

Astımlı çocuklarda antireflü tedavisinin yeri

Anti-reflux therapy in asthmatic children

Pınar UYSAL¹, Nevin UZUNER¹

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Division Allergy and Immunology, Department of Children's Health and Diseases, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey

ÖZET

Gastroözefageal reflü hastalığı ile astım birbiriyle yakından ilişkili iki hastalıktır. Bir hastalığın bulunması diğeri için de risk faktörü oluşturmaktadır. Astım hastalarında antireflü tedavisinin yeri uzun zamandır ilgi odağı olan bir konudur. Bu derlemede özellikle kontrolü zor astım, noktürnal astım ve astımı olan obez çocuklarda antireflü tedavisinin astım prognozu üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

(*Asthma Allergy Immunol 2011;9:65-72*)

Anahtar kelimeler: Çocuk, gastroözefageal reflü hastalığı, tedavi, astım

Geliş Tarihi: 10/04/2011 • Kabul Ediliş Tarihi: 10/05/2011

GİRİŞ

Gastroözefageal reflü (GÖR) hastalığı ile astım birbiriyle yakından ilişkili iki hastalıktır^[1,2]. Astım kronik öksürük, larenjit, bronşit, pnömoni, pulmoner fibrozis gibi GÖR hastalığının ekstraözefageal sendromlarından birisidir^[3,4].

Çocuklarda astım açısından risk faktörlerinin olması veya diğer bir tanımla modifiye As-

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease and asthma are the two diseases which are in a close relationship with each other. Occurance of one of these diseases causes a risk factor for the another. Anti-reflux treatment in asthmatic patients is a focus of interest for a long time. In this report, the impact of anti-reflux treatment on the prognosis of asthma particularly in uncontrolled asthma, nocturnal asthma and asthmatic children with obesity is evaluated.

(*Asthma Allergy Immunol 2011;9:65-72*)

Key words: Child, gastroesophageal reflux disease, therapy, asthma

Received: 10/04/2011 • Accepted: 10/05/2011

tım Prediktif İndeksine göre bir majör veya iki minör kriterin bulunması durumunda persistan astım gelişme riskinin yüksek olduğu düşünülmüştür^[5]. Tedaviye yanıt alınamaması ve semptomların kontrol edilememesi durumunda ise başta GÖR hastalığı olmak üzere diğer astım ile ilişkili komorbid durumlar gözden geçirilmelidir^[6]. Tablo 1'de astım ile ilişkili komorbid hastalıklar özetlenmiştir^[6].

Tablo 1. Astım ile ilişkili komorbid durumlar

Allerjik/nonallerjik/polipoid rinit
Kronik sinüzit
Gastroözefageal reflü hastalığı
Obezite
Hormonal değişiklikler
Obstrüktif uyku apne
Hiperventilasyon/glottik kapanma
Kronik akciğer hastalığı
Psikolojik hastalıklar
Sigaraya maruziyet
Allerjik bronkopulmoner aspergilloz
Bronşektazi
Atopik dermatit
Solunum sistemi enfeksiyonları

GÖR'ün astımlı erişkinlerdeki sıklığı %34-89, çocuklardaki sıklığı da %42-75 arasında değişir^[7-10]. Astımlı hastalarda GÖR hastalığının, GÖR hastalığı olanlarda da astımın arttığı bilinmekte, etkili antiasit tedavileriyle astım semptomlarında ve kontrolünde düzelme sağlandığı yapılan çalışmalarda gösterilmektedir^[11-13]. Fakat, bu birlikteliğin doğal seyri ve patofizyolojik nedenleri henüz net olarak açıklanabilmiş değildir^[8].

GÖR'ÜN ASTIM PATOGENEZİNDEKİ ROLÜ

Asit reflü çeşitli mekanizmalarla astım patogenezinde rol oynar. Benzer şekilde öksürük ve artmış hava yolu direnci de GÖR'ü artırır^[14]. Lai ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada GÖR hastalığı oluşturulan farelerde nötrofilik hava yolu inflamasyonu ile astımdakine benzer şekilde interlökin 5 (IL-5), interlökin 6 (IL-6) ve interlökin 8 (IL-8)'in arttığı; yine bir başka hayvan modelinde sekiz hafta süresinde kronik gastrik sıvı aspirasyonu uygulanan farelerin akciğerinde tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 ve IL-23'ün arttığı gösterilmiştir^[15,16]. Park ve arkadaşlarının bir çalışmasında da GÖR hastalığı olan astımlı hastalarda özefageal mukozal doku elektron mikroskopisi ile incelendiğinde interselüler boşlukta GÖR hastalığı olmayan astımlı kişilere göre be-

lirgin genişleme gösterilmiştir. Fakat bu patolojik bulgunun klinik yaklaşımdaki önemi henüz bilinmemektedir^[17].

Her iki hastalık arasındaki ilişkinin açıklanmasındaki temel nokta gastrointestinal ve solunum sisteminin aynı embriyolojik kökenden gelişmesidir. Bu iki sistemin mukozal epiteli, nöroreseptörleri ve innervasyonları aynıdır. Ayrıca, her iki hastalık da çocukluk döneminde sık görülür^[18]. Bu nedenlerle birbirlerinin insidansını etkilemesi veya birbirleriyle neden-sonuç ilişkisi içinde olması yüksek olasılık taşımaktadır^[19].

Asit reflünün astım oluşmasındaki rolüne baktığımızda, reflünün mikro-aspirasyonu sonucu pulmoner dokuda yaptığı direkt hasar (reflü teorisi), vagal-özefageal-bronşiyal refleks sonucu bronşiyal konstrüksiyon (refleks teorisi) oluşumu, artmış bronşiyal reaktivite ve özefageal asidin bronkokonstrüksiyon yapmadan sadece dakika ventilasyon hızında ve solunum sayısında artışa neden olması gibi mekanizmaların etkili olduğu öne sürülmüştür^[20]. Tüm bu hipotezler vagal uyarı aracılığıyla özefagustaki asidin bronkokonstrüksiyona neden olduğunu, eşlik eden mikroaspirasyonların bronkokonstrüktör yanıtı daha da artırdığını ortaya koymaktadır. Diğer taraftan, bronkokonstrüksiyondan bağımsız olarak da dakika ventilasyon hızı ve solunum sayısı ile artmış özefageal asit ve azalmış asit klerensi arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Ayrıca, GÖR hastalığı oluşmasında özefagus dismotilitesinin de rolü bulunmaktadır. Astımlı hastaların %38'inde özefagus dismotilitesi, %27'sinde alt özefageal sfinkter hipotansiyonu, %43'ünde de özefajit gösterilmiştir^[11].

Astımlı hastalarda GÖR'ü artırabilecek diğer faktörlerin otonomik disregülasyon, toraks ve abdominal boşluk arasında artmış basınç farkı, diyafram fonksiyonunda bozukluk ile bronkodilatör ve kortikosteroid kullanımı olabileceği belirtilmiştir^[20,21].

ÇOCUKLARDA GÖR HASTALIĞININ AĞIRLIĞI İLE ASTIM AĞIRLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çocuklarda GÖR hastalığının ağırlığı ile astım ağırlığı arasındaki ilişki halen tartışmalı bir

konudur. Ağır astımlı çocuklarda daha uzun süreli anormal özefageal pH olduğu gösterilse de yeni yapılan bir çalışmada astımın ağırlığı ve spirometrik analizler ile özefageal asit reflü teması arasında ilişki saptanmamıştır^[8,22].

DiMango ve arkadaşlarının yaptıkları ve GÖR hastalığı varlığının astımın ağırlığı üzerine etkisini araştıran bir çalışmada 304 hastanın %53'ünde GÖR, bunların da %38'inde proksimal reflü saptanmıştır. Bu hastalarda GÖR olması veya olmaması durumunda bronkodilatör veya inhale kortikosteroid kullanımı, gece uyanma sıklığı, akciğer fonksiyonları ve metakolin reaktivitesi açısından fark görülmemiştir. Ancak, diğer çalışmalardan farklı olarak proksimal reflüsü olan hastaların astım semptom skorlarının daha yüksek, hayat kalitelerinin de daha düşük olduğu gösterilmiştir^[23]. Debley ve arkadaşlarının çalışmasında astım atağı nedeniyle daha sık acil servis başvurusu olan çocuklarda daha sık oranda GÖR hastalığının görüldüğü belirtilmiştir^[24]. Benzer şekilde, Kwicien ve arkadaşlarının yayınladığı yeni bir çalışmada GÖR saptanan hastalarda astım gelişiminin üç yaş gibi çok daha erken yaşlarda başladığı ve atopik olmayanlarda çok daha ağır seyrettiği gösterilmiştir^[8]. Bu çalışmaların aksine Teixeira ve arkadaşları ise orta ve ağır astımlı çocuklarda GÖR hastalığı prevalansında belirgin artma saptamamışlardır^[25].

ANTİREFLÜ TEDAVİSİNİN ASTIM SEMPTOMLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Astımlı hastalarda antireflü tedavisine yanıt olarak astım semptomlarındaki azalmayı incelemek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Fakat, asit süpresyon tedavisinin astım kontrolü üzerindeki etkisini araştıran çalışmaların büyük çoğunluğunda olgu sayısının kısıtlı olması, çalışmaların farklı astım ağırlık gruplarından hasta içermesi, astımın doğası gereği değişken bir hastalık olması, çalışmalarda uygulanan astım ve GÖR hastalığı tanı kriterlerinin, tedavilerin ve tedavi sürelerinin birbirinden farklı olması, çoğunun kontrol grubu içermemesi ve sonuçların birbiriyle çelişkili olması nedeniyle henüz net bir fikir birliğine ulaşılamamıştır^[20].

Çocuklarda astım kontrolünde proton pompa inhibitörlerinin yararını araştıran çalışmalar incelendiğinde bu konuda yapılmış dört çalışma olduğu, bunlardan sadece birinin çift-kör plasebo kontrollü yapıldığı, diğerlerinin randomize olmadığı belirtilmiş, randomize edilen çalışmanın sonucunda omeprazolün astım semptomlarını düzeltmediği ortaya konmuştur^[26].

Kısıtlı olgu çalışmalarında GÖR hastalığının tedavi edilmesinin astım kontrolü üzerinde etkisi ile ilgili sonuçların birbirini desteklememesi ve antireflü tedavisinden fayda görebilecek hastaların belirlenmesinde spesifik tanı yöntemlerinin olmaması nedeniyle kılavuzlar sadece semptomatik astımlı hastalarda astım tedavisine yanıt alınamaması ve GÖR hastalığı olasılığı hakkında kuvvetli bir düşünce oluşması durumunda ampirik yüksek doz antireflü tedavi verilebileceğini önermektedir^[27,28].

Yine bu önerilere ek olarak standart astım tedavisine yanıt vermeyen hastalarda GÖR hastalığının ağırlığı bir tetkik ile gösterilebilmekte ve reflü indeksi %10 ve üzerinde ise proton pompa inhibitörlerinin başlanabileceği de belirtilmektedir^[26].

KONTROLÜ ZOR ASTIMDA MEDİKAL ANTİREFLÜ TEDAVİSİNİN YERİ

Kontrolü zor astım, uygun astım tedavisine rağmen semptomların persistan veya tekrarlayıcı olmasına veya hastaların sık β_2 -agonist kullanma ihtiyacı içinde olması durumuna denir^[29]. Modern tedavi yaklaşımlarına rağmen astımlı hastaların yaklaşık %5'i kontrolü zor astım grubundadır. Astımın kontrol edilememesine neden olan birçok faktör vardır. Bunlardan en önemlileri doğru olmayan astım tanısı ve tedavisi, tanınamayan sistemik hastalık veya tetikleyici faktörlerin varlığı (örn. ortamdaki kimyasal faktörler, allerjenler), GÖR/sinüzit gibi komorbid hastalıkların eşlik etmesi, düşük doz tedavi, kontrol edici tedaviye hasta uyumsuzluğu ve psikososyal faktörlerdir. Bu hasta grubu yüksek doz inhale steroid, uzun etkili β_2 -agonist veya oral kortikosteroid kullanmasına rağmen sık acil başvurusu veya doktor ziyareti, yaşam kalitesinde azalma, zaman içinde akciğer fonksi-

yonlarında düşme, astım nedeniyle ölüm riski ve yüksek doz steroidlerin ciddi yan etkilerine maruz kalma gibi risklerle karşı karşıya kalmaktadırlar^[30,31].

Daha önce erişkinlerde yapılan çalışmalarda kontrolü zor astımlı hastalarda GÖR hastalığının daha sık görüldüğü, astımın ağırlığı için önemli bir neden olduğu, atakları ortaya çıkaran ve tedaviye yanıtı azaltan bir faktör olduğu belirtilmiştir^[30-32].

Çocuklarda tedavisi zor astımda GÖR hastalığının rolünü ve antireflü tedavisinin astım kontrolü üzerindeki etkisini araştıran oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır ve sonuçlar birbiriyle çelişkilidir. Balson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ağır astımlı çocuklarda ve adölesanlarda proksimal GÖR sıklığı %64, distal GÖR sıklığı ise %73 oranında bulunmuştur^[10]. Littner ve arkadaşları ise kontrolü zor astımlı bir grup hastada GÖR tedavisi ile hafif astımlı hasta grubuna göre oldukça başarılı sonuçlar elde etmiştir^[33]. Benzer şekilde Wong ve arkadaşlarının çalışmasında kontrolü zor astımlı 30 çocuğun 17 (%56.7)'sinde GÖR hastalığı saptanmış, hastalara sekiz hafta boyunca lansoprolol tedavisi verilmiş, tedaviye yanıtları ve pulmoner semptom skorlarındaki düzelmeye göre hastalar değerlendirilmiştir. GÖR hastalığı olanların %75'inde astım semptomlarında belirgin düzelme saptanmasına rağmen tepe ekspiratuar akım hızında (PEF) ve zorlu ekspiratuar volümde (FEV₁) belirgin bir düzelme gözlenmemiştir^[29]. Bir başka çalışmada da persistan orta-ağır astımı olan çocukların %59'unda GÖR hastalığı tespit edilmiş, antireflü tedavisinden (medikal veya cerrahi) 12 ay sonra kısa ve uzun etkili β_2 -agonist ile inhale steroid kullanımında belirgin azalma gözlenmiştir^[34]. Bu çalışmaların aksine Riscili ve arkadaşlarının bir derleminde sessiz reflü hastalığının tedavi edilmesinin kontrolü zor astımlı hastalarda klinik düzelme ve kontrol seviyesinde artma sağlamadığı gösterilmiştir^[35]. Yine benzer şekilde birçok çalışmada da asit süpresyon tedavisi, H₂ reseptör blokerleri ve prokinetik ajanların verilmesiyle astım kontrolünde ve akciğer fonksiyonlarında düzelme gösterilememiştir^[10,12,36].

Tüm bu tartışmaların yanı sıra Labenz'in yayınladığı derlemede nedeni bilinmeyen kronik öksürüğü olan hastalar ile kontrolü zor astımlı bir grup hastanın proton pompa inhibitörlerine yanıt verdiği ve bu hastalarda reflü larenjitinin varlığının araştırılması gerektiği belirtilmiştir^[28].

KONTROLÜ ZOR ASTIMDA ANTİREFLÜ CERRAHİSİNİN YERİ

Bu konuda çocuklarda yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. En geniş katılımlı araştırma olan Mattioli ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 14 yaşından küçük medikal antireflü tedavisine rağmen solunum semptomları gerilemeyen 595 çocuk çalışmaya alınmış, olguların 48 (%8)'ine Nissen funduplikasyonu yapılmış ve bunların 44 (%91)'ünün 12 ay sonraki kontrolünde klinik bulgularında belirgin azalma olduğu görülmüştür^[37]. Farklı bir çalışmada da Rothenberg ve arkadaşları steroidlere bağımlı ağır astımlı ve medikal GÖR tedavisine yanıt alınamayan çocuklarda laparoskopik funduplikasyondan bir hafta sonra solunum semptomlarında belirgin azalma olduğunu göstermişlerdir. Bu çocukların %86'sında bir hafta içinde solunum bulguları düzelmiş, %89'unda oral steroid kesilmiş, %7'sinde de doz yarıya düşürülmüştür^[38].

Diğer taraftan, yapılan çalışmalarda antireflü cerrahi tedavisinin atipik reflü semptomları olan hastalarda klinik bulgularda azalmaya neden olduğu fakat bunun tipik semptomları olanlara göre çok daha az düzeylerde kaldığı gösterilmiştir^[39].

Astım ve GÖR hastalığı bağlı tekrarlayan aspirasyonları olan hastaların medikal tedaviden çok antireflü cerrahiden fayda görebilecekleri yapılan çalışmalar sonucunda belirtile de bu düşüncenin doğrulanması için daha fazla çalışmaya gerek vardır. Sonuçta, astımlı ve eşlik eden GÖR hastalığı olan hastalarda medikal veya cerrahi tedavisinin hangisinin daha yararlı olduğu henüz kesin olarak bilinmemektedir^[40,41].

NOKTÜRNAL ASTIMDA GÖR'ÜN ve ANTİREFLÜ TEDAVİSİNİN YERİ

GÖR göğüste yanma, dispepsi, öksürük ve boğulma hissine neden olarak gece semptomla-

rına ve uyku bozukluğuna yol açan hastalıklardan biridir. GÖR aynı zamanda noktürnal astım için de bir risk faktörü olarak gösterilmektedir^[42]. Diğer taraftan, astım ve obstrüktif uyku apne sendromu da noktürnal GÖR hastalığına neden olmaktadır^[43].

Kwiecien ve arkadaşlarının 66 astımlı çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada sık ve kontrol edilemeyen noktürnal semptomları olan çocuklarda GÖR'ün daha sık olduğu gösterilmiştir^[8]. Noktürnal reflünün özellikle de sessiz reflünün, noktürnal astımı kötüleştirebileceği belirtilmekle birlikte günümüzde noktürnal astım ve noktürnal reflü arasındaki neden-sonuç ilişkisini kesin olarak ortaya koyan veri bulunmamaktadır.

Erişkin çalışmalarında astımlı hastaların üçte birinde göğüste ve boğazda yanma hissi sonrasında tıkanma, öksürük ve hışıltı nedeniyle gece uykusundan uyandığı, bir çalışmada da astımlı hastaların sıklıkla gece yatmadan önce beslendikleri ve üç kat daha fazla GÖR ve/veya GÖR ile ilişkili solunum semptomları yaşadığı bu nedenle de gece aniden uyandıkları gösterilmiştir. Bu çalışmada diğer çalışmaya benzer şekilde noktürnal GÖR ve noktürnal astım semptomlarının astımlı hastaların üçte birinde görüldüğü ve bunun gece beslenmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir^[44].

Noktürnal GÖR ve astımı olan erişkinlerde uyku bozukluklarının yanı sıra gece terlemelerinin, apnenin, horlamanın, obezitenin, sabah balgamının, tepe akım hızında sabah ve akşam arasındaki farkın daha belirgin olduğu çeşitli çalışmalar sonucunda belirtilmiştir. Bu semptomların nedeni "üst hava yolu direnç sendromu" olarak tanımlanan üst hava yollarının uyku esnasında kısmi veya tam olarak kapanmasıdır. Bu teoriye göre hastalar akciğerlerine yeterince hava girmesi için inspiratuar efor gösterirler. Toraks içinde negatif basıncın artması reflüyü tetikler. Böylece, özefago-trakeo-bronşiyal öksürük refleksi uyarılır veya larinkse ulaşmış olan asit inspiratuar türbülant hava akımı ile aerosol haline gelir ve trakeaya girerek mukozal hava yolu hasarına neden olur^[43].

GÖR hastalığının solunumun sirkadyen ritminin normal varyasyonunu ve astım kontro-

lünü bozabileceği, böylece morbiditeyi artırabileceği belirtirse de GÖR hastalığının düzeltilmesinin noktürnal astımın düzelmesine yardımcı olduğu gösterilememiştir^[45].

Çocuklarda bu konu ile ilgili çalışma sayısı oldukça azdır. Martin ve arkadaşlarının çalışmasında noktürnal astımlı 25 çocukta 13 hafta süresince gece/gündüz öksürük-hışıltı sıklığı kaydedilmiş, çocukların %64'ünde GÖR saptanmış, gece hışıltısı olan çocuklarda gündüz semptomu olanlara göre GÖR skorları anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş fakat bu ilişki pulmoner fonksiyon testleriyle desteklenememiştir. Sonuçta, noktürnal astım ile GÖR arasında yaştan ve solunum fonksiyonlarından bağımsız olarak anlamlı bir ilişki gösterilmiştir ve GÖR'ün noktürnal astımlı çocukların bir kısmında astımı tetikleyen bir neden olabileceği belirtilmiştir^[46].

İki yıldır persistan astım tanısı ile takip edilen ve GÖR hastalığı olan çocuklarda yapılan bir çalışmada noktürnal reflünün astım üzerine etkileri araştırıldığında, çocukların %47'sinde GÖR hastalığı, %50'sinde de asemptomatik GÖR saptanmıştır. Ortalama reflü indeksi açısından ayakta ya da yatar pozisyonda olmak arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir. Hatta ayakta geçirilen zamanda reflü indeksi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha uzun bulunmuştur (reflü indeksi ayakta %10.5, yatarken %8.7). Reflüsü olan ve olmayan çocuklar arasında ise spirometrik analiz açısından bir ilişki saptanmamıştır^[47]. Diğer çalışmaların aksine az sayıda çocuğun katıldığı bir başka çalışmada da reflü epizodlarının sayısı, en uzun epizodun süresi ve reflü zamanı açısından astımı olan ve olmayan çocuklar arasında fark gösterilememiştir. Bu çalışmada diğer çalışmaları destekler nitelikte epizodların %93'ünün gündüz olduğu ve gece epizodlarının semptomu neden olmadığı belirtilmiştir^[48].

OBEZİTESİ OLAN ASTIMLI ÇOCUKLARDA ANTİREFLÜ TEDAVİSİNİN YERİ

Astımın obezlerde özellikle de obezitesi olan kızlarda daha sık olduğu bilinmektedir^[49]. Aynı şekilde GÖR hastalığında erişkinlerde ve çocuklarda obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiş-

tir^[50,51]. Hatta beden kitle indeksinin azalması GÖR hastalığı riskini azaltırken, artması da GÖR hastalığı riskini artırmaktadır^[52]. Benzer şekilde kilo verilmesinin astım semptomlarının düzelmesi üzerine olumlu etkilerinin olduğu bunun da GÖR hastalığı varlığı ile etkilenebileceği belirtilmiştir^[53]. Sonuçta obezitenin astıma veya GÖR hastalığına neden olduğu bu üç hastalık arasında nedensellik ilişkisinin bulunduğu düşünülmekle birlikte mekanizmalar halen kesin olarak bilinmemektedir.

Obezitenin hiatal herniye, intraabdominal basıncı artırarak reflüye ve özefagusta uzamış mide asidine maruziyete sebep olabileceği düşünülmektedir^[54]. GÖR hastalığında beslenme alışkanlıklarını değiştirerek ve sedanter yaşam tarzına neden olarak obeziteyi ve astımı artırabilmektedir.

Çoğu erişkin çalışması göstermiştir ki obezite ile astım arasındaki ilişki incelendiğinde obezite hastalarda GÖR hastalığı gibi komorbid hastalıkların olması astım sıklığını artırmaktadır^[55,56]. Diğer taraftan bunun aksini belirten çalışmalar da bulunmaktadır. Örneğin; Hancox ve arkadaşlarının çalışmasında solunum semptomları, akciğer fonksiyonları, GÖR semptomları ve bunların obezite ile ilişkisi 1037 kişilik doğum kohortunda araştırılmış, GÖR semptomları beden kitle indeksinden bağımsız olarak astımlılarda daha fazla bulunmuştur^[57].

Fakat çocuklarda bu ilişkiyi inceleyen çalışma yok denecek kadar azdır. Størdal ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada çocuklarda astım olması veya olmaması durumunda obezite GÖR hastalığı için bir risk faktörü iken, astımlı hastalarda GÖR hastalığının daha sık görülmesi obezite ile açıklanamamıştır. Bu çalışmada GÖR hastalığı tanısı için yapılan semptom değerlendirmesi objektif verilerden ziyade soru anketi skorlaması ile yapılmış bu nedenle de çalışmanın gücünü sınırlayıcı bir faktör olarak belirtilmiştir^[58].

SONUÇ

GÖR tedavisinin astım kontrolü üzerine etkisini araştıran Cochrane meta-analizinde GÖR tedavisinin çocuklarda ve erişkinlerde her has-

tada akciğer fonksiyonları, astım semptomları, noktürnal astım ve astım tedavisi kullanımı üzerine iyileştirici etkisinin olmadığı ancak bazı hasta gruplarında fayda sağlasa da tedaviye yanıt verebilecek hastaların önceden belirlenemeyeceği belirtilmiştir^[59]. Bu nedenle günümüze kadar elde edilen veriler ışığında standart astım tedavisine yanıt vermeyen persistan astımlı her hastaya GÖR açısından destekleyici ilaç tedavisinin başlanmaması önerilmektedir.

Bu konuda çok az sayıda erişkin ve çocuk çalışmasının bulunması nedeniyle antireflü tedavi başlanma kararı çocukların klinik durumlarına ve astım tedavisine verdikleri yanıtlarına göre değerlendirilmelidir. Bu hastalara uzun dönemli proton pompa inhibitörleri başlanmadan veya cerrahi girişim düşünülmeden önce pH monitörizasyonu ve/veya mümkünse çok kanallı intraluminal impedans monitörizasyonu yapılmalıdır. Fakat, halen bu tetkiklerin GÖR tedavi yanıtını önceden öngörmeye yararı bilinmemektedir^[60]. Sonuçta, tipik GÖR hastalığı semptomları olan noktürnal astımlı, steroid bağımlı ve kontrolü zor astımlı hastalar ile kronik kusma/regürjitasyona eşlik eden tekrarlayan öksürük/hışıltısı olan çocukların reflü indeksi %10 ve üzerinde ise bu çocuklar antireflü tedaviden fayda görebilirler. Hangi çocuğun antireflü tedavisinden fayda göreceği ise önceden bilinmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics* 2010;125:925-30.
2. Parsons JP, Mastrorade JG. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:60-3.
3. Rathod NR. Extra-oesophageal presentation of gastroesophageal reflux disease. *J Indian Med Assoc* 2010;108:18-22.
4. Moore JM, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: real or imagined? *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:389-94.
5. Chipps BE. Evaluation of infants and children with refractory lower respiratory tract symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:279-83.
6. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J* 2009;33:897-906.

7. Karakaya G. Astımda özel durumlar. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi-Allerji* 2005;41:56-64.
8. Kwiecien J, Machura E, Halkiewicz F, Karpe J. Clinical features of asthma in children differ with regard to the intensity of distal gastroesophageal acid reflux. *J Asthma* 2011 Mar 9.
9. Cinquetti M, Micelli S, Voltolina C, Zoppi G. The pattern of gastroesophageal reflux in asthmatic children. *J Asthma* 2002;39:135-42.
10. Balson BM, Kravitz EK, McGeady SJ. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in children and adolescents with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:159-64.
11. Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996;109:316-22.
12. Harding SM, Ritcher JE, Guzzo MR, Schan CA, Alexander RW, Bradley LA. Asthma and gastroesophageal reflux: acid suppressive therapy improves asthma outcome. *Am J Med* 1996;100:395-405.
13. Tsai MC, Lin HL, Lin CC, Lin HC, Chen YH, Pfeiffer S, et al. Increased risk of concurrent asthma among patients with gastroesophageal reflux disease: a nationwide population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1169-73.
14. Moote DW, Lloyd DA, McCourtie DR, Wells GA. Increase in gastroesophageal reflux during methacholine-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:619-23.
15. Lai YG, Wang ZG, Ji F, Wu JM, Chen X, Li Z, et al. Animal study for airway inflammation triggered by gastroesophageal reflux. *Chin Med J (Engl)* 2009;122:2775-8.
16. Thomas AD, Su KY, Chang JC, Leung JH, Lee SM, Holzknecht ZE, et al. Gastroesophageal reflux-associated aspiration alters the immune response in asthma. *Surg Endosc* 2010;24:1066-74.
17. Park S, Lee EJ, Chun HJ, Keum B, Seo YS, Kim YS, et al. Electron microscopic study of intercellular space: correlation analysis of bronchial asthma and gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:104-7.
18. Weinberger M. Gastroesophageal reflux disease is not a significant cause of lung disease in children. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004;26:197-200.
19. Eid NS. Gastroesophageal reflux is a major cause of lung disease-pro. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004;26:194-6.
20. Harding SM. Gastroesophageal reflux and asthma: insight into the association. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:251-9.
21. Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM, Patterson PE, Johnson LF, Bradley LA. Oral corticosteroids increase esophageal contact times in patients with stable asthma. *Chest* 2002;121:625-34.
22. Cinquetti M, Micelli S, Voltolina C, Zoppi G. The pattern of gastroesophageal reflux in asthmatic children. *J Asthma* 2002;39:135-42.
23. DiMango E, Holbrook JT, Simpson E, Reibman J, Richter J, Narula S, et al. American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Effects of asymptomatic proximal and distal gastroesophageal reflux on asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:809-16.
24. Debley JS, Carter ER, Redding GJ. Prevalence and impact of gastroesophageal reflux in adolescents with asthma: a population-based study. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:475-8.
25. Teixeira BC, Norton RC, Penna FJ, Camargos PA, Lassar LM, Macedo AV. Gastroesophageal reflux and asthma in childhood: a study on their relationship using esophageal PH monitoring. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:535-40.
26. Sopo SM, Radzik D, Calvani M. Does treatment with proton pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease (GERD) improve asthma symptoms in children with asthma and GERD? A systematic review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19:1-5.
27. McCallister JW, Parsons JP, Mastronarde JG. The relationship between gastroesophageal reflux and asthma: an update. *Thorax* 2011;5:143-50.
28. Labenz J. Facts and fantasies in extra-oesophageal symptoms in GORD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:893-904.
29. Wong CH, Chua CJ, Liam CK, Goh KL. Gastro-oesophageal reflux disease in 'difficult-to-control' asthma: prevalence and response to treatment with acid suppressive therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1321-7.
30. Leggett JJ, Johnston BT, Mills M, Gamble J, Heaney LG. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma: relationship to asthma outcome. *Chest* 2005;127:1227-31.
31. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Johnston BT, English C, Stevenson M, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax* 2003;58:561-6.
32. Richter JE. Asthma and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999;116:1150-2.
33. Littner MR, Leung FW, Ballard ED II, Samra N. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with reflux symptoms. *Chest* 2005;128:1128-35.
34. 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.
35. Riscili BP, Parsons JP, Mastronarde JG. Treating silent reflux disease does not improve poorly controlled asthma. *Cleve Clin J Med* 2010;77:155-60.

36. Boeree MJ, Peters FTM, Postma DS, Kleibeuker JH. No effects of high dose omeprazole in patients with severe airway hyperresponsiveness and (a) symptomatic gastro-oesophageal reflux. *Eur Respir J* 1998;11:1070-4.
37. Mattioli G, Sacco O, Gentilino V, Martino F, Pini Prato A, Castagnetti M, et al. Outcome of laparoscopic Nissen-Rossetti fundoplication in children with gastroesophageal reflux disease and supraesophageal symptoms. *Surg Endosc* 2004;18:463-5.
38. Rothenberg SS, Bratton D, Larsen G, Deterding R, Milgrom H, Brugman S, et al. Laparoscopic fundoplication to enhance pulmonary function in children with severe reactive airway disease and gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 1997;11:1088-90.
39. Hamdy E, El-Shahawy M, Abd El-Shoubari M, Abd El-Raouf A, El-Hemaly M, Salah T, et al. Response of atypical symptoms of GERD to antireflux surgery. *Hepato-gastroenterology* 2009;56:403-6.
40. Goldin AB, Sawin R, Seidel KD, Flum DR. Do antireflux operations decrease the rate of reflux-related hospitalizations in children? *Pediatrics* 2006;118:2326-33.
41. Lee SL, Shabatian H, Hsu JW, Applebaum H, Haigh PI. Hospital admissions for respiratory symptoms and failure to thrive before and after Nissen fundoplication. *J Pediatr Surg* 2008;43:59-63.
42. Mello-Fujita L, Roizenblat S, Frison CR, Rodrigues Junior L, Garbuio S, Tufik S, et al. Gastroesophageal reflux episodes in asthmatic patients and their temporal relation with sleep architecture. *Braz J Med Biol Res* 2008;41:152-8.
43. Gislason T, Janson C, Vermeire P, Plaschke P, Björns-son E, Gislason D, et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux: a population-based study of young adults in three European countries. *Chest* 2002;121:158-63.
44. 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;99:789-96.
45. Calhoun WJ. Nocturnal asthma. *Chest* 2003;123:399-405.
46. Martin ME, Grunstein MM, Larsen GL. The relationship of gastroesophageal reflux to nocturnal wheezing in children with asthma. *Ann Allergy* 1982;49:318-22.
47. 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* 2009;46:347-50.
48. Hughes DM, Spier S, Rivlin J, Levison H. Gastroesophageal reflux during sleep in asthmatic patients. *J Pediatr* 1983;102:666-72.
49. Chinn S. Obesity and asthma: evidence for and against a causal relation. *J Asthma* 2003;40:1-16.
50. Koebnick C, Getahun D, Smith N, Porter AH, Der-Sarkissian JK, Jacobsen SJ. Extreme childhood obesity is associated with increased risk for gastroesophageal reflux disease in a large population-based study. *Int J Pediatr Obes* 2010 Jul 9.
51. Pashankar DS, Corbin Z, Shah SK, Caprio S. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in obese children evaluated in an academic medical center. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:410-3.
52. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms. *JAMA* 2003;290:66-72.
53. Eneli IU, Skybo T, Camargo CA Jr. Weight loss and asthma: a systematic review. *Thorax* 2008;63:671-6.
54. Stene-Larsen G, Weberg R, Froyshov LI, Bjortuft O, Hoel B, Berstad A. Relationship of overweight to hiatus hernia and reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:427-32.
55. Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther* 2006;110:83-102.
56. Gunnbjörnsdóttir MI, Omenaas E, Gíslason T, Norrman E, Olin AC, Jögi R, et al; RHINE Study Group. Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms. *Eur Respir J* 2004;24:116-21.
57. Hancox RJ, Poulton R, Taylor DR, Greene JM, McLachlan CR, Cowan JO, et al. Associations between respiratory symptoms, lung function and gastro-oesophageal reflux symptoms in a population-based birth cohort. *Respir Res* 2006;7:142.
58. Størdal K, Johannesdóttir GB, Bentsen BS, Carlsen KC, Sandvik L. Asthma and overweight are associated with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Acta Paediatr* 2006;95:1197-20.
59. Gibson PG, Henry RL, Coughlan JL. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001496.
60. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 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;32:1-31.