

Astımlı çocuklarda gastroözefageal reflü ve antireflü tedavinin astıma etkisi

Gastroesophageal reflux in children with asthma and the effect of antireflux treatment on asthma

Tutku SOYER¹, Özge UYSAL SOYER², Murat ÇAKMAK¹

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye
Department of Pediatric Surgery, Faculty of Medicine, Kırıkkale University, Kırıkkale, Turkey

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve Astım Ünitesi, Ankara, Türkiye
Pediatric Allergy and Asthma Unit, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

ÖZET

Çocukluk çağındaki astım ve gastroözefageal reflü arasındaki ilişki uzun süredir bilinmekle birlikte, astımlı çocuklarda gastroözefageal reflünün tanı ve tedavisi halen tartışmalıdır. Çocuklarda astım-reflü ilişkisini ortaya koymak ve antireflü tedavinin sonuçlarını incelemek amacıyla yapılan çalışmalar konuyu aydınlatmaya yeterli değildir. Bu derlemede, astım-reflü ilişkisi ve antireflü tedavinin etkinliğini değerlendiren çalışmaların sonuçlarının sunulması amaçlanmaktadır.

(*Asthma Allergy Immunol 2009;7:18-25*)

Anahtar kelimeler: Astım, gastroözefageal reflü, çocuk, tedavi

Geliş Tarihi: 02/02/2009 • Kabul Ediliş Tarihi: 28/02/2009

ABSTRACT

Although, the relationship between asthma and gastroesophageal reflux has been known for years, diagnosis and treatment of asthma triggered gastroesophageal reflux is still controversial. The studies that aimed to evaluate the relation of asthma and reflux and results of antireflux treatment are insufficient to explain the topic. The aim of this review is to present the results of studies about asthma, reflux and efficacy of antireflux treatment.

(*Asthma Allergy Immunol 2009;7:18-25*)

Key words: Asthma, gastroesophageal reflux, child, treatment

Received: 02/02/2009 • Accepted: 28/02/2009

Astım ve gastroözefageal reflü (GÖR) arasındaki ilişkinin fark edilmesi yıllar öncesine dayanmaktadır. Nicholas Rosen von Rosenstein, XVIII. yüzyılda, çocuklarda çok yemek yedikten sonra oluşan öksürüğü “stomacic cough of

children” olarak tanımlamıştır^[1]. Ancak astım ve GÖR arasındaki ilişki ilk olarak 1892 yılında Sir William Osler’in astımlı hastalarda GÖR’ün eşlik edebileceğine kitabında yer vermesi ile ortaya konulmuştur^[2].

O dönemden beri yapılan çalışmalar astım ve GÖR arasında bir neden-sonuç ilişkisi olduğuna işaret etmekte; fakat kesin bir sonuca varmamaktadır. Çocuklarda GÖR'ün tetiklediği astım sıklığının bilinmemesi, kesin tanı koymada faydalanılacak klinik testin bulunmaması ve antireflü tedavinin astımda kür sağlamaması astım ve reflü ilişkisini tartışılır hale getirmektedir. Buna karşın çocukluk çağında astıma eşlik eden GÖR'ün tedavisinde kullanılan tıbbi ve cerrahi yöntemlerin astım kontrolündeki etkinliğini ortaya koyan çalışmalar, konuyu ilişkili birçok bilim dalı için ilgi çekici kılmaktadır.

SIKLIK

Astımlı hastalarda semptomatik GÖR sıklığı, GÖR ve astım tanı kriterlerine ve çalışma popülasyonunun özelliklerine göre değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda astımlı çocukların %55-63'üne GÖR eşlik ederken, bu sıklık erişkinler için %55-83 olarak rapor edilmiştir^[3]. Astım tanısı alan erkek hastaların %74'ünde, kız hastaların da %67'sinde GÖR'ün eşlik ettiği gösterilmiştir^[4].

PATOFİZYOLOJİ

Astımın reflüye, reflünün de astıma neden olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. Bu durum astım ve GÖR arasındaki olası bir neden-sonuç ilişkisini işaret etmekte ve ortaya çıkan klinik tabloyu tetikleyen hangisi olduğunu tartışmalı hale getirmektedir. Ancak bulguları tetikleyen patolojiden bağımsız olarak ortaya çıkan kısır döngü tedaviyi güçleştirmektedir.

GÖR'ün astım bulgularına 3 mekanizma ile neden olduğu bilinmektedir. Bunlar;

1. Vagal refleks: Treakeobronşiyal ağaç ve özefagus ortak bir embriyonik yapıdan, ön bağırsaktan gelişmektedir^[5]. Özefagus ve solunum yollarının bu gelişimsel birlikteliği vagal-özefageal-bronşiyal refleksin varlığını ortaya koymaktadır. Bu refleks arki, özefagusun aside maruziyeti ile aktive olmakta, vagal afferentler sayesinde bronşiyal aşırı duyarlılığa ve bronko-konstrüksiyona neden olmaktadır^[6]. Spaulding ve arkadaşları, Bernstein testi pozitif olan as-

tımlılarda özefagus asit infüzyonunun hava yolu direncini %10 artırdığını göstermişlerdir^[7]. Buna karşın, Tan ve arkadaşlarının noktürnal astımlılarda yaptığı çalışmada özefagusa asit maruziyetinin soluk akımı, tidal hacim ve hava yolu direncine etkisi olmadığı ortaya konulmuştur^[8]. Bu vagal mekanizmanın tüm bireylerde aktif olmadığı bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Vagal refleksin dışında, özefagus ve akciğerler arasında nitrik oksit bağımlı lokal bir aksonal refleksin varlığı da tartışılmaktadır^[9].

2. Artmış bronşiyal duyarlılık: Özefagusun aside maruziyeti solunum sistemini potansiyel olarak aktif hale getirmekte ve artmış bronşiyal duyarlılığa neden olmaktadır. Herve ve arkadaşları özefageal asit maruziyetin istemli izokapnik hiperventilasyonda ve metakolin provakasyon testinde bronkokonstrüksiyonu salin infüzyonuna göre belirgin artırdığını göstermişlerdir^[10].

3. Mikroaspirasyon: Özefagus içeriğinin mikroaspirasyonu solunum yollarında önemli değişikliklere neden olmaktadır. Özefagus içeriğinin trakeaya geçmesi de vagal yolla hava direncini artırmakta fakat bu özefagusun asit maruziyetinde ortaya çıkan vagal refleksten daha olumsuz solunum fonksiyonlarını etkilemektedir^[11]. Ayrıca mikroaspirasyon astımda rol oynayan hava yolu inflamasyonunu da artırarak astım bulgularına neden olmaktadır. Hamamoto ve arkadaşları, özefageal asitin substans P salınmasına yol açarak hava yollarında ödem yaptığını göstermişlerdir^[12]. Ayrıca özefagus içeriği, hava yolu epitelinde zedelenmeye, sitokinlerin ve ileri inflamasyona yol açan adezyon moleküllerinin salınmasına neden olmaktadır^[13]. Mikroaspirasyonun önemli bir bulgusu reflünün eşlik ettiği astım hastalarından elde edilen bronkoalveoler lavajlarda lipid yüklü makrofajların gösterilmesidir^[14].

Özetle, tüm bu mekanizmalar GÖR'ün hava yolu inflamasyonuna ve hava yollarının daralmasına neden olarak astımı tetiklediğini göstermektedir. Buna karşın astımın reflüyü tetiklediğine dair görüşler de bulunmaktadır:

1. Aralıklı alt özefagus sfinkter (AÖS)

gevşemesi: Özefagus manometrisi ve pH monitörizasyonla yapılan çalışmalar, bronkokonstrüksiyonun AÖS gevşemesini artırdığı yönündedir^[15]. AÖS gevşemesinin artması reflü ataklarına neden olmaktadır.

2. Artmış transdiyafragmatik basınç

gradiyenti: Astım atağı sırasında ortaya çıkan negatif plevral basınç transdiyafragmatik basınç gradiyentini artırmakta ve antireflü bariyerde yer alan diyafram desteğinin bozulmasına neden olmaktadır^[16]. Benzer şekilde torasik distansiyon ve hava hapsi de diyafram fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir^[16].

3. Astımlılarda eşlik eden hiatal herni

sıklığı: Erişkinlerde astım hastalarının %58-64'üne hiatal herni eşlik etmektedir^[17,18]. Çocuklarda astım hiatal herni birlikteliği ile ilgili veri bulunmamaktadır.

4. Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar:

Astım tedavisinde kullanılan teofilin gastrik asit salgısını artırmakta ve AÖS basıncını azaltmaktadır^[5]. Yine inhale albuterol AÖS basıncında doz bağımlı azalmaya neden olmaktadır^[19]. Ayrıca oral kortikosteroidlerin özefagusun aside maruziyet süresini artırdığı bilinmektedir^[20].

Sonuç olarak; astımda yer alan birçok fizyolojik değişiklik de GÖR gelişimine ortam hazırlamaktadır.

KLİNİK BULGULAR

Reflü bulguları hafif astımlı çocukların %30'unda, orta şiddetli astımlı çocukların %46'sında ve ciddi astımlıların %70'inde bulunmaktadır^[21]. Astımlı hastalarda reflü bulguları çoğu kez bulunmayabilir. Buna karşın, GÖR'ün tetiklediği astım bulguları astımın klinik özellikleriyle benzerlik göstermektedir^[22]. Dispne, öksürük, hışıltı ve balgam reflünün eşlik ettiği astım olgularında görülebilir. Özellikle uyku sırasında olan bronkospazm GÖR'ün tetiklediği astım için tipiktir^[23]. Yapılan çalışmalar noktürnal semptomları olan astımlı çocuklarda reflü birlikteliği diğer çocuklara oranla 8 kat fazla görülmektedir^[24].

Reflü ile birlikte görülen astıma özgül bir fizik inceleme bulgusu bulunmamaktadır. Astım ve noktürnal reflü bulguları vücut kitle indeksi artmış olan obez hastalarda daha sıktır^[25]. Reflüye ait özefagus ve özefagus dışı bulgular saptanabileceği gibi astıma özgü fizik inceleme bulguları saptanabilir.

TANI YÖNTEMLERİ

Astım ve reflü ilişkisini ortaya koyacak özel bir tanı yönteminin bulunması bu ilişkinin varlığını tartışılır hale getirirse de hem astım tanısında hem de reflü tanısında kullanılan yöntemler astımlı hastalarda GÖR'ün varlığını ortaya koymaktadır.

Laboratuvar bulguları klasik astımlı hastalardaki bulgular ile benzer özellik göstermektedir. Azalmış zorlu ekspiratuar hacim (FEV₁), zorlu vital kapasite (FVC) oranı (FEV₁/FVC), zirve ekspiratuar akım hızı (PEF) düzeyleri ve zorlu dakika ekspirasyon akım hızı solunum fonksiyon testlerinde izlenmektedir^[26]. Bunların dışında metakolin testi ve diğer provokatif testler reflüye eşlik eden astımın tanısında kullanılabilir.

Reflünün saptanmasında ve astım semptomları ile reflü ilişkisini göstermede 24 saatlik pH monitörizasyondan faydalanılabilir. Özellikle astım kontrolünün zor olduğu hastalarda yapılan pH monitörizasyon, astımlı hastalarda reflünün saptanmasında %90 özgüllüğe ve duyarlılığa sahiptir^[25,27]. Intraluminal impedans özefagustaki elektriksel potansiyel farkları ölçerek yalnız asit reflüyü değil, asit olmayan gaz ve sıvı reflüyü de tespit ederek solunum bulguları ile reflü atakların korelasyonunda yol göstericidir. Intraluminal impedans yöntemi ile yapılan çalışmalarda infantlarda solunum problemlerinin %16'sının asit reflüye eşlik ettiğini, apne ile ilişkili reflünün %22 oranında asit reflüye bağlı olduğunu ortaya koymaktadır^[28]. Bu yöntemin astım ve reflü ilişkisini değerlendirmede oldukça değerli olduğu düşünülmektedir. Ancak çocuklarda impedansın normal değerleri hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Özefagus motilite bozukluklarının değerlendirilmesi amacıyla yapılan özefagus manometrisinde astım has-

ularının %38-69'unda özefagus dismotilitesi, %27'sinde alt özefagus sfinkterinde basınç azalmasına rastlanmıştır^[29,30]. Üst gastrointestinal sistem endoskopileri, teknisyum sülfür kolloid ile yapılan reflü sintigrafileri ve Bernstein testi reflünün eşlik ettiği astım tanısında daha önce bahsedilen tanı yöntemleri kadar özgül ve duyarlı değildir. Mide içeriğinin aspirasyonunu göstermek amacıyla yapılan izotop çalışmalar, sintigrafik yöntemin reflünün eşlik ettiği astım olgularının tanısında yeterli olmadığını ortaya koymaktadır. Bronkoalveoler lavaj elde edilen örneklerde ve balgamda pepsin ve lipid yüklü makrofajların saptanması astımlı hastalarda reflüye bağlı aspirasyonun önemli göstergesidir^[31]. Fakat bu testlerin de duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %57 ve %75'tir^[32].

Sonuç olarak; astım ve reflü ilişkisini ortaya koymada kullanılabilecek özgül bir test bulunmamaktadır. Özellikle noktürnal semptomları olan ve tedaviye dirençli olan astım hastalarında GÖR'ün eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır. Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar olmakla birlikte semptomlarla reflü ciddiyetinin korelasyonu göstermesi bakımından 24 saatlik pH monitörizasyonu GÖR'ün tetiklediği astımın tanısı için halen en değerli yöntem olarak gözükmektedir.

TEDAVİ

Astımlı hastalarda GÖR tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalar, antireflü tedavinin astım bulgularını kontrol ettiğini ortaya koymakla birlikte, etkin antireflü tedaviye rağmen astımın kliniğinin ve solunum fonksiyonlarının değişmediğini saptayan karışık yayınlar konuyu tartışılır kılmaktadır. Astımda eşlik eden GÖR'ü ortaya koymak üzere başlanan ampirik omeprazol tedavisi ile astım bulgularında iyileşme saptanan olgunun rapor edilmesiyle birlikte astımlı hastalarda GÖR'ün medikal veya cerrahi yolla tedavisini gündeme getirmiştir^[33].

Medikal Tedavi

Astımlı hastalarda medikal tedavinin başarılı olduğuna dair çalışmalar bulunmakla birlikte, astım bulgularında iyileşme sağlamadığını sa-

vunan görüşler de bulunmaktadır^[34,36,37]. Kjel-len ve arkadaşlarının erişkinler de yaptığı çalışmada antiasitler ve pozisyon tedavisinin 8 haftalık uygulanması sonrasında dispne, hışıltı ve öksürükte %46-54 oranında azalma, kontrol grubunda %4 azalma saptanmıştır^[34]. Astım ilaçları kullanımında ise %75 azalma aynı çalışmada rapor edilmiş; fakat solunum fonksiyonlarında iyileşme bu sonuçları desteklememiştir.

Günümüzde prokinetik ilaçlar kullanılmakla birlikte, çocuklarda prokinetiklerin etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada sisapridin 0.8-0.9 mg/kg dozunda kullanıldığında astım bulgularında %83-95 oranında iyileşme sağladığı rapor edilmiştir^[38]. H₂ reseptör blokerleriyle yapılan çalışmalarda da astım bulguları ve ilaç kullanımında belirgin azalma gözlenirken, solunum fonksiyon testlerinin yalnız %8'inde düzelme gözlenmiştir^[39].

Astımlı hastalarda proton pompa inhibitörleri (PPI) ile yapılan çalışmalarda PPI'ların 4 ile 12 haftalık tedavi sonrası astım bulgularına etkisi incelenmiştir^[36]. Bu çalışmalar yöntem açısından bazı olumsuzluklar içermekte ve dolayısıyla karışık sonuçlara ulaşmaktadır. Semptomatik ve fonksiyonel iyileşmeyi değerlendirmek amacıyla astım hayat kalitesinin değerlendirilmesi, ilaç gereksiniminde azalma ve solunum fonksiyon testlerindeki düzelmeyi saptamayı amaçlayan çalışmalar yapılmıştır^[40,41].

Khoosho ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antireflü tedavi sonrası çalışmaya dahil edilen çocukların tedaviyi takip eden 6 ay boyunca kortikosteroid, kısa ve uzun etkili bronkodilatör ve lökotrien antagonisti kullanım ihtiyacında belirgin azalma olmuştur^[3]. Çocuklarda ve erişkinlerde yapılan bazı çalışmalar reflünün medikal tedavisinin astım hastalarında hayat kalitesinde artmaya, solunum fonksiyon testlerinde, özellikle PEF düzeylerinin artmasına ve astım kliniğinde düzelmeye yol açtığını ortaya koymuştur^[42-44]. Buna karşın, 12 haftalık omeprazol tedavisine rağmen astımlı hastaların hayat kalitesinde değişiklik olmadığına, astım bulgularında belirgin azalma ve solunum fonk-

siyonlarında değişiklik olmadığına dair görüşler de bulunmaktadır^[45].

Tüm bu sonuçlar astımlı hastalarda medikal tedavinin etkinliğini tartışılır hale getirmiştir. Konuya ilişkin cevaplanmayan diğer bir durumda astımlı hastalarda PPI'ların kullanım süresidir. Ayrıca, PPI ile astım bulguları kontrol edilen hastaların idame tedavisinde kullanılacak ilaçların ne olacağı da tartışmalıdır. Medikal tedavinin astım bulgularını kontrol etmedeki etkisini ölçmede kullanılacak özgül yöntemlerin bulunmaması ve medikal tedavinin astımın uzun süreli sonuçlarına olan etkisinin henüz bilinmiyor olması, astımda medikal reflü tedavisine açıklığa kavuşturulmayı bekleyen noktadır. Reflüye eşlik eden astımlı hastalarda medikal reflü tedavisinin sonuçlarındaki bu karmaşa, hangi astım hastalarının antireflü cerrahiye aday oldukları konusuna da açıklık getirmektedir.

Cerrahi Tedavi

Medikal tedaviden fayda görmeyen, GÖR komplikasyonları gelişen (özefajit, özefagus strüktürü, Barrett özefagus) ve büyüme gelişme geriliği olan hastalar antireflü cerrahi açısından değerlendirilmektedir. Astıma eşlik eden GÖR'de cerrahi endikasyonlar kesin olarak belirtilmemiştir. Fakat GÖR'deki cerrahi endikasyonlar astımın eşlik ettiği olgular içinde kabul edilebilir. Çocuklarda yapılan antireflü cerrahilerin %15-29'unda reflüye eşlik eden astım ve hava yolu aşırı duyarlılığı yer almaktadır^[46]. Astımlı hastalarda en sık tercih edilen antireflü cerrahi yöntem Nissen fundoplikasyonu^[47]. Bunun dışında Thal ve Toupe kısmi fundoplikasyonlarının uygulandığı serilerde bulunmaktadır. Bu cerrahi yöntemlerin astım sonuçlarına etkisini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Reflünün eşlik ettiği astımda cerrahi tedavinin etkinliğini değerlendirmek üzere yapılan ilk çalışmalar, antireflü cerrahinin astım bulgularını kontrol altına aldığını ve ilaç gereksinimini azalttığını öne sürmektedir^[48,49]. Berquist ve arkadaşları ilk kez 1981 yılında astımlı çocuk-

larda antireflü tedavi sonuçlarını incelemişler ve olguların %76'sında astım bulgularında iyileşme ve %12'sinde ise tam tedavi rapor etmişlerdir^[35]. Andze ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise medikal tedaviden fayda görmeyen 33 hastada antireflü tedavi sonuçları incelenmiş ve bu hastaların %88'inde ilaç ihtiyacı aralığında belirgin artma ve astım atak sıklığında azalma izlenmiştir^[49]. Fakat kontrollü yapılmayan bu çalışmalar antireflü cerrahinin solunum fonksiyonlarına etkisini değerlendirmedeğinden yetersiz kalmaktadır. Larrain ve arkadaşlarının ise erişkinlerde 5 yıllık takiplerde antireflü cerrahi yapılan astım hastalarının yapılmayanlara oranla ortalama semptom skorları ve medikasyon skorlarında azalma olduğunu rapor etmektedir^[50]. Bir diğer çalışmada ise antireflü cerrahi yapılan erişkinlerde postoperatif dönemde zorlu ekspiratuar hacim (FEV₁) düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır^[42].

Medikal tedavi ile cerrahi tedavi etkinliğini karşılaştıran çalışmalarda farklı sonuçları işaret etmektedir. Bu amaçla Sontag ve arkadaşlarının 62 erişkin hastada yaptığı çalışmada kontrol (gerektiğinde antiasit kullanan hastalar, n= 24), medikal tedavi (ranitidin, n= 22) ve cerrahi tedaviden (Nissen fundoplikasyonu, n= 16) oluşan gruplar arasında 2 yıllık takibin sonunda yalnız cerrahi tedavi yapılan hastalarda solunum fonksiyonlarında artma, bronkodilatör ihtiyacında azalma ve astım semptomlarında gerileme rapor edilmiştir^[51]. Erişkinlerde yapılan başka bir çalışmada ise solunum semptomlarının düzelmesi antireflü cerrahi sonrası %35, medikal tedavi sonrası %48 ve plasebo kontrollü grupta %4 olarak izlenmiştir. Fakat aynı çalışma medikal tedavinin devam edilmediği durumlarda astım bulgularında yeniden alevlenmenin olduğunu, cerrahi yapılan hastalarda ise 5 yılın sonunda yalnızca %50'sinde bulguların yeniden ortaya çıktığını belirtmektedir^[50]. Tüm bu bilgiler ışığında, astımlı hastaların reflü tedavisinde cerrahi tedavinin medikal tedaviye göre üstün olduğu gözlenirse de, uzun süreli medikal tedavinin uygulanması durumunda cerrahi tedaviye yakın sonuçlar elde edileceğini

öne süren görüşler de bulunmaktadır. Çocuklarda medikal ve cerrahi tedavi sonuçlarını karşılaştıran çalışmalar bulunmamaktadır. Özellikle 12 aydan uzun süren medikal tedavinin cerrahi tedavi sonuçları ile karşılaştırılacağı çalışmalar konuyu açıklığa kavuşturmak için gereklidir.

Tüm bu çalışmalar çocuklarda antireflü cerrahinin solunum fonksiyonlarını %90, erişkinlerde ise %70'inde iyileştirdiğini göstermektedir^[52]. Antireflü cerrahinin başarı oranları arasında erişkinler ve çocuklar arasındaki farkın olmasında en önemli sebep eşlik eden özefagus motilite bozukluklarının erişkinlerde daha sık olmasıdır^[52]. Özefagus dismotilitesi durumunda yapılan antireflü cerrahi işlemler, özefagusa gelen besinlerin mideye geçmesinde gecikmeye ve dolayısıyla aspirasyona neden olarak hava yolunda inflamasyona ve astım bulgularına yol açabilmektedir. Bu sebeple antireflü cerrahi öncesinde özefagus manometrisi ile motilitenin değerlendirilmesi önerilmektedir.

SONUÇ

1. Astım ve GÖR arasında kısır döngüye yol açan neden-sonuç ilişkisi bulunmaktadır.

2. Tedaviye dirençli astım olguları ve gece semptomları olan hastalar GÖR açısından araştırılmalıdır.

3. GÖR'ün saptanmasında kullanılan 24 saatlik pH monitörizasyonu astım bulguları ile reflü atakları arasında korelasyonu göstermesi bakımından halen en sık tercih edilen tanı yöntemidir. İntraluminal impedans yöntemi solunum bulguları ile reflü arasındaki ilişkiyi ortaya koyma bakımından ümit vericidir. Fakat astım-reflü ilişkisini ortaya koyacak özgül bir klinik yöntem bulunmamaktadır.

4. Yapılan çalışmalar astım hastalarının reflü tedavisinden fayda gördüğünü işaret etmektedir. Ancak hangi hastalara medikal ve/veya cerrahi antireflü tedavi uygulanacağı konusunda açıklık bulunmamaktadır. Yine medikal tedavinin süresi, hangi durumlarda başarısız kabul edileceği ve ne zaman cerrahi tedaviye geçileceği de tartışmalıdır. Ancak hiç şüphesiz ki, reflü-

sü tespit edilen astım hastalarında antireflü tedavi kaçınılmazdır.

5. Bir diğer tartışmalı konu da astım hastalarında antireflü tedaviye iyi cevabın ne olduğudur. Reflü tedavisinin sonuçlarını değerlendirmede astım hastalarının hayat kalite skorları, medikasyon ihtiyaçlarında azalma, astım kliniğinde düzelleme ve solunum fonksiyonların etkisi göze alınmaktadır. Astımlı hastalarda seçilecek antireflü tedavinin tüm bu parametrelerde başarıya ulaşması beklenmektedir. Bu da astım-reflü ilişkisinde bireye özgü tedavi planlarının, multidisipliner bir yaklaşım ile yapılmasıyla sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. von von Rosenstein NR. On the cough children. In: *The Diseases of children and Their Remedies. The Classics of Medicine Library.* Birmingham, AL: LB Adams, 1802:62-69
2. Osler SW. Bronchial asthma. *The Principles and Practice of Medicine. The Classics of Medicine Library.* Birmingham, AL:LB Adams, 1776:497-503
3. Khoshoo V, Le T, Haydel RM Jr, Landry L, Nelson C. Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma. *Chest* 2003;123:1008-13.
4. Ay M, Sivasli E, Bayraktaroğlu Z, Ceylan H, Coşkun Y. Association of asthma with gastroesophageal disease in children. *J Chin Med Assoc* 2004;67:63-6.
5. Harding SM. GERD and airway disease. In: Stein MR (ed). *Gastroesophageal Reflux Disease. Lung Biology in Health disease, vol. 129.* New York: Marcel Dekker, 1999:139-71.
6. Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997;111:1389-402.
7. Spaulding HS Jr, Mansfield LE, Stein MR, Sellner JC, Gremillion DE. Further investigation of the association between gastroesophageal reflux and bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:516-21.
8. Tan WC, Martin RJ, Pandey R, Ballard RD. Effects of spontaneous and stimulated gastroesophageal reflux on sleeping asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1394-9.
9. Fischer A, Canning BJ, Udem BJ, Kummer W. Evidence for an esophageal origin of VIP-IR and NO synthase-IR nerves innervating the guinea pig trachealis: a retrograde neuronal tracing and immunohistochemical analysis. *J Comp Neurol* 1998;394: 326-34.

10. Herve P, Denjean A, Jian R, Simmonneau G, Duroux P. Intraesophageal perfusion of acid increases the bronchomotor response to methacholine and to isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:986-9.
11. Jack CI, Calverley PM, Donnelly RJ, Tran J, Russel G, Hind CR, et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatics patients with gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 1995;50: 201-4.
12. Hamamoto J, Kohroggi H, Kawano O, Iwagoe H, Fuji K, Hirata N, et al. Esophageal stimulation by hydrochloric acid causes neurogenic inflammation in the airways in guinea pigs. *J Appl Physiol* 1997; 82:738-45.
13. Stein MR. Advances in the approach to gastroesophageal reflux (GER) and asthma. *J Asthma* 1999; 36:309-14.
14. Sacco O, Silvestri M, Sabatini F, Sale R, Mascato G, Pignatti P, et al. IL-8 and airway neutrophilia in children with gastroesophageal reflux and asthma-like symptoms. *Respir Med* 2006;100:307-15.
15. Zerbib F, Guisset O, Lamouliatte H, Quinton A, Galmiche JP, Tunon De-Lara JM. Effects of bronchial obstruction on lower esophageal sphincter motility and gastroesophageal reflux in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 166:1206-11.
16. Mittal RK, Ballaban DH. The esophagogastric junction. *N Engl J Med* 1997;336:924-32.
17. Sontag SJ, Schnell TG, Miller TQ, Khandelwal S, O'Connell S, Chejfec G, et al. Prevalence of esophagitis in asthmatics. *Gut* 1992;33:872-6.
18. Mays EE. Intrinsic asthma in adults, association with gastroesophageal reflux. *JAMA* 1976;236: 2626-8.
19. Crowell MD, Zayat EN, Lacy BE, Schettler-Duncan A, Liu MC. The effects of an inhaled beta(2)-adrenergic agonist on lower esophageal function. A dose response study. *Chest* 2001;120:1184-9.
20. Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM, Patterson PE, Johnson LF, Bradley LA. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma. *Chest* 2002;121:625-634.
21. Gatto G, Peri V, Culttitta G, Gibella F. Gastroesophageal reflux symptoms are more frequent in patients with severe asthma. *Gastroenterol Int* 2000; 13:139-42.
22. Harding SM. Gastroesophageal reflux and asthma: insight into the association. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:251-9.
23. Sontag SJ, O'Connell S, Miller T, Bernsen M, Siedel J. Asthmatics have more nocturnal gasping and reflux symptoms than non-asthmatics, and they are related to night-time eating. *Am J Gastroenterol* 2004:789-96.
24. Al-Asoom LI, Al-Rubaish A, Al-Quarain AA, Qutub H, El-Munshid HA. The association of gastroesophageal reflux with bronchial asthma. Can asthma also trigger reflux? *Hepatogastroenterology* 2006; 53:64-72.
25. Gumbjörnsdóttir MI, Omenaas E, Gíslason T, Norman E, Olin AC, Jögi R, et al. Obesity and nocturnal gastroesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2004;24:116-21.
26. Mc Fadden ER Jr, Gilbert EA. Asthma. *N Engl J Med* 1992;327:1928-37.
27. Devault KR, Castell DO, American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.
28. Wenzl TG, Schenke S, Peschgens T, Silny J, Heimann G, Skopnik H. Association of apne and nonasid gastroesophageal reflux in infants: investigation with the intraluminal impedance technique. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:144-9.
29. Kjellen G, Brundin A, Tibbling L, Wranne B. Oesophageal function in asthmatics. *Eur J Respir Dis* 1981;62:87-94.
30. Campo S, Morini S, Re MA, Monno D, Lorenzetti R, Moscatelli B, et al. Esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux in intrinsic asthma. *Dig Dis Sci* 1997;42:1184-8.
31. Nussbaum E, Maggi JC, Mathis R, Galant SP. Association of lipid-laden alveolar macrophages and gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr* 1987; 110:190-4.
32. Ding Y, Simpson PM, Schellhase DE, Tryka AF, Ding L, Parham DM. Limited reliability of lipid-laden macrophage index restricts its use as a test for pulmonary aspiration. Comparison with a semiquantitative assay. *Pediatr Dev Pathol* 2002;5:555-8.
33. Depla AC, Bartelsman JF, Roos CM, Tytgat GN, Jansen HM. Beneficial effect of omeprazole in a patient with severe bronchial asthma and gastro-oesophageal reflux. *Eur J Respir Dis* 1988;1:966-8.
34. Kjellen G, Tibbling L, Wranne B. Effect of conservative treatment of oesophageal function in bronchial asthma. *Eur J Resp Dis* 1981;62:190-7.
35. Berquist WE, Rachelefsky GS, Kadden M, Siegel SC, Katz RM, Fonkalsud EW, et al. Gastroesophageal reflux associated recurrent pneumonia and chronic asthma in children. *Pediatrics* 1981;68: 29-35.
36. Yüksel H, Yılmaz O, Kirmaz C, Aydogdu S, Kasrga E. Frequency of gastroesophageal reflux disease in nonatopic children with asthma like airway disease. *Respir Med* 2006;100:393-8.
37. Shapiro GG, Christie DL. Gastroesophageal reflux in steroid-dependent asthmatic youths. *Pediatrics* 1979;63:207-12.
38. Saye Z, Forget PP. Effect of cisapride on esophageal pH monitoring in children with reflux-associated bronchopulmonary disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:327-32.
39. Godall RJR, Earis JE, Coopar DN, Bernstein A, Temple JG. Relationship between asthma and gastroesophageal reflux. *Thorax* 1981;36:116-21.

40. Boeree MJ, Peters FT, Postma DS, Kleibeuker JH. No effects of high-dose omeprazole in patients with severe airway hyperresponsiveness and (a)symptomatic gastroesophageal reflux. *Eur J Respir J* 1998;11: 1070-4.
41. Coughlan JL, Gibson PG, Henry RL. Medical treatment for reflux oesophagitis does not consistently improve asthma control: a systematic review. *Thorax* 2001;56:198-204.
42. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Gastroesophageal reflux in asthmatics: a double blind, placebo controlled crossover study with omeprazole. *Chest* 1999;116:1257-64.
43. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2:CD001496.
44. Teichtahl H, Kronborg IJ, Yeomans ND, Robinson P. Adult asthma and gastroesophageal reflux: the effects of omeprazole therapy on asthma. *Aust NZJ Med* 1996;26:671-6.
45. Størdal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, Knudsen PK, Carlsen KC, Closs O, et al. Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastroesophageal reflux disease. *Arch Dis Child* 2005;90:956-60.
46. Snajdauf J, Uyhn_ek M, Vondr_kova L, Jener_1 P, Horak J. Late results after surgical treatment of gastroesophageal reflux in childhood. *Rohzl Chir* 1997; 76:8:370-3.
47. Johnson DG, Syme WC, Matlak ME, Black R, Herbst JJ. Gastro-oesophageal reflux and respiratory disease: the place of the surgeon. *Aust NZL Surg* 1984;54:405-15.
48. Foglia RP, Fonkaslrud EW, Ament ME, Byrne WJ, Berquist W, Siegel SC, et al. Gastroesophageal fundoplication for the management of chronic pulmonary disease in children. *Am J Surg* 1980;140:72-7.
49. Andze GO, Brandt ML, St. Vil D, Bensoussan AL, Blanchard H. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in 500 children with respiratory symptoms: the value of pH monitoring. *J Pediatr Surg* 1991;26:295-300.
50. Larrain A, Carrasco E, Galleguillos F, Sepulveda R, Pope CE 2nd. Medical and surgical treatment of non-allergic asthma associated with gastroesophageal reflux. *Chest* 1991;99:1330-5.
51. Sontag SJ, O'Connell, Khandelwal S, Greenlee H, Schnell T, Nemchausky B, et al. Asthmatics with gastroesophageal reflux: Long term results of a randomized trial of medical and surgical antireflux therapies. *Am J Gastroenterol* 2003;98:987-99.
52. Bowrey DJ, Peters JH, DeMeester TR. Gastroesophageal reflux disease in asthma. Effects of medical and surgical antireflux therapy on asthma control. *Ann Surg* 2000;231:161-72.