

## ASTMA VE GASTROÖSOFAGİAL REFLÜ

Gülfem Çelik\* • Zeynep Mısırlıgil\*\*

### ÖZET

Gastroösafagial reflü (GÖR), mide içeriğinin ösafagusa geri kaçmasıdır. En belirgin semptomları, retrosternal yanma hissi, dispepsi ve geğirme olmayandır. Bununla birlikte bu tipik yakınmaları tanımlamayan olguların da olabileceği unutulmamalıdır. Astmada %50-80 oranında GÖR'e rastlandığı bilinmektedir. GÖR'ün başlıca 3 mekanizma ile astmaya neden olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmalar, trakeal mikroaspirasyon, gastrik içeriğin distal ösafagus ucundaki reseptörleri uyarak vagal yolla bronkospazm yapması ve bronş hiperreaktivitesinin artmasıdır. GÖR astmada en önemli tetikleyici faktörlerden biridir. GÖR için önerilen optimal tedavi günde 2 kez verilen 20 mgr omeprazol ile birlikte ösafagus motilitesini artırıcı bir ilacın, örneğin sisaprid, birlikte verilmesidir. GÖR'ün tedavi edilmesi ile birlikte özellikle nokturnal astma semptomlarında ve PEF değerlerinde düzelme olduğu gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Astma, Gastroösafagial reflü

### SUMMARY

#### *Asthma and Gastroesophageal Reflux*

Gastroesophageal reflux (GER), is regurgitation of gastric contents into the esophagus. The most prominent symptoms are retrosternal heart burn, dyspepsia and gagging. On the other hand, one should keep in mind that there might be also patients without these complaints. It is noticed that GER is found 50-80% of asthmatic patients. Three mechanisms are supposed to responsible from GER in asthma. These are tracheal microaspiration, irritation of distal esophageal receptors via gastric contents leading to bronchospasm and increased bronchial hyperreactivity. GER is one of the most important triggering factor in asthma. Optimal treatment recommended for GER is administration of 20 mg omeprazole twice daily with addition of a drug regulating esophageal motility, such as cisapride. Following the treatment of GER, most patients demonstrate an improvement in asthmatic symptoms particularly at night and in PEF values.

**Key Words:** Asthma, Gastroesophageal reflux

Gastroösafagial reflü (GÖR), gastrik içeriğin özafagusa doğru geriye kaçmasıdır. Epidemiyolojik çalışmalarda, toplumda %10 ile %20 arasında görüldüğü bildirilmiştir. Tedavi edilmediğinde özafajit, ülserasyon, yapısal bozukluk, hemoraji ve Barret özafajiti gibi komplikasyonlara yol açmaktadır. GÖR ve astma toplumda sık rastlanılan patolojilerdir. Astmalı olgularda GÖR'ün oldukça sık görüldüğü bildirilmiştir (1,2).

### Patogenez:

Patogenezde başlıca 3 mekanizma sorumlu tutulmaktadır. İlk sorumlu tutulan mekanizma gastrik içeri-

ğin mikroaspirasyon yolu ile trakeaya kaçmasıdır. İlk tanımlandığı yıllarda, bu mekanizmanın astma patogenezinde önemli yer tuttuğu düşünülmeye karşın son yayınlarda sadece bazı olgularda bronkospazm oluşmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Gastrik içeriğin trakeaya mikroaspirasyonunda üst özafagus ucu sfinkterin alt bölgesinde pH problemleri (hipofaringial=proksimal özafagus problemleri) ile reflünün saptanması beklenmektedir. Bu doğrultuda yapılan çalışmada astmalı, kronik öksürüklü, nonkardiak göğüs ağrısı olan 3 ayrı grup hastada ve sağlıklı kontrollerde, özafagusun hem distal hem de proksimal bölgesinin pH monitorizasyonu yapıldığında, distal özafagusta

\* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı

\*\* Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı

reflü astmalılarda ve kronik öksürüğü olanlarda belirgin, proksimal ösafagusta reflü saptanan olgular ise daha ziyade nonkardiyak göğüs ağrısı olan ve solunum sistemine ait yakınması olmayan olgular şeklinde gözlenmiştir (3). Bu bulgu pulmoner semptomların oluşmasında trakeal mikroaspirasyonun daha az önemli olduğunu düşündürmektedir. Bu mekanizma ile ilişkili olarak Harding ve arkadaşlarının çalışmasında ise, astma ile birlikte GER tanımlayan ve sadece GER'i olan olgulara yatar pozisyonda intraösafagial asit infüzyonu yapılarak PEFR (zirve akım hızı) ve spesifik hava yolu rezistansına bakılmış. İlk grupta PEFR'de bir düşme ile birlikte spesifik hava yolu rezistansında artış saptanırken, sadece reflü olan olgularda bu bulgular saptanmamıştır (4). Hava yolu rezistansı ile proksimal ösafagustaki asit akımı arasında zayıf bir korelasyon gösterilmesi mikroaspirasyon teorisini daha zayıf duruma getirmiştir. Buna karşın proksimal asit reflünün ilginç bir şekilde prognozu belirlediği ve proksimal reflü tanımlayan olgulara anti-reflü tedavi verildiğinde distal asit reflüsü olanlardan daha iyi yanıt alındığı saptanmıştır. Bu veri de trakeal aspirasyonun halen bazı olgularda önemli olduğunu düşündürmektedir.

İkinci sorumlu tutulan mekanizma ise gastrik içeriğin distal ösafagus ucundaki reseptörleri uyarak vagal yolla bronkospazm yapmasıdır. Bu konuda yapılan pek çok çalışma olayın bir reflüden ziyade vagal refleks olduğu doğrultusundadır. Ösafagus ve bronş dalları aynı embriyonik kökenden olup, benzer otonomik inervasyonu gösterirler. Bir köpek deneyinde Mansfield ve Stein ösafagial asit verimi ile havayolu rezistansında artış olduğunu, ancak bilateral vagotomi ile bunun kaybolduğunu saptamışlardır (5). Wright ve arkadaşlarının yaptığı klinik bir incelemede ise, astmalı 136 olguya intraösafagial asit infüzyonu yapıldığında, köpeklerdekine benzer şekilde hava yolu rezistansının arttığı ve bu etkinin atropin ile önceden bir tedavi uygulanması durumunda azaldığı gözlenmiştir (6). Bu iki çalışma reflüde bronkospazm oluşmasında vagal refleksin önemini vurgulamaktadır. Bununla birlikte bu bulguları desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır. Tan ve arkadaşlarının çalışmasında nokturnal astmalı 15 olguda ösafagusa asit infüzyonu yapıldığında havayolu rezistansında bir artış olmadığı saptanmıştır (7).

Reflüde bronkospazm oluşturduğu düşünülen üçüncü mekanizma ise bronş hiperreaktivitesinin artmış olmasıdır. Herve ve arkadaşlarının çalışmasında ösafagusa asit infüzyonu yapıldığında, metakolin ile

bronş provokasyon testinde FEV<sub>1</sub>'de %20'lik düşme yapan dozun daha düşük olduğu bulunmuştur (8).

Yukarıda tanımlanan her üç mekanizmanın da reflüde bronkospazmdan ayrı ayrı veya beraberce sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bunun yanısıra astmanın da reflüye yol açtığı öne sürülmektedir. Ana olay alt ösafagus ucu basıncında bir düşme olmasıdır. Normalde abdominal basınç, plevral ve ösafagial basınçla göre daha pozitifdir. Astmada hava yolu obstrüksiyonu ile negatif plevral basınç artar ve abdomenle olan gradient artar ve bu yolla reflü oluşur. Bir diğer mekanizma ise akciğerlerdeki hava hapsi ile diafragma düzleşme olması ve anti-reflü bariyerin bozulmasıdır (1,2). Mooté'nin çalışmasında metakolin ile oluşturulan hava yolu obstrüksiyonunda daha uzun süreli reflü gözlenmiştir (9). Astmada bu mekanik etkilerin yanısıra teofilinin, alt ösafagus basıncını düşürerek reflüyü kolaylaştırdığı gözlenmiştir. Kısa etkili inhaler  $\beta_2$  agonistlerde böyle bir etki saptanmamıştır.

#### Gastroösafagial reflünün sıklığı:

Astmalı olgularda GÖR sıklığının %34 ile %89 arasında değiştiği belirtilmektedir (1,2). Rakamlar arasındaki bu değişkenlik olguların seçilme şekli, olgu sayısı, hastanın kompliansı gibi faktörlerle ilişkili görünmektedir. Ancak yine de astmalı olgularda yüksek oranda rastlandığı akıldan tutulmalıdır. Astmalı olgularda GÖR semptomları ve ilişkili olabilecek durumlarla ilgili yapılan bir ankette, %41 olguda reflü ile ilişkili solunum sistemine ait semptomlar saptanmış ve %28'inin bu semptomlar varlığında  $\beta_2$  agonist kullandığı saptanmıştır (10).

#### Gastroösafagial Reflü Kliniği:

Tipik semptomlar, retrosternal yanma hissi, regürjitasyon, yutma güçlüğü şeklindedir. Yakınmalar özellikle gece ve sırt üstü yatar pozisyonda daha belirgin olarak izlenmektedir. Bununla birlikte astmalı olgularda, reflü varlığında her zaman tipik bulgulara rastlanmamaktadır (1,2). Irwin ve arkadaşlarının çalışmasında, GÖR saptanan astmalı olguların %24'ünde bu olguların reflü ile ilişkili yakınmalarının olmadığı, tersine klinik semptomların sessiz olduğu bulunmuştur (11).

#### Tanı:

Gastroösafagial reflü tanısında hastanın anamnezi ilk sırayı almaktadır. Anamneze ek olarak ösafagus manometrisi, gastrik endoskopi, baryumlu grafi tanıda

kullanılan tetkiklerdir. Buna karşın tanıda altın standart ösafagustaki pH'nın 24 saatlik monitorizasyonudur (1,2,12,13). Bu monitorizasyon, nasal yolla ösafagusa iletilen dual (proksimal ve distal ösafagus) veya tek problu (distal ösafagus) kataterlerin bu bölgelerdeki pH'ı kaydetme esasına dayanır. Distal ösafagustaki prob alt ösafagus ucu sfinkterden 5 cm yukarıda, proksimal ösafagustaki pH probu ise üst ösafagus ucu sfinkterinin 5 cm altında yer almalıdır. Bu kataterlerin hastada 24 saat kalması ile kayıt alınır. Hastadan günlük tutması istenir. Kayıtlar incelendiğinde en az 4 dakika süre ile pH 4'ün altında ise reflü tanısı konulur. 24 saatlik bu monitorizasyonda öksürük veya *wheezing* ile pH'daki düşmelerin ilişkisi incelenebilmektedir.

### Gastroösafagial Reflü Tedavisi:

Astmalı olgularda reflü tedavisi, bilinen reflü tedavisinden farklı değildir. Hastaya öncelikle kilo vermesi, yatağının başını yükseltmesi, ösafagus alt sfinkter basıncını azaltan gıdalardan (çikolata, kafein içeren sıvılar), sigara ve alkolden kaçınılması, yağlı gıdalardan uzak durulması, fazla miktarda yemek yenilmemesi gibi genel tedbirler önerilir. İkinci sırada ise medikal tedavi gelmektedir. Medikal tedavide, anti-asitlerin sadece gereğinde kullanılması önerilmektedir. Düzenli tedavide ise H2 reseptör blokörleri veya proton pompa inhibitörleri önerilmektedir. Bu iki ilaçtan ilki mide asit salınımı azaltırken, proton pompa inhibitörleri asit salınımını inhibe eder. Bu ilaçlara ek olarak *metaklopramid* veya *cisapride* gibi ösafagus motilitesini artırıcı ilaçlar önerilmektedir (1,2). Günümüzde proton pompa inhibitörleri en çok tercih edilen ilaç grubudur (1,2,14). Omeprazol'un, en az 2 aylık düzenli kullanım sonrasında asit reflüsünü %80'in üstünde, ösafajiti ise %80 oranında düzelttiği bildirilmektedir. Astmada reflü tedavisinde omeprazol kullanımı ile reflü yakınmalarının büyük oranda gerilediği bildirilmekle birlikte, astma kontrolü ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Bunun en önemli nedeninin

çalışmaların standardize olmayışı, tedavi süresinin değişken olmasıdır. Son yayınlarda omeprazol dozunun olguya göre değişiklik gösterdiği ve her olgu için anti-reflü dozun ayrı olarak saptanması gerektiği vurgulanmaktadır. Reflü tanımlayan olguların %30'unda, günde 20 mgr omeprazolün tedavide yetersiz kaldığı, bazı olgularda günde 60 mg omeprazol ile kontrol sağlandığı gösterilmiştir. Süre yönünden değerlendirildiğinde 1 aylık agresif reflü tedavisini takiben astma semptomlarında %30 oranında bir kontrol sağlanırken, 3 ayın sonunda bu oranın %57'ye çıktığı gözlenmiştir. Bu doğrultuda önerilen şema bir ösafagus motilite düzenleyicisi ile birlikte günde iki kez 20 mgr omeprazolün 3 ay süre ile verilmesi şeklindedir (15).

Reflüde önerilen medikal tedavinin uzun dönemde kullanımının sonuçları ile ilgili yeterli veri olmaması tedavide cerrahi seçeneğini düşündürmektedir. Reflüde medikal tedaviye rağmen yanıt alınmayan ve beraberinde anatomik defekt olan (örn: hiatal herni, kısa ösafagus) olgulara önerilmektedir. Önerilen cerrahi girişim laparoskopik olarak uygulanan fundoplikasyondur. Sontag ve arkadaşlarının çalışmasında reflü için cerrahi uygulanan hastaların önemli bir kısmında bronkodilatör ilaç kullanımının azaldığı, 2 tanesinde ise steroidin kesilebildiği gözlenmiştir (16). Ancak reflüde cerrahi tedavi ile yapılan çalışmalarda kontrol grubunun bulunmayışı, preoperatif ve postoperatif hava yolu obstrüksiyonunun değerlendirilmemiş olması bu çalışmaların değerini kısıtlamaktadır. Astmada reflü varlığında medikal tedavi ve cerrahi yaklaşımı kombine eden görüşler de söz konusudur.

Gastroösafagial reflü astmalılarda oldukça yüksek oranlarda rastlanmaktadır. Klinik olarak semptom tanımlamayan olgularda bile mutlaka tetikleyici faktör olarak değerlendirilmelidir. Reflü saptandığında her hasta için uygun dozda ve sürede anti-reflü tedavi ile astmanın da büyük ölçüde kontrol altına alındığı kanıtlanmıştır. Bu nedenle astmalı hastalar semptom tanımlamasalar da reflü yönünden değerlendirilmeli ve tedavileri başlanmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Ayres JG, Miles JF. Oesophageal reflux and asthma. *Eur Respir J* 1996; 9: 1073-1078.
2. Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997; 111: 1389-1402.
3. Schan CA, Harding SM, Haile JM, et al. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction: An intraesophageal acid infusion study using state of art technology. *Chest* 1994; 106: 731-737.

4. Harding SM, Schan CA, Guzzo MR, Alexandre RW, Bradley LA, Richter JE. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction: Is microaspiration a factor? *Chest* 1995; 108:1220-1227.
5. Mansfield LE, Stein MR. Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. *Ann Allergy* 1978; 41: 224-226.
6. Wright RA, Miller SA, Corsello BF. Acid-induced esophago-bronchial cardiac reflexes in humans. *Gastroenterology* 1990; 99: 71-73.
7. Tan WC, Martin RJ, Pandey R, et al. Effects of spontaneous and stimulated reflux on sleeping asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1394-1399.
8. Herve P, Denjean A, Jian R, et al. Intraesophageal perfusion of acid increases the bronchomotor response to methacholine and to isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 986-989.
9. Moote W, Lloyd DA, McCourtie DR. Increase in gastroesophageal reflux during methacholine-induced bronchospasm. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 619-23.
10. Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996; 109: 316-322.
11. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult-to-control asthma: Contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993; 103: 1662-1669.
12. Kahrilas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practise guideline development. *Gastroenterology* 1996; 110: 1982-1996.
13. 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: 1715-1718.
14. Maton PN. Omeprazole. *N Engl J Med* 1991; 324: 965-975.
15. 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.
16. Sontag S, O'Connell SO, Khandelwal S, et al. Anti-reflux surgery in asthmatics with reflux (GER) improves pulmonary symptoms and function (abstract). *Gastroenterology* 1990; 98: A128.