

Gastroözofagial Reflü ve Bronşiyal Astım

Ali Rıza SOYLU¹, Bülent SİVRİ²

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı¹, Edirne

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Ankara



Ali Rıza SOYLU

Günümüze kadar yapılan çalışmalar, gastroözofagial reflü (GÖR) ile bronşiyal astım arasında anlamlı bir birlikteliğin var olduğunu göstermiştir. Astımlı hastalarda GÖR'ün prevalansı %34 ile %89 arasında değişmektedir (1). American Gastroenterology Association yayınladığı bir bildiriyle, reflüye bağlı astım şüphesi olan hastalara 24 saat özofagus pH monitorizasyonu uygulanmasını önermiştir (2). Bazı çalışmalarda antireflü tedavi verildikten sonra astımın iyileştiğinin gösterilmesi, klinik olarak bu iki hastalık arasındaki etkileşimin incelenmesini eskisinden daha önemli kılmıştır. Çalışmalar GÖR'ün mikroaspirasyonla veya özofagus asit reflüsü sonucu vagal refleks mekanizmalarla astımı tetikleyebileceğini veya ağırlaştırabileceğini göstermektedir (3, 4). GÖR'ü olan astımlı hastalarda asit reflüsünün, antiasitlerle veya H₂-reseptör antagonistleriyle tedavisinin, solunum sistemi üzerindeki etkisini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlara ulaşılmıştır (5-10). Bu geleneksel tedaviler asit reflüsünün etkisiz nötralizasyonuna ve özofajitin yetersiz tedavisine yol açmıştır. Proton

pompa inhibitörlerinin kullanım alanına girmesinden sonra ise, omeprazolün reflüsü olan astımlı hastalarda, solunum sistemi üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda, daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir (11-17). Bu yazıda, GÖR ile bronşiyal astım arasındaki etkileşimin incelenmesi ve GÖR'ü olan astımlı hastalarda antireflü tedavinin astımın iyileşmesi üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

ASTIMDA YÜKSEK GÖR PREVALANSI

Astım hastalarında GÖR'ün sıklığı kullanılan tanı metoduna, araştırılan örnek popülasyona göre %34 ile %84 gibi değişik oranlarda rapor edilmiştir (1). Geçmişte hastalara GÖR tanısı konulurken fluoroskopi veya kontrastlı filmlerden faydalanılırken günümüzde daha hassas ve spesifik olan, uzun süreli pH monitorizasyonu sayesinde pek çok asemptomatik vakaların da varlığı saptanmıştır. Astım polikliniğine başvuran hastaların %77'inde retrosternal ağrı, %55'inde regürjitasyon, ve %24'ünde yutma güçlüğü bildirilmiştir (18). Bir pH monitorizasyon çalışmasında önemli bir kısmı asemptomatik olan astımlı hastaların %80'inden fazlasında GÖR saptanmıştır (19). Yine bir başka çalışmada astım hastalarının %39'unda endoskopik olarak özofajit veya Barrett metaplazisi ve %60'ında ise hiatal herni gözlenmiştir (20).

REFLÜ-ASTIM KISIR DÖNGÜSÜ

GÖR ile astım arasındaki etkileşimin varlığı iyi bilinmekle beraber, bu etkileşimin doğası tam ola-

Tablo 1. GÖR-astım kısır döngüsünün fizyopatolojisi

GÖR'ün astım üzerindeki etkisi	Astımın GÖR gelişmesine etkisi
Pulmoner sisteme mikroaspirasyon	Kann içi basınç artışı
İntraözofagial asite sekonder gelişen vagal refleks bronkospazm anatomisinin bozulması	Diyafragma düzleşmesine bağlı gastroözofageal bileşke
Bronş hiperreaktivitesi	Antiastım ilaçların AÖS basıncı üzerindeki olumsuz etkileri
Reflü içeriğinin intraözofageal volüm etkisine bağlı refleks bronkospazm	
Özofagusa ve pulmoner sisteme safra reflüsü (?)	

rak aydınlatılmamıştır. GÖR ile astım arasındaki ilişki iki yönlüdür (Tablo 1). Her ikisinin de birbirinin gelişmesine neden olabilmesi veya ağırlaştırabilmesi olasılığı vardır. Böylece kısır bir döngü ortaya çıkmaktadır.

Astımın reflüye neden olduğu birinci durumda, hafif astımı bulunan hastalarda metakolin ile indüklenen bronkospazm sırasında reflü epizodlarının ortaya çıktığı gözlenmiştir (21). Astımlı hastalarda öksürük ve solunum kaslarının aşırı kullanılması kann içi basınç artışına yol açarak gastrik sekresyonların alt özofagus sfinkterinden (AÖS) özofagusa geçişini kolaylaştırır. Normalde diyafragma kontraksiyonları, AÖS basıncının gelişmesine katkıda bulunur. Bronkokonstriksiyona sekonder gelişen hiperinflasyon diyafragma ile AÖS arasındaki anatomik birlikteliği bozarak sfinkter tonüsüne diyafragmanın katkısını azaltır. Ayrıca astımlı hastaların kullanmakta oldukları β_2 -agonist ilaçlar ve teofilin AÖS basıncının daha da düşmesine neden olabilir.

Reflü astım etkileşiminin ikinci yönü ise GÖR'ün astım gelişmesine veya astımın ağırlaşmasına neden olmasıdır. Astımlı hastalar sıklıkla hava yolu obstrüksiyonunun ve semptomların arttığı ataklardan yakınırlar. Çeşitli tetikleyici faktörler havayollarında düz kas kontraksiyonuna, inflamasyona, ödeme ve müküs hipersekresyonuna neden olarak atakları indüklerler. GÖR'ün de astımı tetikleyen faktörlerden biri olabileceği ileri sürülmektedir. GÖR'ün değişik uyaranlarla bronkomotor cevabı arttırmasına bağlı olarak, bronş hiperreaktivitesinin gelişmesine yol açtığı bildirilmektedir (22).

GÖR'ün astım üzerindeki muhtemel rolü iki temel mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlardan en önemlisi "mikroaspirasyon" teorisidir. Üst solunum yollarına aspire edilen gastrik asidin alt solunum yollarına ve akciğer parankimine direk kostik etkiyle veya bronşlardaki lokal reseptörlerin stimülasyonunun vagal refleksi doğurmasıyla bronkospazmın gerçekleştiği düşünülmektedir (23). Astımlı hastaların akciğerlerinden gıda partikülleri-

nin aspire edilmesi de mikroaspirasyon teorisini desteklemektedir (24). Bununla beraber, gece yatmadan önce oral yolla radyoaktif madde ile işaretlenmiş gıda verilen reflüsü olan astım hastalarının çok az bir kısmının ertesi sabah akciğerlerinde sintigrafik olarak aktivite saptanmıştır (25). Harding ve ark. reflüsü olan astımlı hastalarda özofagus pH monitorizasyonu uygulayarak yaptıkları bir çalışmada üst özofagusta pH düşmesi ile PEF değişiklikleri arasında anlamlı bir korrelasyon saptayamamışlar ve mikroaspirasyonun önemli bir rol oynamadığı sonucunu çıkarmışlardır (26).

Her ne kadar deneysel olarak proksimal asit reflü veya mikroaspirasyon, daha şiddetli pulmoner semptomların gelişmesine yol açsa da, reflünün astım üzerinde rol oynamasında en sık suçlanan mekanizma distal özofagial reflüye bağlı geliştiği ileri sürülen "refleks bronkospazm" teorisidir (27). Bu teoriye göre distal özofagusa asit reflüsü özofagus mukozasında yerleşmiş olan lokal reseptörlerin stimülasyonuna neden olur. Stimulus vagus sinirinin afferentleri yoluyla santral sinir sistemine iletilmekte ve bu merkezden yine vagus siniri efferentleri yoluyla havayollarında bronkospazma neden olabileceği düşünülmektedir. Böylece ödem, inflamasyon, pulmoner rezistans artışı, arteriyel oksijen saturasyonunda ve PEF değerlerinde azalma ve öksürük sayısı ve amplitüdünde artış görüldüğünü ileri süren yayınlar vardır (28-32). Vagus sinirinin cerrahi seksiyonu veya atropinle inhibisyonunun bronkospazm, bronş hiperreaktivitesi ve klinik bulguların düzelmesini sağladığı bildirilmektedir (29, 33). Mikroaspirasyon ve vagal refleks mekanizmaların karşısında olan yayınlar da literatürde mevcuttur (34, 35). Bütün destekleyici yayınlara rağmen özofagusa asit perfüzyonu uygulanan çalışmaların hiçbirinde spirometrik bulgularda istatistiksel anlamda önemli değişme gözlenmemiştir (35). İntraözofagial asit perfüzyonuna karşılık olarak dakika ventilasyon artışı ve diyafragma fonksiyonlarının bozulmaması bazı yayınlarda reflüye bağlı solunum semptomlarının kötüleşmesine rağmen

men paradoks olarak spirometrik testlerin etkilenmemesini açıklayabilir (36). Özofagusa uygulanan asitin ağrıya neden olması ventilasyon artışına ve dolayısıyla bu da subjektif nefes darlığı gelişmesine neden olabilir. Piroziz veya retrosternal ağrıya sekonder gelişen ventilasyon artışı ve hipokarbi bronkospazmın ağırlaşmasına neden olabilir. Bu hipotez GÖR'ün astım semptomlarının ağırlaşmasına neden olup pulmoner fonksiyonları bozmamasının nedenlerini açıklayabilir (35).

Sonuç olarak GÖR ile astım arasında iki yönlü bir etkileşim mevcuttur. Her iki hastalık da birbirinin ortaya çıkmasından veya ağırlaşmasından sorumlu kısır döngü gelişmesine neden olabilir. Mikroaspirasyon ve vagal refleks bronkospazm mekanizmaları GÖR'ün astımı tetiklemesini açıklamakta yaygın olarak kullanılsa da, bu teorilerin doğruluğu henüz tartışma konusudur.

REFLÜNÜN EŞLİK ETTİĞİ ASTIMDA KLİNİK YAKLAŞIM

Reflüye eşlik eden astımı olan hastaların semptomları regürjitasyon, retrosternal yanma, veya disfaji olabileceği gibi atipik semptomlar da olabilir. Ekstraözofageal atipik semptom ve bulgular arasında göğüs ağrısı, boyun ağrısı, kronik farenjit, ses kısıklığı, diş çürükleri, nedeni açıklanamayan öksürük sayılabilir. Astımlı hastaların GÖR'ü düşündürtecek hiçbir reflü semptomu olmayabilir. Astım atakları kontrol altına alınamayan, steroide bağımlı hastaların %24'ünde pH monitorizasyonu ile klinik olarak sessiz GÖR saptanmıştır (37). Astımlı hastalara klasik GÖR sorgulamasına ek olarak β_2 -adrenerejik agonist ilaç kullanırken, alkol alırken, yemek yerken veya hemen yemek sonrasında, reflü semptomları esnasında veya sırtüstü yatar pozisyonda astım semptomlarının artıp artmadığı da sorulmalıdır. GÖR semptomları olduğu esnada inhale β_2 -adrenerejik agonist ilaç kullanma ihtiyacı hissedip hissetmedikleri de dikkate alınmalıdır.

GÖR'ün eşlik ettiği astımlı hastalarda GÖR'ün tanısında bilinen standart diyagnostik algoritmalara uyulur. GÖR tanısında dikkatle alınmış bir hikaye ve daha sonra da bazı testlerin seçilerek uygulanması yardımcı olur. Fizik muayene ve kan testleri

tanıda nadiren yardımcıdır. GÖR'ün tanısında kullanılan testler 3 gruba ayrılır (Tablo 2). Yetişkin astım hastalarında baryumlu özofagus grafisinin tanıya katkısı %50'nin altındadır. Özofageal manometri AÖS basıncının bazal değeri 6 mmHg'nin altına düşmedikçe, GÖR tanısı koymada çok yardımcı değildir. Astımlı hastalarda AÖS basıncı ölçüm sonuçları (13 ± 2 mmHg) yaşa uygun kontroller göre (19 ± 5 mmHg) daha düşük bulunmuştur. Astımlı reflü hastalarında özofagus gövdesinin motilite bozukluğunun AÖS basınç düşüklüğünden daha önemli olduğu ileri sürülmüştür. Endoskopi özofagus mukozasının değerlendirilmesinde ve biyopsilerin alınmasında yardımcıdır. GÖR şüphesi olan astımlı hastalarda reflü özofajiti komplikasyonlarını düşündüren semptom ve bulgular yoksa ampirik antireflü tedavi sonucuna dayanarak tedaviye yanıt veren hastaları saptamak basit ve duyarlı bir seçimdir (38).

Uzun süreli pH monitorizasyonu gastroözofageal reflü tanısında en değerli tanı metodu olarak kabul edilmiştir. On iki veya 24 saatlik periyotlarda fizyolojik şartlarda, reflü karakterini ve yemek, aktivite, pozisyon ve uyku ile olan ilişkisini açık bir şekilde gösterir. Bir hastanın atipik reflü semptomlarının GÖR'e bağlı olup olmadığı ve medikal veya cerrahi tedaviden sonra hastanın yakınmalarının geçmemesi halinde uzun süreli pH monitorizasyon testinin yapılması büyük önem taşır. Çünkü, 24 saat özofagus pH monitorizasyonu özofagus asiditesi hakkında kantitatif bilgi vermekle kalmayıp semptomların özofagus pH'sı ile zamansal ilişkisini de tayin eder. Yirmi dört saat özofagus pH monitorizasyonu pulmoner hastalıklar ve GÖR arasındaki etkileşimin gösterilmesi açısından da oldukça yardımcıdır (39). Yirmi dört saat özofagus pH monitorizasyonu ile yapılan bir çalışmada kaydedilen reflü epizodlarının yaklaşık %50'sinin astım semptomları ile eşzamanlı bir seyir izlediği bildirilmiştir (40).

ANTİREFLÜ TEDAVİ VE ASTIM

Özofagusa asit reflüsünün astımı tetiklediği kabul ediliyorsa, yoğun antireflü tedavinin astım semptomlarını ve pulmoner fonksiyonları düzeltmesi beklenir. Bu beklentiye dayanarak reflüye bağlı

Tablo 2. Astımlı hastalarda GÖR tanısında kullanılan testler

Muhtemel reflü özofajitini işaret edenler	Baryumlu grafiler, endoskopi, manometri, AÖS basıncı ölçümleri
Reflü özofajiti sonuçlarını gösteren testler	Bernstein testi, endoskopi, mukozal biyopsi, çift kontrast baryumlu özofagus grafisi
Gerçek reflüyü ölçen testler	Özofagogramlar, standart asit reflü testi "Tuttle testi", özofagusta uzun süreli pH ölçümü, gastroözofageal sintigrafi

astımın antireflü tedaviye cevabını değerlendirmek üzere antiasitler veya H₂-reseptör antagonistleri kullanılarak yapılan klinik çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (5, 6, 7, 8). Doksanlı yılların ikinci yarısından önce yapılan, antireflü ilaç ve cerrahi tedavilerin astım iyileşmesi üzerindeki etkisini araştıran çalışmalar önemli eksiklikler içermektedir. Cerrahi çalışmaların çoğunda operasyon öncesinde ve sonrasında havayolu obstrüksiyonunun durumu yeterince değerlendirilmemiştir. Hem ilaç hem de cerrahi tedavi çalışmalarında ise intraözofagial pH'nın yeterli süprese edildiği gösterilmemiştir. Bu çalışmaların bir başka eksikliği ise uygulanan ilaç tedavi süresinin veya cerrahi sonrası takip süresinin kısıtlıdır. GÖR'ün cerrahi yaklaşımlar dışında bilinen en etkin tedavisi proton pompa inhibitörleridir. GÖR ile indüklenen astımın antireflü tedaviye yanıtını değerlendirmede en iyi sonuca proton pompa inhibitörleri veya antireflü cerrahi tedavi çalışmalarının sonuçlarının incelenmesi ile ulaşılabilir (Tablo 3, 4).

Hastaların en az 5 yıl gibi uzun bir süre takip edildiği, kontrollü, karşılaştırma yapmaya olanak veren, en ideal 3 ayı cerrahi çalışmanın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, hastaların %40'ının astım semptomları tamamen düzelmiş, %38'inde kısmi iyileşme gözlenmiş ve %22'sinde ise hiç değişiklik olmamıştır (41-43). Bu çalışmaların üçünde de cerrahi yaklaşımlar ranitidin ve simetidine göre reflüye bağlı astımın tedavisinde daha üstün bulunmuştur. Larrain ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği literatürdeki en seçkin, uzun süreli bir çalışmada 90 hasta antireflü cerrahi, simetidini, veya plasebo olmak üzere randomize edilmiştir (43). Altıncı ayın sonunda cerrahi grubunda simetidini grubuna oranla iyileşme az farklı, plaseboya göre ise çok yüksek oranda bulunmuştur (bkz. Tablo 3). Daha önemlisi ortalama 72 aylık takip sonunda 22 cerrahi operasyon geçiren hastadan 11'i tamamen pulmoner semptomsuz kalırken 6 ay plasebo alan 20 hastadan sadece birinin semptomları iyileşmiştir. Olumlu cerrahi sonuç alınan 11 hastadan 8'inin steroidi kesilirken plasebo grubunda bulunan hastaların hiç birinin steroidi kesilememiştir. Literatürdeki 413 çalışmadan 24'ünün uygun niteliklere sahip olduğu için değerlendirmeye alındığı bir metaanaliz raporunda 417 GÖR'ün eşlik ettiği astımlı hastanın antireflü cerrahi ile %90'ının GÖR semptomları, %79'unun astım semptomları, ve %27'sinin pulmoner fonksiyonları düzeldiği, ve %88'inin astım ilaç tüketiminin azaldığı saptanmıştır (44).

Literatürde reflüye bağlı astımlı hastalarda etkisi incelenen tek proton pompa inhibitörü omeprazoldur (45). Depla ve ark. GÖR'ün eşlik ettiği, kontrol edilemeyen astım atakları geçiren bir hastanın, ilk kez omeprazol tedavisiyle solunum fonksiyonları ve astım semptomlarının dramatik bir şekilde iyileştiğini rapor etmişlerdir (46). Harding ve ark. yaptıkları çalışmada, üç aylık asit süprese edici tedaviden önce ve sonra hastaların günlük astım semptomlarını, uzun süreli özofagus pH monitorizasyonu, PEF ve diğer spirometrik testlerini tayin etmişlerdir (16). Bu çalışmada, üç aylık asit süpresyon tedavisinden sonra astımlı hastaların %73'ünün astım semptomlarında %20'den fazla iyileşme ve/veya PEF'de %20'den fazla artış gözlenmiştir. Hastaların astım semptomları %57 azalmış ve PEF değerleri %9 artmıştır. Yine, tedavi sonrası pH monitorizasyonu sonuçlarına dayanarak astımlı hastaların yaklaşık üçte birinde GÖR'ü kontrol edebilmek için günde 20 mg omeprazoldan daha fazla asit süpresyonu gerektiğini ve GÖR olan astımlıların semptomlarında, ancak yeterli asit süpresyonundan sonra, %75 olasılıkla iyileşme görülebileceği sonucunu çıkarmışlardır. Benzer şekilde Hacettepe Üniversitesi'nde 15 hastaya 6 hafta boyunca 2 x 30 mg lansoprazol ve 3x10 mg sisaprid vererek tedaviden önce ve sonra 24 saat özofagus pH monitorizasyonu uygulayarak yaptığımız bir çalışmada, hastaların %40'ında FEV1 ve/veya PEF parametrelerinde ve astım semptomlarında ise %80 oranında iyileşme saptadık (47). Proton pompa inhibitörlerine yeterli cevap alınamayan hastalarda sisapridin tedaviye eklenebileceği daha önce kabul görünürken, maalesef bu ilaç kardiyak yan etkileri nedeni ile şu anda piyasada mevcut değildir. Betanekol ise astımlı hastalarda bronkospazma neden olduğundan dolayı kullanımından kaçınılmalıdır. Levin ve ark. reflünün eşlik ettiği 9 astımlı hastaya 8 hafta günde 20 mg omeprazol verdikleri plasebo kontrollü, randomize çift kör bir çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında gündüz ve gece PEFR değerinde (sırasıyla ortalama 37.8 ve 31.2 L/dak.) ve astım yaşam kalitesi sorgulama skorunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme saptamışlardır (17). Antireflü tıbbi tedavinin astım üzerine etkisini inceleyen, literatürde yayınlanmış 22 kontrollü araştırmayı değerlendiren bir metaanaliz çalışmasında astım semptomlarının hastaların %69'unda düzeldiği, astım ilaç tüketiminin %62 azaldığı, noktörel PEF değerinin hastaların % 26'sında düzeldiği ve pulmoner fonksiyonlarda bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (48).

Tablo 3. Antireflü tedaviye olumlu astım yanıtını destekleyen yayınlar

Çalışma No.	Ref. sayısı	Hasta grubu	Kontrol (mg)	Tedavi	Tedavi süresi	Yorum
Kjellen (1981)	9	65	Tedavisiz	Antiasitler/YSM	6 hafta	Semptomlarda %54 iyileşme var. Spirometrik iyileşme yok.
Goodall (1981)	5	18	P,K,ÇK	S: 4x200	6 hafta	Simetidin ile semptomlarda %78 iyileşme.
Bengtsson (1985)	10	1	-	R: 2x150	8 hafta	Vaka raporu; hastanın semptom ve spirometrik teslerinde önemli derecede iyileşme.
Harper (1987)	6	15	K	R: 2x150	8 hafta	Semptomlarda ve FEV1'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme var.
Depla (1988)	46	1	-	O: 1x20	3 ay	Tam iyileşme.
Perrin-Fayolle (1989)	41	44	-	Nissen fundoplikasyonu	5 yıl	Hastaların %25'inde tam, %41'inde kısmi iyileşme var. %34'ünde iyileşme yok.
Ekstrom (1989)	8	48	PK,K	R: 2x150	4 hafta	Ranitidin grubunda plaseboya göre biraz daha fazla iyileşme.
DeMeester (1990)	53	17	-	Nissen veya Belsey-Mark 4 fundoplikasyon	Bilgi yok.	Öksürük, wheezing ve pnömonide %81 iyileşme var. Hangi hastaların astım olduğu belirtilmemiş.
Sontag (1990)	19	13	R:3x150 PK	Nissen Fundoplikasyon	5 yıl	Cerrahi grubunun %46'sında tam, %46 parsiyel cevap var, %8'inde cevap yok. Ranitidin grubunda %9, plasebo grubunda %4 cevap var.
Larrain (1991)	43	22	S:4x300 PK	Hill onarımı	72 ay	Cerrahi grubunun %50'sinde tam, %27'sinde parsiyel iyileşme var. %23 hastada cevap yok. Simetidin grubunda başan oranı %75, plasebo grubunda ise sadece %36 başan var.
Meier (1994)	11	15	PK,K,ÇK	O: 2x20	6 hafta	Hastaların %27'sinde FEV ₁ 'de iyileşme.
Schnatz (1996)	39	42	-	Değişik medikal	Değişken	GÖR tanısı konulan hastaların %71'inde antireflü tedaviden sonra semptomlar gerilemiş.
Harding (1996)	16	30	-	O: 20-60		%67 hastada semptom iyileşmesi, %20 hastada PEF'de %20'den fazla iyileşme.
Levin (1998)	17	9	PK,K,ÇK	O: 2x20	8 hafta	Plaseboya göre yaşam kalitesinde ve PEFR'de anlamlı düzelme, FEV1 daha iyi ama istatistiksel anlamda değil.
Soylu (2001)	47	15	-	L: 2x30 Si: 3x10	6 hafta	Hastaların %40'ında PEF ve/veya FEV1'de %20'den fazla iyileşme, semptomlarda %75 ve yalnız gece semptomlarında %80 iyileşme.
Patti (2000)	50	39	-	Laproskopik fundoplikasyon	28 ay	Astım tanılan kesin değil. %64 hastada wheezing, %74 hastada öksürükte iyileşme var.

A: Antiasitler ve/veya aljinik asit, S: Simetidin, R: Ranitidin, O: Omeprazol, L: Lansoprazol, Si: Sisaprid, PK: Plasebo kontrollü, K: Krossover, ÇK: Çift-kör

Tablo 4. Antireflü tedavinin astımın iyileşmesine katkısının olmadığını veya minimal olduğunu ileri süren çalışmalar

Çalışma	Ref. No.	Hasta sayısı	Kontrol Grubu	Tedavi (mg)	Tedavi süresi	Yorum
Shapiro (1979)	55	19	-	A, YSM	3 hafta	Astım semptomlarında veya spirometride iyileşme yok (Alerjik hasta popülasyonu, yetersiz asit süpresyonu)
Nagel (1988)	7	15	PK,K, ÇK	R:3x150	1 hafta	Astım semptomlarında veya spirometride iyileşme yok (Tedavi süresi kısa, pH monitorizasyonu yok)
Ford (1994)	15	11	PK,K,ÇK	O:2x20	4 hafta	Astım semptomlarında veya spirometride iyileşme yok (Tedavi süresi kısa, pH monitorizasyonu yok)
Boeree (1998)	14	36	PK,K,ÇK	O: 2x40	3 ay	Hastaların bir kısmı KOAH'lı, allerjik hastalar da çalışmaya alınmış

A: Antiasitler ve/veya aljinik asit, YSM: Yaşam stili modifikasyonu, S: Simetidin, R: Ranitidin, O: Omeprazol, L: Lansoprazol, PK: Plasebo kontrollü, K: Krossover, ÇK: Çift-kör

Medikal antireflü tedavinin astım semptomlarının düzelmesine katkısının olmadığını ileri süren çalışmalar da vardır (Tablo 4). Boeree ve ark. hastalara 3 ay boyunca günde 2 kez 40 mg omeprazol vererek, asit süpresyonunun yeterliliğini pH monitorizasyonu ile gösterdikleri bir çalışmada yoğun antireflü tedavinin kronik havayolu hastalıklarının iyileşmesine katkısı olmadığını ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmanın eksikliği hem kronik obstrüktif akciğer hastalıkları hem de allerjisi olan hastaların çalışmaya alınmasıdır (14). Yine bu çalışmada hastalarda PH monitorizasyonu ile GÖR'ün varlığı saptanmasına rağmen hastaların reflü hastalığının semptomatik olup olmadığı belirtilmemiştir. Ayrıca hastaların pH-metre sonuçları hakkında hiçbir bilgi verilmemiştir. Plasebo kontrollü crossover nitelikteki iki çalışmada ise hem tedavi süresi kısadır hem de tedavi sonrası dönemde asit süpresyonunun yeterliliği pH monitorizasyonu ile gösterilmemiştir (Tablo 4) (7, 15).

Antireflü tedaviye olumlu astım yanıtını belirleyen prognostik faktörler henüz net bir şekilde ortaya konulmamakla beraber reflü özofajiti olanlarda, regürjitasyon ve proksimal asit reflünün varlığında, reflü epizodu ile astım semptomları eşzamanlı olan hastalarda antireflü tedaviye daha çok cevap alındığı bildirilmektedir (16, 49, 50).

SONUÇ

GÖR'ü olan astımlı hastalar antireflü tedavi yönünden bireysel olarak değerlendirilmelidir. Astımlı hastalarda GÖR'ün kendisinin varlığı zaten antireflü tedavi endikasyonudur. Bu nokta göz önünde tutularak reflünün eşlik ettiği astımlı hastalarda antireflü tedaviye klinik cevap yalnız GÖR değil

astım yönünden de değerlendirilmelidir. GÖR'ü olan astımlı hastalarda bilinen standart antireflü tedavi kurallarına uyulmalıdır. Diyet, kilo verme, yatak başının yükseltilmesi gibi yaşam stiline yönelik öneriler bütün hastalara verilmelidir. Bu hastalarda başlangıç tedavisi mutlaka proton pompa inhibitörlerini içermelidir. Omeprazol günde iki kez 20 mg (veya diğer proton pompa inhibitörleri) en az üç ay boyunca verilmelidir. Ampirik asit reflü süpresyon tedavisine cevap gözlenmeyen hastalarda 24 saat pH monitorizasyonu ile asit süpresyonunun yeterliliğinin değerlendirilmesinin "cost-effective" bir yaklaşım olduğu bildirilmektedir (51). Asit süpresyonu yeterli olmasına rağmen astım kliniğinde iyileşme olmuyorsa, idame tedavisine sadece GÖR'e göre karar verilmelidir. Astım yönünden antireflü tedaviden fayda gören hastalara proton pompa inhibitörleri veya yüksek doz H₂-reseptör blokerleri ile idame tedavisi verilmelidir. Laporoskopik fundoplikasyon bazı yazarlarca astım tedavisi için özofagus motilitesi iyi olan genç hastalara önerilse de kanımızca bu konuda cerrahi karar verirken daha çok GÖR hastalığı gözönünde bulundurulmalıdır (52-55).

GÖR ile indüklenen astımlı hastalarda, antireflü tedavinin astımın kontrolü üzerinde etkinliğini değerlendiren, daha uzun süreli, asit süpresyonu yeterliliğinin pH monitorizasyonu ile gösterildiği, çift-kör, plasebo kontrollü yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Antireflü tedavinin astım iyileşmesine etkisini inceleyen çalışmaların eksikliklerine rağmen pek çok hastanın astım semptomlarında antireflü tedavi ile dramatik düzelmeler gözlenmektedir. Artık, GÖR ve astım arasındaki ilişkinin önemi gözönünde tutularak hastaların tedavisi buna göre yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kahrilas PJ. Gastroesophageal reflux disease and its complications. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, Editors. *Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis and management*. Section 5. Esophagus, 6th ed. Philadelphia. Saunders, 1998: 498-517.
2. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: Guidelines on the use of esophageal pH recording. *Gastroenterology* 1996; 110: 1981.
3. Ayres JG. Oesophageal reflux and asthma. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1995; 50: 469-71.
4. Castell DO, Schnatz PF. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *Reflux or reflex*. *Chest* 1995; 108: 1186-7.
5. Goodall RJR, Earis JE, Cooper DN, et al. Relationship between asthma and gastroesophageal reflux. *Thorax* 1981; 36: 116-21.
6. Harper PC, Bergren A, Kaye MD. Anti-reflux treatment in asthma: improvement in patients with associated gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 1987; 147: 56-60.
7. Nagel RA, Brown P, Perks WH. Ambulatory pH monitoring of gastro-oesophageal reflux in "morning dipper" asthmatics. *Br Med J* 1988; 297: 1371-3.
8. Ekstrom I, Lindgren BR, Tibbling L. Effects of ranitidine treatment on patients with asthma and a history of gastro-oesophageal reflux: A double blind cross over study. *Thorax* 1989; 44: 19-23.
9. Kjellen G, Brundin A, Tibbling L, et al. Effect of conservative treatment of esophageal dysfunction in asthmatics. *Eur J Respir Dis* 1981; 62: 87-94.
10. Bengtsson U, Sandberg N, Bake B, et al. Gastroesophageal reflux and night-time asthma. *Lancet* 1985; 1: 1501-2.
11. Meier JH, McNally PR, Punja M, et al. Does omeprazole (Prilosec) improve respiratory function in asthmatics with gastroesophageal reflux? A double-blind, placebo-controlled crossover study. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 2127-33.
12. Feldman M, Harford WV, Fisher RS, et al. Treatment of reflux esophagitis resistant to H₂ receptor antagonists with lansoprazole, a new H⁺/K⁺-ATPase inhibitor: A controlled, double blind-study. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1212-7.
13. Benhaime MC, Evereux M, Salducci J, et al. Lansoprazole and ranitidine in treatment of reflux oesophagitis: double blind comparative trial. *Gastroenterology* 1990; 98: A20.
14. Boeree MJ, Peters FTM, Postma DS, et al. No effects of high dose omeprazole in patients with severe airway hyperresponsiveness and (a)symptomatic gastroesophageal reflux. *Eur Respir J* 1998; 11: 1070-4.
15. Ford GA, Oliver PS, Prior JS, et al. Omeprazole in the treatment of asthmatics with nocturnal symptoms and gastroesophageal reflux: A placebo-controlled crossover study. *Postgrad Med J* 1994; 70: 350-4.
16. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, et al. Asthma and gastroesophageal reflux: Acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 1996; 100: 395-405.
17. Levin TR; Sperling RM; McQuaid KR. Omeprazole improves peak expiratory flow rate and quality of life in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1060-3.
18. Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996; 109: 316-22.
19. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwall S, et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. *Gastroenterology* 1990; 99: 613-20.
20. Sontag SJ, Schnell TG, Miller TQ, et al. Prevalence of esophagitis in asthmatics. *Gut* 1992; 33: 872-76.
21. Moot DW, Lloyd DA, McCourtie DR, et al. Increase in gastroesophageal reflux during methacholine-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 619-23.
22. Herve P, Denjean A, Jian R, et al. Intraesophageal perfusion of acid increase the bronchomotor response to methacholine and to isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 986-9.
23. Bannister WK, Sattilaro AJ, Otis RP. Therapeutic aspects of aspiration pneumonitis in experimental animals. *Anesthesiology* 1964; 22: 240-7.
24. Reich SB, Early WC, Goodman M, et al. Evaluation of gastropulmonary aspiration by a radioactive technique. *J Nucl Med* 1977; 18: 1079.
25. Ghaed N, Stein MR. Assessment of a technique for scintigraphic monitoring of pulmonary aspiration of gastric contents in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Ann Allergy* 1979; 42: 306-8.
26. Harding SM, Schan CA, Guzzo MR, et al. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. Is microaspiration a factor? *Chest* 1995; 108: 1220-27.
27. Harding SM. Pulmonary abnormalities in gastroesophageal reflux disease. In: Richter JE, Editor. *Ambulatory esophageal pH monitoring: practical approach and clinical applications*. 2nd ed. Baltimore, Maryland. William and Wilkins, 1997: 149-64.
28. Wilson NM, Charette L, Thomson AN, et al. Gastroesophageal reflux and childhood asthma: The acid test. *Thorax* 1985; 40: 592-7.
29. Mansfield LE, Hameister RH, Spaulding MS, et al. The role of the vagus nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distention. *Ann Allergy* 1981; 47: 431-4.
30. Wright RA, Miller SA, Corsello BF. Acid-induced esophago-bronchial cardiac reflexes in humans. *Gastroenterology* 1990; 99: 71-3.

-
31. Schan CA, Harding SM, Haile JM, et al. Gastroesophageal reflux induced bronchoconstriction: An intraesophageal acid infusion study using state-of-the-art technology. *Chest* 1994; 106: 731-7.
 32. Ing AJ, Ngu MC, Breslin ABX. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 160-7.
 33. Harding SM, Guzzo MR, Maples RY, et al. Gastroesophageal reflux induced bronchoconstriction: Vagolytic doses of atropine diminish airway responses to esophageal acid infusion. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: A589.
 34. Tan WC, Martin RJ, Pandey R, et al. Effects of spontaneous and stimulated gastroesophageal reflux on sleeping asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1394-9.
 35. Field SK. A critical review of the studies of the effects of simulated or real gastroesophageal reflux on pulmonary function in asthmatic adults. *Chest* 1999; 115: 848-56.
 36. Field SK; Evans JA; Price LM. The effects of acid perfusion of the esophagus on ventilation and respiratory sensation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Apr; 157: 1058-62.
 37. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult to control asthma. Contributing factors and outcome of a system management protocol. *Chest* 1993; 103: 1662-69.
 38. Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Jansen EH, et al. Omeprazole as a diagnostic tool in gastro-esophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1995; A137: 108.
 39. Schnatz PF, Castell JA, Castell DO. Pulmonary symptoms associated with gastroesophageal reflux: use of ambulatory pH monitoring to diagnose and to direct therapy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1715-8.
 40. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwall S, et al. Does wheezing occur in association with an episode of gastroesophageal reflux? *Gastroenterology* 1989; 96: A482.
 41. Perrin-Fayolle M, Gormand F, Braillon O, et al. Long-term results of surgical treatment for gastroesophageal reflux in asthmatic patients. *Chest* 1989; 96: 40-5.
 42. Sontag S, O'Connell S, Greenle H, et al. Is gastroesophageal reflux a factor in some asthmatics. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 119-26.
 43. Larrain A, Carrasco E, Galleguillos F, et al. Medical and surgical treatment of asthma associated with gastroesophageal reflux. *Chest* 1991; 99: 1330-5.
 44. Field SK, Gelfand GAJ, McFadden SD. The effects of antireflux surgery on asthmatic with gastroesophageal reflux. *Chest* 1999; 116: 766-74.
 45. Caestecker JD. Medical therapy for supraesophageal complications of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1997; 103: 138S-143S.
 46. Depla AC, Bartelsman JF, Roos CM, et al. Beneficial effect of omeprazole in a patient with severe bronchial asthma and gastroesophageal reflux. *Eur Respir J* 1988; 1: 966-8.
 47. Soylu AR, Sivri B, Emri S, Demir AU. Combined lansoprazole and cisapride therapy improves pulmonary symptoms in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 2001; 120: 2063.
 48. Field SK, Sutherland LR. Does medical antireflux therapy improve asthma in asthmatics with gastroesophageal reflux? A critical review of the literature. *Chest* 1998; 114: 275-83.
 49. Nakase H; Itani T; Mimura J, et al. Relationship between asthma and gastro-oesophageal reflux: significance of endoscopic grade of reflux oesophagitis in adult asthmatics. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 715-22.
 50. Patti MG, Arcerito M, Tamburini A, et al. Effect of laparoscopic fundoplication on gastroesophageal reflux disease-induced respiratory symptoms. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 143-149.
 51. O'Connor JF; Singer ME; Richter JE. The cost-effectiveness of strategies to assess gastroesophageal reflux as an exacerbating factor in asthma. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1472-80.
 52. DeMeester TR, Bonavina L, Albertucci M. Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease. Evaluation of primary repair in 100 consecutive patients. *Ann Surg* 1986; 204: 9-20.
 53. DeMeester TR, Bonavina L, Iacono C, et al. Chronic respiratory symptoms and occult gastroesophageal reflux: A prospective clinical study and results of surgical therapy. *Ann Surg* 1990; 211: 337-45.
 54. Hinder RA, Filipi CJ, Wetscher A, et al. Laproscopic Nissen fundoplication is an effective treatment for gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1994; 220: 472-83.
 55. Shapiro GG, Christie DL. Gastroesophageal reflux in steroid-dependent asthmatic youths. *Pediatrics* 1979; 63: 207-12.