Gastroözefageal Reflü ve Akciğer

Zeynep AYTEMUR SOLAK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH)'nın özefagus dışı belirtileri ve GÖRH ile ilişkili akciğer hastalıklarıyla sıkça karşılaşılmaktadır. Özefagus dışı belirtileri olan hastalar, pulmoner, larengeal veya farengeal sistem ile ilgili semptomlardan yakınabilir. Bir dekaddan daha fazla süredir, astım ve kronik öksürük ile GÖRH arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar, özefageal asit varlığının solunumsal semptomlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. GÖRH ile ilişkili özefagus dışı belirtiler ve hastalıkların tanısında 24 saatlik çift kanallı intraözefageal pH metri kullanılabilir fakat günümüzde proton pompa inhibitörü (PPİ) tedavisinin, birinci basamak tanısal test olarak kullanılması görüşü yaygındır. Fark edilebilir bir iyileşme kaydedilinceye kadar yüksek dozda günde iki kez PPİ tedavisinin üç ay kullanılması gerekebilir.

Bu derlemede, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), kanser, obstrüktif uyku apne sendromu dahil akciğer hastalıkları ve kronik öksürük ile GÖRH arasındaki etkileşime ilişkin bulgular, günümüzdeki bilgiler ışığında değerlendirilmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: GÖRH, kronik öksürük, astım, KOAH, İPF, kanser, uyku apne sendromu

SUMMARY

GASTROESOPHAGEAL REFLUX AND LUNG

Extra-esophageal manifestations of gastro-esophageal reflux disease (GERD) and GERD-related pulmonary diseases are common. Patients with extra-esophageal manifestations of GERD may report symptoms involving the pulmonary, laryngeal or pharyngeal systems. For more than a decade, investigations have examined the association between asthma and GERD, and demonstrated the presence of esophageal acid events which is associated with respiratory symptoms. Twenty four hours dual-channel intra-esophageal pH metri may be used in the diagnosis of GERD related extra-esophageal manifestations and diseases but a trial of proton pump inhibitor (PPI) therapy is now widely considered a first-line diagnostic test. The use of high-dose twice daily PPI therapy for three months may be required before discernible improvement is noted.

In this review article, findings related to the interactions between GERD and pulmonary diseases including asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), idiopatic pulmonary fibrosis (IPF), cancer, obstructive sleep-apnea syndrome, and chronic cough are evaluated in the light of current knowledge.

KEY WORDS: GERD, chronic cough, asthma, COPD, IPF, cancer, sleep-apnea syndrome

Gastroözefageal reflü (GÖR), mide içeriğinin (başta asit olmak üzere pepsin, safra, pankreas sıvısı) zorlama olmaksızın özefagusa geçişidir. Gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH) ise haftada bir veya daha fazla pirozis ya da regürjitasyonun varlığıdır. Özefagus dışı reflü semptomlarının veya doku hasarının bulunması da GÖRH'nin bir bulgusudur. GÖRH, son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkinlerin en sık görülen kronik hastalığı olarak bildirilmektedir. Yetişkin nüfusun %10'unda her gün pirozis ve 1/3'ten fazlasında da intermittan semptomların varlığı rapor edilmiştir (1). Bir çalışmada da randomize seçilmiş 800 yetişkin olgunun %20'sinde ayda üç kereden daha fazla, %25'inde ise ayda en az bir kez pirozis tanımlanmıştır (2). Tedavi edilmeyen GÖRH, yaşam kalitesini bozabilir ve özefajit, ülserasyon, striktür, hemoraji, Barrett özefagus gibi özefageal komplikasyonlara yol açabilir (3). Öte yandan GÖRH komplikasyonları genellikle özefagusta sınırlı kalmaz, özefagus dışı sistemleri de etkiler (Tablo 1) (4). Bunlardan biri de solunum sistemidir. GÖRH, bazı solunum sistemi hastalıklarına neden olabilir ya da kronik bir hastalığı tetikleyici olabilir. GÖRH'nin akciğer hastalıklarıyla ilişkisinin olduğunun söylenebilmesi bazı kriterlere bağlıdır (5):

1. Akciğer hastalığı prevalansı, GÖRH olan olgularda GÖRH olmayanlardan daha yüksek olmalıdır.

2. GÖRH ve akciğer hastalığı arasındaki patofizyolojik mekanizmalar hastalık sürecinin nasıl etkilendiğini açıklayabilmelidir.

3. GÖRH, akciğer hastalığında rol oynuyorsa reflü tedavisi sonrası çoğu olguda akciğer hastalığında iyileşme sağlanmalıdır.

Özellikle önceden GÖRH tanısı olan bireylerde ekstraözefageal semptomların etyolojisinde asit reflüden kuşkulanılmalıdır. Kohort bir çalışmada GÖRH tanısı olan ve başlangıçta solunumsal hastalığı bulunmayan 8500 birey, 20 yıl izlenmiş ve bu olgularda izlem süresi içinde solunumsal hastalık yüzünden hastaneye yatış riskinde anlamlı artış gözlenmiştir. Bu sonuç doğrultusunda GÖRH ile solunumsal hastalıklar arasında bir ilişki olduğu, bu hastalıkların birbirinin kliniğini ağırlaştırdığı ileri sürülmüştür (6). Solunum sistemi semptomu ya da hastalığı olan bireylerde de GÖR sıklığı artmıştır. Gastal ve arkadaşları, kronik öksürük yakınması, kardiyojenik olmayan göğüs ağrısı ve astım tanısı olan olgularda proksimal ve distal özefageal pH testi ile GÖR'ü araştırmışlar, kronik öksürük tanımlayan olguların %50'sinde, kardiyak olmayan göğüs ağrısı olanların %53.8'inde, astım olgularının da %44'ünde GÖR varlığını göstermişlerdir (7). Kontrol grubuna göre bu olgularda asit maruziyeti anlamlı olarak daha yüksektir.

Ekstraözefageal yakınmaları bulunan olgularda GÖRH tanısı zor olabilir. Endoskopi, sessiz reflü olgularında mukozal anormallikleri göstermekte çoğunlukla başarılı olmadığından sınırlı duyarlılığa sahiptir (8). Çift kanallı intraözefageal pH testi veya larengoskopinin tanı değeri daha yüksektir (9). Bugün proton pompa inhibitörü (PPİ) tedavisi en etkili ve invaziv olmayan tanı yöntemi olarak düşünülmektedir (4). Diğer tanı yöntemleri, PPİ ile uygun doz ve sürede tedavi uygulanmasına rağmen yanıt alınamayan olgularda semptomların kaynağını ayırt etmek için kullanılabilir. Cerrahi (fundopli-

Tablo 1. GÖRH'nin özefagus dışı etkileri.

Akciğer	Kulak, burun, boğaz	Diğerleri
Astım	Kronik öksürük	Kardiyak olmayan göğüs ağrısı
Kronik bronşit	Larenjit	Diş erozyonu
KOAH	Boğuk seslilik	Uyku-apne
Bronşektazi	Globus	
Akciğer apsesi	Farenjit	
Aspirasyon pnömonisi	Sinüzit	
Pulmoner fibrozis	Vokal kord granülomu	
Bronşiyolitis obliterans	Larenks kanseri (olasılıkla)	

kasyon) için en iyi adaylar ise, PPİ tedavisi ile en azından kısmi semptom iyileşmesi sağlanan olgulardır (10).

GÖRH ile ilişkili solunumsal semptom ya da hastalıkların büyük bir kısmı nispeten seyrektir ve genellikle özel durumlarda ortaya çıkmaktadır. Çoğu kez çocuk ve adolesan dönemin sorunlarıdır, daha ziyade nörolojik yetersizliği olanlarda ve gelişme geriliği bulunan çocuklarda görülmektedir. Burada bronşektazi, aspirasyon pnömonisi, akciğer apsesi gibi özel durumlarda reflünün doğrudan aspirasyona bağlı komplikasyonları şeklinde karşımıza çıkan hastalıklardan söz edilmeyecektir.

Kronik öksürük ve astım, reflü ile birlikteliği en iyi bilinen ve en sık rastlanan sorunlardır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve interstisyel akciğer hastalığının GÖRH ile ilişkisine dair veriler daha az ve yetersizdir. Uyku-apne ve reflü ilişkisi de son yıllarda üzerinde durulan konulardan biridir.

KRONİK ÖKSÜRÜK ve GÖRH

Günümüzde sekiz haftadan daha uzun süren öksürüğün kronik olarak değerlendirilmesi öngörülmektedir (11). GÖR, kronik öksürüğün en sık nedenlerinden biridir (12). Yetişkinlerin %10-40'ında tek başına ya da postnazal akıntı sendromu (PNAS) ve/veya astım gibi diğer faktörlerle birlikte kronik öksürüğün nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (12-14). Astım, PNAS ve GÖRH tek başına veya birlikte kronik öksürüğün > %90'ından sorumludur.

Öksürük bazen GÖRH'nin tek bulgusu olabilir. Sessiz GÖRH'ye bağlı öksürüklü olgunun klinik özellikleri şunları içermelidir (15).

1. En az iki aydır öksürük yakınması olmalı,
2. İmmünyetmezlikli olmamalı,
3. Akciğer grafisi normal olmalı,
4. Sigara ve çevresel faktörler dışlanmalı,
5. ACE inhibitörü kullanmıyor olmalı,
6. Semptomatik astım dışlanmalı,
7. Postnazal akıntı sendromu dışlanmalı,
8. "Sessiz sinüzit" dışlanmalı,
9. Eozinofilik bronşit dışlanmalıdır.

Öte yandan reflüye bağlı gelişen öksürük birçok hastalığa bağlı olarak ortaya çıkabilir (Tablo 2) (16).

Tablo 2. GÖRH ile ilişkili kronik öksürükte patogenez.

Makroaspirasyon
Pulmoner aspirasyon sendromları; tekrarlayan aspirasyon pnömonisi
Akciğer apsesi
Progresif sistemik skleroz dahil interstisyel fibrozis
Bronşektazi
Kronik bronşit
Bronşiyolitis obliterans
Mikroaspirasyon
Larengeal inflamasyon
Bronşit
Vagal aracılı distal özefageal-trakeobronşiyal refleks mekanizmalar
Asemptomatik reflüde kronik persistan öksürük
Astım

Patofizyoloji

Öksürüğün patogenezinde makroaspirasyon, mikroaspirasyon ve vagal aracılı refleks mekanizmalar rol oynamaktadır.

Makroaspirasyon: Özel durumlarda nadiren görülen makroaspirasyon, sıklıkla bazal distal özefageal tonus azalması, özefageal motilite ve klirens yetersizliği ile birliktedir. Genellikle endoskopide ciddi patolojik değişiklikler (grade 3 ya da 4 özefajit ya da Barrett) mevcuttur.

Mikroaspirasyon: Proksimal özefageal reflüden kaynaklanan mikroaspirasyon daha az ciddi solunumsal komplikasyonlara yol açar. Bronşiyal inflamasyon olsun ya da olmasın larengeal inflamasyon vardır. Çift problu 24 saatlik pH testi yapılarak distal ve proksimal özefagusta reflünün araştırıldığı bir çalışmada, öksürük, boğuk sesle konuşma ve larenkste inflamasyon bulunan olguların %60'ında minör proksimal reflü gösterilmiştir (17). Benzer bir başka çalışmada ise bu oran sadece %10.7'dir (7). Mikroaspirasyonu olan hastalarda genellikle pirozis, regürjitasyon, ağızda ekşi tad gibi gastrointestinal semptomlar belirgindir. Yutma güçlüğü, gece terlemeleri, dispepsi, göğüs ağrısı ve globus gibi yakınmalar bulunabilir (18). Ekstratorasik hava

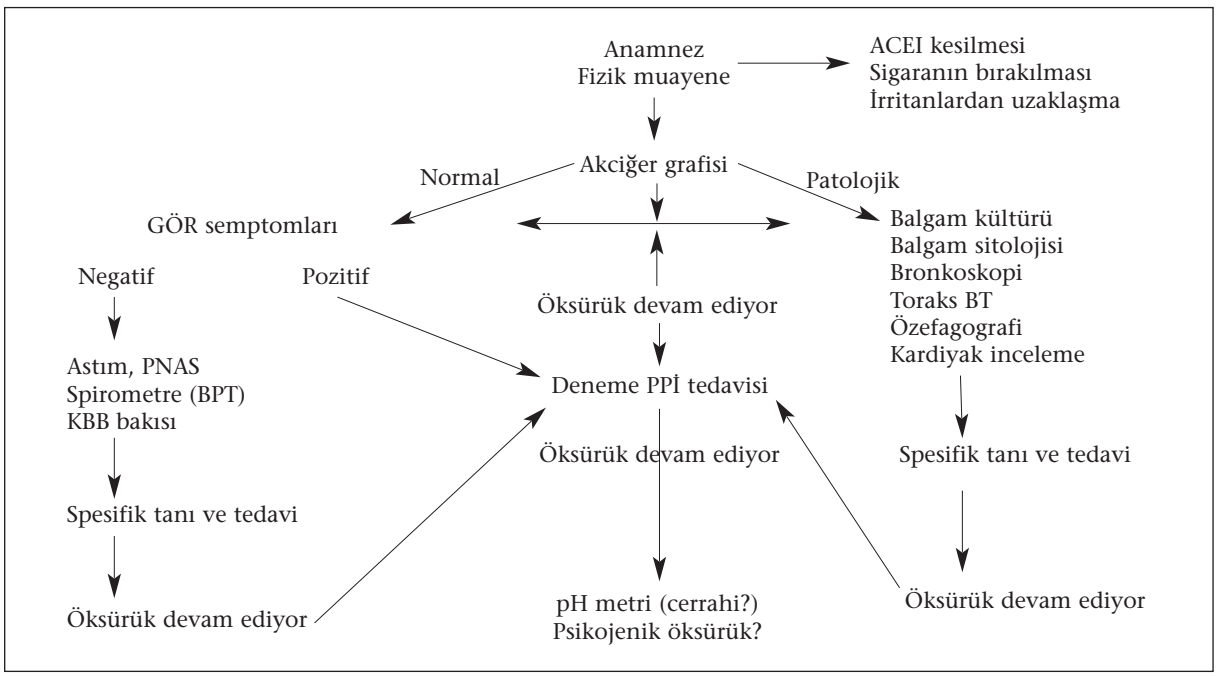
yolu seviyesinde tekrarlayan aspirasyon, disfoni, boğuk ses, boğaz ağrısı, diş erozyonuna neden olabilir. Pulmoner aspirasyonlu olgularda ise göğüs ağrısı, dispne, "wheezing" ve balgam çıkarma gibi yakınmalara rastlamak mümkündür.

Vagal refleks: Nedeni açıklanamayan kronik persistan öksürüklü olgularda sıklıkla GÖR söz konusudur (13,19). Bu durumda öksürük, mikroaspirasyon olmaksızın gastrik asidin stimüle ettiği distal özefageal-trakeobronşiyal refleks mekanizmanın bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (12). Öksürük, refleks orijinli olduğu zaman olguların %75'ten fazlasında gastrointestinal belirtiler çok azdır ya da yoktur (19,20). Çift problu 24 saatlik pH testi, öksürük patogenezinde distal reflünün daha önemli olduğunu göstermektedir (13). Ayrıca, distal reflü ile öksürüğün korele olduğu olgularda endoskopi ile distal özefajit saptanmıştır. İng ve arkadaşları, pH metri testinde, akciğer grafisi ve larenks muayenesi normal, aspirasyon bulgusu olmayanlarda öksürük nöbetlerinin %78'inde eş zamanlı, %90'dan fazlasında ilk beş dakika içinde reflü oluştuğunu göstererek bulgularının vagal aracılı refleks mekanizmayı desteklediğini ileri sürmüşlerdir (21). Özefageal asit ya da salin solüsyon infüzyonu uygulanarak öksürük refleksinin afferent yolu incelendiğinde, asit infüzyonu uygulanan grupta öksürük sıklığında anlamlı artış olmaktadır (20). Özefageal lidokain verildiğinde öksürük baskılanmaktadır. Diğer yandan ipratropium bromid özefagus içine verildiğinde öksürük baskılanmazken, inhale edildiğinde efferent trakeobronşiyal refleks yolu üzerinden etkiyle öksürüğü baskılamaktadır. Bu veriler, öksürük patogenezinde vagal aracılı özefago-trakeobronşiyal refleks mekanizmasını ön plana çıkarmaktadır.

Tanı

Eğer tipik gastrointestinal semptomlar varsa ya da standart araştırmalara rağmen öksürüğün etyolojisi saptanamıyorsa GÖRH akla gelmelidir (Şekil 1). Anormal reflünün neden olduğu solunumsal problemleri olan olguları saptamak için, üst özefageal sfinkterin 2 cm yukarısına kateter yerleştirilerek yapılan farengeal pH metri önerilmektedir (18). Bu yönteme göre öksürük dahil solunumsal yakınması olanların %70'inde farengeal reflü vardır (22).

Bugün kronik öksürüğün tanısında ampirik PPİ tedavisi tercih edilmektedir (16,18). Özefageal reflü semptomları olmayan olgularda bile ampirik antireflü tedavinin kullanılabileceği bildirilmektedir (23). Öksürüğün sık rastlanan diğer nedenlerinin dışlandığı olgularda yüksek doz PPİ ile ampirik teda-



Şekil 1. Kronik öksürükte tanı ve tedavi yaklaşımı. ACEI: Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü, BPT: Bronş provokasyon testi, GÖR: Gastroözefageal reflü, PPİ: Proton pompa inhibitörü, PNAS: Postnazal akıntı sendromu.

viyi takiben öksürüğün iyileşmesi, tanıyı desteklemektedir. Çift doz ampirik tedavi en az üç ay sürdürülmelidir. Ampirik tedavinin başarısız olduğu durumlarda, tedaviye yanıtın iyi olmadığı olguları ayırt etmek ve uygun ilaç dozunu doğrulamak için pH metri uygulanması önerilmektedir (18,24). pH metri testi ile GÖR'ün doğrulanması, uzamış tedavide hasta uyumunu arttırmak için yararlı olabilir.

Tedavi

Konservatif tedavi: Kilo verme, yüksek protein ve düşük yağ içerikli antireflü diyeti, gece yatarken başın yükseltilmesi, yaşam tarzı değişiklikleri (sigara ve kahveden uzak durmak) önerilmektedir (12,22,25,26).

Farmakolojik tedavi: PPİ, öksürük yakınması kaybolduktan sonra en az üç ay kullanılmalı, daha sonra tedrici azaltılarak kesilmelidir. GÖRH kronik bir hastalık olduğu için öksürük, tedavi kesildikten sonra tekrar ortaya çıkabilir. Bu durumda tekrarlayan ve uzamış tedavi gerekebilir (27).

Cerrahi tedavi: Açık ya da laparoskopik fundoplikasyon, tekrarlayan aspirasyonu olanlarda ve yüksek doz PPİ tedavisinden sonra öksürük yakınması devam eden olgularda tercih edilmektedir. Özellikle tamamen ya da tama yakın asit süpresyonu sağlandıktan sonra öksürük yakınması devam eden seçilmiş olgularda antireflü cerrahisi ile semptomların iyileştiği ya da büyük oranda düzeldiği bildirilmiştir (26).

ASTIM ve GÖRH

Astımda GÖRH Prevalansı

Son 30 yıldır astım ve GÖRH arasında bir ilişki olduğu sürekli tekrarlanmaktadır. Bu iki hastalık arasında kompleks bir bağlantı vardır ve bu bağlantı henüz tam anlamıyla tanımlanamamıştır (28). Astımlılarda GÖRH prevalansı, reflüyü saptamak için kullanılan tanı yöntemlerine bağlı olmak üzere %34-89 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Çoğu astımlı, GÖRH semptomlarından yakınır. Astım olgularının %24'ünde disfaji, %55'inde regürjitasyon, %77'sinde ise pirozis bulunduğu rapor edilmektedir (29). Nokturnal GÖR tanımlayan olgularda da astım prevalansı ve obstrüktif uyku apne semptomları daha sıktır (30). Son yıllarda yapılan, konu ile ilgili yeni ve dikkat çekici bir araştırma, yaşlı astım olgularında pirozis prevalansının gençlerden anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, tüm yaş gruplarında pirozis varlığının gelecekte artmış hospitalizasyon sıklığı ile anlamlı ilişkisi olduğunu göstermektedir (31).

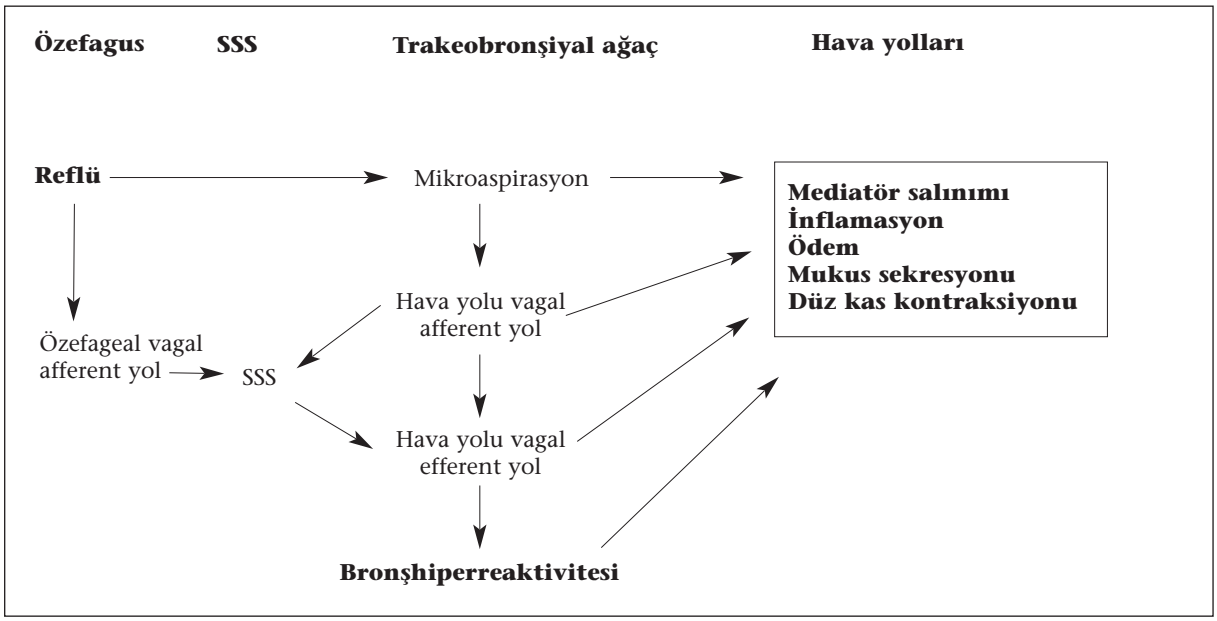
Anormal GÖR olan astım olgularında solunumsal semptomlar ile özefageal asit arasında güçlü bir ilişki vardır (32). Harding ve arkadaşları, astım olgularında kontrol grubuna göre alt özefagus sfinkter (AÖS) basıncında anlamlı azalma, özefageal asit maruziyet süresinde artma, çok daha sık reflü atağı ve özefageal asit klirens zamanında uzama olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca, astım olgularının %72'sinde anormal 24 saatlik pH metri saptanırken, solunumsal semptomların %79'unun özefageal asit bulguları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (33). Aynı araştırmacıların astım olgularında GÖR prevalansını araştırdıkları prospektif kohort çalışmalarında GÖR semptomları olmayan stabil astım olgularının %62'sinde anormal özefageal asit maruziyet süresinde artma saptamışlardır (34). İlginç olarak astımlı asemptomatik GÖR olgularında, semptomatik olanlara kıyasla proksimal özefageal asit miktarı daha fazla, AÖS basıncı daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmaya göre astımlıların %62'sinde GÖRH, klinik olarak siliktir ve bu olguları saptayabilmek için özefageal pH testi gereklidir. Semptomatik astım olgularında da hem proksimal hem de distal özefageal asit temas süresinde uzama söz konusudur ve olguların %48'inde proksimal özefageal asit maruziyeti vardır (35). Peterson ve arkadaşları, pH metri ile, GÖRH semptomlu astım olgularının %79'unda, semptomu olmayan astımlıların da %71'inde patolojik reflüye rastlamıştır (36).

Patofizyoloji

Astım olgularında reflüye bağlı hava yolu obstrüksiyonunun ortaya çıkmasında tamamen aydınlatılamamış birkaç mekanizmadan söz edilmektedir (Şekil 2) (37,38). Bunlar;

- Özefagusta asit nedeniyle tetiklenen vagal aracılı refleks,
- Artmış bronş reaktivitesi,
- Gastrik asidin mikroaspirasyonu,
- Hava yollarına taşikinin ve substans P salınımı ile seyreden nörojenik inflamasyon.

Vagal refleks: Özefagus ve bronş ağacı aynı embriyojenik orijinden gelişmektedir. Bu nedenle özefagustaki asit, asit duyarlı reseptörleri uyarabilir ve bu da vagal aracılı refleksi başlatabilir (37). Salin



Şekil 2. Astımda reflünün neden olduğu bronkokonstrüksiyonun patofizyolojisi.

solüsyonu veya 0.1 (N) hidroklorik asit ile özefageal infüzyon uygulanarak asit nedenli özefagobronşiyal reflekslerin araştırıldığı bir çalışmada özefageal asidin, FEV_1 ve oksijen satürasyonunda anlamlı azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (39). FEV_1 ve oksijen satürasyonundaki azalma, önceden atropin uygulanan olgularda görülmemiştir. Bu veriler, solunumsal semptomu olmayan GÖR olgularında kolinerjik refleks kavramını desteklemektedir. Schan ve arkadaşları, çift problu özefageal pH metri ve solunum fonksiyon testi ile monitörize edilen olgularda özefageal asit infüzyonu uygulayarak bronkokonstrüktör yanıtı araştırmışlardır (40). Dört farklı gruba ayrılan olguların tümünde (astımlı GÖR, reflüsü olmayan astım, astımı olmayan reflü ve kontrol grubu) tepe ekspiratuar akım hızı (PEFR) özefageal asit infüzyonu ile anlamlı azalma göstermiştir. Ayrıca, reflüsü olan astım olguları hariç diğer gruplarda özefageal asit temizlenince PEFR'de iyileşme izlenmiştir. Astımlı GÖR olgularında ise PEFR'deki bozulmanın devam ettiği bildirilmektedir. Bu bronkokonstrüktör yanıt, pozitif Bernstein testi veya mikroaspirasyonun belirleyicisi olan proksimal özefageal reflüden bağımsızdır. Spesifik hava yolu rezistansı, özefageal asit ile artmaktadır ve astımlı GÖR olgularında özefageal asit klirensine rağmen bu artış devam etmektedir (40). Bu olgularda egzajere olmuş vagal refleksin söz konusu olabileceği bildirilmektedir. Olası bir diğer mekanizma, özefageal asidin refleks yolla sürekli bronkokonstrüksiyona neden olan hava yolu inflamasyonunu arttırdığıdır. Çalışma, hava yolu hastalığı olmayan olgularda hava yolu fonksiyonlarında değişiklik oluşabildiğini destekler veri sağlaması nedeniyle önemlidir.

Artmış bronş reaktivitesi: Herve ve arkadaşları, GÖRH olmayan ve GÖRH olan astım olgularında özefageal asidin ekspiratuar akım hızı üzerine etkisini bronş provokasyon testi ile araştırmışlar, özefageal asit infüzyonu uygulanan olgularda kontrol grubuna göre FEV_1'de %20 düşmeye neden olan metakolin dozunun anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardır (41). Özefageal asit, diğer uyaranlara karşı bronş reaktivitesini değiştirmektedir. Vagal yol bu mekanizmada önemlidir, çünkü özefageal aside bronş yanıtı, önceden atropin uygulanması ile ortadan kalkmaktadır. Yazarlara göre; özefageal asit, asit duyarlı reseptörleri uyarmaktadır ve olasılıkla vagal aracılı refleks yoluyla santral sinir sisteminde kolinerjik hava yolu tonusu arasında etkileşim söz konusudur. Veriler, GÖR hastalığının bronkomotor yanıtı arttırarak astımı agreve ettiğini desteklemektedir. Vincent ve arkadaşları, astımlı olgularda 24 saatlik pH metri testinde saptanan reflü ataklarının sayısı ile metakolin PD20 dozunun korele olduğunu saptamışlardır. Bu da özefageal asidin bronş hiperreaktivitesini arttırabileceğini desteklemektedir (42).

Mikroaspirasyon: Özefageal asit aracılı bronkokonstrüksiyonda üçüncü mekanizma, gastrik materyalin mikroaspirasyondur. Üst hava yolları ile trakeanın mekanik uyarımının hava yolu rezistansını arttırdığı iyi bilinmektedir. Bir hayvan deneyinde (kedi) refleks mekanizması ve mikroaspirasyon mekanizmasına hava yolu yanıtı araştırılmış, trakea içine asit verilmesinin özefageal asit infüzyonundan daha fazla hava yolu yanıtına yol açtığı bulunmuştur. Trakeal asidifikasyon ile ilişkili olan hava yolu rezistans artışının bilateral servikal vagotomi ile ortadan kalktığı belirtilmiştir. Vagotomize hayvanlarda trakeal asidifikasyon sonrası solunum paterninde değişiklik olmamıştır (43). İnsanlarda trakeal asidifikasyona hava yolu yanıtını değerlendirmenin veya mikroaspirasyonu monitörize etmenin çok güç olduğu bildirilmektedir. Jack ve arkadaşları, yoğun bakım ünitesinde yatan ciddi astımlı dört olguda eş zamanlı trakeal ve özefageal pH izlemi yapmış, beş dakikadan daha uzun süren 37 reflü atağı ve bu atakların beşinde eş zamanlı trakeal pH'da azalma göstermişlerdir. Özefageal asit ve trakeal asit eş zamanlı olduğunda PEFR 84 L/min azalırken, tek başına özefageal asit saptandığında PEFR'deki düşme 8 L/min ile sınırlı kalmıştır (44). Çift problu özefageal pH metri ve farengeal prob kullanarak reflü ve pH'da düşme arasındaki ilişkiyi araştıran Varkey ve arkadaşları, astım olgularında 31 reflü atağı sonrası proksimal özefagus pH'sında düşme göstermiş, aynı şekilde reflü ataklarının %5'i ile farengeal probda pH düşmesi arasında ilişki saptamışlardır. Bu çalışmaya göre mikroaspirasyon vardır ve astım olgularında kontrol grubuna göre daha sıktır (45).

Astımda bronkokonstrüksiyonun patogenezinde vagal yol, yukarıda anlatılan her üç mekanizmada da rol oynuyor görünmektedir. Öte yandan özefageal asite yanıt olarak solunumsal semptomların ortaya çıkmasında diğer mekanizmalar rol oynayabilir (38). Örneğin; hayvan çalışmalarında asit uyarımından dolayı taşikinin/substans P salınımı ve hava yolu ödemi ile nörojenik inflamasyon gösterilmiştir (46-48). Substans P ve nörokinin A gibi taşikininler, vazodilatasyon ve plazmanın ekstravazasyonu, artmış mukus, hava yolu düz kas spazmı ve inflamatuvar hücre aktivasyonuna yol açar (49).

Astımda GÖRH Gelişmesi Üzerine Etkili Faktörler (Madalyonun Diğer Yüzü)

Astım olgularında GÖRH prevalansı ve ciddiyeti normal popülasyondan daha fazladır. Astım, GÖR gelişimine bazı mekanizmalarla neden olabilir (38).

Otonomik disregülasyon: AÖS tonusu (gevşeme sfinkteri dahil), vagus sinirinin dorsal nükleusu aracılığıyla sağlanır (50). Vagal aracılı geçici AÖS gevşemesi, reflü ataklarının %63-74'ünden sorumlu majör mekanizmadır. Öte yandan astım olgularında (ekzokrin bezler ve pupiller kolinerjik yanıt dahil) yaygın kolinerjik aşırı duyarlılık vardır ve bu otonomik disregülasyon, AÖS basıncını azaltabilir ve geçici AÖS gevşemesine izin vererek GÖR için predispozan faktör olabilir. GÖR bulunan astım hastalarında aslında bir hipervagal yanıt olan otonomik disfonksiyonu doğrular veriler elde edilmiştir (51).

Toraks ve batın arasındaki basınç farklılıkları: Toraks ve batın arasındaki basınç gradiyenti, GÖR olan astımlılarda artabilir. Ekspirasyon sonunda basınç gradiyenti 4-5 mmHg'dir. Bundan dolayı ekspirasyon sonundaki 10-35 mmHg olan normal bir alt sfinkter basıncı bu basınç gradiyentini etkisiz hale getirmek için yeterlidir. Astım atağında inspirasyonda intratorasik basınç daha fazla negatif, batın içi basınç daha fazla pozitiftir. Bu da basınç gradiyentini arttırarak reflüyü tetikler (50).

Hiatus hernisi: Mays ve arkadaşları, astım olgularının %64'ünde, kontrol olgularının %19'unda radyografik olarak hiatus hernisi saptamıştır (52). Bir endoskopi çalışmasında ise astımlıların %58'inde hiatus hernisi vardır (53). Ayrıca, herninin intrensek astım olgularında daha sık olduğu bildirilmektedir. Hiatus hernisi gastrik içerik için bir depo görevi yapabilir. Eğer asidin biriktiği bir herni varsa geçici bir AÖS gevşemesini reflü atağı izleyebilir (54).

Krural diyafragma değişiklikleri: Diyafragmanın krural bölümü embriyolojik olarak özefageal mezenterden köken alır. Astım olgularında krural diyafragma fonksiyonlarında değişiklik meydana gelebilir; kronik hiperinflasyon ve hava hapsi, diyafragma düzleşmesine ve gerilmesine neden olabilir (55).

Bronkodilatör ilaçlar: Teofilin kullanımına bağlı gastrik asit sekresyonunda artma ve AÖS basıncında azalma tanımlanmakla birlikte bunun klinik öneminin tartışmalı olduğu belirtilmektedir (5). Literatürde teofilinin AÖS basıncını ve özefageal asit maruziyet süresini etkilemediğini gösteren araştırmalara rastlanabildiği gibi yüksek teofilin düzeyinin özefageal asit maruziyet süresini ve reflü semptomlarını arttırdığını vurgulayan çalışmalar da dikkati çekmektedir (33,56). Tartışmalı sonuçlara rağmen, yüksek dozlarda gastrik asit sekresyonunda artma,

AÖS basıncında azalma ve reflüde kötüleşmeye neden olabileceğinden dolayı dikkatli kullanılmalıdır.

β_2-agonistler, teofiline göre özefageal fonksiyonlar üzerine daha az etkilidir (39). Schindlbeck ve arkadaşları, inhale albuterolün AÖS basıncı ve asit maruziyet süresi üzerine etkisi olmadığını bildirirken, son yıllarda bunun aksi sonuçlar elde edilmiştir (57,58).

Steroidler: Oral prednizon, orta-persistan stabil astımlı, minimal reflü semptomları olan bireylerde hem distal hem de proksimal özefageal asit maruziyet süresinde anlamlı uzamaya neden olabilir (59).

Tanı

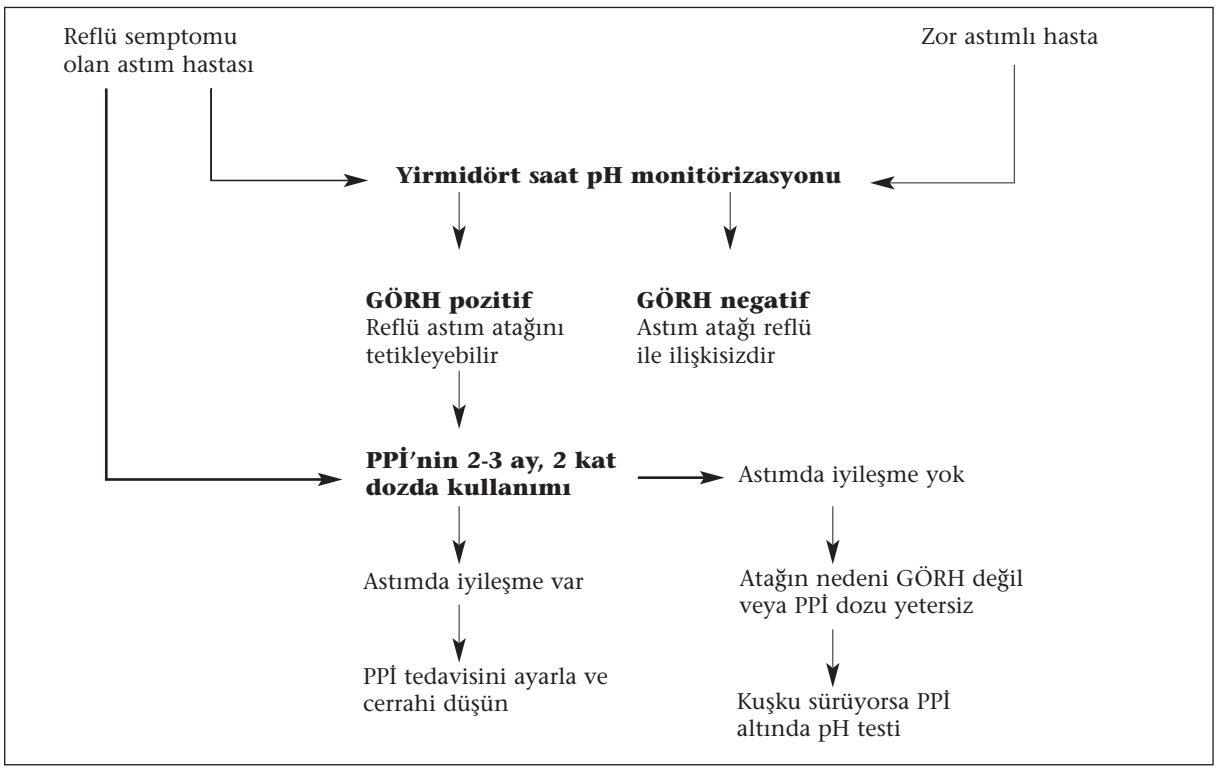
Astım hastasında GÖRH tanısı, reflü semptomları varsa kolaydır. Ancak uygun astım tedavisine rağmen astım semptomları kontrol altına alınamayan olgularda sessiz GÖR olabileceği düşünülerek ileri tetkik yapılmalıdır. Bu amaçla 24 saatlik pH testi en uygun tanı yöntemidir (Şekil 3).

Tedavi

GÖRH olan astım olgularında GÖR tedavisinin etkisini araştıran bir meta-analizde astımlı 326 olguda reflü tedavisi sonrası %69'unda astım semptomlarında azalma, %62'sinde astım ilaçlarını kullanma ihtiyacında azalma, %26'sında akşam PEFR düzeylerinde iyileşme saptanmıştır (60). Bugün PPİ'nin en az iki ay süreyle GÖRH'de kullanılan dozun iki katı dozda kullanımı önerilmektedir (Şekil 3) (61,62). Yatarken başını yükseltmek ve antiasit kullanımı gibi konservatif yaklaşımların, astım semptomlarını azalttığı gösterilmiştir (63). Reflü cerrahisi için hem olgu seçimi hem de tedavi seçiminin güç olduğu bildirilmektedir. Reflü cerrahisi adayı olgularda farengeal reflü gösterilmeli ve tıbbi tedaviye kısmen yanıt alınmış olmalıdır (64).

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAH) ve GÖRH

Astımda solunumsal semptomlar ve GÖRH arasındaki ilişki iyi tanımlanmış olmakla birlikte KOAH ile reflü arasında bir ilişki olup olmadığı açık değildir. KOAH olgularında yutma anormallikleri ile GÖRH sıklığı üzerine sınırlı sayıda veri, özefageal bozukluklarla GÖRH prevalansının normal popülasyondan yüksek olduğunu bildirmektedir. Bununla birlikte, KOAH'da solunum fonksiyonları, bronkodilatör kullanımı ve solunumsal semptomların bu sürece katkısı da bilinmemektedir (65).



Şekil 3. Astımda GÖRH tanı ve tedavi yaklaşımı (PPİ: Proton pompa inhibitörü).

KOAH olgularında benign özefagus hastalıklarının (GÖR, AÖS yetersizliği, özefageal dismotilite, hiatus hernisi, özefajit) prevalansında artma bildirilmiştir (66,67). Mochlesi ve arkadaşlarının, KOAH olgularında GÖR sıklığı ve bronkokonstrüksiyonun şiddeti ile GÖR semptomları arasındaki ilişkiyi araştırdıkları anket çalışmasına göre KOAH olgularında GÖR semptom sıklığı artmıştır. Buna göre anlamlı (haftada bir veya daha fazla) pirozis ve/veya regürjitasyon, haftada birden daha az pirozis, disfaji ve kronik öksürük, kontrol olgularına göre daha sıktır. Ayrıca, $FEV_1 \leq$ %50 olan KOAH olgularında anlamlı GÖR semptomları $FEV_1 \geq$ %50 olanlardan daha sık görülmektedir (68).

Patofizyoloji

Astımdakine benzer şekilde mikroaspirasyon ve özefageal asidin neden olduğu bronkokonstrüksiyonun KOAH alevlenmelerine yol açabileceği ileri sürülmüştür (69). Ancak bu mekanizmaları destekleyecek çalışma olmadığı gibi desteklemeyen çalışmalar dikkati çekmektedir (70,71). Astımdan farklı bir şekilde KOAH olgularında özefageal asit perfüzyonu, bronkokonstrüksiyonu arttırmamaktadır. Buna karşılık KOAH'daki ciddi hiperinflasyon, şiddetli öksürük ve bronkokonstrüksiyon, intraabdominal basıncı arttırarak diyafragma ve alt özefageal sfinkter arasındaki ilişkiyi değiştirebilir, sfinkter tonusu üzerine diyafragmanın katkısını azaltarak gastrik içeriğin reflüsünü tetikleyebilir (72). KOAH tedavisinde kullanılan ilaçlar da özefagus alt sfinkter basıncını azaltarak reflüyü arttırıcı rol oynayabilir. Sonuçta reflü KOAH'ı tetiklemekte midir? ya da KOAH reflünün ortaya çıkmasını kolaylaştırmakta mıdır? Bu soruların yanıtı henüz bilinmemektedir.

İDİYOPATİK PULMONER FİBROZİS (İPF) ve GÖRH

Son yıllarda İPF'de, GÖR sıklığının normal olgular ya da sebebi bilinen fibrozis olgularına göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir (73). Küçük miktarlarda gastrik asidin trakeobronşiyal aspirasyonu, fibrozis patolojisinde rol oynayabilir. Asit aspirasyonunun akciğer hasarlanmasına neden olduğu bilinmektedir. Geçmiş yıllara dayalı hayvan çalışmalarına göre asit hasarına bağlı kimyasal pnömoni, akciğer ödemi, azalmış PaO_2, akciğerde sertleşme, epitelyal hasar ve epitel permeabilitesinde artma ve interstisyel fibrozis gelişmektedir (74-77).

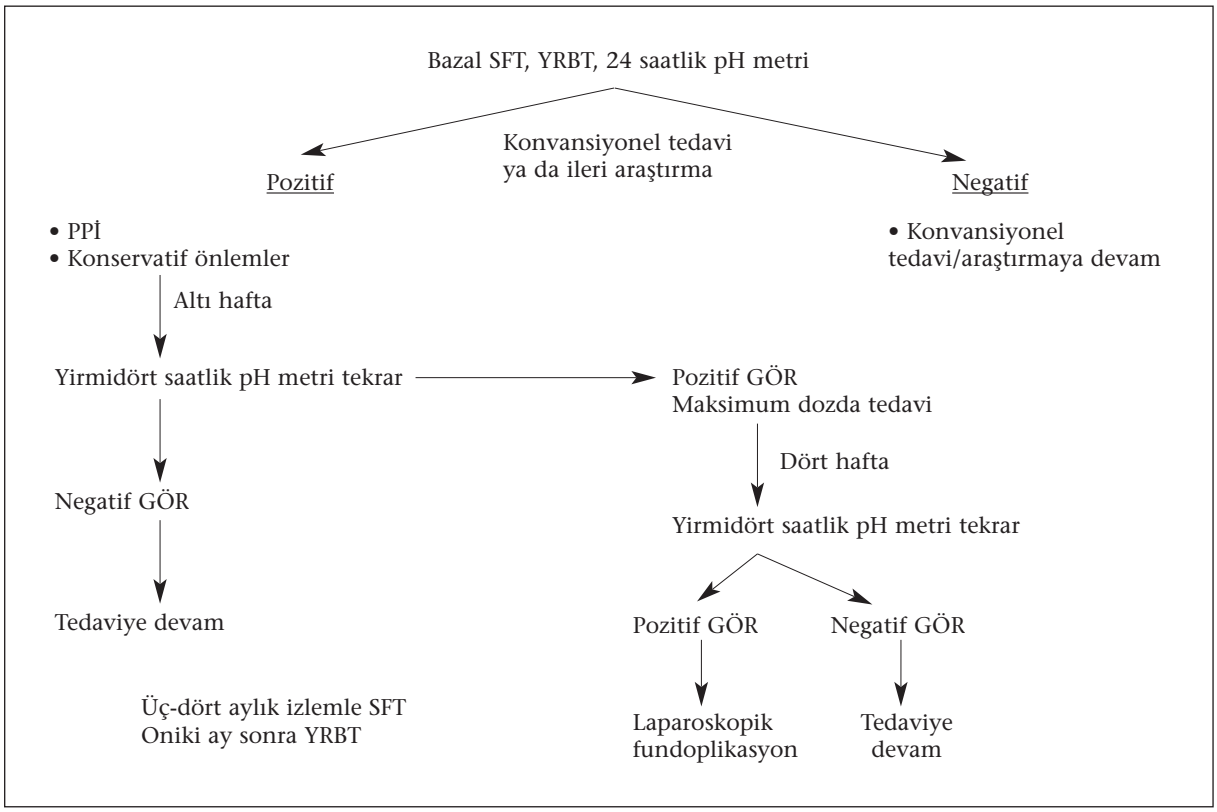
Klinik çalışmalara baktığımız zaman eroziv özefajitin kronik bronşit, astım, pnömoni ve özellikle pulmoner fibrozis dahil olmak üzere birçok solunum sistemi hastalığı ile ilişkisi vardır. Yine insan çalışmaları, GÖR ile progresif sistemik skleroz ve İPF dahil pek çok interstisyel akciğer hastalığı ile ilişkiden söz etmektedir. Sistemik sklerozda pulmoner ve özefageal belirtiler arasında bir korelasyon vardır (78). Bu olgularda proksimal özefajit ve aspirasyona bağlı larengeal değişiklikler izlenmektedir.

Patofizyoloji

GÖR ve İPF arasındaki olası ilişkiyi araştıran Tobin ve arkadaşları, biyopsi ile tanısı doğrulanmış fibrozis olgularında çift problu pH metri ile anormal distal ve/veya proksimal özefageal asit maruziyeti saptamışlardır. Kontrol grubu ile aradaki fark anlamlıdır. Bu çalışmanın önemli bir sonucu, fibrozis olgularında artmış özefageal asit maruziyetine rağmen tipik reflü semptomları olmamasıdır (79). Ayrıca, GÖR daha çok geceleri olmaktadır ve proksimal özefagusu etkilemektedir. Raghu ve arkadaşlarının, idiyopatik fibrozisli 65 olgu ile yürüttükleri araştırmanın erken sonuçlarına göre proksimal ve distal anormal asit maruziyeti sırasıyla %63, %67'dir. Olguların yalnız %40'ında reflü semptomları vardır. Ortalama AÖS basıncı, gevşeme ve özefageal peristaltizm normal bulunmuştur. Reflüsü olan ve olmayan olgular arasında solunum fonksiyon testleri açısından farklılık yoktur. Bu verilere göre fibrozisli olguların çok büyük bir kısmında reflü vardır. Akciğer yetersizliğinin şiddeti ile anormal asit maruziyetinin varlığı arasında korelasyon yoktur (80). İPF olgularının çoğunda tipik GÖR semptomlarının olmayışı tanıyı güçleştirmektedir. GÖR ve İPF olgularında tanı ve tedavi yaklaşımı üzerine düzenlenen algoritmaya göre tüm olguların değerlendirilmesi, PPİ başlandıktan altı hafta sonra 24 saatlik pH metri ile tekrar incelenmesi önerilmektedir (Şekil 4). Yazarlara göre uzun süreli GÖR tedavisi ve bu tedavinin akciğer hastalığı üzerine etkisinin değerlendirilmesi, İPF üzerine özefageal asit maruziyetinin gerçek etkisinin saptanmasına olanak verecektir. Şimdilik İPF ve reflü arasındaki nedensel ilişki, aydınlatılamamış bir problem olma niteliğini korumaktadır.

ÜST ve ALT SOLUNUM YOLU KANSERLERİ ve GÖRH

Kronik irritasyonun kansere neden olduğuna dair pek çok örnek vardır. Üst solunum yollarında kro-



Şekil 4. GÖR ve idiyopatik pulmoner fibrozis olgularında tanı ve tedavi yaklaşımı.

nik infeksiyon, ilgili alanlarda kulak, burun, boğaz, paranazal sinüslerde kanser sıklığında artışa neden olmaktadır (81). Benzer şekilde, distal özefagusta normal skuamöz hücreli mukozanın yerini, mide ve intestinal kanalın mukozası olan kolumnar epitelin aldığı Barrett özefagusta adenokanser gelişme sıklığı %10'dur (82). Kronik irritasyonun kanser gelişme riskini arttırdığı sonucundan hareketle, bir irritan olan kronik reflünün de kansere yol açabileceğini düşünmek pek hatalı olmaz. Nitekim hayatı boyunca sigara içmemiş fakat ciddi GÖR semptomları olan altı olguda anterior vokal kord kanseri saptanması, 138 larenks kanserli olgunun sigara içmeyen 19'unda ciddi reflü semptomlarının varlığı, bu düşünceyi destekler niteliktedir (83,84). Özefageal içeriğin aspirasyonunun akciğer apsesi, pnömoni, lokal fibrozis, bronşektaziye yol açabildiğinin bilinmesi, yemek sırasında bitkisel gıda parçası aspirasyonu ile kazeifiye olmayan granülomların meydana gelmesi, kronik irritasyonun akciğer kanserine neden olabileceğini de akla getirmektedir (85). Ancak henüz bu düşünceyi destekleyecek araştırmalar yoktur.

OBSTRÜKTİF UYKU APNE ve GÖRH

Son 15-20 yıldır yürütülen çalışmalar, uyku esnasında GÖR oluşmasını ve tipik yanıtını ayırt etmeye çalışmaktadır (86). Uyku esnasında reflü atağı, hemen her zaman yalnız non-REM uyku sırasında ortaya çıkmakta, REM uykusu sırasında seyrek olarak görülmektedir. Bununla birlikte hem non-REM hem de REM uykusunda özefageal asit temas süresinde artma vardır. Uykuda asit klirens süresi de uzamıştır. Özefageal mukoza inflamasyonu ve erozyonu gibi GÖR komplikasyonları, uyku sırasında artmış asit maruziyeti ile ilişkili bulunmuştur (87,88). Normal bireylerde, uyku sırasında reflü paterni, uyanık olunan zamana göre oldukça farklıdır. Gündüz reflüsü, sıklıkla postprandialdir ve hızlı klirens vardır. Uyku esnasında ise GÖR atağı uyanıkken geçirilen ataklardan daha az olmakla birlikte, özefageal asit maruziyet süresi daha uzundur.

GÖRH ile obstrüktif uyku apne sendromu arasındaki ilişki de üzerinde durulan konulardan biridir. Obstrüktif uyku apne sendromlu olgularda GÖRH sıklığının arttığı gösterilmiştir (89,90). Bu olgularda

yutma refleksi bozulmuştur ve çoğunda uyku ile ilişkili pirozis, regürjitasyon gibi yakınmalar vardır (90). Gece nazal kontinu pozitif hava yolu basıncı (nCPAP) uygulamasının, uyku apne ile ilişkili GÖR yakınmaları olanlarda tedavi edici olduğu bildirilmektedir (91,92).

Özellikle yaşlılarda, kronik öksürük ve uyku apne sendromu arasında nokturnal GÖRH aracılığı ile gelişen olası patolojik bir ilişki düşünülmesi gerektiği bildirilmektedir (93). Uyku apne sendromu ile GÖRH arasındaki patolojik ilişkinin, gerçekte mekanik bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir (94). Buna göre, frenoözefageal ligaman, diyafragmayı alt özefageal sfinktere bağlar. Üst hava yolu rezistansı bulunan obstrüktif uyku apne sendromunda diyafragmayı etkileyen artmış solunumsal bir efor vardır. Bu ekstra efor, frenoözefageal ligaman aracılığıyla alt özefageal sfinkteri etkilemektedir. Zorlayıcı efor, alt özefageal sfinkter eşiğini aştığı zaman sfinkter açılmakta ve gastrik içeriğin özefagusa geçişine izin vermektedir. Bazı araştırmacılar ise uyku apne olgularında reflünün her apnede oluşmadığını ve arousal ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (95).

Eldeki verilere göre, GÖRH olan tüm hastalarda uyku ile ilişkili soluma problemleri düşünülmelidir. GÖRH ve uyku apne ilişkisinde patofizyolojinin aydınlatılması ve bu iki hastalığın birlikte bulunma sıklığının belirlenmesi için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

GÖRH, yetişkin yaş grubunun sık rastlanan kronik bir hastalığıdır. Gerek özefagus gerekse özefagus dışı komplikasyonları nedeniyle sadece gastroenteroloji değil kulak-burun-boğaz ve göğüs hastalıkları gibi diğer klinikleri de ilgilendiren önemli bir hastalıktır. Bugün kronik öksürük ve astım ile güçlü bir ilişkisi olduğuna dair kuşkuya yer vermeyen kanıtlar elde edilmiştir. Ancak özellikle astımla GÖRH arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için ileri sürülen patofizyolojik mekanizmalar, neden-sonuç ilişkisini açıklamak için yeterli değildir. KOAH ve İPF ile GÖRH arasında ilişki olduğunu destekleyen çalışma sayısı sınırlıdır. GÖRH'nin akciğer kanserine neden olabileceği görüşü henüz spekülasyon niteliğindedir. Uyku apne sendromu ve GÖRH ilişkisi ise açıklığa kavuşturulmayı beklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. Dig Dis Sci 1976;21:953-6.
2. A Gallup Survey on heartburn across America: Princeton, NJ: The Gallup Organization, 1988.
3. Richter JE, Castell DO. Gastroesophageal reflux: pathogenesis, diagnosis and therapy. Ann Intern Med 1982; 97:93-103.
4. Malagelada JR. Review article: supra-oesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2004;19(Suppl 1):43-8.
5. Harding SM. Pulmonary complications of gastroesophageal reflux. In: Castell DO, Richter JE (eds). The Esophagus. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999;493-504.
6. Ruhl CE, Everhart JE. Respiratory complications of gastroesophageal reflux disease (GERD) in a prospective population-based study. Gastroenterology 1999;116:A92 (Abstract G0396).
7. Gastal OL, Castell JA, Castell DO. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms. Studies using proximal and distal pH monitoring. Chest 1994;106:1793-6.
8. Richter JE. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease: an overview. Am J Gastroenterol 2000;95:1-3.
9. Williams RBH, Ali GN, Wallace L, et al. Esopharyngeal acid regurgitation: dual pH monitoring criteria for detection and insights into its mechanisms. Gastroenterology 1999;117:1051-62.
10. Freston JW, Triadafilopoulos G. Review article: approaches to long-term management of adults with GERD-proton pump inhibitor therapy, laparoscopic fundoplication or endoscopic therapy. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19(Suppl 1):35-42.
11. Irwin RS, Baulet LP, Clautier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American Collage of Chest Physicians. Chest 1998;114(Suppl 2):133-81.
12. Irwin RS, French CL, Curley FJ, et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. Chest 1993;104:1511-7.
13. Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ, et al. Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. Am Rev Respir Dis 1989;140:1294-300.
14. Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing and complications of chronic cough in diagnosing its cause. Arch Intern Med 1996;156:997-1003.
15. Irwin RS, Madison MJ. The persistent trouble some cough. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1469-74.
16. Ing AJ. Cough and gastroesophageal reflux. Am J Med 1997;103:91-6.
17. Paterson WG, Murat BW. Combined ambulatory esophageal manometry and dual probe pH-metry in evoluti-

on of patients with chronic unexplained cough. Dig Dis Sci 1994;39:1117-25.

18. Fontana GA, Pistolesi M. Cough 3: chronic cough and gastrooesophageal reflux. Review series. Thorax 2003; 58:1092-5.

19. Ing AJ, Ngu MC, Breslin ABX. Chronic persistent cough and clearance of esophageal acid. Chest 1992;102: 1668-71.

20. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Pathogenesis of chronic persistant cough associated with gastroesophageal reflux. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:160-7.

21. Ing AJ, Ngu MC, Breslin ABX. Chronic persistent cough and gastroesophageal reflux. Thorax 1991;46:479-83.

22. Eubanks TR, Omelanczuk PE, Maronian N, et al. Pharyngeal pH monitoring in 222 patients with suspected laryngeal reflux. J Gastrointest Surg 2001;5:183-91.

23. Poe RH, Kalay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease. Experience with specific therapy for diagnosis and treatment. Chest 2003;123:679-84.

24. Harding SM. Chronic cough. Practical considerations. Chest 2003;123:659-60.

25. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. Am Rev Respir Dis 1981;123:413-7.

26. French CT, Irwin RS, Fletcher KE, et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: failure to resolve despite total/near-total elimination of esophageal acid. Chest 2002;121:1132-40.

27. Irwin RS. Management of chronic cough. In: George R (ed). Pulmonary and Critical Care Update. Vol 9. Northbrook. IL: American College of Chest Physicians, 1994.

28. Malagelada JR. Review article: supra-oesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2004;19(Suppl 1):43-8.

29. Field SK, Underwood M, Brant R, Cowie RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. Chest 1996;109:316-22.

30. Gislason T, Janson C, Mermeire P, et al. Respiratory symptoms and nocturnal gastroesophageal reflux. A population-based study of young adults in there European countries. Chest 2002;121:158-63.

31. Diette GB, Krishnan JA, Dominici F, et al. Asthma in older patients. Factors associated with hospitalization. Arch Intern Med 2002;162:1123-32.

32. Harding SM. Recent clinical investigations examining the association of asthma and gastroesophageal reflux. Am J Med 2003;115:39-44.

33. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-hour esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events. Chest 1999;115:654-9.

34. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:34-9.

35. Tomonaga T, Awad ZT, Filipi CJ, et al. Symptom predictability of reflux-induced respiratory disease. Dig Dis Sci 2002;47:9-14.

36. Peterson K, Samuelson W, Koelliker E, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux in asymptomatic asthmatics: can it contribute to respiratory symptoms? Gastroenterology 2003;124:A-543 (Abstract-T1660).

37. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease and asthma: the two are directly related. Am J Med 2000;108:153-8.

38. Harding SM. Gastroesophageal reflux, asthma, and mechanisms of interaction. Am J Med 2001;111:8-12.

39. Wright RA, Miller SA, Corsello BF. Acid-induced esophago-bronchial-cardiac reflexes in humans. Gastroenterology 1990;99:71-3.

40. Schan CA, Harding SM, Haile JM, et al. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction: an intra esophageal acid infusion study using state-of-the-art technology. Chest 1994;106:731-7.

41. 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;134:986-99.

42. Vincent D, Cohen-Jonathan AM, Leport J, et al. Gastro-oesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. Eur Respir J 1997;10:2255-9.

43. Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI, et al. Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. Gastroenterology 1984;87:872-81.

44. Jack CI, Calverly PM, Donnelly RJ, et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-esophageal reflux. Thorax 1995; 50:201-4.

45. Varkey B, Pathial K, Shaker R, et al. Pharyngoesophageal reflux index in asthmatics. Chest 1992;102:152 (abstr).

46. Hamamoto J, Kohrogi H, Kawano O, et al. Esophageal stimulation by hydrochloric acid causes neurogenic inflammation in the airways of guinea pigs. J Appl Physiol 1997;82:738-45.

47. Ricciardolo FL, Rado V, Fabbri LM, et al. Bronchoconstriction induced by citric acid inhalation in guinea pigs: role of tachykinins, bradykinin, and nitric oxide. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:557-62.

48. Canning BJ. Inflammation in asthma: the role of nerves and the potential influence of gastroesophageal reflux disease. In: Stein MR (ed). Gastroesophageal Reflux Disease. New York: Marcel Dekker, 1999:19-54.

49. Stein MR. Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness. Am J Med 2003;115:55-9.

50. Mittal RK, Balaban DH. The esophageal junction. N Engl J Med 1997;336:924-32.

51. Lodi U, Harding SM, Coghlan HC, et al. Autonomic regulation in asthmatics with gastroesophageal reflux. Chest 1997;111:65-70.

52. Mays EE. Intrinsic asthma in adults: association with gastroesophageal reflux. JAMA 1976;236:2626-8.

53. Sontag SJ, Schnell TG, Miller TQ, et al. Prevalence of oesophagitis in asthmatics. Gut 1992;33:872-6.

54. Mittal RK, Lange RC, McCallum RW. Identification and mechanism of delayed esophageal acid clearance in subjects with hiatal hernia. Gastroenterology 1987;92: 130-5.

55. Roussos C, Macklem PT. The respiratory muscles. N Engl J Med 1982;307:786-97.

56. Ekstrom T, Tibbling L. Influence of theophylline on gastroesophageal reflux and asthma. Eur J Clin Pharmacol 1988;35:353.

57. Schindlbeck NE, Heinrich C, Huber RM, Muller-Lissner SA. Effect of albuterol (salbutamol) on esophageal motility and gastroesophageal reflux in healthy volunteers. JAMA 1988;260:3156-8.

58. Crowell MD, Zayat EN, Lacy BE, et al. The effects of an inhaled β_2-adrenergic on lower esophageal function. A dose-response study. Chest 2001;120:1184-7.

59. Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM, et al. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma. Chest 2002;121:625-34.

60. 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.

61. 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.

62. Kiljander TO. The role of proton pump inhibitors in the management of gastroesophageal reflux disease-related asthma and chronic cough. Am J Med 2003;115:65-71.

63. Kjellen G, Tibbling L, Wranne B. Effect of conservative treatment of oesophageal dysfunction on bronchial asthma. Eur J Respir Dis 1981;62:190-7.

64. Ayres JG, Miles JF. Oesophageal reflux and asthma. Review. Eur Respir J 1999;9:1073-8.

65. Mokhlesi B. Clinical implications of gastroesophageal reflux disease and swallowing dysfunction in COPD. Am J Respir Med 2003;2:117-21.

66. Anderson LI, Jensen G. Prevalence of benign oeosophageal disease in the Danish population with special reference to pulmonary disease. J Intern Med 1989;225:393-401.

67. Anderson LI, Jensen G. Risks factors for benign oesophageal disease in a random population sample. J Intern Med 1991;23:5-10.

68. El-Seag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. Gastroenterology 1997; 113:755-60.

69. Mochlesi B, Morris AL, Huang CF, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD. Chest 2001;119:1043-8.

70. Orr WC, Shamma-Othman Z, Allen M, et al. Esophageal function and gastroesophageal reflux during sleep and waking in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1992;101:1521-5.

71. Ducolone A, Vandevenne A, Join H, et al. Gastroesophageal reflux in patients with asthma and chronic bronchitis. Am Rev Respir Dis 1987;135:327-32.

72. Boyle JT, Tuchman DN, Altschuler SM, et al. Mechanisms for the association of gastroesophageal reflux and bronchospasm. Am Rev Respir Dis 1985;131:916-20.

73. Ing AJ. Interstitial lung disease and gastroesophageal reflux. Am J Med 2001;111(Suppl 8A):41-4.

74. Greenfield LJ, Singleton RP, McCaffree DR, et al. Pulmonary effects of experimental graded aspiration of hydrochloric acid. Ann Surg 1969;170:74-86.

75. Glauser FL, Millen JE, Falls R. Increased alveolar epithelial permeability with acid aspiration: the effects high-dose steroids. Am Rev Respir Dis 1970;120:1119-23.

76. Salley S, Santo GD, Barnhart MI. Immediate histopathology of hydrochloric acid aspiration. Scan Electron Microsc 1970;3:911-20.

77. Schwartz DJ, Wynne JW, Gibbs CP, et al. The pulmonary consequences of aspiration of gastric contents at pH values greater than 2.5. Am Rev Respir Dis 1980;121:119-26.

78. El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with oesophagitis in United States military veterans. Gastroenterology 1997; 113:755-60.

79. Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopatic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1998;158: 1804-8.

80. Raghu G. The role of gastroesophageal reflux in idiopatic pulmonary fibrosis. Am J Med 2003;115:60-4.

81. Batsakis JG. Tumors of the Head and Neck: Clinical and Pathological Considerations. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins Company, 1979:182;427.

82. Spechler JS, Goyal RK. Barrett's esophagus. N Engl J Med 1986;315:362-71.

83. Morrison MD. Is chronic gastroesophageal reflux a causative factor in glottic carcinoma? Otolaryngol Head Neck Surg 1988;99:370-3.

84. Ward PM, Hanson DG. Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx. Laryngoscope 1988; 98:1195-9.

85. Allen CJ, Newhouse MT. Gastroesophageal reflux and chronic respiratory disease-clinical commentary. Am Rev Respir Dis 1984;129:645-7.

86. Orr WC. Sleep and gastroesophageal reflux: What are risks? Am J Med 2003;115:109-13.

87. Johnson LF, DeMeester TR. Twenty-four hour pH monitoring of the distal esophagus. Am J Gastroenterol 1974; 62:325-32.

88. Orr WC, Allen ML, Robinson M. The pattern of nocturnal and diurnal esophageal acid exposure in the pathogenesis of erosive mucosal damage. Am J Gastroenterol 1994;89:509-12.

89. Teramoto S, Ogha E, Matsui H, et al. Obstructive sleep apnea syndrome may be a significant cause of gastro-esophageal reflux disease in older people. J Am Geriatr Soc 1999;47:1273-4.

90. Teramoto S, Sudo E, Ogha E, et al. Impaired swallowing reflex in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Chest 1999;116:17-21.

91. Kerr P, Shoenut JP, Miller T, et al. Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. Chest 1992;101:1539-44.

92. Okada S, Ouchi Y, Teramoto S. Nasal continuous positive airway pressure and weight loss improve swallowing reflex in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Respiration 2000;67:464-6.

93. Teramoto S, Ouchi Y. A possible pathologic link between chronic cough and sleep apnea syndrome through gastroesophageal reflux disease in older people (letter). Chest 2000;117:1215-6.

94. Stiennon OA. The Longitudinal Muscle in Esophageal Disease. 1st ed. Madison Wis: WRS Press, 1995.

95. Penzel T, Becker H, Brandenburg U, et al. Arousal in patients with gastro-oesophageal reflux and sleep apnoea. Eur Respir J 1999;14:1266-70.

Yazışma Adresi

Zeynep AYTEMUR SOLAK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

35100, Bornova/İZMİR

e-mail: zaasolak@med.ege.edu.tr