vezani za retropektivni dizajn i nedostatak kontrolne grupe zdravih iz etičkih razloga. Iako su u studiju uključeni svi pacijenti sa suspektnim GERB-om koji su se javili u našu bolnicu, nije mogla biti eliminisana pristrasnost izbora. Nije korišćen nijedan validiran upitnik za gastroezofagealni refluks pre monitoringa. Oba upitnika za bebe koji popunjavaju roditelji (*Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire (I-GERQ)* (162) i *Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire Revised (I-GERQ-R)* (22)), kao i upitnik za decu uzrasta 7-16 godina (301) su procenjeni kao validni i pouzdani za dokumentaciju i praćenje prijavljenih simptoma. Za validaciju upitnika kao referentni testovi su korišćeni pH metrija i/ili biopsija sluznice jednjaka, a ne pH-MII monitoring. Takođe, pokazano je da su ovi upitnici korisniji za praćenje pacijenta nego za dijagnostikovanje GERB-a (223). U studiji nisu analizirane gasovite RE, koje mogu biti simptomatske, i mogu imitirati GER. Studija Loots i sar. je pokazala da gasovite RE povećavaju broj dece i odojčadi sa pozitivnom asocijacijom refluksa i simptoma (MII pozitivni), što je izraženije kod odojčadi (193). Ipak, jedna studija je pokazala da gasovite refluksne epizode mogu biti slabokisele i dovesti do refluksom indukovanih lezija larinksa (448).



Jedno od ograničenja je činjenica da nisu svi ispitanici podvrgnuti endoskopiji. Proporcija pacijenta kod kojih je urađena endoskopija je naročito niska kod beba, kod kojih je poznato da je prevalencija ezofagitisa niska. Pored toga, procenat endoskopiranih je niži kod dece sa normalnim pH-MII rezultatima (ako je pH-MII prethodila endoskopiji). Još jedna limitacija je to što histologija nije urađena kod svih pacijenata koji su bili podvrgnuti endoskopiji. Ovo je delimično zbog poznate činjenice da je korelacija između endoskopskih karakteristika GERB-a i histologije slaba, naročito u slučajevima NERB-a (449). Sa druge strane, odlična korelacija između endoskopskog i patohistološkog nalaza kod pacijenata sa erozivnim refluksnim ezofagitisom smanjila je značaj histopatologije kod ovih pacijenata (130). Neki autori smatraju da histologija nije obavezna, dok drugi preporučuju biopsiju samo radi isključivanja druge patologije (449). Takođe, s obzirom da je u pitanju studija preseka, nismo obezbedili informacije vezane za praćenje pacijenata i efekat terapije.

Na kraju, potvrđene su obe radne hipoteze. Validnost pH-MII monitoringa je značajno veća od validnosti izolovanog pH monitoringa u dijagnostici gastroezofagealnog refluksa kod dece. Takođe, parametri pH-MII monitoringa imaju značajnu prediktivnu vrednost u proceni prisustva erozivne refluksne bolesti.

Na osnovu rezultata i detaljnog pregleda literature predložn je sledeći dijagnostički algoritam za decu sa sumnjom na GERB (slika 9). Osnovna razlika između ovog algoritma i prethodnih je u tome što kod odojčadi i dece do 8. godine sa simptomima suspektim na GERB, kao i kod starije dece sa atipičnim simptomima kao prvu dijagnostičku metodu predlažemo pH-MII monitoring. Kod dece starije od 8 godina sa tipičnim refluksnim simptomima dijagnostička evaluacija može da počne sa IPP testom tokom 2-4 nedelje. U slučaju negativnog IPP testa, i u ovoj grupi, preporučuje se pH-MII monitoring. Sva deca refrakterna na terapiju ili sa relapsom nakon obustavljanja IPP zaslužuju kompletnu dijagnostičku obradu koja obuhvata pH-MII monitoring (bez terapije IPP i/ili na terapiji sa IPP) i endoskopiju, kao i razmatranje pasaže jednjaka i gastroduodenuma, i manometrije jednjaka. Endoskopija kao prva dijagnostička metoda je indikovana kod dece sa disfagijom, odinofagijom i hematemezom.



**Slika 9.** Dijagnostički algoritam za decu sa suspektnim GERB-om

## 6. ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata i diskusije izvučeni su sledeći zaključci:

- Kombinovani pH-MII monitoring je najvalidnija dijagnostička metoda za detekciju GERB-a kod dece i ima tendenciju da postane zlatni standard za otkrivanje ovog poremećaja u pedijatrijskoj populaciji.
  - Oko 40% odojčadi i dece sa GERB-om dijagnostikovanim na osnovu pH-MII monitoringa ne bi bilo identifikovano pomoću izolovanog pH monitoringa.
- Značaj kombinovanog pH-MII monitoringa je najveći kod odojčadi i kod dece sa respiratornim simptomima.
  - Izolovanim pH monitoringom GERB ne bi bio dijagnostikovao kod 1/4 dece iznad 8 godina, i kod čak 3/4 odojčadi sa pH-MII pozitivnim nalazom.
  - Senzitivnost i NPV izolovanog MII monitoringa su najveće kod odojčadi (preko 90%), kod kojih MII monitoring daje najveći doprinos validnosti pH-MII monitoringa.
  - U grupi sa izolovanim respiratornim simptomima preko 60% dece sa GERB-om je identifikovano isključivo MII monitoringom, što bi bilo propušteno da je korišćena samo pH-metrija.
- Simptomi suspekti na GER kod dece imaju nisku prediktivnu vrednost u dijagnostici GERB-a.
- Prevalencija funkcionalne gorušice kod dece starije od 8 godina je visoka što sugeriše značaj pH-MII monitoringa i u ovoj dobnoj grupi.
- Senzitivnost pH metrije je najveća kod dece starije od 8 godina, koja češće imaju kiseli refluks.
  - RI, broj pH detektovanih refluksnih događaja i kompozitni refluksni skorovi su značajno veći kod dece iznad 8 godina starosti.
- Potvrđene su dobne razlike u hemijskom sastavu refluksa.

- Učestalost slabokiselih refluksnih epizoda zavisi u velikoj meri od uzrasta i kreće se od ispod 30% kod starije dece do 60% kod beba.
- Slabokiselni refluks uzrokuje simptome kod dece, a pogotovo kod odojčadi.
  - Patološki nalazi MII monitoringa su posledica kiselih refluksnih događaja u oko 60% slučajeva, a slabokiselih refluksnih događaja u oko 40% slučajeva.
  - Kod odojčadi slabokiselni refluks je uzrok patološkog MII nalaza u skoro 60% slučajeva, a kod dece starije od 8 godine u manje od 20% slučajeva.
- SAP je najjači statistički parametar za analizu udruženosti simptoma i GER-a
  - Pokazano je umereno slaganje između SAP i SI, kao i između SAP i SSI, ali ne i slaganje između SI i SSI.
- DeMeester skor i Boix-Ochoa skor mogu da se koriste ravnopravno u pH studijama.
- Senzitivnost endoskopije je veoma niska, uz relativno visoku specifičnost, NPV i PPV, u poređenju sa pH-MII monitoringom kao referentnim testom.
- Endoskopija je dijagnostička metoda izbora za potvrdu lezija sluznice jednjaka, ali se pH-MII parametri mogu smatrati potencijalnim markerima za procenu integriteta sluznice jednjaka.
  - Makroskopske promene na sluznici jednjaka češće su kod pacijenata koji imaju povećanu izloženost kiselini i oštećen hemijski klirens, na šta ukazuje pozitivna korelacija refluksnog ezofagitisa sa RI, dužinom najduže pH-detektovane RE, brojem kiselih RE, indeksom izloženosti kiselom bolusu i refluksnim kompozitnim skorovima.
  - Najbolji prediktori refluksnog ezofagitisa u našoj studiji su DeMeester skor  $\geq 29$  i trajanje najdužeg kiselog refluksa  $\geq 18$  minuta.
  - Iz rezultata drugih studija može se zaključiti da nije isključena mogućnost da slabokiselni i nekiselni refluks utiču na integritet sluznice jednjaka, kao i da noviji pH-MII parametri poput bazalne impedanse i PSPW indeksa poboljšavaju dijagnostičku efikasnost pH-MII

monitoringa u predikciji prisustva erozivnog ezofagitisa, što je potrebno potvrditi u novim studijama.

- Iako endoskopija nije obavezna u dijagnostičkoj evaluaciji dece sa suspektim GERB-om, kombinacijom endoskopije i pH-MII monitoringa postiže se bolja dijagnostička tačnost.
- Nije utvrđena vremenska povezanost između apnea i refluksnih događaja, što isključuje njihovu moguću povezanost i potrebu za daljim ispitivanjima koja podrazumevaju simultanu primenu pH-MII monitoringa i video-polisomnografije.
- Nije uočena značajna razlika između dece sa i bez neuroloških problema po pitanju parametara pH-MII monitoringa, upotrebe IPP i potrebe za hirurškim lečenjem, što se može objasniti malom veličinom uzorka za dostizanje statističke značajnosti, kao i pristrasnošću izbora.
- Najznačajniji nedostatak kombinovanog pH-MII monitoringa je činjenica da vrednosti pH-MII parametara još uvek nisu standardizovane za pedijatrijsku populaciju. Prema tome, neophodna su dalja istraživanja u cilju validacije i standardizacije pH-MII parametara kod dece.
- I pored toga što ne može uvek da nam pomogne u kliničkom odlučivanju o lečenju zbog nedostatka efikasne terapije, pre svega za slabokiseli refluks, pH-MII monitoring nam daje odgovor na pitanje da li je refluks uzrok tegoba deteta bolje nego ijedna dostupna dijagnostička metoda. Zahvaljujući pH-MII monitoringu možemo da poštedimo dete nepotrebnih ispitivanja i neefikasnih terapija.
- Neophodna su dalja istraživanja na ovu temu.

## 7. LITERATURA

1. Vandenasplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, 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 Oct;49(4):498–547.
2. Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol.* 2009 May;104(5):1278–1295.
3. Stanford EA, Chambers CT, Craig KD. The role of developmental factors in predicting young children's use of a self-report scale for pain. *Pain.* 2006 Jan;120(1–2):16–23.
4. Von Baeyer CL, Spagrud LJ. Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years. *Pain.* 2007 Jan;127(1–2):140–50.
5. Frazzoni M, De Micheli E, Savarino V. Different patterns of oesophageal acid exposure distinguish complicated reflux disease from either erosive reflux oesophagitis or non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Dec 1;18(11–12):1091–8.
6. Hassall E. Decisions in diagnosing and managing chronic gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr.* 2005 Mar;146(3 Suppl):S3-12.
7. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000 Feb;154(2):150–4.
8. Treem WR, Davis PM, Hyams JS. Gastroesophageal reflux in the older child: presentation, response to treatment and long-term follow-up. *Clin Pediatr (Phila).* 1991 Jul;30(7):435–40.
9. Martin AJ, Pratt N, Kennedy JD, Ryan P, Ruffin RE, Miles H, et al. Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. *Pediatrics.* 2002 Jun;109(6):1061–7.
10. Young RJ, Lyden E, Ward B, Vanderhoof JA, DiBaise JK. A retrospective, case-control pilot study of the natural history of pediatric gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci.* 2007 Feb;52(2):457–62.

11. Gold BD. Is gastroesophageal reflux disease really a life-long disease: do babies who regurgitate grow up to be adults with GERD complications? *Am J Gastroenterol*. 2006 Mar;101(3):641–4.
12. Nelson SP, Kothari S, Wu EQ, Beaulieu N, McHale JM, Dabbous OH. Pediatric gastroesophageal reflux disease and acid-related conditions: trends in incidence of diagnosis and acid suppression therapy. *J Med Econ*. 2009;12(4):348–55.
13. Vandenplas Y, Hassall E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002 Aug;35(2):119–36.
14. Sonnenberg A, El-Serag HB. Clinical epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Yale J Biol Med*. 1999 Jun;72(2–3):81–92.
15. Kang JY, Ho KY. Different prevalences of reflux oesophagitis and hiatus hernia among dyspeptic patients in England and Singapore. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Aug;11(8):845–50.
16. Shabib SM, Cutz E, Sherman PM. Passive smoking is a risk factor for esophagitis in children. *J Pediatr*. 1995 Sep;127(3):435–7.
17. El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jun;100(6):1243–50.
18. Størdal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, Carlsen KCL, Sandvik L. Asthma and overweight are associated with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2006 Oct;95(10):1197–201.
19. Trudgill NJ, Kapur KC, Riley SA. Familial clustering of reflux symptoms. *Am J Gastroenterol*. 1999 May;94(5):1172–8.
20. Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, Nyren O, Locke GR, Pedersen NL. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology*. 2002 Jan;122(1):55–9.
21. Hu FZ, Preston RA, Post JC, White GJ, Kikuchi LW, Wang X, et al. Mapping of a gene for severe pediatric gastroesophageal reflux to chromosome 13q14. *JAMA*. 2000 Jul 19;284(3):325–34.
22. Orenstein SR. Symptoms and reflux in infants: Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire Revised (I-GERQ-R)--utility for symptom tracking and diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010 Dec;12(6):431–6.

23. Asling B, Jirholt J, Hammond P, Knutsson M, Walentinsson A, Davidson G, et al. Collagen type III alpha I is a gastro-oesophageal reflux disease susceptibility gene and a male risk factor for hiatus hernia. *Gut*. 2009 Aug;58(8):1063–9.
24. Kandulski A, Wex T, Mönkemüller K, Kuester D, Fry LC, Roessner A, et al. Proteinase-activated receptor-2 in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2010 Sep;105(9):1934–43.
25. Hassall E. Co-morbidities in childhood Barrett’s esophagus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997 Sep;25(3):255–60.
26. Omari T. Gastro-oesophageal reflux disease in infants and children: new insights, developments and old chestnuts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Sep;41 Suppl 1:S21-23.
27. Jadcherla SR, Rudolph CD. Gastroesophageal Reflux in the Preterm Neonate. *NeoReviews*. 2005 Feb 1;6(2):e87–98.
28. Mittal RK, Rochester DF, McCallum RW. Sphincteric action of the diaphragm during a relaxed lower esophageal sphincter in humans. *Am J Physiol*. 1989 Jan;256(1 Pt 1):G139-144.
29. Mittal RK, Chiareli C, Liu J, Shaker R. Characteristics of lower esophageal sphincter relaxation induced by pharyngeal stimulation with minute amounts of water. *Gastroenterology*. 1996 Aug;111(2):378–84.
30. Omari TI, Benninga MA, Barnett CP, Haslam RR, Davidson GP, Dent J. Characterization of esophageal body and lower esophageal sphincter motor function in the very premature neonate. *J Pediatr*. 1999 Oct;135(4):517–21.
31. Martin CJ, Patrikios J, Dent J. Abolition of gas reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation by vagal blockade in the dog. *Gastroenterology*. 1986 Oct;91(4):890–6.
32. Penagini R, Carmagnola S, Cantù P, Allocca M, Bianchi PA. Mechanoreceptors of the proximal stomach: Role in triggering transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology*. 2004 Jan;126(1):49–56.
33. Kwiatek MA, Kahrilas PJ. Physiology of the LES. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2012 May;25(4):286–91.



34. Collman PI, Tremblay L, Diamant NE. The central vagal efferent supply to the esophagus and lower esophageal sphincter of the cat. *Gastroenterology*. 1993 May;104(5):1430–8.
35. Rinaman L, Card JP, Schwaber JS, Miselis RR. Ultrastructural demonstration of a gastric monosynaptic vagal circuit in the nucleus of the solitary tract in rat. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1989 Jun;9(6):1985–96.
36. Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastrooesophageal reflux. *Gut*. 1988 Aug;29(8):1020–8.
37. Mittal RK, Fisher MJ. Electrical and mechanical inhibition of the crural diaphragm during transient relaxation of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology*. 1990 Nov;99(5):1265–8.
38. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *N Engl J Med*. 1997 Mar 27;336(13):924–32.
39. Lidums I, Lehmann A, Checklin H, Dent J, Holloway RH. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in normal subjects. *Gastroenterology*. 2000 Jan;118(1):7–13.
40. Zhang Q, Lehmann A, Rigda R, Dent J, Holloway RH. Control of transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut*. 2002 Jan;50(1):19–24.
41. Omari TI, Benninga MA, Sansom L, Butler RN, Dent J, Davidson GP. Effect of baclofen on esophagogastric motility and gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2006 Oct;149(4):468–74.
42. Boeckxstaens GEE. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jul 15;26(2):149–60.
43. Holloway RH, Hongo M, Berger K, McCallum RW. Gastric distention: a mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. *Gastroenterology*. 1985 Oct;89(4):779–84.
44. Katz LC, Just R, Castell DO. Body position affects recumbent postprandial reflux. *J Clin Gastroenterol*. 1994 Jun;18(4):280–3.

45. Kapur KC, Trudgill NJ, Riley SA. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in the lateral decubitus positions. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* 1998 Dec;10(6):517–22.
46. Shay SS, Lopez R. Impedance monitoring shows that posture and a meal influence gastro-oesophageal reflux composition and frequency. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* 2007 Feb;19(2):94–102.
47. Van Herwaarden MA, Katzka DA, Smout AJ, Samsom M, Gideon M, Castell DO. Effect of different recumbent positions on postprandial gastroesophageal reflux in normal subjects. *Am J Gastroenterol.* 2000 Oct;95(10):2731–6.
48. Omari TI, Rommel N, Staunton E, Lontis R, Goodchild L, Haslam RR, et al. Paradoxical impact of body positioning on gastroesophageal reflux and gastric emptying in the premature neonate. *J Pediatr.* 2004 Aug;145(2):194–200.
49. Van Wijk MP, Benninga MA, Dent J, Lontis R, Goodchild L, McCall LM, et al. Effect of body position changes on postprandial gastroesophageal reflux and gastric emptying in the healthy premature neonate. *J Pediatr.* 2007 Dec;151(6):585–90, 590.e1-2.
50. Van Wijk MP, Benninga MA, Davidson GP, Haslam R, Omari TI. Small volumes of feed can trigger transient lower esophageal sphincter relaxation and gastroesophageal reflux in the right lateral position in infants. *J Pediatr.* 2010 May;156(5):744–748, 748.e1.
51. Mittal RK, Stewart WR, Schirmer BD. Effect of a catheter in the pharynx on the frequency of transient lower esophageal sphincter relaxations. *Gastroenterology.* 1992 Oct;103(4):1236–40.
52. Manning BJ, Winter DC, McGreal G, Kirwan WO, Redmond HP. Nasogastric intubation causes gastroesophageal reflux in patients undergoing elective laparotomy. *Surgery.* 2001 Nov;130(5):788–91.
53. Peter CS, Wiechers C, Bohnhorst B, Silny J, Poets CF. Influence of nasogastric tubes on gastroesophageal reflux in preterm infants: a multiple intraluminal impedance study. *J Pediatr.* 2002 Aug;141(2):277–9.
54. Boeckxstaens GE, Hirsch DP, Fakhry N, Holloway RH, D'Amato M, Tytgat GN. Involvement of cholecystininA receptors in transient lower esophageal sphincter

- relaxations triggered by gastric distension. *Am J Gastroenterol*. 1998 Oct;93(10):1823–8.
55. Zerbib F, Bruley Des Varannes S, Scarpignato C, Leray V, D'Amato M, Rozé C, et al. Endogenous cholecystokinin in postprandial lower esophageal sphincter function and fundic tone in humans. *Am J Physiol*. 1998 Dec;275(6 Pt 1):G1266-1273.
56. Ireland AC, Dent J, Holloway RH. Preservation of postural control of transient lower oesophageal sphincter relaxations in patients with reflux oesophagitis. *Gut*. 1999 Mar;44(3):313–6.
57. Sifrim D, Holloway R, Silny J, Xin Z, Tack J, Lerut A, et al. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology*. 2001 Jun;120(7):1588–98.
58. Pathophysiology | Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease [Internet]. [cited 2017 Apr 19]. Available from: <https://expertconsult.inkling.com/read/pediatric-gastrointestinal-liver-disease-wyllie-4th/chapter-22/chapter22-reader-2>
59. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson S-E, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol*. 2005 Mar;40(3):275–85.
60. Zagari RM, Fuccio L, Wallander M-A, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut*. 2008 Oct;57(10):1354–9.
61. Hassall E, Kerr W, El-Serag HB. Characteristics of children receiving proton pump inhibitors continuously for up to 11 years duration. *J Pediatr*. 2007 Mar;150(3):262–267, 267.e1.
62. Gunasekaran TS, Hassall EG. Efficacy and safety of omeprazole for severe gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr*. 1993 Jul;123(1):148–54.
63. Cameron AJ. Barrett's esophagus: prevalence and size of hiatal hernia. *Am J Gastroenterol*. 1999 Aug;94(8):2054–9.
64. Jones MP, Sloan SS, Rabine JC, Ebert CC, Huang CF, Kahrilas PJ. Hiatal hernia size is the dominant determinant of esophagitis presence and severity in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jun;96(6):1711–7.

65. Hassall E. Barrett's esophagus: new definitions and approaches in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993 May;16(4):345–64.
66. Castell DO, Murray JA, Tutuian R, Orlando RC, Arnold R. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease - oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 Dec;20 Suppl 9:14–25.
67. Hamoui N, Lord RV, Hagen JA, Theisen J, Demeester TR, Crookes PF. Response of the lower esophageal sphincter to gastric distention by carbonated beverages. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2006 Jun;10(6):870–7.
68. Omari TI, Miki K, Davidson G, Fraser R, Haslam R, Goldsworthy W, et al. Characterisation of relaxation of the lower oesophageal sphincter in healthy premature infants. *Gut.* 1997 Mar;40(3):370–5.
69. Pandolfino JE, Zhang QG, Ghosh SK, Han A, Boniquit C, Kahrilas PJ. Transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux: mechanistic analysis using concurrent fluoroscopy and high-resolution manometry. *Gastroenterology.* 2006 Dec;131(6):1725–33.
70. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology.* 2006 Mar;130(3):639–49.
71. Fonkalsrud EW, Ament ME. Gastroesophageal reflux in childhood. *Curr Probl Surg.* 1996 Jan;33(1):1–70.
72. Penagini R, Bravi I. The role of delayed gastric emptying and impaired oesophageal body motility. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 Dec;24(6):831–45.
73. Kuiken S, Van Den Elzen B, Tytgat G, Bennink R, Boeckxstaens G. Evidence for pooling of gastric secretions in the proximal stomach in humans using single photon computed tomography. *Gastroenterology.* 2002 Dec;123(6):2157–2158; author reply 2158.
74. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest.* 1980 Feb;65(2):256–67.
75. Omari TI, Barnett C, Snel A, Goldsworthy W, Haslam R, Davidson G, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in healthy premature infants. *J Pediatr.* 1998 Nov;133(5):650–4.

76. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology*. 1986 Oct;91(4):897–904.
77. Cadiot G, Bruhat A, Rigaud D, Coste T, Vuagnat A, Benyedder Y, et al. Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux oesophagitis. *Gut*. 1997 Feb;40(2):167–74.
78. Holloway RH. Esophageal body motor response to reflux events: secondary peristalsis. *Am J Med*. 2000 Mar 6;108 Suppl 4a:20S–26S.
79. Tack J. Recent developments in the pathophysiology and therapy of gastroesophageal reflux disease and nonerosive reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005 Jul;21(4):454–60.
80. Björkman EVC, Edebo A, Oltean M, Casselbrant A. Esophageal barrier function and tight junction expression in healthy subjects and patients with gastroesophageal reflux disease: functionality of esophageal mucosa exposed to bile salt and trypsin in vitro. *Scand J Gastroenterol*. 2013 Oct;48(10):1118–26.
81. Bremner CG, Mason RJ. “Bile” in the oesophagus. *Br J Surg*. 1993 Nov;80(11):1374–6.
82. Kindt S, Vos R, Blondeau K, Tack J. Influence of intra-oesophageal capsaicin instillation on heartburn induction and oesophageal sensitivity in man. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2009 Oct;21(10):1032-e82.
83. Shi G, Bruley des Varannes S, Scarpignato C, Le Rhun M, Galmiche JP. Reflux related symptoms in patients with normal oesophageal exposure to acid. *Gut*. 1995 Oct;37(4):457–64.
84. Watson RG, Tham TC, Johnston BT, McDougall NI. Double blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux--the “sensitive oesophagus.” *Gut*. 1997 May;40(5):587–90.
85. Wu JCY, Cheung CMY, Wong VWS, Sung JJY. Distinct clinical characteristics between patients with nonerosive reflux disease and those with reflux esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2007 Jun;5(6):690–5.
86. Mancini V, Ribolsi M, Gentile M, de’Angelis G, Bizzarri B, Lindley KJ, et al. Oesophageal mucosal intercellular space diameter and reflux pattern in childhood

- erosive and non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2012 Dec;44(12):981–7.
87. Byrne PJ, Mulligan ED, O’Riordan J, Keeling PWN, Reynolds JV. Impaired visceral sensitivity to acid reflux in patients with Barrett’s esophagus. The role of esophageal motility\*. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2003;16(3):199–203.
88. Omari TI, Barnett CP, Benninga MA, Lontis R, Goodchild L, Haslam RR, et al. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in preterm and term infants with reflux disease. *Gut*. 2002 Oct;51(4):475–9.
89. Sifrim D, Holloway R, Silny J, Tack J, Lerut A, Janssens J. Composition of the postprandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2001 Mar;96(3):647–55.
90. Sifrim D, Holloway R. Transient lower esophageal sphincter relaxations: how many or how harmful? *Am J Gastroenterol*. 2001 Sep;96(9):2529–32.
91. Trudgill NJ, Riley SA. Transient lower esophageal sphincter relaxations are no more frequent in patients with gastroesophageal reflux disease than in asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol*. 2001 Sep;96(9):2569–74.
92. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Timmer R, Smout AJPM. Characteristics of gastroesophageal reflux in symptomatic patients with and without excessive esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol*. 2006 Nov;101(11):2470–5.
93. Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KE. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology*. 2001 Oct;121(4):775–83.
94. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, Boeckxstaens GE. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut*. 2010 Apr;59(4):441–51.
95. Holloway RH, Sifrim DA. The acid pocket and its relevance to reflux disease. *Gut*. 2008 Mar;57(3):285–6.
96. Mitchell DR, Derakhshan MH, Robertson EV, McColl KEL. The Role of the Acid Pocket in Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Feb;50(2):111–9.

97. Pandolfino JE, Shi G, Trueworthy B, Kahrilas PJ. Esophagogastric junction opening during relaxation distinguishes nonhernia reflux patients, hernia patients, and normal subjects. *Gastroenterology*. 2003 Oct;125(4):1018–24.
98. Levine A, Milo T, Broide E, Wine E, Dalal I, Boaz M, et al. Influence of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux symptoms and epigastric pain in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004 Jan;113(1 Pt 1):54–8.
99. Donato L, Livolsi A, Gaugler C, Escande B, Weiss L, Ducoloné A. [Role of gastroesophageal reflux in asthma in infants and young children]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2002 Aug;9 Suppl 3:396s–401s.
100. Cuevas Hernández MM, Arias Hernández RM. Pulmonary gammagraphy study in asthmatic children with gastroesophageal reflux. *Rev Alerg Mex Tecamachalco Puebla Mex* 1993. 2008 Dec;55(6):229–33.
101. Bishop WP. *Pediatric practice. Gastroenterology* [Internet]. 1st ed. McGraw-Hill Medical; 2010 [cited 2017 Apr 16]. (Pediatric practice). Available from: <http://gen.lib.rus.ec/book/index.php?md5=e5cf395ffa20ef6cdf7f2c25b2ef770d>
102. Salvatore S, Hauser B, Vandenplas Y. The natural course of gastro-oesophageal reflux. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2004 Aug;93(8):1063–9.
103. Loots CM. Gastroesophageal reflux in children: the use of pH-impedance measurements and new insights in treatment [Internet]. 2011 [cited 2017 Apr 24]. Available from: <http://dare.uva.nl/search?arno.record.id=400659>
104. Hegar B, Dewanti NR, Kadim M, Alatas S, Firmansyah A, Vandenplas Y. Natural evolution of regurgitation in healthy infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2009 Jul;98(7):1189–93.
105. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997 Jun;151(6):569–72.
106. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. One-year follow-up of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. Pediatric Practice Research Group. *Pediatrics*. 1998 Dec;102(6):E67.
107. Heine RG, Jaquier A, Lubitz L, Cameron DJ, Catto-Smith AG. Role of gastro-oesophageal reflux in infant irritability. *Arch Dis Child*. 1995 Aug;73(2):121–5.

108. Snel A, Barnett CP, Cresp TL, Haslam RR, Davidson GP, Malbert TH, et al. Behavior and gastroesophageal reflux in the premature neonate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000 Jan;30(1):18–21.
109. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics.* 2002 Nov;110(5):972–84.
110. Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S, Husby S. Severe gastroesophageal reflux disease and cow milk hypersensitivity in infants and children: disease association and evaluation of a new challenge procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Oct;39(4):383–91.
111. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Kazmierska I, Lorello D, et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Mar;97(3):822–7.
112. Sheikh S, Stephen T, Howell L, Eid N. Gastroesophageal reflux in infants with wheezing. *Pediatr Pulmonol.* 1999 Sep;28(3):181–6.
113. Tolia V, Vandenplas Y. Systematic review: the extra-oesophageal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Feb 1;29(3):258–72.
114. Sontag SJ, O'Connell S, Miller TQ, Bernsen M, Seidel J. Asthmatics have more nocturnal gasping and reflux symptoms than nonasthmatics, and they are related to bedtime eating. *Am J Gastroenterol.* 2004 May;99(5):789–96.
115. Molle LD, Goldani HAS, Fagondes SC, Vieira VG, Barros SGS, Silva PS, et al. Nocturnal reflux in children and adolescents with persistent asthma and gastroesophageal reflux. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* 2009 May;46(4):347–50.
116. Khoshoo V, Le T, Haydel RM, Landry L, Nelson C. Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma. *Chest.* 2003 Apr;123(4):1008–13.
117. Størdal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, Knudsen PK, Carlsen KCL, Closs O, et al. Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastro-oesophageal reflux disease. *Arch Dis Child.* 2005 Sep;90(9):956–60.
118. Button BM, Roberts S, Kotsimbos TC, Levvey BJ, Williams TJ, Bailey M, et al. Gastroesophageal reflux (symptomatic and silent): a potentially significant problem in patients with cystic fibrosis before and after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2005 Oct;24(10):1522–9.



119. Ramaiah RN, Stevenson M, McCallion WA. Hypopharyngeal and distal esophageal pH monitoring in children with gastroesophageal reflux and respiratory symptoms. *J Pediatr Surg*. 2005 Oct;40(10):1557–61.
120. Ayazi S, Lipham JC, Hagen JA, Tang AL, Zehetner J, Leers JM, et al. A new technique for measurement of pharyngeal pH: normal values and discriminating pH threshold. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2009 Aug;13(8):1422–9.
121. Symptoms & Signs | Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease [Internet]. [cited 2017 Apr 19]. Available from: <https://expertconsult.inkling.com/read/pediatric-gastrointestinal-liver-disease-wyllie-4th/chapter-22/symptoms-and-signs>
122. Pavić I, Čepin-Bogović J, Hojsak I. The Relationship Between Gastroesophageal Reflux and Chronic Unexplained Cough in Children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016 Jun;55(7):639–44.
123. Miura MS, Mascaro M, Rosenfeld RM. Association between otitis media and gastroesophageal reflux: a systematic review. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2012 Mar;146(3):345–52.
124. Klokkenburg JJC, Hoeve HLJ, Francke J, Wieringa MH, Borgstein J, Feenstra L. Bile acids identified in middle ear effusions of children with otitis media with effusion. *The Laryngoscope*. 2009 Feb;119(2):396–400.
125. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, Field SK, Harding SM, Lane AP, et al. Chronic Cough Due to Gastroesophageal Reflux in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016 Dec;150(6):1341–60.
126. Milosevic A. Gastro-oesophageal reflux and dental erosion. *Evid Based Dent*. 2008;9(2):54.
127. Lehwald N, Krausch M, Franke C, Assmann B, Adam R, Knoefel WT. Sandifer syndrome--a multidisciplinary diagnostic and therapeutic challenge. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Kinderchir*. 2007 Jun;17(3):203–6.
128. Wenzl TG, Schenke S, Peschgens T, Silny J, Heimann G, Skopnik H. Association of apnea and nonacid gastroesophageal reflux in infants: Investigations with the intraluminal impedance technique. *Pediatr Pulmonol*. 2001 Feb;31(2):144–9.
129. Sacré L, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux associated with respiratory abnormalities during sleep. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1989 Jul;9(1):28–33.

130. Shin MS, Shim JO, Moon JS, Kim HS, Ko JS, Choi J-H, et al. Impedance-pH monitoring and conventional pH monitoring are complementary methods to detect association between gastroesophageal reflux and apnea-related symptoms in preterm infants and neonates. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2012 Nov;25(11):2406–10.
131. de Bortoli N, Ottonello A, Zerbib F, Sifrim D, Gyawali CP, Savarino E. Between GERD and NERD: the relevance of weakly acidic reflux. *Ann N Y Acad Sci.* 2016 Sep;1380(1):218–29.
132. Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol.* 2007 Feb;41(2):131–7.
133. Martínek J, Benes M, Hucl T, Drastich P, Stirand P, Spicák J. Non-erosive and erosive gastroesophageal reflux diseases: No difference with regard to reflux pattern and motility abnormalities. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(7):794–800.
134. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Globale Konsensusgruppe. [The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence-based consensus paper]. *Z Gastroenterol.* 2007 Nov;45(11):1125–40.
135. Wienbeck M, Barnert J. Epidemiology of reflux disease and reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989;156:7–13.
136. Gilger MA, El-Serag HB, Gold BD, Dietrich CL, Tsou V, McDuffie A, et al. Prevalence of endoscopic findings of erosive esophagitis in children: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Aug;47(2):141–6.
137. El-Serag HB, Gilger M, Kuebelier M, Rabeneck L. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology.* 2001 Dec;121(6):1294–9.
138. Malcolm WF, Gantz M, Martin RJ, Goldstein RF, Goldberg RN, Cotten CM, et al. Use of medications for gastroesophageal reflux at discharge among extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2008 Jan;121(1):22–7.
139. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J.* 2017 Apr;5(3):335–58.

140. Kia L, Hirano I. Distinguishing GERD from eosinophilic oesophagitis: concepts and controversies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jul;12(7):379–86.
141. Ngo P, Furuta GT, Antonioli DA, Fox VL. Eosinophils in the esophagus--peptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jul;101(7):1666–70.
142. Rodrigo S, Abboud G, Oh D, DeMeester SR, Hagen J, Lipham J, et al. High intraepithelial eosinophil counts in esophageal squamous epithelium are not specific for eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2008 Feb;103(2):435–42.
143. Steiner SJ, Gupta SK, Croffie JM, Fitzgerald JF. Correlation between number of eosinophils and reflux index on same day esophageal biopsy and 24 hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol*. 2004 May;99(5):801–5.
144. El-Serag H, Hill C, Jones R. Systematic review: the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease in primary care, using the UK General Practice Research Database. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Mar 1;29(5):470–80.
145. Quitadamo P, Thapar N, Staiano A, Borrelli O. Gastrointestinal and nutritional problems in neurologically impaired children. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. 2016 Nov;20(6):810–5.
146. Carre IJ. The natural history of the partial thoracic stomach (hiatus hernia) in children. *Arch Dis Child*. 1959 Aug;34:344–53.
147. El-Serag HB, Bailey NR, Gilger M, Rabeneck L. Endoscopic manifestations of gastroesophageal reflux disease in patients between 18 months and 25 years without neurological deficits. *Am J Gastroenterol*. 2002 Jul;97(7):1635–9.
148. Krug E, Bergmeijer JH, Dees J, de Krijger R, Mooi WJ, Hazebroek FW. Gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus in adults born with esophageal atresia. *Am J Gastroenterol*. 1999 Oct;94(10):2825–8.
149. Royston C, Bardhan KD. Adam, Eve and the reflux enigma: age and sex differences across the gastro-oesophageal reflux spectrum. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jun;29(6):634–9.
150. Oberg S, Peters JH, DeMeester TR, Lord RV, Johansson J, DeMeester SR, et al. Determinants of intestinal metaplasia within the columnar-lined esophagus. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2000 Jun;135(6):651-655; discussion 655-656.

151. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1999 Mar 18;340(11):825–31.
152. Nason KS, Wichienkuer PP, Awais O, Schuchert MJ, Luketich JD, O'Rourke RW, et al. Gastroesophageal Reflux Disease Symptom Severity, Proton Pump Inhibitor Use, and Esophageal Carcinogenesis. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2011 Jul;146(7):851–8.
153. Findlay JM, Middleton MR, Tomlinson I. Genetic Biomarkers of Barrett's Esophagus Susceptibility and Progression to Dysplasia and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2016 Jan;61(1):25–38.
154. Gremse DA. GERD in the Pediatric Patient: Management Considerations. *Medscape Gen Med [Internet]*. 2004 May 6 [cited 2017 May 7];6(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1395762/>
155. Høst A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13 Suppl 15:23–8.
156. Schrandt JJ, van den Bogart JP, Forget PP, Schrandt-Stumpel CT, Kuijten RH, Kester AD. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. *Eur J Pediatr*. 1993 Aug;152(8):640–4.
157. Jordan B, Heine RG, Meehan M, Catto-Smith AG, Lubitz L. Effect of antireflux medication, placebo and infant mental health intervention on persistent crying: a randomized clinical trial. *J Paediatr Child Health*. 2006 Feb;42(1–2):49–58.
158. Chadwick LM, Kurinczuk JJ, Hallam LA, Brennan BA, Forbes D. Clinical and endoscopic predictors of histological oesophagitis in infants. *J Paediatr Child Health*. 1997 Oct;33(5):388–93.
159. 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 Feb;40(2):210–5.
160. Quitadamo P, Di Nardo G, Miele E, Campione S, Mancusi V, Oliva S, et al. Gastroesophageal reflux in young children and adolescents: Is there a relation between

symptom severity and esophageal histological grade? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Mar;60(3):318–21.

161. Aggarwal S, Mittal SK, Kalra KK, Rajeshwari K, Gondal R. Infant gastroesophageal reflux disease score: reproducibility and validity in a developing country. *Trop Gastroenterol Off J Dig Dis Found.* 2004 Jun;25(2):96–8.

162. Orenstein SR, Shalaby TM, Cohn JF. Reflux symptoms in 100 normal infants: diagnostic validity of the infant gastroesophageal reflux questionnaire. *Clin Pediatr (Phila).* 1996 Dec;35(12):607–14.

163. Deal L, Gold BD, Gremse DA, Winter HS, Peters SB, Fraga PD, et al. Age-specific questionnaires distinguish GERD symptom frequency and severity in infants and young children: development and initial validation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Aug;41(2):178–85.

164. Kleinman L, Rothman M, Strauss R, Orenstein SR, Nelson S, Vandenplas Y, et al. The Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire Revised: Development and Validation as an Evaluative Instrument. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 May 1;4(5):588–96.

165. Stanford EA, Chambers CT, Craig KD. A normative analysis of the development of pain-related vocabulary in children. *Pain.* 2005 Mar;114(1–2):278–84.

166. Shields BJ, Palermo TM, Powers JD, Grewe SD, Smith GA. Predictors of a child's ability to use a visual analogue scale. *Child Care Health Dev.* 2003 Jul;29(4):281–90.

167. Huguet A, Stinson JN, McGrath PJ. Measurement of self-reported pain intensity in children and adolescents. *J Psychosom Res.* 2010 Apr;68(4):329–36.

168. Orenstein SR, Cohn JF, Shalaby TM, Kartan R. Reliability and validity of an infant gastroesophageal reflux questionnaire. *Clin Pediatr (Phila).* 1993 Aug;32(8):472–84.

169. Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, Atkinson S, Raanan M. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr.* 2009 Apr;154(4):514–520.e4.

170. Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, Sacre L. Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics*. 1991 Oct;88(4):834–40.
171. Hochman JA, Favaloro-Sabatier J. Tolerance and reliability of wireless pH monitoring in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Oct;41(4):411–5.
172. Croffie JM, Fitzgerald JF, Molleston JP, Gupta SK, Corkins MR, Pfefferkorn MD, et al. Accuracy and tolerability of the Bravo catheter-free pH capsule in patients between the ages of 4 and 18 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Nov;45(5):559–63.
173. Roman S, Mion F, Zerbib F, Benamouzig R, Letard JC, Bruley des Varannes S. Wireless pH capsule--yield in clinical practice. *Endoscopy*. 2012 Mar;44(3):270–6.
174. Berquist WE, Ament ME. Upper GI function in sleeping infants. *Am Rev Respir Dis*. 1985 May;131(5):S26-29.
175. Johnson LF, DeMeester TR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol*. 1986;8 Suppl 1:52–8.
176. De Caestecker JS, Blackwell JN, Pryde A, Heading RC. Daytime gastroesophageal reflux is important in oesophagitis. *Gut*. 1987 May;28(5):519–26.
177. Chen C-L, Orr WC. Analysis of 24-hour esophageal pH monitoring: the effect of state of consciousness. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008 Jun;10(3):258–62.
178. Vandenplas Y, Sacré-Smits L. Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1987 Apr;6(2):220–4.
179. Johnson LF, Demeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol*. 1974 Oct;62(4):325–32.
180. Boix-Ochoa J, Lafuenta JM, Gil-Vernet JM. Twenty-four hour exophageal pH monitoring in gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surg*. 1980 Feb;15(1):74–8.
181. Vandenplas Y, Derde MP, Piepsz A. Evaluation of reflux episodes during simultaneous esophageal pH monitoring and gastroesophageal reflux scintigraphy in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1992 Apr;14(3):256–60.
182. Silny J. Intraluminal Multiple Electric Impedance Procedure for Measurement of Gastrointestinal Motility. *Neurogastroenterol Motil*. 1991 Sep 1;3(3):151–62.

183. Skopnik H, Silny J, Heiber O, Schulz J, Rau G, Heimann G. Gastroesophageal reflux in infants: evaluation of a new intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996 Dec;23(5):591–8.
184. Bredenoord AJ, Weusten BLAM, Timmer R, Conchillo JM, Smout AJPM. Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI therapy. *Am J Gastroenterol.* 2006 Mar;101(3):453–9.
185. 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 Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2006 Feb;4(2):167–72.
186. Rosen R, Hart K, Nurko S. Does reflux monitoring with multichannel intraluminal impedance change clinical decision making? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Apr;52(4):404–7.
187. Salvatore S, Arrigo S, Luini C, Vandenplas Y. Esophageal impedance in children: symptom-based results. *J Pediatr.* 2010 Dec;157(6):949-954.e1-2.
188. Peter CS, Wiechers C, Bohnhorst B, Silny J, Poets CF. Detection of small bolus volumes using multiple intraluminal impedance in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003 Mar;36(3):381–4.
189. Wenzl TG. Investigating esophageal reflux with the intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 Mar;34(3):261–8.
190. Wenzl TG, Benninga MA, Loots CM, Salvatore S, Vandenplas Y, ESPGHAN EURO-PIG Working Group. Indications, methodology, and interpretation of combined esophageal impedance-pH monitoring in children: ESPGHAN EURO-PIG standard protocol. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Aug;55(2):230–4.
191. Loots CM, van Wijk MP, Blondeau K, Dalby K, Peeters L, Rosen R, et al. Interobserver and intraobserver variability in pH-impedance analysis between 10 experts and automated analysis. *J Pediatr.* 2012 Mar;160(3):441–446.e1.
192. Omari TI, Schwarzer A, vanWijk MP, Benninga MA, McCall L, Kritas S, et al. Optimisation of the reflux-symptom association statistics for use in infants being investigated by 24-hour pH impedance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Apr;52(4):408–13.

193. Loots CM, Benninga MA, Davidson GP, Omari TI. 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 Feb;154(2):248–52.
194. Roman S, Bruley des Varannes S, Pouderoux P, Chaput U, Mion F, Galmiche J-P, et al. Ambulatory 24-h oesophageal impedance-pH recordings: reliability of automatic analysis for gastro-oesophageal reflux assessment. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2006 Nov;18(11):978–86.
195. Breumelhof R, Smout AJ. The symptom sensitivity index: a valuable additional parameter in 24-hour esophageal pH recording. *Am J Gastroenterol*. 1991 Feb;86(2):160–4.
196. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, Van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology*. 1994 Dec;107(6):1741–5.
197. Farré R, Blondeau K, Clement D, Vicario M, Cardozo L, Vieth M, et al. Evaluation of oesophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut*. 2011 Jul;60(7):885–92.
198. Waśko-Czopnik D, Błoński W, Paradowski L. Diagnostic difficulties during combined multichannel intraluminal impedance and pH monitoring in patients with esophagitis or Barrett's esophagus. *Adv Med Sci*. 2007;52:196–8.
199. Blonski W, Hila A, Vela MF, Castell DO. An analysis of distal esophageal impedance in individuals with and without esophageal motility abnormalities. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Aug;42(7):776–81.
200. Salvatore S, Salvatoni A, Van Berkel M, Van Steen K, Unmarino D, Ghanma A, et al. Esophageal impedance baseline is age dependent. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Oct;57(4):506–13.
201. Salvatore S, Salvatoni A, Van Steen K, Ummarino D, Hauser B, Vandenplas Y. Behind the (impedance) baseline in children. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2014 Dec;27(8):726–31.
202. Thompson JK, Koehler RE, Richter JE. Detection of gastroesophageal reflux: value of barium studies compared with 24-hr pH monitoring. *AJR Am J Roentgenol*. 1994 Mar;162(3):621–6.



203. Aksglaede K, Pedersen JB, Lange A, Funch-Jensen P, Thommesen P. Gastroesophageal reflux demonstrated by radiography in infants less than 1 year of age. Comparison with pH monitoring. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2003 Mar;44(2):136–8.
204. Simanovsky N, Buonomo C, Nurko S. The infant with chronic vomiting: the value of the upper GI series. *Pediatr Radiol*. 2002 Aug;32(8):549–550; discussion 551.
205. A standardized protocol for the methodology of esophageal pH monitoring and interpretation of the data for the diagnosis of gastroesophageal reflux. Working Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1992 May;14(4):467–71.
206. Ravelli AM, Panarotto MB, Verdoni L, Consolati V, Bolognini S. Pulmonary aspiration shown by scintigraphy in gastroesophageal reflux-related respiratory disease. *Chest*. 2006 Nov;130(5):1520–6.
207. Fawcett HD, Hayden CK, Adams JC, Swischuk LE. How useful is gastroesophageal reflux scintigraphy in suspected childhood aspiration? *Pediatr Radiol*. 1988;18(4):311–3.
208. Gleeson K, Egli DF, Maxwell SL. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. *Chest*. 1997 May;111(5):1266–72.
209. Van Den Driessche M, Peeters K, Marien P, Ghoos Y, Devlieger H, Veereman-Wauters G. Gastric emptying in formula-fed and breast-fed infants measured with the <sup>13</sup>C-octanoic acid breath test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999 Jul;29(1):46–51.
210. Bytzer P, Havelund T, Hansen JM. Interobserver variation in the endoscopic diagnosis of reflux esophagitis. *Scand J Gastroenterol*. 1993 Feb;28(2):119–25.
211. Miwa H, Yokoyama T, Hori K, Sakagami T, Oshima T, Tomita T, et al. Interobserver agreement in endoscopic evaluation of reflux esophagitis using a modified Los Angeles classification incorporating grades N and M: a validation study in a cohort of Japanese endoscopists. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2008;21(4):355–63.
212. Lee SH, Jang BI, Kim KO, Jeon SW, Kwon JG, Kim EY, et al. Endoscopic experience improves interobserver agreement in the grading of esophagitis by Los Angeles classification: conventional endoscopy and optimal band image system. *Gut Liver*. 2014 Mar;8(2):154–9.

213. Hetzel DJ, Dent J, Reed WD, Narielvala FM, Mackinnon M, McCarthy JH, et al. Healing and relapse of severe peptic esophagitis after treatment with omeprazole. *Gastroenterology*. 1988 Oct;95(4):903–12.
214. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999 Aug;45(2):172–80.
215. Dent J. Microscopic esophageal mucosal injury in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2007 Jan;5(1):4–16.
216. Gillett P, Hassall E. Pediatric gastrointestinal mucosal biopsy. Special considerations in children. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2000 Oct;10(4):669–712, vi–vii.
217. Yantiss RK, Odze RD. Optimal approach to obtaining mucosal biopsies for assessment of inflammatory disorders of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104(3):774–83.
218. Van Malenstein H, Farré R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2008 Apr;103(4):1021–8.
219. Dahms BB. Reflux esophagitis: sequelae and differential diagnosis in infants and children including eosinophilic esophagitis. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 2004 Feb;7(1):5–16.
220. Ravelli AM, Villanacci V, Ruzzenenti N, Grigolato P, Tobanelli P, Klersy C, et al. Dilated intercellular spaces: a major morphological feature of esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006 May;42(5):510–5.
221. Spechler SJ, Genta RM, Souza RF. Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jun;102(6):1301–6.
222. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Fass R, et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults - update 2004. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. 2005 Jan;19(1):15–35.
223. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006 Jan;129(1 Suppl):80S–94S.

224. Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, Talley NJ. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jun;100(6):1226–32.
225. Zheng J, Du Z, Chen M, Lin J, Hu P. [Diagnosis of gastroesophageal reflux disease-related noncardiac chest pain]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2008 May 27;88(20):1390–3.
226. Talley NJ, Vakil N, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2005 Oct;100(10):2324–37.
227. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med*. 2004 Apr 6;140(7):518–27.
228. Gieruszczak-Białek D, Konarska Z, Skórka A, Vandenas Y, Szajewska H. No effect of proton pump inhibitors on crying and irritability in infants: systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 2015 Mar;166(3):767–770.e3.
229. Van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, Omari TI, Tabbers MM, Benninga MA. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics*. 2011 May;127(5):925–35.
230. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology*. 2009 Jul;137(1):80–87, 87.e1.
231. Niklasson A, Lindström L, Simrén M, Lindberg G, Björnsson E. Dyspeptic symptom development after discontinuation of a proton pump inhibitor: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jul;105(7):1531–7.
232. Hoffman I, De Greef T, Haesendonck N, Tack J. Esophageal motility in children with suspected gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Jun;50(6):601–8.
233. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, Bulsiewicz W, Post J, Kahrilas PJ. Achalasia: A New Clinically Relevant Classification by High-Resolution Manometry. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1526–33.

234. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. New technologies in the gastrointestinal clinic and research: Impedance and high-resolution manometry. *World J Gastroenterol WJG*. 2009 Jan 14;15(2):131–8.
235. Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ. High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2009 Aug;21(8):796–806.
236. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJPM, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2015 Feb;27(2):160–74.
237. Rommel N, Omari T. Abnormal pharyngoesophageal function in infants and young children: diagnosis with high-resolution manometry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011 May;52 Suppl 1:S29-30.
238. Staiano A, Boccia G, Salvia G, Zappulli D, Clouse RE. Development of esophageal peristalsis in preterm and term neonates. *Gastroenterology*. 2007 May;132(5):1718–25.
239. Staiano A, Boccia G, Miele E, Clouse RE. Segmental characteristics of oesophageal peristalsis in paediatric patients. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2008 Jan;20(1):19–26.
240. Staiano A, Cucchiara S, Del Giudice E, Andreotti MR, Minella R. Disorders of oesophageal motility in children with psychomotor retardation and gastro-oesophageal reflux. *Eur J Pediatr*. 1991 Jul;150(9):638–41.
241. Cucchiara S, Campanozzi A, Greco L, Franco MT, Emiliano M, Alfieri E, et al. Predictive value of esophageal manometry and gastroesophageal pH monitoring for responsiveness of reflux disease to medical therapy in children. *Am J Gastroenterol*. 1996 Apr;91(4):680–5.
242. Mattioli G, Sacco O, Repetto P, Pini Prato A, Castagnetti M, Carlini C, et al. Necessity for surgery in children with gastrooesophageal reflux and supraoesophageal symptoms. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Kinderchir*. 2004 Feb;14(1):7–13.

243. Cole SJ, van den Bogaerde JB, van der Walt H. Preoperative esophageal manometry does not predict postoperative dysphagia following anti-reflux surgery. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2005;18(1):51–6.
244. Montenovolo M, Tatum RP, Figueredo E, Martin AV, Vu H, Quiroga E, et al. Does combined multichannel intraluminal esophageal impedance and manometry predict postoperative dysphagia after laparoscopic Nissen fundoplication? *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2009;22(8):656–63.
245. Herron DM, Swanström LL, Ramzi N, Hansen PD. Factors predictive of dysphagia after laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc*. 1999 Dec;13(12):1180–3.
246. Soyer T, Karnak I, Tanyel FC, Senocak ME, Ciftci AO, Büyükpamukçu N. The use of pH monitoring and esophageal manometry in the evaluation of results of surgical therapy for gastroesophageal reflux disease. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Kinderchir*. 2007 Jun;17(3):158–62.
247. Bredenoord AJ, Smout AJ. Esophageal motility testing: impedance-based transit measurement and high-resolution manometry. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008 Dec;37(4):775–791, vii.
248. Hila A, Chowdhury N, Hajar N, Castell DO. Swallow evaluation during multichannel intraluminal impedance and pH: an alternate method to assess esophageal transit. *J Clin Gastroenterol*. 2011 Dec;45(10):862–6.
249. Rosario JA, Medow MS, Halata MS, Bostwick HE, Newman LJ, Schwarz SM, et al. Nonspecific esophageal motility disorders in children without gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999 May;28(5):480–5.
250. Achem SR, Crittenden J, Kolts B, Burton L. Long-term clinical and manometric follow-up of patients with nonspecific esophageal motor disorders. *Am J Gastroenterol*. 1992 Jul;87(7):825–30.
251. Tutuian R, Castell DO. Clarification of the esophageal function defect in patients with manometric ineffective esophageal motility: studies using combined impedance-manometry. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2004 Mar;2(3):230–6.
252. Omari TI, Papanthanasopoulos A, Dejaeger E, Wauters L, Scarpellini E, Vos R, et al. Reproducibility and agreement of pharyngeal automated impedance manometry with

- videofluoroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2011 Oct;9(10):862–7.
253. Omari TI, Dejaeger E, Van Beckevoort D, Goeleven A, De Cock P, Hoffman I, et al. A novel method for the nonradiological assessment of ineffective swallowing. *Am J Gastroenterol.* 2011 Oct;106(10):1796–802.
254. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hiltz SW, Black E, Modlin IM, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2008 Oct;135(4):1383–91, 1391.e1-5.
255. Abd El-Fattah AM, Abdul Maksoud GA, Ramadan AS, Abdalla AF, Abdel Aziz MM. Pepsin assay: a marker for reflux in pediatric glue ear. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2007 Mar;136(3):464–70.
256. He Z, O'Reilly RC, Bolling L, Soundar S, Shah M, Cook S, et al. Detection of gastric pepsin in middle ear fluid of children with otitis media. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2007 Jul;137(1):59–64.
257. Crapko M, Kerschner JE, Syring M, Johnston N. Role of extra-esophageal reflux in chronic otitis media with effusion. *The Laryngoscope.* 2007 Aug;117(8):1419–23.
258. Farrell S, McMaster C, Gibson D, Shields MD, McCallion WA. Pepsin in bronchoalveolar lavage fluid: a specific and sensitive method of diagnosing gastroesophageal reflux-related pulmonary aspiration. *J Pediatr Surg.* 2006 Feb;41(2):289–93.
259. Starosta V, Kitz R, Hartl D, Marcos V, Reinhardt D, Griese M. Bronchoalveolar pepsin, bile acids, oxidation, and inflammation in children with gastroesophageal reflux disease. *Chest.* 2007 Nov;132(5):1557–64.
260. Trinick R, Johnston N, Dalzell AM, McNamara PS. Reflux aspiration in children with neurodisability--a significant problem, but can we measure it? *J Pediatr Surg.* 2012 Feb;47(2):291–8.
261. Özdemir P, Erdiñç M, Vardar R, Veral A, Akyıldız S, Özdemir Ö, et al. The Role of Microaspiration in the Pathogenesis of Gastroesophageal Reflux-related Chronic Cough. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017 Jan;23(1):41–8.

262. Orenstein SR, McGowan JD. Efficacy of conservative therapy as taught in the primary care setting for symptoms suggesting infant gastroesophageal reflux. *J Pediatr*. 2008 Mar;152(3):310–4.
263. Alaswad B, Toubas PL, Grunow JE. Environmental tobacco smoke exposure and gastroesophageal reflux in infants with apparent life-threatening events. *J Okla State Med Assoc*. 1996 Jul;89(7):233–7.
264. Whiteman DC, Sadeghi S, Pandeya N, Smithers BM, Gotley DC, Bain CJ, et al. Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. *Gut*. 2008 Feb;57(2):173–80.
265. Corvaglia L, Rotatori R, Ferlini M, Aceti A, Ancora G, Faldella G. The effect of body positioning on gastroesophageal reflux in premature infants: evaluation by combined impedance and pH monitoring. *J Pediatr*. 2007 Dec;151(6):591–596, 596.e1.
266. Bhat RY, Rafferty GF, Hannam S, Greenough A. Acid gastroesophageal reflux in convalescent preterm infants: effect of posture and relationship to apnea. *Pediatr Res*. 2007 Nov;62(5):620–3.
267. Meyers WF, Herbst JJ. Effectiveness of positioning therapy for gastroesophageal reflux. *Pediatrics*. 1982 Jun;69(6):768–72.
268. Tobin JM, McCloud P, Cameron DJ. Posture and gastro-oesophageal reflux: a case for left lateral positioning. *Arch Dis Child*. 1997 Mar;76(3):254–8.
269. Jeske H-C, Borovicka J, von Goedecke A, Meyenberger C, Heidegger T, Benzer A. The influence of postural changes on gastroesophageal reflux and barrier pressure in nonfasting individuals. *Anesth Analg*. 2005 Aug;101(2):597–600.
270. Orenstein SR, Whittington PF, Orenstein DM. The infant seat as treatment for gastroesophageal reflux. *N Engl J Med*. 1983 Sep 29;309(13):760–3.
271. Orenstein SR. Prone positioning in infant gastroesophageal reflux: is elevation of the head worth the trouble? *J Pediatr*. 1990 Aug;117(2 Pt 1):184–7.
272. Mitchell EA. Recommendations for sudden infant death syndrome prevention: a discussion document. *Arch Dis Child*. 2007 Feb;92(2):155–9.
273. Oyen N, Markestad T, Skaerven R, Irgens LM, Helweg-Larsen K, Alm B, et al. Combined effects of sleeping position and prenatal risk factors in sudden infant death syndrome: the Nordic Epidemiological SIDS Study. *Pediatrics*. 1997 Oct;100(4):613–21.

274. Mitchell EA, Scragg R, Stewart AW, Becroft DM, Taylor BJ, Ford RP, et al. Results from the first year of the New Zealand cot death study. *N Z Med J*. 1991 Feb 27;104(906):71–6.
275. Omari T. Gastroesophageal reflux in infants: can a simple left side positioning strategy help this diagnostic and therapeutic conundrum? *Minerva Pediatr*. 2008 Apr;60(2):193–200.
276. Loots C, Smits M, Omari T, Bennink R, Benninga M, van Wijk M. Effect of lateral positioning on gastroesophageal reflux (GER) and underlying mechanisms in GER disease (GERD) patients and healthy controls. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. 2013 Mar;25(3):222–9, e161-162.
277. Khoury RM, Camacho-Lobato L, Katz PO, Mohiuddin MA, Castell DO. Influence of spontaneous sleep positions on nighttime recumbent reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 1999 Aug;94(8):2069–73.
278. Khoshoo V, Ross G, Brown S, Edell D. Smaller volume, thickened formulas in the management of gastroesophageal reflux in thriving infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000 Nov;31(5):554–6.
279. El-Serag H. Role of obesity in GORD-related disorders. *Gut*. 2008 Mar;57(3):281–4.
280. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med*. 2006 Jun 1;354(22):2340–8.
281. Peluso L, Vanek VW. Efficacy of gastric bypass in the treatment of obesity-related comorbidities. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. 2007 Feb;22(1):22–8.
282. Craig WR, Hanlon-Dearman A, Sinclair C, Taback S, Moffatt M. Metoclopramide, thickened feedings, and positioning for gastro-oesophageal reflux in children under two years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD003502.
283. Wenzl TG. Evaluation of gastroesophageal reflux events in children using multichannel intraluminal electrical impedance. *Am J Med*. 2003 Aug 18;115 Suppl 3A:161S–165S.



284. Orenstein SR, Shalaby TM, Putnam PE. Thickened feedings as a cause of increased coughing when used as therapy for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr*. 1992 Dec;121(6):913–5.
285. Bosscher D, Van Caillie-Bertrand M, Van Dyck K, Robberecht H, Van Cauwenbergh R, Deelstra H. Thickening infant formula with digestible and indigestible carbohydrate: availability of calcium, iron, and zinc in vitro. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000 Apr;30(4):373–8.
286. Carroccio A, Iacono G, Montalto G, Cavataio F, Soresi M, Notarbartolo A. Domperidone plus magnesium hydroxide and aluminum hydroxide: a valid therapy in children with gastroesophageal reflux. A double-blind randomized study versus placebo. *Scand J Gastroenterol*. 1994 Apr;29(4):300–4.
287. Cucchiara S, Staiano A, Romaniello G, Capobianco S, Auricchio S. Antacids and cimetidine treatment for gastro-oesophageal reflux and peptic oesophagitis. *Arch Dis Child*. 1984 Sep;59(9):842–7.
288. Aluminum toxicity in infants and children. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. *Pediatrics*. 1996 Mar;97(3):413–6.
289. Beall DP, Henslee HB, Webb HR, Scofield RH. Milk-alkali syndrome: a historical review and description of the modern version of the syndrome. *Am J Med Sci*. 2006 May;331(5):233–42.
290. Tighe MP, Afzal NA, Bevan A, Beattie RM. Current pharmacological management of gastro-esophageal reflux in children: an evidence-based systematic review. *Paediatr Drugs*. 2009;11(3):185–202.
291. Tighe M, Afzal NA, Bevan A, Hayen A, Munro A, Beattie RM. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 24;(11):CD008550.
292. Del Buono R, Wenzl TG, Ball G, Keady S, Thomson M. Effect of Gaviscon Infant on gastro-oesophageal reflux in infants assessed by combined intraluminal impedance/pH. *Arch Dis Child*. 2005 May;90(5):460–3.
293. Miller S. Comparison of the efficacy and safety of a new aluminium-free paediatric alginate preparation and placebo in infants with recurrent gastro-oesophageal reflux. *Curr Med Res Opin*. 1999;15(3):160–8.

294. Simon B, Ravelli GP, Goffin H. Sucralfate gel versus placebo in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996 Jun;10(3):441–6.
295. Argüelles-Martin F, Gonzalez-Fernandez F, Gentles MG. Sucralfate versus cimetidine in the treatment of reflux esophagitis in children. *Am J Med.* 1989 Jun 9;86(6A):73–6.
296. Van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;(11):CD002095.
297. Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD003244.
298. Wilder-Smith CH, Ernst T, Gennoni M, Zeyen B, Halter F, Merki HS. Tolerance to oral H2-receptor antagonists. *Dig Dis Sci.* 1990 Aug;35(8):976–83.
299. Orenstein SR, Blumer JL, Faessel HM, McGuire JA, Fung K, Li BUK, et al. Ranitidine, 75 mg, over-the-counter dose: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in children with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 May;16(5):899–907.
300. Cucchiara S, Gobio-Casali L, Balli F, Magazzú G, Staiano A, Astolfi R, et al. Cimetidine treatment of reflux esophagitis in children: an Italian multicentric study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989 Feb;8(2):150–6.
301. Canani RB, Terrin G. Gastric acidity inhibitors and the risk of intestinal infections. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010 Jan;26(1):31–5.
302. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics.* 2006 May;117(5):e817-820.
303. Vandenas Y. Reflux esophagitis in infants and children: a report from the Working Group on Gastro-Oesophageal Reflux Disease of the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994 May;18(4):413–22.

304. Cohen RC, O'Loughlin EV, Davidson GP, Moore DJ, Lawrence DM. Cisapride in the control of symptoms in infants with gastroesophageal reflux: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 1999 Mar;134(3):287–92.
305. Maclennan S, Augood C, Cash-Gibson L, Logan S, Gilbert RE. Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Apr 14;(4):CD002300.
306. Perrio M, Voss S, Shakir SAW. Application of the Bradford Hill criteria to assess the causality of cisapride-induced arrhythmia: a model for assessing causal association in pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2007;30(4):333–46.
307. Mt-Isa S, Tomlin S, Sutcliffe A, Underwood M, Williamson P, Croft NM, et al. Prokinetics prescribing in paediatrics: evidence on cisapride, domperidone, and metoclopramide. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Apr;60(4):508–14.
308. Pritchard DS, Baber N, Stephenson T. Should domperidone be used for the treatment of gastro-oesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old. *Br J Clin Pharmacol.* 2005 Jun;59(6):725–9.
309. Vandenas Y, Ashkenazi A, Belli D, Boige N, Bouquet J, Cadranel S, et al. A proposition for the diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease in children: a report from a working group on gastro-oesophageal reflux disease. Working Group of the European Society of Paediatric Gastro-enterology and Nutrition (ESPGAN). *Eur J Pediatr.* 1993 Sep;152(9):704–11.
310. Ngoenmak T, Treepongkaruna S, Buddharaksa Y, Khositseth A. Effects of Domperidone on QT Interval in Children with Gastroesophageal Reflux Disease. *Pediatr Neonatol.* 2016 Feb;57(1):60–4.
311. Dhakal OP, Dhakal M, Bhandari D. Domperidone-induced dystonia: a rare and troublesome complication. *BMJ Case Rep.* 2014 Jun 27;2014.
312. Machida HM, Forbes DA, Gall DG, Scott RB. Metoclopramide in gastroesophageal reflux of infancy. *J Pediatr.* 1988 Mar;112(3):483–7.
313. Madani S, Tolia V. Gynecomastia with metoclopramide use in pediatric patients. *J Clin Gastroenterol.* 1997 Mar;24(2):79–81.
314. Putnam PE, Orenstein SR, Wessel HB, Stowe RM. Tardive dyskinesia associated with use of metoclopramide in a child. *J Pediatr.* 1992 Dec;121(6):983–5.

315. Mejia NI, Jankovic J. Metoclopramide-induced tardive dyskinesia in an infant. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2005 Jan;20(1):86–9.
316. Kierkus J, Furmaga-Jablonska W, Sullivan JE, David ES, Stewart DL, Rath N, et al. Pharmacodynamics and safety of pantoprazole in neonates, preterm infants, and infants aged 1 through 11 months with a clinical diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2011 Feb;56(2):425–34.
317. Omari TI, Haslam RR, Lundborg P, Davidson GP. Effect of omeprazole on acid gastroesophageal reflux and gastric acidity in preterm infants with pathological acid reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 Jan;44(1):41–4.
318. Omari T, Lundborg P, Sandström M, Bondarov P, Fjellman M, Haslam R, et al. Pharmacodynamics and systemic exposure of esomeprazole in preterm infants and term neonates with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr.* 2009 Aug;155(2):222–8.
319. Tolia V, Youssef NN, Gilger MA, Traxler B, Illueca M. Esomeprazole for the Treatment of Erosive Esophagitis in Children: An International, Multicenter, Randomized, Parallel-Group, Double-Blind (for Dose) Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Jul;60 Suppl 1:S24–30.
320. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, Singh S, Alexander R. Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 1994 Sep;107(3):747–54.
321. Hassall E, Shepherd R, Koletzko S, Radke M, Henderson C, Lundborg P. Long-term maintenance treatment with omeprazole in children with healed erosive oesophagitis: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Feb;35(3):368–79.
322. Fass R, Gasiorowska A. Refractory GERD: what is it? *Curr Gastroenterol Rep.* 2008 Jun;10(3):252–7.
323. Kahrilas PJ, Keefer L, Pandolfino JE. Patients with refractory reflux symptoms: What do they have and how should they be managed? *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* 2015 Sep;27(9):1195–201.
324. Barron JJ, Tan H, Spalding J, Bakst AW, Singer J. Proton pump inhibitor utilization patterns in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 Oct;45(4):421–7.
325. Metz DC, Howden CW, Perez MC, Larsen L, O'Neil J, Atkinson SN. Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release

technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Apr 1;29(7):742–54.

326. Li J, Zhao J, Hamer-Maansson JE, Andersson T, Fulmer R, Illueca M, et al. Pharmacokinetic properties of esomeprazole in adolescent patients aged 12 to 17 years with symptoms of gastroesophageal reflux disease: A randomized, open-label study. *Clin Ther.* 2006 Mar;28(3):419–27.

327. Tolia V, Fitzgerald J, Hassall E, Huang B, Pilmer B, Kane R. Safety of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35 Suppl 4:S300-307.

328. Drut R, Altamirano E, Cueto Rúa E. Omeprazole-associated changes in the gastric mucosa of children. *J Clin Pathol.* 2008 Jun;61(6):754–6.

329. Hassall E, Owen D, Kerr W, Sturby T, Richardson P, El-Serag H. Gastric histology in children treated with proton pump inhibitors long term, with emphasis on enterochromaffin cell-like hyperplasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Apr;33(7):829–36.

330. Pashankar DS, Israel DM. Gastric polyps and nodules in children receiving long-term omeprazole therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 Nov;35(5):658–62.

331. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006 Feb;117(2):e137-142.

332. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2001 Dec;20(12):1119–24.

333. Dial S, Delaney J a. C, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA.* 2005 Dec 21;294(23):2989–95.

334. Laheij RJF, Sturkenboom MCJM, Hassing R-J, Dieleman J, Stricker BHC, Jansen JBMJ. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA.* 2004 Oct 27;292(16):1955–60.

335. Eom C-S, Jeon CY, Lim J-W, Cho E-G, Park SM, Lee K-S. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2011 Feb 22;183(3):310–9.

336. Kawai M, Kawahara H, Hirayama S, Yoshimura N, Ida S. Effect of baclofen on emesis and 24-hour esophageal pH in neurologically impaired children with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Mar;38(3):317–23.
337. Wiersma HE, van Boxtel CJ, Butter JJ, van Aalderen WMC, Omari T, Benninga MA. Pharmacokinetics of a single oral dose of baclofen in pediatric patients with gastroesophageal reflux disease. *Ther Drug Monit.* 2003 Feb;25(1):93–8.
338. Lehmann A, Jensen JM, Boeckxstaens GE. GABAB receptor agonism as a novel therapeutic modality in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Adv Pharmacol San Diego Calif.* 2010;58:287–313.
339. Li S, Shi S, Chen F, Lin J. The effects of baclofen for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:307805.
340. Boeckxstaens GE, Beaumont H, Hatlebakk JG, Silberg DG, Björck K, Karlsson M, et al. A novel reflux inhibitor lesogaberan (AZD3355) as add-on treatment in patients with GORD with persistent reflux symptoms despite proton pump inhibitor therapy: a randomised placebo-controlled trial. *Gut.* 2011 Sep;60(9):1182–8.
341. Shaheen NJ, Denison H, Björck K, Karlsson M, Silberg DG. Efficacy and safety of lesogaberan in gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Gut.* 2013 Sep;62(9):1248–55.
342. Miner PB, Silberg DG, Ruth M, Miller F, Pandolfino J. Dose-dependent effects of lesogaberan on reflux measures in patients with refractory gastroesophageal reflux disease: a randomized, placebo-controlled study. *BMC Gastroenterol.* 2014 Nov 18;14:188.
343. Berquist WE, Fonkalsrud EW, Ament ME. Effectiveness of Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux in children as measured by 24-hour intraesophageal pH monitoring. *J Pediatr Surg.* 1981 Dec;16(6):872–5.
344. Lobe TE. The current role of laparoscopic surgery for gastroesophageal reflux disease in infants and children. *Surg Endosc.* 2007 Feb;21(2):167–74.
345. Hassall E. Outcomes of fundoplication: causes for concern, newer options. *Arch Dis Child.* 2005 Oct;90(10):1047–52.
346. Di Lorenzo C, Orenstein S. Fundoplication: friend or foe? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 Feb;34(2):117–24.

347. Kawahara H, Nakajima K, Yagi M, Okuyama H, Kubota A, Okada A. Mechanisms responsible for recurrent gastroesophageal reflux in neurologically impaired children who underwent laparoscopic Nissen fundoplication. *Surg Endosc*. 2002 May;16(5):767–71.
348. Lasser MS, Liao JG, Burd RS. National trends in the use of antireflux procedures for children. *Pediatrics*. 2006 Nov;118(5):1828–35.
349. Goldin AB, Garrison M, Christakis D. Variations between hospitals in antireflux procedures in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009 Jul;163(7):658–63.
350. LaRiviere CA, Parimi C, Huaco JC, Acierno SA, Garrison MM, Goldin AB. Variations in preoperative decision making for antireflux procedures in pediatric gastroesophageal reflux disease: a survey of pediatric surgeons. *J Pediatr Surg*. 2011 Jun;46(6):1093–8.
351. Capito C, Leclair M-D, Piloquet H, Plattner V, Heloury Y, Podevin G. Long-term outcome of laparoscopic Nissen-Rossetti fundoplication for neurologically impaired and normal children. *Surg Endosc*. 2008 Apr;22(4):875–80.
352. Luostarinen ME, Isolauri JO. Surgical experience improves the long-term results of Nissen fundoplication. *Scand J Gastroenterol*. 1999 Feb;34(2):117–20.
353. Carlson MA, Frantzides CT. Complications and results of primary minimally invasive antireflux procedures: a review of 10,735 reported cases. *J Am Coll Surg*. 2001 Oct;193(4):428–39.
354. Diaz DM, Gibbons TE, Heiss K, Wulkan ML, Ricketts RR, Gold BD. Antireflux surgery outcomes in pediatric gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2005 Aug;100(8):1844–52.
355. Mathei J, Coosemans W, Nafteux P, Decker G, De Leyn P, Van Raemdonck D, et al. Laparoscopic Nissen fundoplication in infants and children: analysis of 106 consecutive patients with special emphasis in neurologically impaired vs. neurologically normal patients. *Surg Endosc*. 2008 Apr;22(4):1054–9.
356. Vakil N. Review article: the role of surgery in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jun 15;25(12):1365–72.
357. Lei X, Ren Q, Yang Y, Bai T. Outcome Evaluation of Laparoscopic and Open Nissen Fundoplication in Children-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am Surg*. 2017 Jan 1;83(1):90–7.

358. Broeders J a. JL, Mauritz FA, Ahmed Ali U, Draaisma WA, Ruurda JP, Gooszen HG, et al. Systematic review and meta-analysis of laparoscopic Nissen (posterior total) versus Toupet (posterior partial) fundoplication for gastro-oesophageal reflux disease. *Br J Surg.* 2010 Sep;97(9):1318–30.
359. Broeders JA, Roks DJ, Ahmed Ali U, Draaisma WA, Smout AJ, Hazebroek EJ. Laparoscopic anterior versus posterior fundoplication for gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg.* 2011 Jul;254(1):39–47.
360. Broeders JA, Roks DJ, Ahmed Ali U, Watson DI, Baigrie RJ, Cao Z, et al. Laparoscopic anterior 180-degree versus nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg.* 2013 May;257(5):850–9.
361. Du X, Wu J-M, Hu Z-W, Wang F, Wang Z-G, Zhang C, et al. Laparoscopic Nissen (total) versus anterior 180° fundoplication for gastro-esophageal reflux disease: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2017 Sep;96(37):e8085.
362. Kubiak R, Andrews J, Grant HW. Laparoscopic Nissen fundoplication versus Thal fundoplication in children: comparison of short-term outcomes. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2010 Sep;20(7):665–9.
363. Kubiak R, Andrews J, Grant HW. Long-term outcome of laparoscopic nissen fundoplication compared with laparoscopic thal fundoplication in children: a prospective, randomized study. *Ann Surg.* 2011 Jan;253(1):44–9.
364. Weber TR. Toupét fundoplication for gastroesophageal reflux in childhood. *Arch Surg Chic Ill* 1960. 1999 Jul;134(7):717-720; discussion 720-721.
365. Ru W, Wu P, Feng S, Lai X-H, Chen G. Laparoscopic versus open Nissen fundoplication in children: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2016 Oct;51(10):1731–6.
366. Mauritz FA, van Herwaarden-Lindeboom MYA, Stomp W, Zwaveling S, Fischer K, Houwen RHJ, et al. The effects and efficacy of antireflux surgery in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2011 Oct;15(10):1872–8.
367. Kubiak R, Spitz L, Kiely EM, Drake D, Pierro A. Effectiveness of fundoplication in early infancy. *J Pediatr Surg.* 1999 Feb;34(2):295–9.



368. Norrashidah AW, Henry RL. Fundoplication in children with gastro-oesophageal reflux disease. *J Paediatr Child Health*. 2002 Apr;38(2):156–9.
369. Tovar JA, Fragoso AC. Anti-reflux surgery for patients with esophageal atresia. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2013 Jun;26(4):401–4.
370. Rintala RJ. Fundoplication in Patients with Esophageal Atresia: Patient Selection, Indications, and Outcomes. *Front Pediatr*. 2017;5:109.
371. Wheatley MJ, Coran AG, Wesley JR. Efficacy of the Nissen fundoplication in the management of gastroesophageal reflux following esophageal atresia repair. *J Pediatr Surg*. 1993 Jan;28(1):53–5.
372. Goldin AB, Sawin R, Seidel KD, Flum DR. Do antireflux operations decrease the rate of reflux-related hospitalizations in children? *Pediatrics*. 2006 Dec;118(6):2326–33.
373. Harnsberger JK, Corey JJ, Johnson DG, Herbst JJ. Long-term follow-up of surgery for gastroesophageal reflux in infants and children. *J Pediatr*. 1983 Apr;102(4):505–8.
374. Pearl RH, Robie DK, Ein SH, Shandling B, Wesson DE, Superina R, et al. Complications of gastroesophageal antireflux surgery in neurologically impaired versus neurologically normal children. *J Pediatr Surg*. 1990 Nov;25(11):1169–73.
375. Caniano DA, Ginn-Pease ME, King DR. The failed antireflux procedure: analysis of risk factors and morbidity. *J Pediatr Surg*. 1990 Oct;25(10):1022-1025; discussion 1025-1026.
376. Gilger MA, Yeh C, Chiang J, Dietrich C, Brandt ML, El-Serag HB. Outcomes of surgical fundoplication in children. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2004 Nov;2(11):978–84.
377. Pilli S, Jiwane A, Krishnan U. Quality of life in children who have undergone fundoplication surgery for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a review of literature. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2017 May 1;30(5):1–5.
378. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013 Mar;108(3):308–328
379. Peters RT, Goh YL, Veitch JM, Khalil BA, Morabito A. Morbidity and mortality in total esophagogastric dissociation: a systematic review. *J Pediatr Surg*. 2013 Apr;48(4):707–12.

380. Thomson M, Antao B, Hall S, Afzal N, Hurlstone P, Swain CP, et al. Medium-term outcome of endoluminal gastroplication with the EndoCinch device in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Feb;46(2):172–7.
381. Liao C-C, Lee C-L, Lin B-R, Bai C-H, Hsieh Y-H, Wu C-H, et al. Endoluminal gastroplication for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a 2-year prospective pilot study from Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Mar;23(3):398–405.
382. Pace F, Costamagna G, Penagini R, Repici A, Annese V. Review article: endoscopic antireflux procedures - an unfulfilled promise? *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 Mar 1;27(5):375–84.
383. Rothstein RI. Endoscopic therapy of gastroesophageal reflux disease: outcomes of the randomized-controlled trials done to date. *J Clin Gastroenterol.* 2008 Jun;42(5):594–602.
384. Trad KS, Barnes WE, Simoni G, Shughoury AB, Mavrelis PG, Raza M, et al. Transoral incisionless fundoplication effective in eliminating GERD symptoms in partial responders to proton pump inhibitor therapy at 6 months: the TEMPO Randomized Clinical Trial. *Surg Innov.* 2015 Feb;22(1):26–40.
385. Huang X, Chen S, Zhao H, Zeng X, Lian J, Tseng Y, et al. Efficacy of transoral incisionless fundoplication (TIF) for the treatment of GERD: a systematic review with meta-analysis. *Surg Endosc.* 2017 Mar;31(3):1032–44.
386. Witteman BPL, Conchillo JM, Rinsma NF, Betzel B, Peeters A, Koek GH, et al. Randomized controlled trial of transoral incisionless fundoplication vs. proton pump inhibitors for treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2015 Apr;110(4):531–42.
387. Wendling MR, Melvin WS, Perry KA. Impact of transoral incisionless fundoplication (TIF) on subjective and objective GERD indices: a systematic review of the published literature. *Surg Endosc.* 2013 Oct;27(10):3754–61.
388. Hojsak I, Ivković L, Trbojević T, Pavić I, Jadrešin O, Mišak Z, et al. The role of combined 24-h multichannel intraluminal impedance-pH monitoring in the evaluation of children with gastrointestinal symptoms suggesting gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* 2016 Oct;28(10):1488–93.

389. Pilic D, Hankel S, Koerner-Rettberg C, Hamelmann E, Schmidt-Choudhury A. The role of baseline impedance as a marker of mucosal integrity in children with gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 2013 Jul;48(7):785–93.
390. Šimundić A-M. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC*. 2009 Jan 20;19(4):203–11.
391. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jul;128(1):3-20.e6; quiz 21-22.
392. Hassall E. Over-prescription of acid-suppressing medications in infants: how it came about, why it's wrong, and what to do about it. *J Pediatr*. 2012 Feb;160(2):193–8.
393. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, Bonavina L, Schwizer W, Hinder RA, et al. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol*. 1992 Sep;87(9):1102–11.
394. Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology*. 1996 Jun;110(6):1982–96.
395. Shin MS. Esophageal pH and Combined Impedance-pH Monitoring in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2014 Mar;17(1):13–22.
396. Shay S, Richter J. Direct comparison of impedance, manometry, and pH Probe in detecting reflux before and after a meal. *Dig Dis Sci*. 2005 Sep;50(9):1584–90.
397. Pilic D, Fröhlich T, Nöh F, Pappas A, Schmidt-Choudhury A, Köhler H, et al. Detection of gastroesophageal reflux in children using combined multichannel intraluminal impedance and pH measurement: data from the German Pediatric Impedance Group. *J Pediatr*. 2011 Apr;158(4):650–654.e1.
398. Lüthold SC, Rochat MK, Bähler P. Disagreement between symptom-reflux association analysis parameters in pediatric gastroesophageal reflux disease investigation. *World J Gastroenterol*. 2010 May 21;16(19):2401–6.
399. Nazer D, Thomas R, Tolia V. Ethnicity and gender related differences in extended intraesophageal pH monitoring parameters in infants: a retrospective study. *BMC Pediatr*. 2005 Jul 18;5:24.

400. Mousa HM, Rosen R, Woodley FW, Orsi M, Armas D, Faure C, et al. Esophageal Impedance Monitoring for Gastroesophageal Reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Feb;52(2):129–39.
401. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, 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.
402. Lupu VV, Ignat A, Paduraru G, Ciubara A, Moscalu M, Marginean CO, et al. Correlation between the different pH-metry scores in gastroesophageal reflux disease in children. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jun;95(26):e3804.
403. Gupta SK, Hassall E, Chiu Y-L, Amer F, Heyman MB. Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients. *Dig Dis Sci.* 2006 May;51(5):858–63.
404. Thilmany C, Beck-Ripp J, Griese M. Acid and non-acid gastro-esophageal refluxes in children with chronic pulmonary diseases. *Respir Med.* 2007 May;101(5):969–76.
405. Condino AA, Sondheimer J, Pan Z, Gralla J, Perry D, O'Connor JA. Evaluation of gastroesophageal reflux in pediatric patients with asthma using impedance-pH monitoring. *J Pediatr.* 2006 Aug;149(2):216–9.
406. Rosen R, Nurko S. The importance of multichannel intraluminal impedance in the evaluation of children with persistent respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2004 Dec;99(12):2452–8.
407. Cinquetti M, Micelli S, Voltolina C, Zoppi G. The pattern of gastroesophageal reflux in asthmatic children. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* 2002 Apr;39(2):135–42.
408. Al-Asoom LI, Al-Rubaish A, Al-Quorain AA, Qutub H, El-Munshid HA. The association of gastroesophageal reflux with bronchial asthma. Can asthma also trigger reflux? *Hepatogastroenterology.* 2006 Feb;53(67):64–72.
409. Francavilla R, Magistà AM, Bucci N, Villirillo A, Boscarelli G, Mappa L, et al. Comparison of esophageal pH and multichannel intraluminal impedance testing in pediatric patients with suspected gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Feb;50(2):154–60.

410. Condino AA, Sondheimer J, Pan Z, Gralla J, Perry D, O'Connor JA. Evaluation of infantile acid and nonacid gastroesophageal reflux using combined pH monitoring and impedance measurement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 Jan;42(1):16–21.
411. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut.* 2005 Apr;54(4):449–54.
412. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N, 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 Jun;99(6):1037–43.
413. Zerbib F, des Varannes SB, Roman S, Pouderoux P, Artigue F, Chaput U, 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 Nov 15;22(10):1011–21.
414. Wenzl TG, Moroder C, Trachterna M, Thomson M, Silny J, Heimann G, et al. Esophageal pH monitoring and impedance measurement: a comparison of two diagnostic tests for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 May;34(5):519–23.
415. Ristic N, Milovanovic I, Radusinovic M, Stevic M, Ristic M, Ristic M, et al. The comparative analyses of different diagnostic approaches in detection of gastroesophageal reflux disease in children. *PloS One.* 2017;12(11):e0187081.
416. Mousa H, Woodley FW, Metheney M, Hayes J. Testing the association between gastroesophageal reflux and apnea in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Aug;41(2):169–77.
417. Bredenoord AJ, Weusten BL a. M, Smout AJPM. Symptom association analysis in ambulatory gastro-oesophageal reflux monitoring. *Gut.* 2005 Dec;54(12):1810–7.
418. Rossor T, Andradi G, Ali K, Bhat R, Greenough A. Gastro-Oesophageal Reflux and Apnoea: Is There a Temporal Relationship? *Neonatology.* 2017 Dec 21;113(3):206–11.
419. Wenzl TG, Silny J, Schenke S, Peschgens T, Heimann G, Skopnik H. Gastroesophageal reflux and respiratory phenomena in infants: status of the intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999 Apr;28(4):423–8.

420. Richter JE. Diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci.* 2003 Nov;326(5):300–8.
421. An evidence-based appraisal of reflux disease management--the Genval Workshop Report. *Gut.* 1999 Apr;44 Suppl 2:S1-16.
422. Goldani HA, Nunes DL, Ferreira CT. Managing gastroesophageal reflux disease in children: The role of endoscopy. *World J Gastrointest Endosc.* 2012 Aug 16;4(8):339–46.
423. Liu Y-W, Wu J-F, Chen H-L, Hsu H-Y, Chang M-H, Hsu W-C, et al. The Correlation between Endoscopic Reflux Esophagitis and Combined Multichannel Intraluminal Impedance-pH Monitoring in Children. *Pediatr Neonatol.* 2016 Oct;57(5):385–9.
424. Conchillo JM, Schwartz MP, Selimah M, Samsom M, Sifrim D, Smout AJ. Acid and non-acid reflux patterns in patients with erosive esophagitis and non-erosive reflux disease (NERD): a study using intraluminal impedance monitoring. *Dig Dis Sci.* 2008 Jun;53(6):1506–12.
425. Ribolsi M, Balestrieri P, Emerenziani S, Guarino MPL, Cicala M. Weak peristalsis with large breaks is associated with higher acid exposure and delayed reflux clearance in the supine position in GERD patients. *Am J Gastroenterol.* 2014 Jan;109(1):46–51.
426. Frazzoni M, Manta R, Mirante VG, Conigliaro R, Frazzoni L, Melotti G. Esophageal chemical clearance is impaired in gastro-esophageal reflux disease--a 24-h impedance-pH monitoring assessment. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* 2013 May;25(5):399–406, e295.
427. Frazzoni L, Frazzoni M, de Bortoli N, Tolone S, Furnari M, Martinucci I, et al. Postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance can link PPI-responsive heartburn to reflux better than acid exposure time. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* 2017 Nov;29(11).
428. Zhong C, Duan L, Wang K, Xu Z, Ge Y, Yang C, 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 May;48(5):601–10.

429. Salvatore S, Hauser B, Devreker T, Arrigo S, Marino P, Citro C, et al. Esophageal impedance and esophagitis in children: any correlation? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Nov;49(5):566–70.
430. Savarino E, Tutuian R, Zentilin P, Dulbecco P, Pohl D, Marabotto E, et al. Characteristics of reflux episodes and symptom association in patients with erosive esophagitis and nonerosive reflux disease: study using combined impedance-pH off therapy. *Am J Gastroenterol.* 2010 May;105(5):1053–61.
431. Bredenoord AJ, Hemmink GJM, Smout AJPM. Relationship between gastro-oesophageal reflux pattern and severity of mucosal damage. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* 2009 Aug;21(8):807–12.
432. Van der Pol RJ, Loots CM, Peeters L, Vandenplas Y, Hauser B, Devreker T, et al. Outcomes of endoscopy and novel pH-impedance parameters in children: is there a correlation? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Feb;56(2):196–200.
433. Loots CM, Van Wijk MP, Smits MJ, Wenzl TG, Benninga MA, Omari TI. Measurement of mucosal conductivity by MII is a potential marker of mucosal integrity restored in infants on acid-suppression therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Jul;53(1):120–3.
434. Loots CM, Wijnakker R, van Wijk MP, Davidson G, Benninga MA, Omari TI. Esophageal impedance baselines in infants before and after placebo and proton pump inhibitor therapy. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* 2012 Aug;24(8):758–62, e351-352.
435. Cohen Sabban J, Bertoldi GD, Ussher F, Christiansen S, Lifschitz C, Orsi M. Low-impedance Baseline Values Predict Severe Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Sep;65(3):278–80.
436. Kim S, Koh H, Lee JS. Gastroesophageal Reflux in Neurologically Impaired Children: What Are the Risk Factors? *Gut Liver.* 2017 Mar 15;11(2):232–6.
437. Çaltepe G, Yüce Ö, Comba A, Özyürek H, Kalaycı AG, Taşdemir HA. Detection of gastroesophageal reflux in children with cerebral palsy using combined multichannel intraluminal impedance-ph procedure. *Turk J Pediatr.* 2016;58(5):524–31.
438. Del Buono R, Wenzl TG, Rawat D, Thomson M. Acid and nonacid gastro-oesophageal reflux in neurologically impaired children: investigation with the multiple intraluminal impedance procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006 Sep;43(3):331–5.

439. Stein MR. Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness. *Am J Med.* 2003 Aug 18;115 Suppl 3A:55S–59S.
440. Martinez DA, Ginn-Pease ME, Caniano DA. Sequelae of antireflux surgery in profoundly disabled children. *J Pediatr Surg.* 1992 Feb;27(2):267-271; discussion 271-273.
441. Tanaka A, Shimono R, Kubo H, Fujii T, Miyatake N. Evaluation of antireflux surgery using multichannel intraluminal impedance-pH measurement in neurologically impaired patients. *Pediatr Surg Int.* 2015 Oct;31(10):911–6.
442. Fukahori S, Asagiri K, Ishii S, Tanaka Y, Kojima S-I, Saikusa N, et al. Pre and post-operative evaluation of gastroesophageal reflux and esophageal motility in neurologically impaired children using combined pH-multichannel intraluminal impedance measurements. *Pediatr Surg Int.* 2013 Jun;29(6):545–51.
443. Bashashati M, Hejazi RA, Andrews CN, Storr MA. Gastroesophageal reflux symptoms not responding to proton pump inhibitor: GERD, NERD, NARD, esophageal hypersensitivity or dyspepsia? *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jun;28(6):335–41.
444. Tutuian R, Mainie I, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Nonacid reflux in patients with chronic cough on acid-suppressive therapy. *Chest.* 2006 Aug;130(2):386–91.
445. Desjardin M, Luc G, Collet D, Zerbib F. 24-hour pH-impedance monitoring on therapy to select patients with refractory reflux symptoms for antireflux surgery. A single center retrospective study. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc.* 2016 Jan;28(1):146–52.
446. Kessing BF, Bredenoord AJ, Saleh CMG, Smout AJPM. Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2015 Jun;13(6):1089–1095.e1.
447. Størdal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, Sandvik L. Gastroesophageal reflux disease in children: association between symptoms and pH monitoring. *Scand J Gastroenterol.* 2005 Jun;40(6):636–40.
448. Kawamura O, Aslam M, Rittmann T, Hofmann C, Shaker R. Physical and pH properties of gastroesophagopharyngeal refluxate: a 24-hour simultaneous ambulatory impedance and pH monitoring study. *Am J Gastroenterol.* 2004 Jun;99(6):1000–10.



449. Genevay M, Rubbia-Brandt L, Rougemont A-L. Do eosinophil numbers differentiate eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease? *Arch Pathol Lab Med.* 2010 Jun;134(6):815–25.
450. Zentilin P, Savarino V, Mastracci L, Spaggiari P, Dulbecco P, Ceppa P, et al. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol.* 2005 Oct;100(10):2299–306.

## Spisak skraćenica

AIM: “Automated Impedance Manometry analysis”

ALTE: “Apparent Life-Threatening Event”

AUC: “Area Under Curve”

BE: Barrett-ov ezofagus

BI: bazalna impedancije

DES: donji ezofagealni sfinkter

DT: dijagnostička tačnost

EE: ekstraezofagealni

EGS: ezofagogastrični spoj

EoE: eozinofilni ezofagitis

ESPGHAN: “European Society for Gastroenterology Hepatology and Nutrition”

FDA: “Food and Drug Administration”

GABA: gama-aminobuterna kiselina

GER: gastroezofagealni refluks

GERB: gastroezofagealna refluksna bolest

GI: gastrointestinalni

H2RA: Histamin-2 receptor antagonisti

HH: hijatus hernija

HPF: “High Power Field”

H. pylori: Helicobacter pylori

I-GERQ: “Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire”

I-GERQ-R: “Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire Revised”

IPP: inhibitori protonske pumpe

LN: lažno negativan

LP: lažno pozitivan

MII: multikanalna intraluminalna impedansa

NASPGHAN: “North American Society for Gastroenterology Hepatology and Nutrition”

NPV: negativna prediktivna vrednost

PPI: “Proton Pump Inhibitor”

PPI-REE: “Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia”

PPV: pozitivna prediktivna vrednost

RE: refluksna epizoda

SAP: "Symptom association probability"

SI: "*Symptom index*"

Sn: senzitivnost

Sp: specifičnost

SIDS: "*Sudden Infant Death Syndrome*"

SRI: "*swallow risk index*"

SSI: "*Symptom sensitivity index*"

TN: tačno negativan

TP: tačno pozitivan

TRDES: Tranzitorna relaksacija donjeg ezofagealnog sfinktera

## Biografija

Dr Nina Ristić rođena je u Beogradu 1981. godine, gde je završila osnovnu školu i Matematičku gimnaziju. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 1999. godine. Od 2002. do 2007. godine je bila stipendista Republičke fondacije za razvoj naučnog i umetničkog podmlatka Srbije. Tokom 2004. i 2005. godine je primala stipendiju za najbolje studente Univerziteta u Beogradu, Sekretarijata za socijalnu i dečju zaštitu, Skupštine grada Beograda. Diplomirala je 2006. godine sa prosečnom ocenom 9,69/10,00.

Nakon studija 20 meseci je radila kao volonter u Institutu za neurologiju Kliničkog centra Srbije, a potom 9 meseci kao klinički lekar u Institutu za anesteziju i reanimaciju Kliničkog centra Srbije. Od juna 2009. godine zaposlena je u Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu. Specijalistički ispit iz pedijatrije položila je sa odličnim uspehom u aprilu 2014. godine. Tokom školske 2015/2016. godine usavršavala se i stekla sertifikat iz oblasti digestivne endoskopije na Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu. Edukovala se iz oblasti hepatologije i transplantacije jetre u Zagrebu (Hrvatska) 2014. godine i u Lionu (Francuska) 2016. godine. Usmeni subspecijalistički ispit iz gastroenterologije položila je sa odličnim uspehom u januaru 2018. godine i prijavila subspecijalistički rad pod nazivom *Eozinofilni ezofagitis kod dece*. Od 2016. godine je vršilac dužnosti šefa Odseka za gastrointestinalnu endoskopiju sa dnevnom bolnicom Univerzitetske dečje klinike u Beogradu.

Akadske specijalističke studije iz neurologije upisala je po završenom fakultetu, a završni rad odbranila je školske 2009/2010. godine. Iste godine upisala je doktorske studije iz epidemiologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Nina je autor/koautor više radova publikovanih u časopisima indeksiranim u *Science Citation Index (SCI)*.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a: Nina Ristić

broj upisa: 2017/5125

**Izjavljujem**

da je doktorska disertacija pod naslovom

**„PROCENA VALIDNOSTI MERENJA GASTROEZOFAGEALNOG REFLUKSA  
KOD DECE RAZLIČITIM DIJAGNOSTIČKIM METODAMA“**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 12.3.2018.

**Potpis doktoranta**

Nina Ristić

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Nina Ristić

Broj upisa: 2017/5125

Studijski program: Epidemiologija

Naslov rada: „**PROCENA VALIDNOSTI MERENJA GASTROEZOFAGEALNOG  
REFLUKSA KOD DECE RAZLIČITIM DIJAGNOSTIČKIM METODAMA**“

Mentor: Doc. dr Tamara Milovanović, Prof. dr Darija Kisić Tepavčević

Potpisani: Nina Ristić

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranta**

U Beogradu, 12.3.2018.



**Prilog 3.**

## **Izjava o korišćenju**

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

**„PROCENA VALIDNOSTI MERENJA GASTROEZOFAGEALNOG REFLUKSA  
KOD DECE RAZLIČITIM DIJAGNOSTIČKIM METODAMA“**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

**Potpis doktoranta**

U Beogradu, 12.3.2018.



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.