

KRONİK HEMODİYALİZ PROGRAMINDA BULUNAN ÇOCUKLARDA ÖZEFAGUS ALT UCU pH DEĞİŞİKLİKLERİ

Salih KAVUKÇU, Mehmet Atilla TÜRKMEN, Yasemen EROĞLU, Benal BÜYÜKGEBİZ

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği gastrointestinal sistem fonksiyonunda çeşitli değişikliklere yol açabilir. Bu çalışmada son dönem böbrek yetmezliği olan çocuklarda özefageal pH monitörizasyonu ile hemodiyaliz sırasında alt özefageal pH değişikliklerini araştırmayı amaçladık.

Özefageal pH<4 olduğu süre total monitörizasyon süresinin %8'inden fazla olması halinde gastroözefageal reflü olarak kabul edildi. Herbir olgu diyalizden önce 24 saat , diyaliz sırasında ve sonra 24 saat değerlendirildi. pH<4 olduğu süre ile arteriyel kan gazları, serum elektrolit konsantrasyonları, kreatinin ve kan üre nitrojenindeki değişiklikler karşılaştırıldı. Yaş ortalamaları 12.7 ± 2.9 yıl (ortalama \pm ISD) olan yedi olguya cuprophane membran ve asetat solüsyonu kullanılarak hemodiyaliz uygulandı. Hemodiyalizden önceki 24 saatlik dönemde tüm olguların %28.5'inde, hemodiyaliz sırasında %28.5'inde, hemodiyaliz sonrası 24 saatlik dönemde %14.3'ünde gastroözefageal reflü saptandı. Özefageal pH<4 olduğu süre ile serum potasyum konsantrasyonundaki değişiklik arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki bulundu ($r: 0.735$, $p<0.05$).

Sonuç olarak; bu çalışma, son dönem böbrek yetmezliği olan çocuklarda hemodiyaliz sırasındaki serum potasyum konsantrasyonlarında meydana gelen değişikliğin gastroözefageal reflüye yol açabilecek bir faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Hemodiyaliz, gastroözefageal reflü

Kronik hemodiyaliz hastalarında özefageal disfonksiyon gastrointestinal semptomlardan sorumlu olabilir (1). Özefagus disfonksiyonunun patogenezi henüz açık olmayıp, nervus vagusun üremik nöropatisi ve/veya kronik üremiye sekonder düz kas miyopatisi olarak öne sürülmüştür (2). Gastroözefageal reflü böbrek yetmezliği olmayan infantlarda erişkinlerden farklı sıklıkta karşımıza çıkmaktadır (3).

SUMMARY

Renal failure may lead to changes in structure and function of virtually every segment of the digestive tract. In this study, it was aimed to investigate lower esophageal pH changes during hemodialysis in children with end stage renal diseases by monitoring esophageal pH. The diagnosis of gastroesophageal reflux was accepted as the duration of esophageal pH which was below four was higher than 8 percent of total monitoring time. Each case was evaluated for reflux during hemodialysis, and 24-hour-periods before and after hemodialysis session. The mean values of alterations in arterial blood gases, concentration of serum electrolytes, creatinine and blood urea nitrogen were compared to the duration of esophageal pH which was below four. Seven children aged 12.7 ± 2.9 years (means \pm SD) underwent hemodialysis with cuprophane dialyzer membranes using acetate dialysis solutions.

Gastroesophageal reflux was determined 28.5 per cent of all cases in 24-hour-period before hemodialysis; 28.5 per cent of them during the hemodialysis session, 14.3 per cent of them in 24-hour-period after hemodialysis. A significant positive correlation was found between the duration of esophageal pH which was below four and the alteration of serum potassium concentration during hemodialysis ($r: 0.735$, $p<0.05$).

In conclusion, the results of this study implied that the alteration of serum potassium concentration during hemodialysis might be an important on gastroesophageal reflux in children with end stage renal disease.

Key words: hemodialysis, gastroesophageal reflux

Gastroözefageal reflüde pH monitörizasyonu %85 oranında sensitif ve %90 oranında spesifik bir tanı yöntemidir (4).

Bu araştırmada; Kronik böbrek yetmezliği nedeni ile hemodiyaliz tedavisi uygulanan çocuklarda gastroözefageal reflü varlığı ve hemodiyaliz sırasında alt özefagus pH'ına etki eden faktörlerin pH monitörizasyonu ile araştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya biri kız toplam yedi hemodiyaliz hastası alındı. Yaş ortalaması 12.7 ± 2.9 (ortalama $\pm 1SD$) yıl olup yaşları, cinsleri, primer böbrek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar ve hemodiyaliz süreleri Tablo I'de görülmektedir. Tüm olgular B kompleks vitaminleri, kalsitriol, folik asit, esansiyel aminoasit, kalsiyum karbonat, karnitin, eritropoetin ve demir kullanırken, iki olgu antihipertansif olarak nifedipin, kaptopril ve prazosin, bir olgu sadece kaptopril, bir olgu da kolşisin(ailevi akdeniz ateşi nedeni ile -FMF) kullanmakta idi. Olguların dördüne haftada üç kez, üçüne haftada iki kez dörder saatlik hemodiyaliz uygulandı. Hastaların aileleri uygulama hakkında bilgilendirilerek izin alındı.

Olguların tümüne hemodiyaliz uygulamadan önce 24 saat, hemodiyaliz sırasında dört saat ve sonrasında 24 saat olmak üzere toplam 52 saat boyunca devamlı özefageal pH monitorizasyonu (DÖPM) yapıldı. Moncrystant antimon pH kateter (Synectics Medical, Sweden), uzunluğu burun deliği ile alt özefagus arasındaki uzaklığın %87'si olacak şekilde (Strobel formülüne göre hesaplandı) transnazal olarak yerleştirildi. Bir referans elektrodu göğüs duvarına yapıştırıldı. Her iki elektrot bir ambulator kayıtlarına

(Digitrapper MK III, Synectics Medical, Sweden) yerleştirildi. Kateter pH monitorizasyonunun başında ve sonunda standart solusyonlar (pH 1.07-7.01) kullanılarak kalibre edildi. Tüm hastalar pH monitorizasyonu sırasında günlük aktiviteleri yönünden serbest bırakıldı (5) ve izlem sırasındaki hastanın pozisyonu(supine, prone) bir hekim ya da hastanın kendisi tarafından kaydedildi. Kaydedilen veriler EsophHogram software (Gastrosoft Inc.) programı kullanılarak değerlendirildi. pH<4 olduğu süre, o dönemdeki total monitorizasyon süresinin %8'inin üzerinde olması halinde gastroözefageal reflü olarak kabul edildi (6).

Hastaların tümünün çalışma ve hemodiyaliz başlangıcında, hemodiyaliz ve çalışma sonunda ağırlıkları tartıldı. Çalışmanın ilk ve son 24 saatinde altı saatte bir, hemodiyaliz sırasında ise saatte bir sodyum, potasyum, klor, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin ve kan gazları arteriyel hattan alınan kan örneklerinde standart laboratuvar yöntemleri kullanılarak ölçüm yapıldı.

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde Wilcoxon signed rank test ve korelasyon analizi kullanıldı.

Tablo I: Çalışma grubundaki olguların demografik özellikleri

Olgu no	Cins	Yaş (yıl)	Primer böbrek hastalığı	Haftalık diyaliz sayısı	Diyaliz süresi (ay)
1	E	7	Reflü nefropati	2	9
2	E	16	Bilinmiyor	3	21
3	E	11	Kronik glomerulonefrit	3	8
4	K	15	Amiloidozis	3	23
5	E	12	Membranoproliferative glomerulonefrit	2	3
6	E	12	Bilinmiyor	2	19
7	E	16	Kronik pyelonefrit	3	8

Tablo II: Olguların hemodiyaliz sırasında, öncesi ve sonrası dönemde ağırlık, serum elektrolit, pH, bikarbonat düzeylerindeki değişiklik yüzdeleri ve pH<4 süresinin o dönemdeki toplam pH monitorizasyon süresine oranı

	1			2			3			4			5			6			7		
	Diyaliz öncesi	Diyaliz sonrası	Diyaliz öncesi	Diyaliz öncesi	Diyaliz sonrası	Diyaliz öncesi	Diyaliz öncesi	Diyaliz sonrası	Diyaliz öncesi	Diyaliz öncesi	Diyaliz sonrası	Diyaliz öncesi	Diyaliz öncesi	Diyaliz sonrası	Diyaliz öncesi	Diyaliz öncesi	Diyaliz sonrası	Diyaliz öncesi	Diyaliz öncesi	Diyaliz sonrası	Diyaliz öncesi
Sodyum (%)	0.6	-5.0	11.0	-6.5	-3.3	-0.7	9.7	-4.0	-7.1	-4.1	1.3	-1.3	11.4	17.6	-3.1	14.4	0.0	5.3	-0.6	1.2	8.5
Potasyum (%)	-12.5	-16.1	18.0	15.5	-47.5	0.0	-23.1	-19.2	8.0	21.4	-30.2	20.7	14.8	-50.6	25.6	17.3	-5.0	17.3	6.0	-41.6	25.0
Klorid (%)	-10.2	-8.5	-7.2	0.0	3.3	-6.8	-5.1	2.0	-11.9	-1.1	5.7	5.0	0.6	4.8	-6.6	2.0	2.8	7.8	0.0	-0.9	0.9
BUN (%)	9.4	-68.3	-10.5	15.2	-87.5	18.3	27.0	-34.6	62.0	28.5	-63.4	54.1	12.6	-20.2	36.7	12.3	-55.6	13.2	27.6	-64.0	115.2
Kreatinin (%)	-3.7	-55.1	10.0	2.1	-41.4	18.6	32.4	-38.1	17.2	-2.7	-43.7	36.5	20.6	-42.4	75.5	10.0	-47.0	22.0	7.6	-48.8	23.6
pH (%)	-0.1	0.6	0.4	-0.1	0.1	-0.2	0.0	0.6	0.3	-1.6	2.0	0.1	-0.9	0.6	-1.1	0.2	0.6	-1.2	-0.6	8.1	-2.7
Bikarbonat (%)	-25.0	-12.0	-2.1	-8.0	17.7	-20.6	11.5	3.0	-10.6	-17.1	42.5	1.1	13.2	37.0	0.1	2.4	34.0	-8.1	13.4	18.3	-5.1
pH<4 (%)	51.0	88.2	5.6	7.0	0.3	3.0	1.4	5.6	2.0	5.9	0.4	3.1	0.8	2.0	0.1	11.4	79.7	12.0	0.0	0.0	0.0
Açıklık (%)	0.0	-6.5	5.8	0.3	-0.6	0.9	1.4	-6.3	-2.7	2.1	-8.6	5.6	2.0	-2.7	2.3	1.6	13.7	1.1	1.2	-4.8	1.2
Oksijen saturasyonu (%)	0.4	0.6	-14.2	-2.2	-1.1	-0.4	16.4	0.3	9.8	-0.5	-5.4	-2.0	6.6	-0.6	0.0	9.4	-2.3	7.5	0.9	-0.1	11.2

SONUÇLAR

Olguların hemodiyaliz sırasında, öncesi ve sonrası dönemlerinde sodyum, potasyum, klor, BUN, kreatinin, pH, bikarbonat, oksijen saturasyonu, ağırlık değişim yüzdeleri ile pH<4 süresinin o dönemdeki toplam monitorizasyon süresine oranı Tablo II'de görülmektedir.

pH monitorizasyonu sırasında, BUN, kreatinin, elektrolitler ve kan gazlarındaki değişimin yüzdelerinin ortalamaları arasındaki fark karşılaştırıldığında (Tablo III) serum potasyum, BUN, kreatinin, pH ve bikarbonat değişim yüzdelerinin ortalamaları diyaliz sırasında, öncesi ve sonrası dönemlerinde istatistiksel olarak önemli ölçüde farklı bulundu ($p<0.05$).

Bunun yanısıra diyaliz öncesi ve sonrası dönemlerinde kreatinin değişim yüzdelerinde de önemli fark saptandı ($p<0.05$). Diyaliz sırasında, öncesi ve sonrası dönemlerinde elde edilen serum sodyumu, oksijen saturasyonu ve ağırlık değişim yüzdeleri ortalamaları ile pH<4 olduğu sürenin o dönemdeki total monitorizasyon süresine oranının ortalamalarında fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo III). Gastroözefageal reflü varlığı değerlendirildiğinde diyaliz sırasında ve öncesinde 2 (%28.5) olguda, diyaliz sonrasında 1 (%14.3) olguda reflü saptanırken amiloidozis nedeni ile izlenen hastada reflü saptanmadı (Tablo IV).

Tablo III: Olguların hemodiyaliz sırasında, öncesi ve sonrası dönemde elektrolit, pH, bikarbonat düzeyindeki değişiklik yüzdelerinin ve pH<4 süresinin o dönemdeki toplam monitorizasyon süresine oranlarının ortalamaları

	Diyaliz öncesi (24 saat)	Diyaliz sırasında (4 saat)	Diyaliz sonrası (24 saat)
Sodyum (%)	4.78±7.36 (-6.1 ve 14.4)	1.12±7.70 (-5.0 ve 17.6)	1.9±6.6 (-7.1 ve 11.0)
Potasyum (%)	5.62±16.9 ^a (-23.1 ve 21.4)	-29.06±17.41 ^b (-56.6 ve -5.0)	17.37±10.87 (0.0 ve 29.7)
Klor (%)	-1.9±4.2 (-10.2 ve 2.0)	-0.3±5.0 (-8.5 ve 4.8)	-4.6±4.2 (-11.9 ve 1.8)
BUN (%)	18.9±8.3 ^a (9.4 ve 28.5)	-52.7±16.1 ^b (-68.3 ve -26.0)	39.8±41.3 (-10.5 ve 115.2)
Kreatinin (%)	4.4±15.9 ^a (-10.0 ve 32.4)	-44.9±5.4 ^b (-55.1 ve -38.1)	29.7±23.4 ^c (10.0 ve 79.5)
pH (%)	-0.5±0.6 ^a (-1.6 ve 0.0)	0.81±0.62 ^b (-0.1 ve 2.0)	-0.4±0.6 (-1.2 ve 0.4)
Bikarbonat (%)	-8.9±12.3 ^a (-25.0 ve 11.5)	20.5±15.2 ^b (-3.0 ve 42.6)	-6.1±8.1 (-21.0 ve 4.0)
pH<4 (%)	14.5±23.0 (0.8 ve 61.0)	29.0±42.6 (0.0 ve 88.2)	4.65±4.16 (0.0 ve 12.0)
Ağırlık (%)	1.2±0.8 (0.0 ve 2.0)	-3.1±4.6 (-8.8 ve 4.8)	2.0±2.9 (-2.7 ve 5.8)
Oksijen saturasyonu (%)	4.5±8.5 (-6.5 ve 19.4)	-1.2±2.0 (-5.4 ve 0.6)	-1.1±9.7 (-14.2 ve 9.8)

Değerler ortalama±1SD (minimum - maksimum) şeklinde ifade edilmiştir

^a Diyaliz öncesindeki değerler, diyaliz sırasındaki değerlerle karşılaştırıldığında, $p<0.05$

^b Diyaliz sırasındaki değerler, diyaliz sonrası değerlerle karşılaştırıldığında, $p<0.05$

^c Diyaliz sonrasındaki değerler, diyaliz öncesindeki değerlerle karşılaştırıldığında, $p<0.05$

Tablo IV: Olguların hemodiyaliz sırasında, öncesi ve sonrası dönemde pH<4 olduğu sürenin toplam pH monitorizasyon süresine oranı

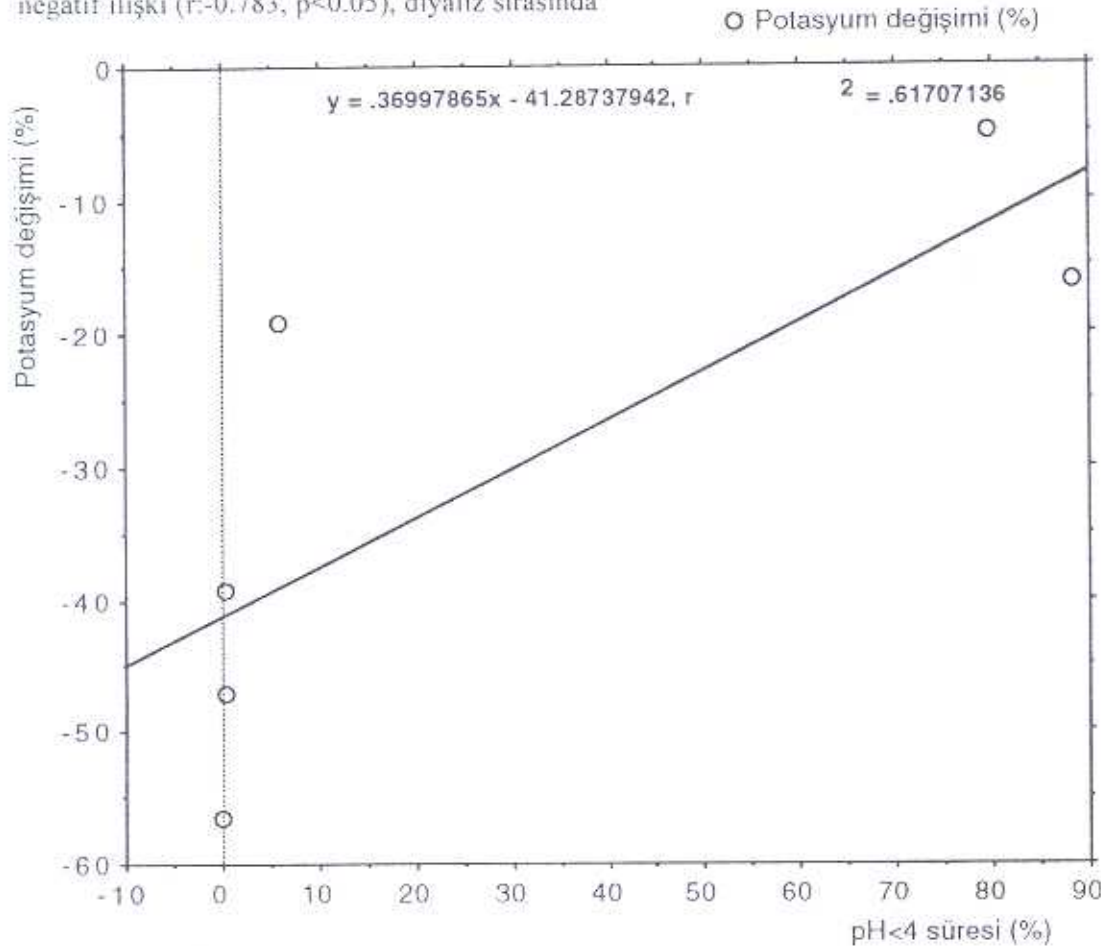
Olgu no	Diyaliz öncesi pH<4 süresinin toplam pH monitorizasyon süresine oranı (%)	Diyaliz sırasında pH<4 süresinin toplam pH monitorizasyon süresine oranı (%)	Diyaliz sonrası pH<4 süresinin toplam pH monitorizasyon süresine oranı (%)
1	61.0	88.2	5.8
2	7.0	0.3	3.0
3*†	1.4	5.8	2.0
4	5.9	0.4	5.1
5*	0.8	0	0
6*†	11.4	79.7	12.0
7	0	0	0

* Kalsiyum kanal blokleri kullanan hastalar;

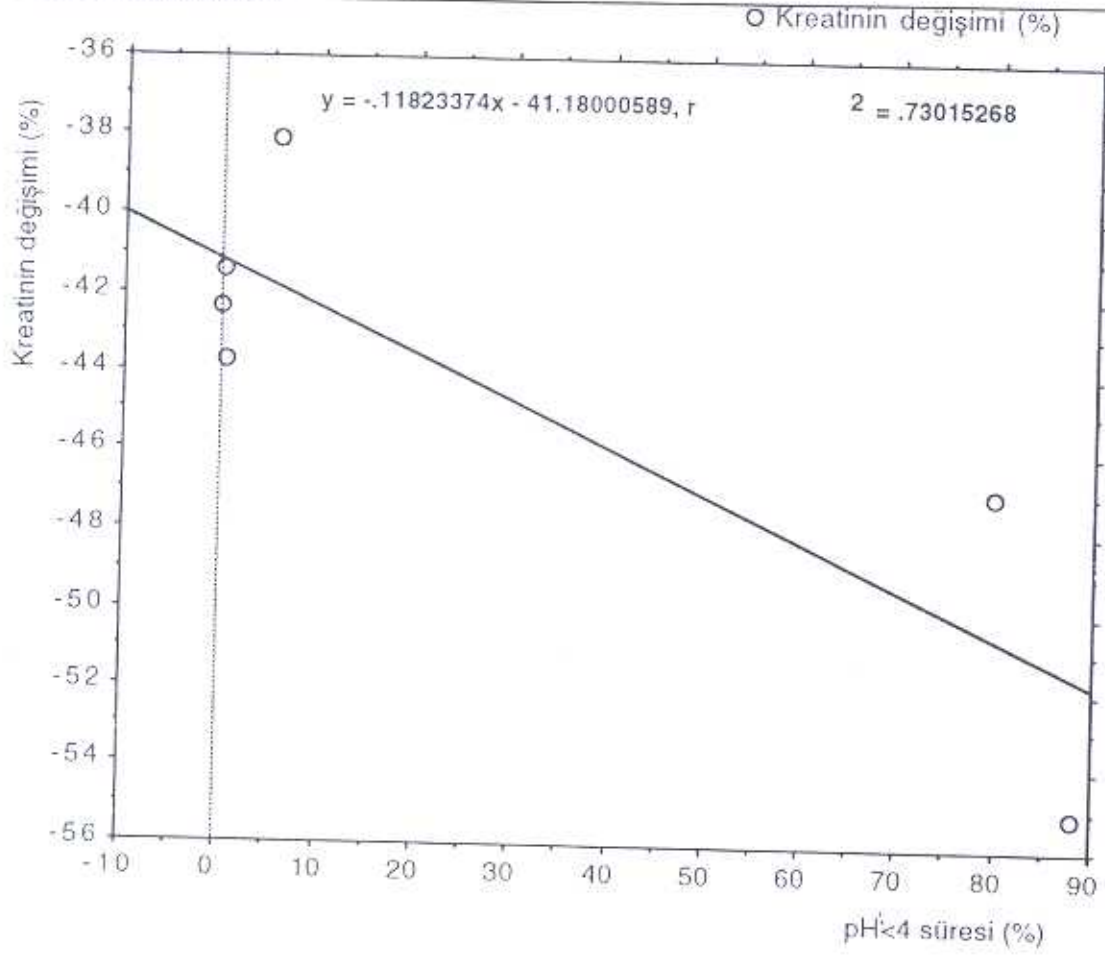
†Prazosin kullanan hastalar

pH<4 olduğu sürenin toplam monitorizasyon süresine oranı ile diyaliz sırasında, öncesi ve sonrası dönemlerdeki diğer parametrelerin değişim yüzdeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde diyaliz öncesi dönemde klor arasında negatif ilişki ($r:-0.783$, $p<0.05$), diyaliz sırasında

potasyum ile pozitif ilişki ($r:0.785$, $p<0.05$) (Şekil 1), kreatinin ile negatif ilişki ($r:-0.856$, $p<0.05$) (Şekil 2), diyaliz sonrasında ise klor ile pozitif ilişki ($r:0.935$, $p<0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.



Şekil 1: Diyaliz sırasında potasyum değişim yüzdesi ile pH<4 süresi arasındaki ilişki ($r: 0.785$, $p<0.05$)



Şekil 2: Diyaliz sırasında kreatinin değişim yüzdesi ile pH<4 süresi arasındaki ilişki (r:-0.856, p<0.05)

TARTIŞMA

Alt özefageal sfinkter basıncının azalması, özefagusun defektif klirensi, gastrik sekresyonun artması, mide boşalma zamanının uzaması, özefagus epitel direncinin bozulması ve hiatus hernisi gastroözefageal reflü patogeneğinde rol oynayan temel faktörlerdir (4). Kronik böbrek yetmezliği bulunan olgularda gastrik sekresyon artışı belirgin olup, mide boşalma zamanı uzaması ile ilişkili net bir bilgi elde edilemedi (7).

Çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği nedeni ile izlenen yedi olgunun ikisinde gastroözefageal reflü saptanmış olup, bunların gastrointestinal semptomları belirgin değildi. Kusma, karın ağrısı türünde ağır gastrointestinal sistem semptomları olan bir olguda primer patoloji

FMF'e sekonder amiloidozis olarak bulundu. Reflü olmayan bu hastada semptomlar primer patoloji ile ilişkili olabilir. Reflü bulunan olgularda semptomların diğerlerine oranla ağır olmaması, özefagus epitel direnci ile ilişkili diğer faktörlerle açıklanabilir (4).

Olguların sadece ikisinde gastroözefageal reflü mevcut olup, diğerlerinde saptanmadı. Benzer yaş grubunda yapılmış başka bir araştırmaya rastlanmadığından sonuçlar literatür verileri ile karşılaştırılamadı. Diğer yandan bebeklik yaş grubunda kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmadaki sonuçlarla, sonuçlarımız ile karşılaştırıldığında, olgularımızda gastroözefageal reflü oranı oldukça düşük bulundu. Ancak aynı çalışmada yaş ilerledikçe

gastroözefageal reflü oranının azaldığı bildirilmiş olup, bu da bulgularımızı desteklemektedir (1). pH monitorizasyonu ile sadece asit reflüleri ayırt edilmekte, alkali ve nötr reflüleri ayırt edilmemektedir. Ancak kronik böbrek yetmezliğinde mide asit içeriğinin normale göre daha fazla olduğu bilinmektedir (8).

Alfa-adrenerjik reseptör antagonisti olarak prazosin ve kalsiyum kanal blokeri olarak nifedipin gastroözefageal reflüye yatkınlık sağlayan ilaçlardır (4). Nitekim bu ilaçları kullanan olgular çalışmada olup, gastroözefageal reflü her ikisini kullanan bir olguda ortaya çıktı. Gastroözefageal reflüsü olan diğer olgu bu preparatları kullanmıyordu ve bir olguda da bu iki ilacı kullanmasına karşın gastroözefageal reflü meydana gelmedi. Söz konusu ilaçları alan olgu sayısı azlığı nedeni ile kesin bir sonuca varmak güç olmakla birlikte; bu olgularda adı geçen preparatların gastroözefageal reflü üzerine etkilerini değiştirebilen hemodiyaliz faktörlerinden söz edilebilir.

Mide içeriğinin özefagusa regürjite olmasını önleyen özefagus alt uç sfinkterinin yapısal yada fonksiyonel bozukluğu ile gastroözefageal reflü ortaya çıkmaktadır. Fonksiyonel bir yapı olarak tanımlanan alt özefagus sfinkteri birçok fizyolojik olaydan etkilenebilir. İn vitro çalışmalarda sfinkterin myojenik tonusunun aerobik mekanizmalarla desteklendiği, oksijenin azalması durumunda tonusun önemli oranda reversibl olarak azaldığı (9), ve oksijen tüketiminin tonik kısalma sırasında arttığı bildirilmiştir (10). Çalışmamızda diyaliz sırasında ve sonrasında oksijen saturasyonunda azalma

olmakla beraber fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bunun yanısıra gastroözefageal reflü süresi ile oksijen saturasyon değişim yüzdesi arasında ilişki saptanmadı.

İki diyaliz seansı arasındaki dönemde biriken üremik toksinlerin nöropatik etkisi bilinmektedir. BUN, kreatinin değerleri gözden geçirildiğinde diyaliz sırasında değişim yüzdesinin diyaliz öncesi ve sonrası dönemden önemli ölçüde farklı oluşu diyalizin etkinliğini düşündürmektedir. Ancak diyaliz sırasında kreatinin düzeyi ile pozitif ilişkinin olması diğer bir deyimle kreatinin düzeyi yükseldikçe reflü süresinin uzaması, üremik toksinlerin nöropatik etkisi ile reflü arasında ilişki kurmamızı sağlamaktadır. Bu bulgumuz Siamopoulos ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur (2). Serum klor düzeyi ile pH<4 olduğu süre arasında ilişki saptanmış olmakla beraber diyaliz öncesi dönemde negatif ilişki, diyaliz sonrası dönemde pozitif ilişki olması bunun bir rastlantı olabileceğini, klor düzeylerinin özefageal sfinkter üzerine etkili olmadığını düşündürmektedir.

Elektrolitlerin membrandan geçiş ile ilişkili aktivitelerde, tonik kontraksiyona yol açabileceği bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar sfinkter kasının tonik kontraksiyonunun hücre membranının 40 mV olarak ölçülen stabil düşük dinlenme potansiyeline bağlı olduğunu (10), bu potansiyelin potasyumun artmış pasif permeabilitesi ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmamızda diyalizin uygulandığı dönemde potasyumun diyalize olması yanısıra, kronik böbrek yetmezliğine bağlı asidozun düzeltilmesi ile beraber potasyumun hücre içine girmesi sözkonusudur. Serum

potasyum düzeyindeki değişim yüzdesinin pH<4 olduğu süre ile pozitif ilişkisinin olması daha önce öne sürülen in vitro çalışma sonuçlarını in vivo olarak desteklemektedir.

Sonuç olarak, kronik böbrek yetmezlikli hastalarımızın %28.5'inde gastrointestinal sistemde

potansiyel patolojik değişikliklere yol açabilen gastroözefageal reflünün olduğu saptanırken, hemodiyaliz sırasında serum potasyum düzeyindeki değişikliklerin gastroözefageal reflü gelişimine katkıda bulunabileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Ruley EJ, Bock GH, Keraner B, Abbott AW, Majd M, Chatoor I. Feeding disorders and gastroesophageal reflux in infants with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1989 Oct; 3(4): 424-429.
2. Siamopoulos KC, Tsianos EV, Dardamanis M, Berecos C. Esophageal dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 1990; 55 (4): 389-393.
3. Vandenplas Y, Deneyer M, Verlinden M. Gastroesophageal reflux incidence and respiratory dysfunction during sleep in infants: treatment with cisapride. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 31-36.
4. Richter JE. Gastroesophageal reflux: Diagnosis and management. *Hospital Practice* 1992; January 15: 59-66.
5. Van Deer Meer SB, Forget PP, Kuijten RH, Arends JW. Gastroesophageal reflux in children with recurrent abdominal pain. *Acta Paediatr* 1992; 81: 137-140.
6. Schindlbeck NE, Heinrich C, König A et al. Optimal thresholds, sensitivity and specificity of long term pH metry for detection of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; 93: 85-90.
7. Kang JY. The gastrointestinal tract in uremia. *Dig Dis Sci* 1993 Feb; 38(2): 257-268.
8. Adler M, Toussaint C. Gastrointestinal complications of renal failure. In: Moher JF (ed) *Replacement of renal function by dialysis*. Kluwer Academic Publishers, Lanchester, third edition, 1988; pp.840-850.
9. Schulze K, Templeman DC, Christensen J. Function of opossum lower esophageal sphincter during acute hypoxemia. *Gastroenterology* 1978; 74:1091.
10. Miller SD. Myogenic tone in gastrointestinal muscle is aerobic. *Gastroenterology* 1977; 74:1774