

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Salih Serdar ERTURAN

S. Erturan

İstanbul - 1993

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgilerinden yararlandığım ve tezimin hazırlanmasında yol gösteren Doç.Dr.Mustafa Yaman'a; bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıları olan kürsü başkanımız Prof.Dr.Kemal Sözer'e, Prof.Dr.Müzeyyen Erk'e, Doç.Dr.Ahmet Rasim Küçükusta'ya, Doç.Dr.Gül Öngen'e ve Prof.Dr.Sema Umut'a, Doç.Dr.Nurhayat Yıldırım'a, Doç.Dr.Günseli Yılmaz'a; sürekli teşvik ve yardımlarını gördüğüm Doç.Dr.Nail Yılmaz'a ve Sc.Dr.Yakup Çoşkun'a; kardeşçe, samimi bir ortam oluşturduğumuz tüm doktor, hemşire ve laborant arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler.

K I S A L T M A L A R

- GÖR** : Gastro-ösofageal reflü
FVC : Zorlu vital kapasite
FVC₁ : Birinci saniyedeki zorlu vital kapasite
MMFR : Maksimum ekspiryum ortası akım hızı
PEFR : zirve ekspiratuar akım hızı

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
Bronş Astımı	2
Gastroösofageal Reflü Hastalığı	5
GEREÇ VE YÖNTEM	8
SONUÇLAR	12
TARTIŞMA	23
SONUÇ	30
KAYNAKLAR	31

G İ R İ Ő

Astım hastalarının çoğunda geceleri ya da sabaha karşı soluk darlığı, hırıltılı soluma ve öksürük gibi yakınmalar görülür (Nokturnal astım). Sık görülen bu olay, bazen tedaviye karşı sürmekte ve hastaların uyku kalitelerini bozarak günlük yaşamlarını etkilemektedir. Bu olayın etyolojisi-inde gastro-ösofageal reflünün de (GÖR) rol oynadığı gösterilmiştir.

Bronş astımlı hastaların % 45-65'inde GÖR'nün olduğu bildirilmiştir(1,2). Bu iki ayrı hastalık arasındaki yakın ilişki, çeşitli tartışmaları gündeme getirmiştir: Astım mı reflüye sebep oluyor? Reflü astımın seyrini kötüleştirir mi? Bu konuda yapılan çalışmalar her ikisinin de olabileceğini düşündürmektedir(3).

Bu çalışmada noktürnal yakınmaları olan astım hastaları GÖR yönünden araştırıldı. GÖR'nün astım üzerindeki etkilerini görmek, bunun kolay, her yerde uygulanabilir ve ucuz bir yöntemle gerçekleştirilebileceğini ve anamnez yoluyla elde edilen bilgilerin önemi gösterilmek istendi. Reflü saptanan olgularda antireflü tedavi ile noktürnal yakınmaların kontrol altına alınıp alınamayacağını incelemek amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

BRONŞ ASTIMI

Astımın tanımı önceden hava yollarının darlığı ve bunun geri dönüşümlü olması terimlerinden (reversibl bronş obstrüksiyonu) oluşuyordu ve hastalığın mekanizmaları hakkındaki bilgilerin eksikliğinden dolayı, bronş aşırı duyarlılığından söz edilmezdi(4). Günümüzde astım, mast hücreleri ve eozinofillerin de yer aldığı pek çok hücrenin rol oynadığı havayollarının kronik, inflamatuvar hastalığı olarak tanımlanmaktadır(5). Bu inflamasyon, sıklıkla tedaviyle ya da kendiliğinden kaybolan yaygın havayollarındaki daralmayla oluşan yakınmalara (soluk darlığı, hırıltılı soluma gibi) ve değişik uyaranlara karşı havayollarında aşırı duyarlılığın oluşmasına sebep olur.

Havayollarının aşırı duyarlılığı sonucunda gelişen daralma, üç olayın birlikteliği sonucunda oluşur:

- 1- Düz kasların kasılması
- 2- Bronş damarlarında genişleme ve submukozal ödem
- 3- Aşırı mukus salgısı

Etyolojik olarak astımın iki tipi tanımlanmıştır: atopik (ekstren-sik) şekli çevredeki allerjenlere karış oluşan IgE ile ilişkilidir. Bu kişilerin ailelerinde de genellikle atopi öyküsü vardır; genellikle çocukluk ve gençlik dönemlerinde başlar. Diğer tip olan nonatopik (intrensik) şekilde ise olayı başlatan bir allerjen saptanamaz; genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkar; nadiren ailesel atopi öyküsü vardır.

Astımın temel özelliği bronş aşırı duyarlılığıdır; bu ise bronş enflamasyonu sonucunda gelişir. İn hale edilen allerjen ile IgE aracılığı ile uyarılan mast hücrelerinden histamin, serotonin, nötrofil ve eozinofil kemotaktik faktörler gibi önceden hazırlanmış medyatörler ortama salınırken, araşıdonik asid metabolizmasının çalışmasıyla prostaglandinler ve lökotrienler de daha geç olarak devreye girerler. Bu maddeler enflamatuvar hücreleri olay yerine çekerken, bir kısmı da (histamin gibi) doğrudan bronş düz kaslarını kasarlar. Medyatörlerle uyarılmış olan makrofajlar, nötrofiller ortama PAF (platelet activating factor) salarak eozinofillerin de hızla gelmesini sağlar. PAF aynı zamanda kuvvetli bronkokonstriktör bir medyatördür. Eozinofiller ortama yine PAF salarken, bronş epitelini tahrip eden Major Basic Protein (MBP) ve Eosinophilic Cationic Protein (ECP)'i de salarlar. Bronş epitelinin hasar görmesi C-liflerinin doğrudan doğruya dış uyaranlarla uyarılabilir hale gelmesine sebep olur (bronş aşırı duyarlılığı!)(6,7,8). Bronş epiteli aynı zamanda viral enfeksiyonlar ve sulfur dioksit (SO₂), ozon, azot oksit (NO₂) gibi gazlarla da zarar görür.

Enflamasyonun gelişiminde rol oynayan medyatörlerden bazıları (örneğin histamin, bradikinin, PGF_{2α}) myelinsiz duysal lifleri uyarırlar. Bunun sonucunda "nöropeptidler" diye adlandırılan substance P, Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP), neurokinin A ve B, olay yerinde ve muhtemel akson refleksi aracılığı ile farklı yerlerde ortama salınırlar(9,10). Nöropeptidler ise bronş düz kasının kasılmasına, vazodilatasyon ve mukoza ödemeine neden olurlar. Gene myelinsiz duysal liflerin aynı medyatörlerle uyarılması sonucu, n.vagus ile uyarı merkez sinir sistemine gider ve efferent liflerle bronşa geri döner. Kolinerjik etki sonucu (asetil kolin ile) bronş düz kasları kasılır. Nöropeptidler de aynı zamanda kolinerjik tonusu arttırırlar(9).

Astımlı hastaların bir bölümü geceleri, özellikle sabaha karşı göğüste sıkıntı hissi, hırıltılı solunum (Wheezing), soluk darlığı ve/veya öksürükle uyanırlar. Noktürnal astım diye adlandırılan bu olay ilk kez 1698 yılında Sir John Flayer tarafından tanımlanmıştır(11). Bu kişilerin zirve ekspiratuar akım hızları (Peak Expiratory Flow Rate-PEFR) gün boyu izlendiğinde, sabah uyanıldığında en düşük değerler saptanır. Bu en düşük değer, normal kişilerde günün en yüksek değerinden % 8 kadar daha düşük olmasına karşın, noktürnal astımlı hastalarda en az % 20 olmaktadır(7,11,12,13). Bu fark bronş aşırı duyarlılığının göstergesidir: Ne kadar büyükse aşırı duyarlılık o kadar fazladır, dolayısıyla astım tam olarak kontrol altında değildir.

Noktürnal astımın oluşumunda rol oynayan pek çok etken saptanmıştır ki bunların birkaçının birlikte etkisi sonucu olay ortaya çıkmaktadır. Noktürnal astımın oluşumunda rol oynadığı düşünülen etkenler şunlardır:

- Uyku: REM uykusunda(14) ve non-REM uykunun 3-4. dönemlerinde(15) bronkokonstriksiyon olduğu söylenmektedir.
- Sirkadyen ritm: Plazma epinefrin düzeyinin düşük olması, duyarlı mast hücrelerinde histamin ve diğer medyatörlerin salınmasına sebep olarak bronkkonstriksiyon yapar(16).
- Allerji: Ev tozu akarları ve gündüz karşılaşılan allerjenlerle oluşan geç astmatik reaksiyon aracılığı ile etkili olmaktadır.
- Isı ve nemdeki değişiklikler
- Gastroösofageal reflü (GÖR).

Tedavi altındaki hastaların yaklaşık dörtte üçünde en az haftada bir kez görüldüğü belirtilen noktürnal astımın(12) nedenlerinden biri olan GÖR'ü şimdi gözden geçirelim.

- GASTROÖSOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI -

Gaströsofageal reflü hastalığı mide ya da oniki parmak barsağı içeriğinin yemek borusuna geri akımı sonucu oluşan değişik bulgular topluluğudur(17,18). Göğüste yanma hissi (heartburn) en sık görülen yakınma olmasına karşın, bulantı, kusma, geğirme, hıçkırık, göğüs ağrısı, ses kısıklığı, öksürük gibi başka organ rahatsızlıklarında görülen yakınmalara da sebep olabilir.

Geri akımın kendisi patolojik bir olay değildir. Günde 50 kereyi bulan geri akımın olması doğaldır. Genellikle dik duruşta, yemeklerden sonra olur; nadiren uykuda olur(2).

Yakınmalara ya da patolojik değişikliklere sebep olan geri akım ise daha sık ve uzun sürelidir; yatar durumda, özellikle geceleri olur(2,19).

Altındaki ve üstündeki sirküler kaslardan fiziksel ve farmakolojik olarak farklı olan sirküler kas demetinden oluşan alt ösofagus sfinkterinin uygunsuz gevşemesi, geri akıma sebep olur(17,20).

Geri akım ile ösofajitin oluşmasında olayın süresi önemlidir. Geri akım ile gelen maddeler, dik duruşta yerçekiminin etkisiyle ve yemek borusunun peristaltik hareketleri ile mideye gönderilir. Yatar durumda, özellikle geceleri yemek borusunun motor aktivitesinin düşmesi ve yerçekimi etkisinin kaybolması nedeniyle, geri akımla gelen maddeler, 40 dakika gibi uzun bir süre yemek borusunda kalabilirler(2).

Geri akım sonucunda çok katlı yassı epitelin basal hücrelerinde çoğalma olur. Papillaların boyu uzar ve damarlanması artabilir. Eğer olay, daha ileri boyutlarda olursa, epitel tabakası zedelenir, mikroülserler oluşur ve lamina propria'da nötrofil infiltrasyonu ve ödem gibi klasik yangı bulguları oluşur. Daha ağır durumlarda submukoza ve hatta kas tabakasında yemek borusunun daralmasına sebep olan yangı ve fibroz olur.

Genellikle öykü ve klinik bulgularla tanı konur. Ancak atipik yakınmaların varlığında çeşitli testler yapılmalıdır. Tanıyı koyduracak ve sorunları yanıtlayacak tek, standart bir test yoktur(20,21).

Reflü var mı, varsa ne derecede?: Endoskopik ve radyolojik tetkiklerin özgünlükleri (spesifiklikleri) yüksektir (sırasıyla % 96 ve % 93); ancak duyarlılıkları (sensitiviteleri) düşüktür (% 68 ve % 60). Bu nedenlerle radyolojik tetkikler, öncelikle diğer hastalıkların saptanması (peptik ülser gibi) ve reflüye bağlı komplikasyonları (osofageal darlık gibi) görmek için kullanılır. Endoskopik tetkikler de pahalı ve zahmetli olduklarından yoğun tıpsal tedaviye yanıt vermeyen, komplikasyon gelişen ya da cerrahi tedavi düşünülen hastalara saklanır. Gastroösofageal sintigrafi, % 61 duyarlılığa, % 95 özgünlüğe sahipken, Bernstein testi % 79 duyarlılığa, % 82 özgünlüğe sahiptir(20). Uzun süreli ösofagus içi pH ölçümü mükemmel duyarlılığa (% 88) ve özgünlüğe (% 98) sahiptir. Ancak pahalı bir yöntem olduğu için gastroösofageal reflü hastalığının tanısında doğrudan kullanılmamaktadır(20,21).

Hastanın yakınmaları geri akım ile ilişkili mi?: Bu amaçla Bernstein Testi ve uzun süreli pH ölçümü uygulanmaktadır. Özellikle Bernstein Testi, basit, çabuk, özel alet ve eğitilmiş eleman gerektirmeyen, hastayı çok rahatsız etmeyen bir testtir: Hasta oturur durumdayken bir nazogastrik sonda, burun deliklerinden 30 cm. uzağa yerleştirilir. Önce 15 dakika süreyle serum fizyolojik, ardından 0.1 N. hidroklorik asid (HCl) solüsyonu uygulanır. Reflü olan hastalarda, asid infüzyonu ile sıklıkla 7-15 dakika içinde semptomlar oluşur. Daha uzun sürede oluşan semptomlar, yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir.

Çoğu hafif hastada bazı kolay uygulamalarla geri akımın sıklığı önemli ölçüde azaltılabilir(17,18,22). Yatarken başın yükseltilmesi en basit ve etkili tedavi yöntemidir. Yatmadan önce 3 saat süreyle gıda alınmaması, geri akımla gelecek mide içeriğinin azalmasını sağlar. Yağlı gıdalar, çukolata ve soğan gibi bazı gıdalardan sakınılması deneysel olarak etkili bulunamamıştır. Yemeklerden 1 ve 3 saat sonra sıvı antasid alınması asidin nötralizasyonunu sağlar.

Bu basit önlemlerin etkili olmadığı durumlarda başka tedavi yöntemleri uygulanır: Yemeklerden sonra ve gece yatarken 15 mL. alginik asid-antasid alınması(23), metoclopramide, H₂-antagonistleri, omeprazol bunlar arasındadır. İyileşme sağlandıktan sonra idame tedavisi sürdürülmelidir.

6 aylık tıpsal tedaviye yanıt alınamazsa, ösofagusda darlık oluşursa ya da aspirasyonlara neden oluyorsa cerrahi tedavi düşünülmelidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 20 bronş astımlı hasta alındı. Bu hastalar, yapılan spirometrelerinde FVC_1/FVC oranı 0.75'in altında olan ve bronkodilatör ile FVC_1 'de % 20'den fazla artış olan (reversibl bronş bostruksiyonu) hastalar ile astmatik yakınmaları olup da spirometreleri normal sınırlarda olan hastalardan metokolin ile yapılan bronkoprovakasyon testinde PC_{20} dozu (FVC_1 'de % 20 düşmeye sebep olan doz) 1 mg. altında olan kişilerdi(7).

Bu hastaların ortak özelliği, geceleri göğüste sıkıntı hissi, hırıltılı solunum (wheezing), soluk darlığı ve/veya öksürük yakınmalarının olması, yani noktürnal astımlarının olmasıydı.

Hastalar 10'ar kişilik iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki hastaların mide ağrısı, göğüste yanma hissi ve/veya ağza acı su gelmesi şeklinde üst sindirim sistemine ait yakınmaları vardı. İkinci gruptaki hastalarda ise benzer yakınmalar yoktu.

İlk gruptaki hastaların 3'ü erkek, 7'si kadın iken, ikinci gruptaki hastaların 5'i erkek, 5'i de kadındı. Her iki grup arasında yaşları açısından anlamlı bir fark yoktu (I.grup 41.7 ± 12.6 yıl, II. grup 38.0 ± 12.6 yıl, $p > 0.50$).

Spirometrik ölçümlerde standart sulu spirometre (Godart Expirograph) kullanılmıştır. Arka arkaya yapılan 3 ölçümden FVC + FVC₁ toplamı en yüksek olan ölçüm değerlendirmeye alınmıştır. FVC, FVC₁ ve MMFR değerleri ölçülmüştür.

Her iki gruptaki hastaların tümüne Bernstein Testi uygulanmıştır. Test öncesi 24 saat boyunca hastalar hiçbir ilaç kullanmamışlardır. Test şu şekilde uygulandı(24): Bir nazogastrik sonda burun deliklerinden 30 cm. uzağa, orta ösofagusa yerleştirildi. Bu durumda spirometri ile ölçümler yapıldı. Ardından 15 dakika süreyle, 250 mL/saat hızla izotonik serum, sonda aracılığı ile ösofagusa uygulandı. Ardından yine spirometrik ölçümler yapıldı. Her iki ölçüm sırasında FVC, FVC₁ ve MMFR değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı: İlk ölçümde FVC: 2888 ± 651 mL, FVC₁: 2146±758 mL, MMFR: 2.74±1.10 L/sn. İken ikinci ölçümde FVC: 2983 ± 662 mL, FVC₁: 2145±731 mL, MMFR: 2.76±1.08 L/sn oldu.

Daha sonra sondadan aynı hızda, 0.1 N HCl solusyonu ösofagusa uygulandı. İlk 10 dakika içinde göğüste yanma hissi tanımlanması testin pozitif kabul edilme şartıydı ve gene bu anda spirometrik ölçümler yapıldı. Bernstein Testi negatif olan hastaların spirometrik ölçümleri 10. dakika sonunda yapıldı. Elde edilen değerler, serum fizyolojik uygulaması sonrası elde edilen spirometrik değerlerle karşılaştırıldı.

İlk gruptaki hastaların 9'u, ikinci gruptaki hastaların ise tümü Ana Bilim Dalımız İmmunoloji Laboratuvarı'nda atopi yönünden araştırıldı. Enzyme Immune Assay (EIA) yöntemiyle serum total IgE'si ölçüldü. Prick testi ile de deri testleri uygulandı.

İlk grupta yer alan hastalardan bir kısmına Bernstein Testi dışında gastroösofageal reflü hastalığı tanısında kullanılan diğer tetkikler de yapıldı: 7 hastaya sintigrafik tetkik, 2 hastaya da radyolojik tetkik yapıldı.

Bernstein Testi pozitif olan ve test sonrasında spirometrik değerlerinde (FVC_1 ve MMFR'de) düşme olan hastalara alginik asid + antasid (Gaviscon susp.) verildi. Bu tedavi yemeklerden sonra ve gece yatarken olmak üzere günde dört kere uygulandı. Tedavi bu şekilde 1 ay süreyle uygulandı ve bu sürenin sonunda hastaların yakınmaları değerlendirildi.

Hastaların test öncesi son 1 ay içindeki tedavileri de gözden geçirildi. İlk gruptaki hastalardan 5'i, ikinci gruptaki hastalardan ise 4'ü herhangi bir tedavi görmemekteydiler.

Hastaların özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde Student t testinden yararlanılmıştır.



Tablo I. I. ve II. gruptaki hastaların genel özellikleri

Y.	C.	Δ FVC	Δ FVC ₁	Δ MMFR	Allerji	Reflü	Tedavi	Bernstein T.	Y
26	E	-15	-18	-50	+			+	D+
35	K	-3	-18	-15	-	R,S-		+	D+
42	K	+6	+4	+6	-	S-		+	D-
38	K	-34	-42	-54	+	S-		+	D+
65	K	-16	-35	-39	-	S+	1,2,3,4,5,6	+	D+
46	K	+4	-18	-24	-	S-	1,2,3,4,5	+	D+
41	K	+8	+4	0	+	S-	1,2,3,5	+	D-
63	K	-10	-49	-53	-	R+	1,2,3,4	+	D+
40	E	-19	-48	-49	-	S+	1,2,3	+	D+
51	E	-22	-49	-51				+	D+

33	E	-5	-12	-18	-			+	D+
28	E	-1	-1	-1	+			-	D-
40	K	-2	+1	-2	+			-	D-
33	K	-9	-5	-3	+			+	D-
61	K	-2	-3	+3	-		1,2,3,4,5	-	D-
57	K	-10	+2	+2	-		1,2,3	-	D-
21	E	+3	-5	-2	+		2,7	-	D-
43	E	+4	+1	+1	+		1,2,3,4	-	D-
27	E	-4	+1	+1	+		1,2	-	D-
33	K	+4	+5	-3	+		1,2	-	D-

Δ FVC : FVC'de Bernstein Testi sonrası olan değişiklik (%)
 Δ FVC₁ : FVC₁'de Bernstein Testi sonrası olan değişiklik (%)
 Δ MMFR: MMFR'de Bernstein Testi sonrası olan değişiklik (%)
R: Gastrosofageal
S: Gastrosofageal sintigrafi
D: Soluk darlığı
1: İnhaler kortikosteroid
2: İnhaler β_2 -agonist
3: Oral β_2 -agonist
4: Teofilin
5: Oral kortikosteroid
6: Nitrat grubu
7: Na Kromoglikat.
y: Antreflü tedaviye (Gaviscon ile) yanıt.

SONUÇLAR

Birinci gruptaki hastaların tümünde ösofagusa asid perfüzyonu sonrasında ilk 5 dakika içinde epigastrial yakınma hissi oldu, yani Bernstein Testi pozitiftir. Bu hastalardan 8 tanesi aynı zamanda soluk darlığı da tanımladılar ki, bu hastaların tümünde FVC_1 ve MMFR değerlerinde düşme saptandı. Soluk darlığı oluşmayan 2 hastanın FVC_1 ve MMFR değerlerinde ise anlamlı bir değişiklik olmadı (Tablo 1).

Birinci grubun tersine, üst sindirim sistemine ait yakınması olmayan 10 hastadan oluşan ikinci gruptaki hastaların yalnızca 2'sinde Bernstein Testi pozitifdi. Bu iki hastadan biri soluk darlığından yakındı ki, bu hastanın FVC_1 ve MMFR değerlerinde sırasıyla % 11.6 ve % 18'lik düşüşler oldu (Tablo 1).

Birinci gruptaki hastalarda asid perfüzyonu öncesi ortalama, FVC değeri 2872 mL, iken, asid perfüzyonu sonrasında bu değer, % 10.8'lik düşme ile 2563 mL. oldu. 7 hastanın FVC değerinde düşme olurken 3'ünde artış oldu. En büyük düşüş, % 34.1 iken en fazla artış % 10 oldu (Şekil I).

Birinci grubun, yani üst sindirim sistemine ait yakınması olan hastaların asid perfüzyonu öncesindeki ve sonrasındaki FVC değerleri arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.30$).

Aynı grubun asid perfüzyonu öncesi ortalama FVC_1 değeri 2067 mL. iken sonrasında 1498 mL'ye düştü. Bu düşüş % 27.5'lük değere sahipken fark, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$) (Şekil II).

10 hastadan 8 hastanın FVC_1 değerinde asid perfüzyonu ile düşüş olmuştu ki, yukarıda da bahsedildiği gibi, bu hastalarda asid perfüzyonu ile soluk darlığı oluştu. En büyük düşüş % 49.1 ile olurken diğer iki hastada % 5'den küçük artışlar oldu.

Hava yollarındaki darlığın FVC_1 'den başka diğer bir göstergesi olan MMFR'nin birinci grupta yer alan 10 hastada asid perfüzyonu öncesi ortalama değeri 2.64 L/sn iken, asid perfüzyonu ile % 36'luk düşüşle 1.70 L/sn oldu. % 36'luk düşüş istatistiksel olarak anlamlıyken ($p < 0.05$), asid perfüzyonuyla soluk darlığı ve FVC_1 'de düşüş olan 8 hastada MMFR değeri düştü. En büyük düşüş % 54 idi (Şekil III). Asid perfüzyonuyla soluk darlığı oluşmayan ve FVC_1 'de düşüş olmayan iki hastanın MMFR değerlerinde de düşüş olmadı (Tablo 1).

İkinci grubu, yani üst sindirim sistemine ait yakınması olmayan 10 hastayı ele aldığımızda, asid perfüzyonu öncesi FVC, FVC_1 ve MMFR değerleri (sırasıyla ortalama değerleri 3093 ± 758 mL, 2224 ± 775 mL ve 2.87 ± 1.20 L/sn), birinci grubun aynı değerlerinden istatistiksel olarak farklı değildi. (FVC için $p > 0.30$, FVC_1 için $p > 0.50$ ve MMFR için $p > 0.50$).

İlk grupta yer alan hastalardan 9'una deri testleri yapıldı, serum total IgE düzeyleri bakıldı. Bu hastalardan üçünde allerji saptandı. Bu üç hastadan ikisinde ösofagusa asid perfüzyonu sonrasında soluk darlığı ve spirometrede, FVC, FVC_1 ve MMFR değerlerinde düşme olurken, diğer hastada soluk darlığı ve spirometre değerlerinde düşme olmadı (Tablo 1).

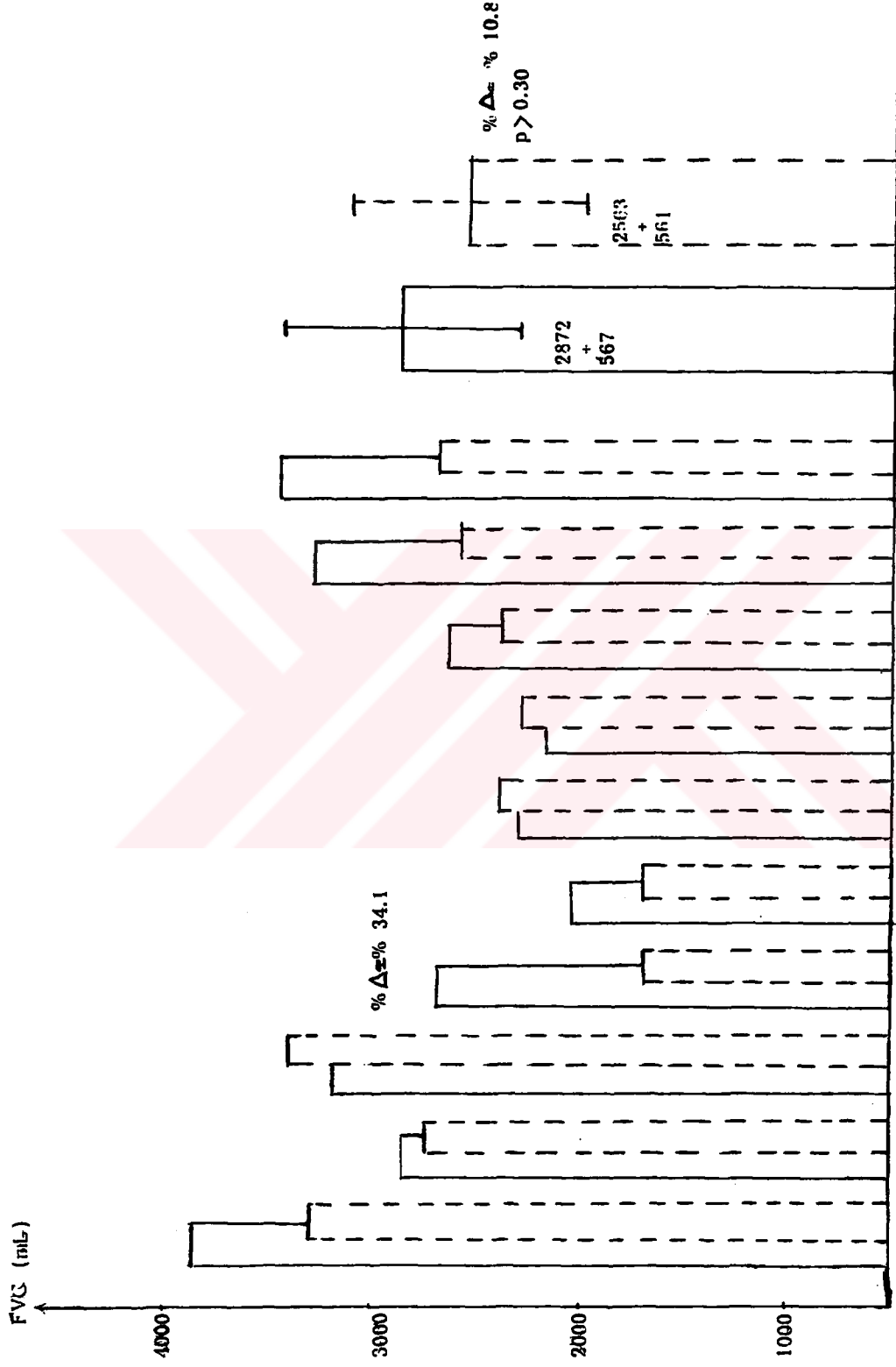
İkinci gruptaki 10 hastadan 7'sinde ise allerji saptandı. Bernstein Testi pozitif olan iki hastadan biri allerjikti. Allerjik olan hastada test sonrası bronş obstrüksiyonu saptanmaz iken, allerji saptanmayan hastada

test sonrasında soluk darlığı gelişti ve spirometrede FVC_1 ve MMFR değerlerinde düşme gözlemlendi.

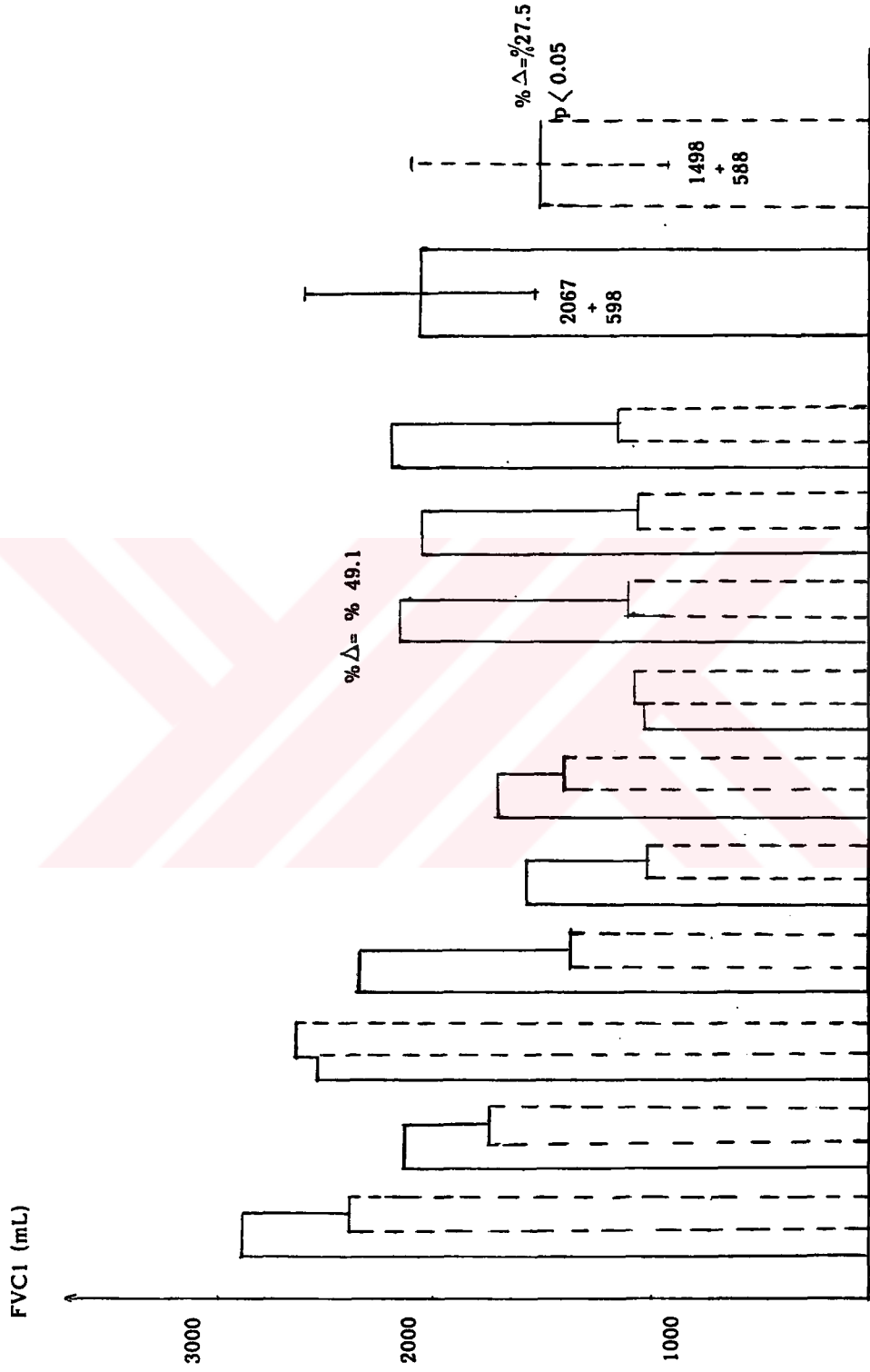
Birinci grupta yer alan hastalarda, yani ösofagus içi asitle bronş obstrüksiyonu oluşan hastalarda allerji, diğer gruba göre istatistiki olarak anlamlı derecede ($p < 0.05$) daha düşük gözlemlendi.

GÖR ile bronş obstrüksiyonu oluşumunu araştırmada kullanılan ve GÖR tanısında duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek olan Bernstein Testi dışında tanıda kullanılan diğer yöntemler de uygulandı. Üst sindirim sistemine ait yakınması olan bronş astımlı 10 hastadan oluşan birinci gruptaki 8 hasta, bu yönden de tetkik edildi. 7 hastaya gastroösofageal sintigrafi, 2 hastaya da gastroösofagrafi uygulandı. Sintigrafik tetkik uygulanan 7 hastadan 2'sinde pozitif sonuç alınırken, radyolojik olarak tetkik edilen 2 hastadan birinde reflü saptandı.

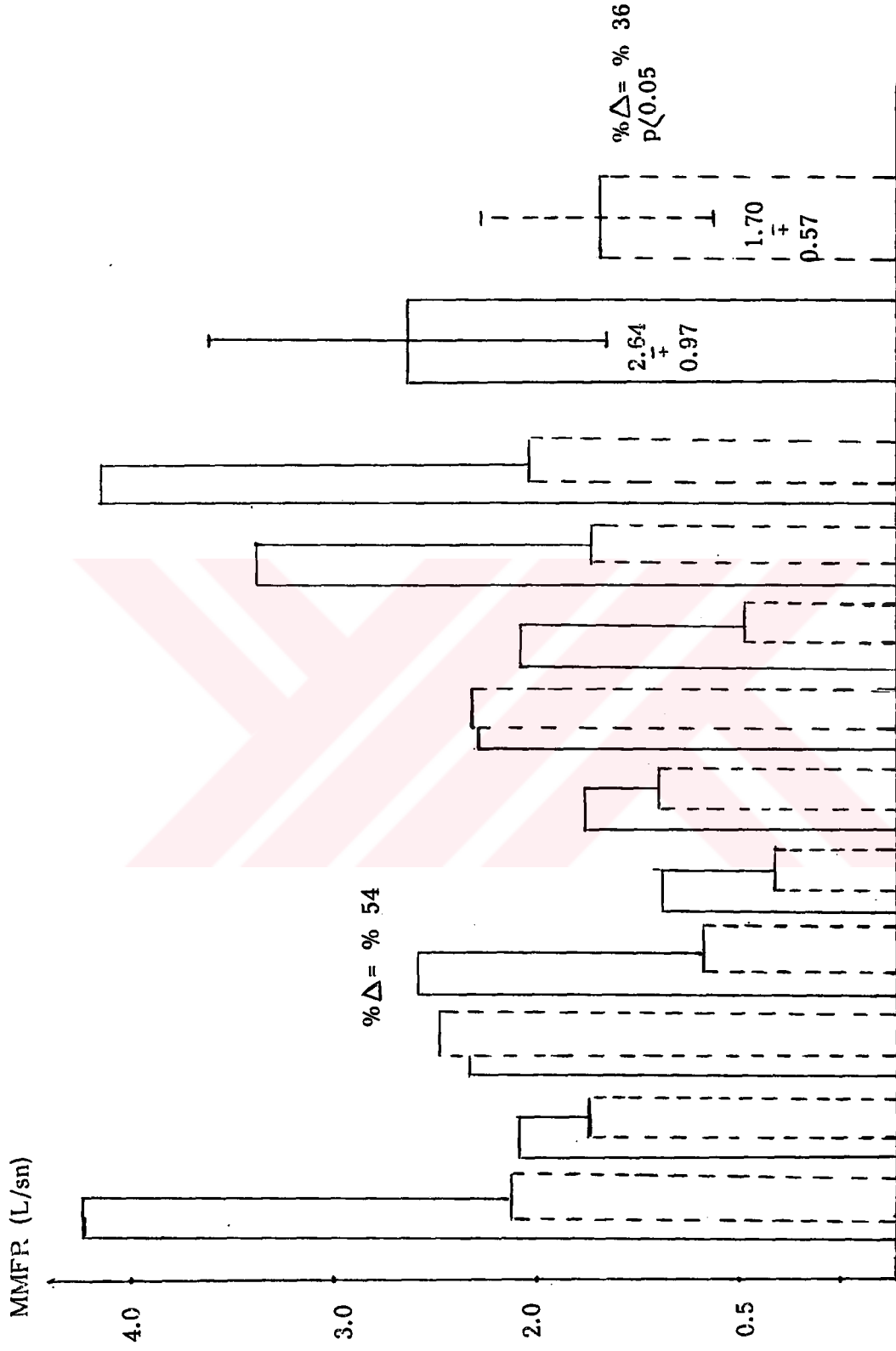
Hastaların son bir ay içinde gördükleri tedaviler de gözden geçirildi. Birinci gruptaki hastaların beşine bronş astımı tanısı yeni konmuştu ve herhangi bir tedavi görmemekteydiler. Bu hastalardan 4'ünde Bernstein Testi sonrasında soluk darlığı yakınması ortaya çıktı ve FVC_1 ve MMFR değerlerinde düşme gözlemlendi. Diğer tek hastada ise bronş obstrüksiyonunun subjektif ve objektif bulgularına rastlanmadı. Diğer 15 hastanın tümü inhaler kortikosteroid ve beta-2 agonist ile oral beta-2 agonist kullanıyorlardı. Buna ek olarak bir hasta teofilin, bir hasta kısa süreli oral kortikosteroid, bir hasta da teofilin kullanmaktayken kısa süreli oral kortikosteroid kullanmıştı. Sistemik kortikosteroid kullanan iki hasta, aynı zamanda hastaneye yatırılarak tedavi görmüşlerdi. Teofilin ve oral kortikosteroid kullanan hastamız aynı zamanda angina pectoris olarak değerlendirilen göğüs ağrıları nedeniyle nitrat grubu antianginal ilaç kullanıyordu (Tablo 1).



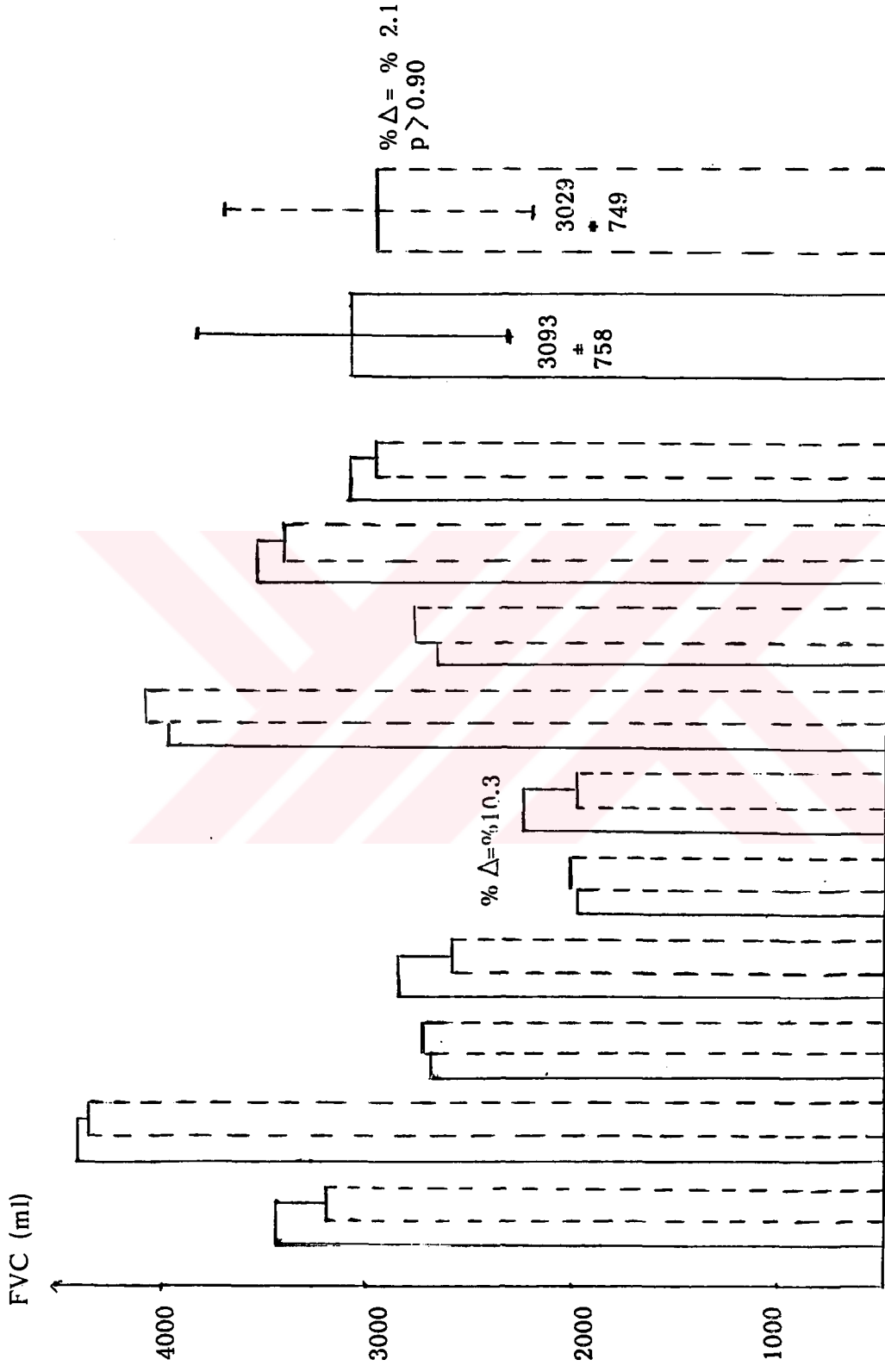
Şekil I : Birinci gruptaki hastaların asid perfüzyonu öncesi ve sonrasındaki FVC değerleri. Düz çizgiler asid öncesi, kesintili çizgiler ise asid sonrası değerleri gösteriyor. % Δ = Değişim yüzdesi



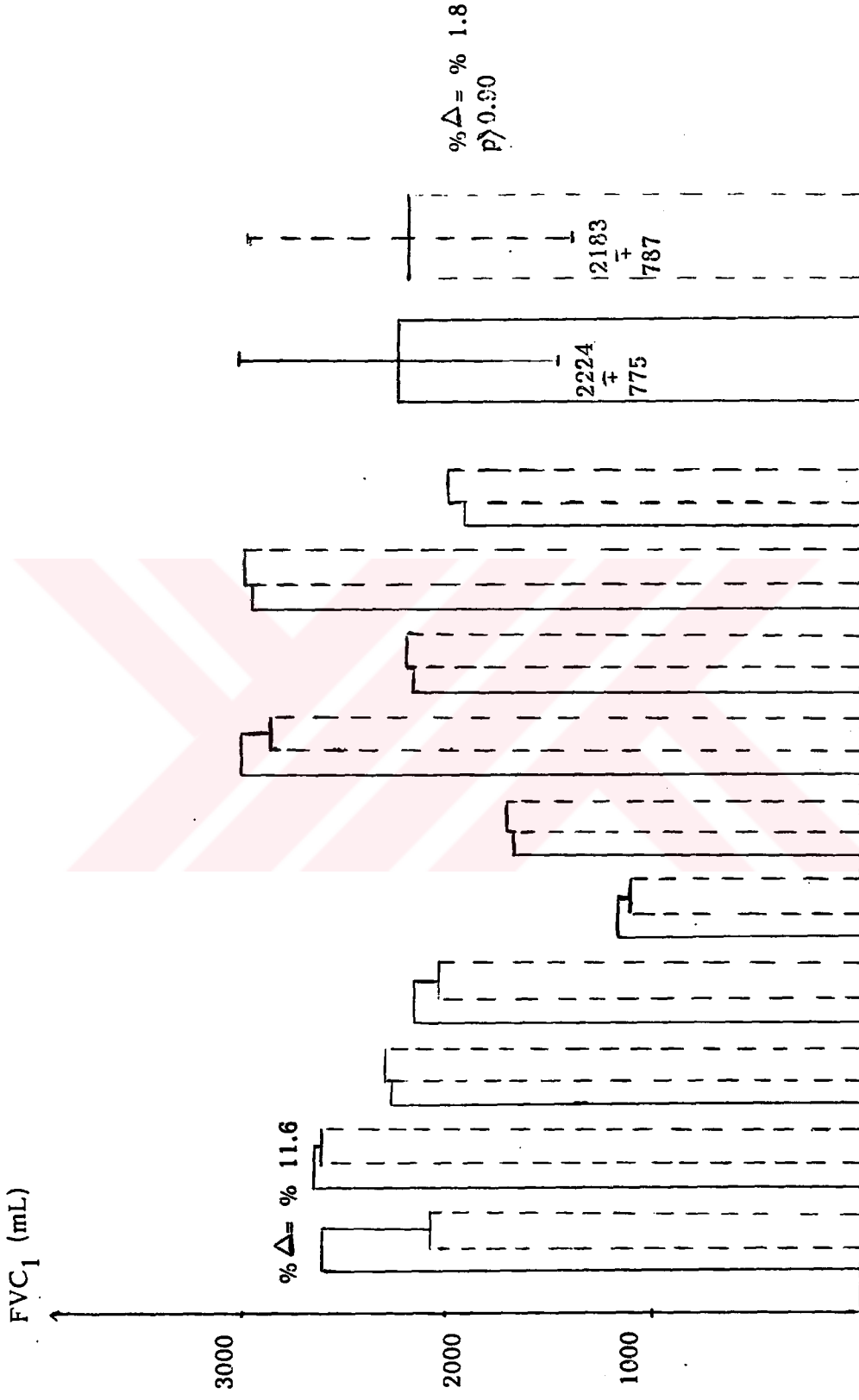
Şekil II : Birinci gruptaki hastaların asid perfüzyonu öncesi ve sonrasında FVC₁ değerleri



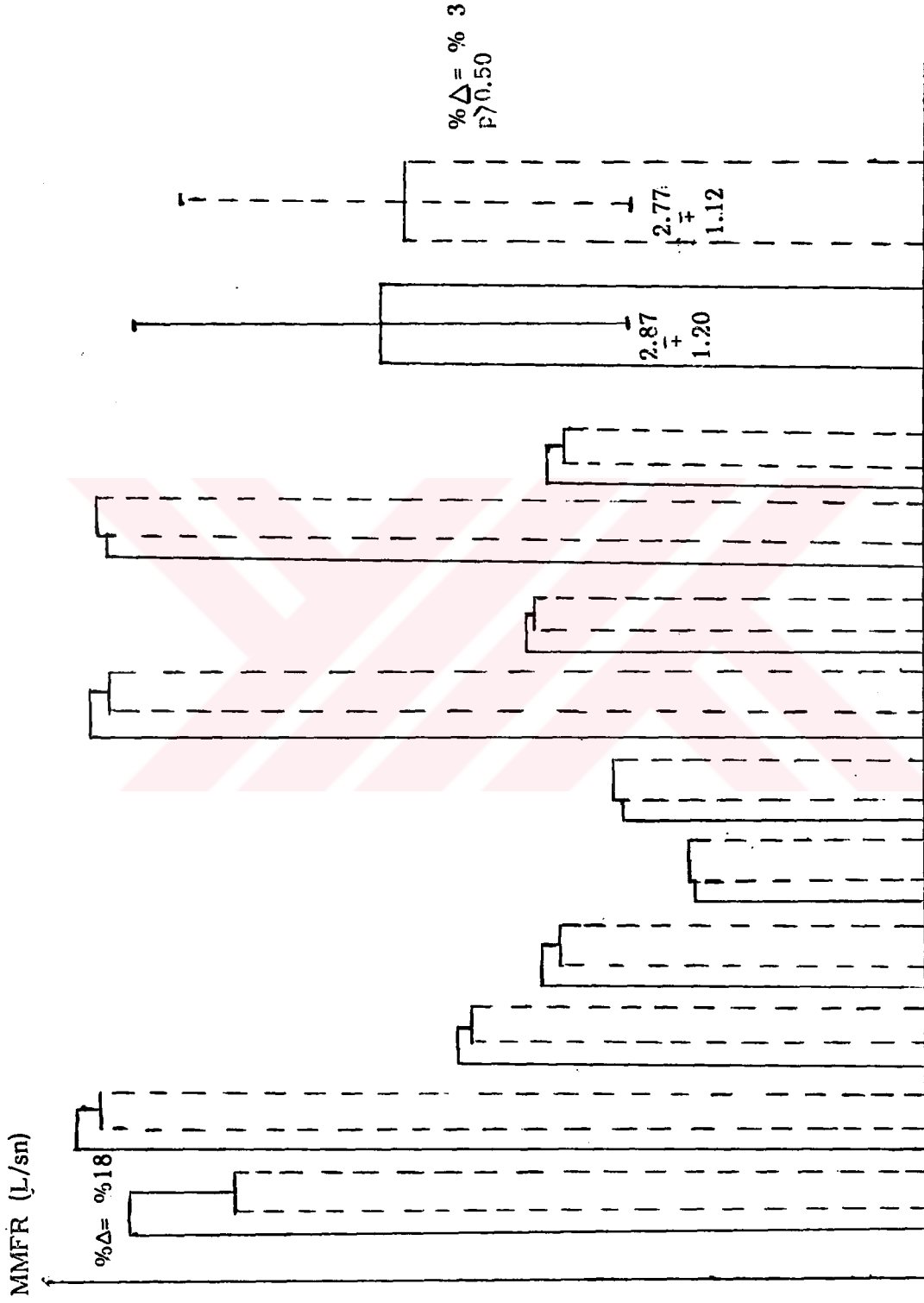
Şekil III : Birinci gruptaki hastaların asid perfüzyonu öncesi ve sonrasında MMFR değerleri.



Şekil IV : İkinci gruptaki hastaların asid perfüzyonu öncesi ve sonrasında FVC değerleri



Şekil V : İkinci gruptaki hastaların asid perfüzyonu öncesi ve sonrasında FVC₁ değerleri



İkinci gruptaki hastaların asid perfüzyonu öncesi ve sonrasında MMFR değerleri

İkinci grupta yer alan hastaların son bir ay içindeki tedavileri birinci gruba benzerlik gösteriyordu. 4 hastaya yeni bronş astımı tanısı konmuştu ve herhangi bir tedavi görmemekteydiler. Diğer 6 hastanın ilaçları ise ilk gruptakiler gibiydi. Farklı olarak bir hasta Na-kromoglikat kullanıyordu.

Asid perfüzyonu ile FVC_1 ve MMFR değerlerinde düşme olan ilk gruptaki 8 hastaya bir ay süreyle günde dört kere alginik asid-antasid uygulandı. Bir ay sonunda 6 hastanın üst sindirim sistemine ait yakınmaları ve noktürnal astıma ait olan yakınmaları kaybolmuştu. Daha önceden ilaç kullanan hastaların inhaler kortikosteroid ve beta-2 agonist ilaçlarıyla oral beta-2 agonist ilaçları oral beta-2 agonist ilaçları sürdürüldü. Nitrat grubu anti-anginal ilaç kullanan hastanın bu ilacı ve teofilini kesildi. Yakınmaları kaybolduğu gibi göğüs ağrısı yakınması da kayboldu. Daha önceden tedavi görmeyen 4 hastaya yalnızca alginik asid-antasid uygulandı. Bir ay sonunda 3 hastanın yakınmaları kaybolmuştu. Ancak bu hastalar daha uzun süreli izlenemediler. Tedaviye yanıt alınamayan hastada aynı zamanda allerji de saptanmıştı ve inhaler kortikosteroid ile noktürnal yakınmaları kayboldu. Alginik asid-antasid tedavisine yanıt alınamayan ve inhaler kortikosteroid ve beta-2 agonist ile oral beta-2 agonist ve teofilin kullanan diğer hastaya omeprazol 20 mg/gün uygulandı. Bu tedavi ile üst sindirim sistemine ait yakınmaları kaybolmasına karşın, noktürnal yakınmaları ancak oral kortikosteroid tedavi ile kayboldu.

Sonuç olarak gastroösofageal reflü ile bronş obstrüksiyonu oluştuğunu saptadığımız 8 hastadan 6'sı alginik asid-antasid tedavisinden yarar gördüler. Bu hastalardan 3'ü 1 aylık tedavi sonrası kontrol dışında başka kontrole gelmediler. Bir hasta ise 3 ay süreyle izlenebildi ki, bu süre içinde tüm yakınmaları kayboldu ve kullandığı uzun etkili oral beta-2 agonist ilacı kesildi. Diğer iki hasta ise yaklaşık 18 aydır izleniyorlar ki, bunlardan birinin teofilin ve nitrat grubu antianginal ilacı kesildi, inhaler kortikosteroid ve beta-2 agonist ile oral beta-2 agonist ilacını sürdürüyor. Bu hastada iki kere enfeksiyon nedeniyle soluk darlığı gelişti ve antibiyotikle kısa süreli oral kortikosteroid kullanıldı. Diğer hasta ise önemli bir soluk darlığı

ğı yakınması olmaksızın inhaler kortikosteroid ve beta-2 agonist ile oral beta-2 agonist ve teofilini sürdürmektedir.

İkinci grupta yer alan ve Bernstein Testi sonrasında soluk darlığı oluşan, FVC_1 ve MMFR'de düşme saptanan hastaya da alginik asid-antasid tedavisi diğer hastalara uygulandı şekilde verildi. Daha önceden herhangi bir tedavi görmeyen ve allerji saptanamayan bu hastanın yakınmaları bir ay içinde azaldı. Özellikle üst sindirim sistemine alt yakınmaları kaybolurken geceleri olan soluk darlığının sıklığında azalma oldu. Tedaviye inhaler kortikosteroid eklendikten sonra solunumsal yakınmaları da kaybolan hasta toplam 3.5 ay kadar izlenebildi.

Birinci grupta yer alan, ancak Bernstein Testi sonrası bronş obstruksiyonu oluşmayan iki hastadan birine tanı yeni konmuştu ve Na kromoglikat tedavisi ile yakınmaları kayboldu. Diğer hastada ise önceden kullandığı ilaçları sürdürüldü; enfeksiyon dönemlerindeki soluk darlığı dışında yakınmasız idi.

T A R T I Ő M A

Ösofajitin varlığında pozitif olan Bernstein Testi, tanı koydurucu bir test olduğu gibi, yakınmaların reflü sonucu gelişen ösofajite bağlı olup olmadığını da gösterir(20). Bernstein Testi pozitif olan olgularımızda ortalama FVC_1 değerinin % 27.5, MMFR değerinin ise % 36 oranında düşmesi, GÖR'nün bronş astımı patogeneğinde yer aldığını gösterir. FVC_1 ve MMFR'daki değişiklikler istatistiki olarak anlamlı iken FVC 'deki % 10.8'lik düşme anlamlı değildi.

Üst gastrointestinal sistem yakınmaları olmayan ve Bernstein Testi negatif olan hastalarda, test sonrasında fonksiyon testlerinde anlamlı bir değişiklik olmaması da GÖR'ün bronş astımı patogeneğinde oynadığı rolü desteklemektedir.

Anderson ve arkadaşları endoskopik olarak ösofajit saptadıkları 8 bronş astımı hastasına Bernstein Testi uygulamışlardır(24). Hastaların tümünde test pozitif iken PEFR ve hava yolu dirençlerinde (Raw) % 20'den küçük, ancak istatistiki olarak anlamlı değişiklikler saptamamışlardır. 3 hasta test sonrasında soluk darlığından yakınmışlardır. Bu 8 hasta tipik GÖR semptomlarına sahipken, bu şekilde yakınması olmayan 21 bronş astımı hastasının endoskopilerinde ösofajit saptanmamıştır. Bu hastaların tümünde Bernstein Testi negatif olurken PEFR ve Raw değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

Ducolone ve arkadaşları da reflü olan (6 kişi) ve olmayan (7 kişi) bronş astımı hastalarına Bernstein Testi uygulamışlardır(25). Reflü olsun ya da olmasın, bronş astımı hastalarında test sonrasında vital kapasitenin % 50'sindeki (V_{50}) ve % 25'indeki (V_{25}) akım hızlarında önemli değişiklikler gözlemişlerdir. Ancak hastaların FVC_1 değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Herve ve arkadaşları 12 bronş astımı hastasında gece boyunca ösofagus içi pH'ı izlemişler ve 7 hastada GÖR saptamışlardır (% 58)(26). Ösofagus alt ucuna uygulanan asid perfüzyonu, GÖR olan bronş astımı hastalarında bronkokonstriksiyona neden olurken, GÖR olmayan hastalarda böyle bir etki yapmamıştır. Ancak bu hastalarda da metakoline ve izokapnik hiperventilasyona karşı bronş aşırı duyarlılığını arttırmıştır.

Bu çalışmaların yanında, bazı araştırmacılar ise reflünün astım üzerine bir etkisi olmadığını söylemektedirler. Tan ve arkadaşları 15 bronş astımı hastasının 10'unda Bernstein Testi'ni pozitif bulmuşlardır. Bu hastalara gece uykusunda polisomnografik çalışma ve ösofagus içi pH ölçümü yapılmıştır(27). Bernstein Testi pozitif olan hastalardan 6'sında 11 adet GÖR epizodu saptamışlar, diğer dokuz hastada ise hiç GÖR epizodu saptamamışlardır. Bu 11 epizoda eşlik eden bronkonstriksiyon saptamamışlardır. Hastaların tümünde gece uyku sırasında, alt ösofagusa asid perfüzyonu uygulanmıştır. Asid perfüzyonunun uygulandığı ve uygulanmadığı gecelerde saptanan küçük hava yolu dirençlerinde (RI_w) fark saptamamışlardır.

Hughes ve arkadaşları da 9 bronş astımı hastası ve 7 sağlıklı kişide yaptıkları uyku çalışmasında, 3 astım hastasında ve 4 sağlıklı kişide toplam 15 GÖR epizodu saptamışlardır(28). Astım hastalarında GÖR'nün sık olduğunun bildirilmesine karşın(1,2,25,29) her iki grup arasında reflü epizodlarının sayısı, süresi ve uykuya oranları arasında fark saptamamışlardır. Ayrıca epizodların hiç birinde öksürük, wheezing veya oksijen saturasyonunda (SO_2) değişiklik saptamamışlardır.

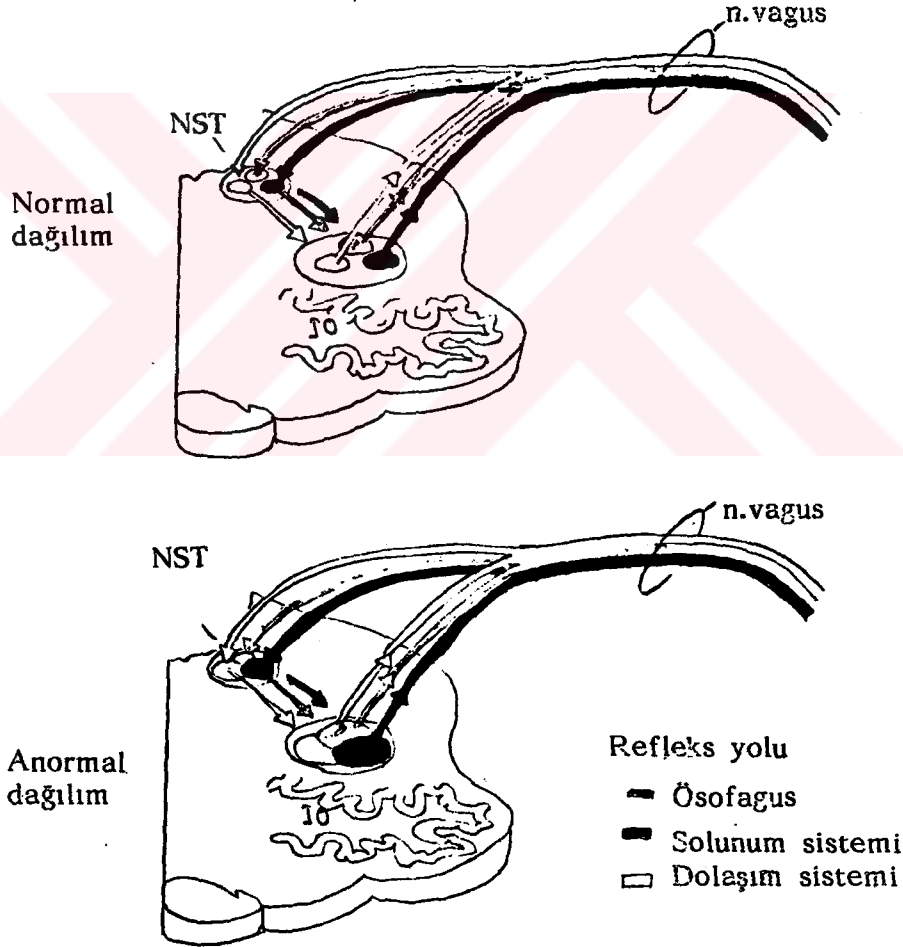
Ancak ösofagus içindeki asidin doğrudan bronkokonstriksiyon yaptığıının saptanamaması, GÖR ile bronş astımı arasında ilişki olmadığını göstermez. Herve ve arkadaşlarının gösterdiği gibi(26), GÖR, diğer uyarılara karşı bronş aşırı duyarlılığını artırıyor olabilir. Ya da ösofagusa geri akım ile gelen asid ve gıda parçacıkları trakeaya kaçabilir(30) ve buradaki irritan reseptörlerin uyarılmasıyla bronkospazm oluşabilir. Bununla birlikte, radyoaktif izotopla işaretli partiküller bronş ve trakeadan silyer hareketlerle hızla temizlendiğinden, sabah yapılan sintigrafik tetkiklerde, akciğerlerde radyoaktivite sıklıkla saptanamaz(30,31). Bernstein Testi pozitif olan hastalarımızdan 7'sine sintigrafik tetkik yapıldı. 2 hastada sintigrafik olarak GÖR saptanmasına karşın, radyoaktif maddenin verilmesinden birgün sonra akciğerlerde radyoaktivite saptanamadı.

Ösofajit sonucunda daha duyarlı hale gelen asid reseptörlerinden kalkan uyarılar, vagus siniri aracılığı ile bronş obstrüksiyonuna sebep olur. Deneysel olarak vagotomi yapıldığında obstrüktif yanıt ortadan kalır(31).

Andersen ve arkadaşları ösofajitli 8 bronş astımı hastasında Bernstein Testi sonrasında PEFr'de düşme ve hava yolu direncinde (Raw) artış saptamışken, test atropin uygulandıktan sonra yapıldığında ise, yukarıda bahsedilen ölçümlerde anlamlı bir değişiklik olmadığını gözlemişlerdir(24).

Ösofagusdan çıkan duysal lifler, medulla'da nucleus tractus solitarius'a (NTS) ulaşır. Medulladaki bu nukleusa aynı zamanda kalp ve akciğerden çıkan afferent vagus lifleri de gelir. İnternöronlarla NTS'dan nucleus ambiguus'daki inferior olive'e (IO) giden uyarılar, n.vagus'un efferent liflerini oluşturur. Bu bölgedeki karışıklıklar, örneğin ösofageal afferent liflerin uygunsuz bir şekilde kardiovasküler ya da solunum sistemiyle ilgili internöronlar arasında sonlanması, kalp hızında ya da solunum patternlerinde değişikliklere neden olur(32) (Şekil VII).

GÖR, bronş astımına etki ederken bunun tersi de söz konusudur. Buna göre, GÖR, bronş astımının sonucudur. Yapılan bazı çalışmalarda, astım tedavisinin yapılmasıyla, astım ile birlikte GÖR'nün de hafiflediği görülmüştür. Bronş astımı hastalarında metakolin ile bronkospazm oluşturulduğunda reflünün arttığı bildirilmiştir(31). Ancak bir başka çalışmada ise, Ekström ve arkadaşları, 10 bronş astımı hastasında histamin ile bronkospazm oluşturduklarında reflü süresinde artış olmadığını, hatta azaldığını gözlemişlerdir(33). Buna dayanarak hafif bornkospazmın GÖR'yü önleyici olduğunu, bunun da bronkospazm sırasında zorlu ekspirasyonla artan batin içi basıncın alt ösofagus sfinkterini sıkıştırarak yapabileceğini söylemişlerdir.



Şekil VII - Medulladaki bilgilerin normal ve anormal dağılımı (32'den alınmıştır)

Astmatik hastalarda GÖR'nün oluşmasında transdiafragmatik basıncın önemli olduğu bildirilmektedir. Bu basıncın artması, reflüyü kolaylaştırmaktadır(3,29,31). Normal kişilerde REM uykusu döneminde transdiafragmatik basıncın arttığı bildirilmiştir(31). Buna göre, GÖR, özellikle bu dönemde olmalıdır. Ventilasyonu sağlamak için bronş obstrüksiyonu olduğunda, transdiafragmatik basınç da artar(31). Hughes ve arkadaşları da astım hastalarındaki transdiafragmatik basıncı, REM uykusu sırasında sağlıklı kişilerden daha yüksek bulmuşlardır(28). Ancak aynı çalışmada, GÖR epizodlarının çoğunun uykudan uyanma dönemlerinde olduğu gözlenmiştir. Tan ve arkadaşları da gözledikleri 15 GÖR epizodunun hiçbirinin REM döneminde olmadığını bildirmişlerdir(27).

Reflünün oluşması alt ösofagus sfinkterinin gevşemesi ile olur(17,20). Bu basıncı, ösofagus alt ucundaki sirküler kaslar kadar diafragma da sağlar. Akciğerlerin aşırı havalanması sonucu oluşan diafragma- ların düzleşmesi, alt ösofagus sfinkterinin etkinliğini azaltabilir.

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar da alt ösofagus sirküler kaslarını gevşetebilir. Bu konuda özellikle teofilin(22,33,34) ve beta adrenerjik ilaçlar(29,34) suçlanmaktadır. Ancak teofilinin etkisinin kullanımının başlangıcında olduğu, sürekli kullanılması durumunda bu etkisinin kaybolduğu söylendiği gibi(31) hiçbir etkisinin olmadığı da söylenmektedir(30). Beta-adrenerjik ilaçlar ise inhalasyon yoluyla kullanıldıklarında ösofagus motor fonksiyonlarını etkilemezler(35).

Çalışmamızda, Bernstein Testi pozitif olan 12 hastadan (10'u birinci grupta, 2'si ikinci gruptaydılar) 7'si herhangi bir ilaç kullanmıyorlardı. 3 hasta oral beta-2 agonist ve teofilin ve 2 hasta ise yalnızca oral beta-2 agonist kullanıyordu. Bernstein Testi negatif olan 8 hastadan 5'i oral beta-2 agonist ve teofilin kullanmıyordu. Bir hasta oral beta-2 agonist, 2 hasta ise oral beta-2 agonist ve teofilin kullanıyordu (tablo 1). Buna göre, kullanılan ilaçların GÖR oluşumunda pek etkili olmadığı gözleniyor.

Antireflü tedavi ile bronş astımının seyrinin düzeldiği gözlenmiştir(1). Lorrain ve arkadaşları 105 intrensik bronş astımı hastasını araştırdıklarında 94'ünde GÖR saptamışlardır(36). Bu hastaların 90'ını izleyebilmişlerdir. 30 hastaya cerrahi tedavi, 30 hastaya medikal tedavi (simetidin 300 mg/günde dört kere) uygulamışlar, 30 hastaya da plasebo verilmiştir. 6. ay sonunda cerrahi ve medikal tedavi gören hastaların yakınmalarının azaldığı, astım ilaçlarının daha az kullanıldığı, FVC₁ ve MMFR'de artış olduğu, FVC'de ise değişme olmadığı gözlenmiştir. Plasebo grubunda da yakınmaların azaldığını, ancak ilaç kullanımında istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın artış olduğu, spirometre değerlerinde ise değişme olmadığı gözlenmiştir. Ancak medikal tedavi kesildikten 2 ay sonra semptomlar yinelenmiştir. Buna karşın cerrahi tedavi uygulanan 22 hasta, ortalama 77 ay izlenmişler, bunlardan 11'inde hiçbir solunumsal yakınmanın olmadığı görülmüştür. Plasebo grubundaki 20 hastada ise bu sayı 1'dir.

Simetidin, ranitidin ve omeprazol ile yapılan çalışmalarda GÖR olan bronş astımı hastalarında, astım seyrinin iyiye gittiği bildirilmiştir(36). Bu hastaların bir kısmı atopikdi.

Birinci grupta yer alan ve Bernstein Testi pozitif olan 10 hastamızdan 3'ünün atopik olduğu, 6 hastanın ise nonatopik olduğu saptandı. 3 atopik hastamızdan 2'sinde Bernstein Testi sonrasında bronş spazmı oluştu ki bunlar, alginik asid-antasid tedavisinden yarar gördüler. Atopik olmayan 6 hastamızdan 5'inde Bernstein testi sonrasında bronş spazmı oluştu. bunlardan dördü alginik asid-antasid tedavisinden yararlanırken diğer hasta, bu tedaviden yarar görmediği gibi omeprazol'den de yarar görmedi; ancak sistemik kortikosteroid ile astım yakınmaları kontrol altına alınabildi. Kısacası, GÖR olan astım hastalarımız ister atopik olsun, ister olmasın, antireflü tedaviden yarar gördüler. Ancak reflü yakınması olan hastalar, reflü yakınması olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde non-atopik idiler.

Perrin-Fayolle ve arkadaşları ise cerrahi tedavi uyguladıkları 50 GÖR olan bronş astımı hastasını incelediklerinde, intrinsik astım olan hastaların tedaviden daha çok yarar gördüğünü gözlemişlerdir(37). Bu normal karşılanmıştır, çünkü ekstrensik astım hastalarını etkileyen allerjenler vardır.

Nokturnal yakınmaları olan bronş astımı hastalarının anamnezlerinde göğüste yanma hissi, ağza acı su gelmesi gibi üst sindirim sistemine ait yakınmalar soruşturulmalıdır. GÖR semptomları olan 10 hastamızın hepsinde ösofajitin varlığını gösteren Bernstein Testi'nin pozitif olduğunu gördük. Bunlardan 8'inde test sonrası bronş spazmı gelişti. GÖR semptomu olmayan 10 hastadan ise ancak 2'sinde Bernstein Testi pozitif ve bunlardan yalnızca birinde bronş spazmı gelişti.

Andersen ve arkadaşları da GÖR semptomu olan 8 hastanın hepsinde Bernstein testini pozitif, endoskopik olarak da ösolojit saptadılar(24). Tersine GÖR semptomu olmayan 21 bronş astımı hastasının hepsinde Bernstein Testi negatifti, endoskopik olarak hiçbirinde ösolajit yoktu.

Mays ve arkadaşları da 28 ağır astım hastasını incelediklerinde 18 hastada (% 64) GÖR saptamışlardır(1). Bu hastalardan 5 tanesinde GÖR semptomu tanımlamasına karşın reflü saptayamamış; tersine 6 hastada semptom olmamasına karşın reflü saptamışlardır. GÖR olan 18 hastadan 12'si (% 66.6) semptomatikdi.

Bu nedenle noktürnal yakınmaları bronkodilatör ve kortikosteroid tedaviye karşın süren bronş astımı hastalarında GÖR akla gelmelidir. Reflü semptomu olmasa da bu tür hastalarda GÖR yönünden tetkikler yapılmalıdır(2).

S O N U Ç

Astım hastalarının ve onun tedavisi ile ilgilenen hekimlerin önemli sorunlarından olan noktürnal astımın patogeneğinde gastroösofageal reflünün de rol oynadığına inanıyoruz. Reflünün varlığını saptadıktan sonra yapılacak olan antireflü tedavi ile noktürnal yakınmalar daha kolay; astım ilaçlarının dozunu arttırmadan, böylece hem ilaçların yan etkilerinden, hem de ilaçların gastroösofageal reflüyü arttırarak yapacakları paradoks etkiden korunarak kontrol altına alınacaktır.

Düzenli tedavi ile noktürnal yakınmalar kontrol altına alınamıyorsa, gastroösofageal reflü akla gelmelidir. Anamnezde göğüste yanma hissi, ağza acı su gelmesi, midede yanma gibi üst gastrointestinal sistem ile ilgili yakınmalar soruşturulmalıdır. Çalışmamızda bu hastaların % 80'inde ösofagus içine asid uygulandığında bronkospazm geliştiği görüldü. Bu nedenle hastalarda laboratuvar yöntemlerle reflüyü araştıramıyorsak (ki bu yöntemlerden biri olan Benstein Testi klinikte kolaylıkla uygulanabilir) antireflü tedavi denenmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Mays E.E: Intrinsic astma in adults. JAMA 1976; 236:2626-2628.
- 2- Allen C.J., Newhouse M.T: Gastroesophageal reflux and chronic respiratory disease. Am.Rev.Respir. Dis. 1984; 129:645-647.
- 3- Boyle J.T., Tuchmann D.N., Altschuler SM, Nixon TE, Pack AI, Cohen S: Mechanisms for the association of gastroesophageal reflux and bronchospasm. Am Rev Respir Dis 1985; 131: Suppl. s16-s20.
- 4- American Thoracic Society: Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. Am Rev Respir Dis 1987; 136:224-225.
- 5- International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. Allergy 1992; 22:Suppl 1.
- 6- Sheppard D: Airway hyperresponsiveness. Mechanism in experimental models. Chest 1989, 96:1165-1168.
- 7- Flenley DC: Bronchial asthma. In Respiratory Medicine. 2. Edition. London. Ballière - Tindall 1990. Sayfa 134-161.

- 8- avdar T: Bronş astımında patogenezi. Ed: Barış Yİ. Bronş Astması 1991. sayfa 8-24.
- 9- Barnes PJ: Neural control of human airways in health and disease. State of the Art. Am Rev Respir Dis 1986; 134:1289-1314.
- 10- Barnes PJ: Asthma as an axon reflex. Lancet 1986; 242-244.
- 11- Hughes DTD: Diurnal variations of respiratory diseases - Nocturnal asthma. Research and Clinical Forums 1991; 13 (No: 2):55-60.
- 12- Kalyoncu F: Nokturnal astma. Ed: Barış Yİ. Bronş Astması. 1991. Sayfa: 81-86.
- 13- Hetzel MR: Diurnal variation in Peak Expiratory Flow Rate: A diagnostic hallmark? Triangle 1988; 27:77-86.
- 14- Shapiro CM et al: Do asthmatics suffer bronchoconstriction during rapid eye movement sleep? Br Med J 1986; 292:1161-1163.
- 15- Bellia V, Cuttitta AG, Insalaco G, Visconti A, Bonsignore G: Relationship of nocturnal bronchoconstriction to sleep stages. Am Rev Respir Dis. 1989; 140:363-367.
- 16- Barnes PJ, Fitzgerald G, Brown M, Dollery C: Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine and cortisol. New Engl J Med 1980; 303:263-267.
- 17- Cohen S: Diseases of esophagus. In Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC (eds). Cecil Textbook of Medicine. 19. edition. Philadelphia 1992. WB Saunders Company. Sayfa 640-643.
- 18- Dinç İ, Hülagu S.: Gastroözofageal Reflüks Hastalığı. Klinik Gelişim 1991; 4:1195-1198.

- 19- Campbell JC, O'Donohue WJ: Pulmonary Aspiration. I Curr. Pulmonol 8. 1987. Year Book Medical Publishers. Sayfa 163-174.
- 20- Richter JE, Castell DO: Gastiresophageal reflux: pathogenesis, diagnosis, and therapy. Ann Intern Med 1982; 97:93-103.
- 21- Mattox HE, Richter JE: Prolonged ambulatory esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux disease. Am J Med 1990; 89:345-356.
- 22- Wang KK, Wiggiano TR: Therapy of gastrointestinal disease. In Larson EB, Ramsey PG (eds). Medical Therapeutics. Philadelphia. WB. Saunders Company,. 1989. sayfa 229-230.
- 23- Chevrel B: A comparative crossover study on the treatment of heartburn and epigastric pain: Liquid Gaviscon and a magnesium-aluminum antacid gel. J Int Med Res 1980; 8:300-302.
- 24- Andersen LI, Schmidh A, Bundgaard A: Pulmonary function and acid application in the esophagus. Chest 1986, 90:358-363.
- 25- Ducolone A, Vandevenne A, Jouin H, et al: Gastroesophageal reflux in patients with asthma and chronic bronchitis. Am Rev Respir Dis 1987; 135:327-332.
- 26- Herve P, Denjean A, Jian R, Simonneau G, Duroux P: Intraesophageal perfusion of acid increases the bronchomotor response to methacholine and to isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. Am Rev Respir Dis 1986; 134:986-989.
- 27- Tan WJ, Martin RJ, Pandey R, Ballard RD. Effects of spontaneous and simulated gastroesophageal reflux on sleeping asthmatics. Am Rev Respir Dis 1990; 141:1394-1399.

- 28- Hughes DM, Spier S, Rivlin J, Levison H: Gastroesophageal reflux during sleep in asthmatic patients. *J Pediatr* 1981; 102:666-672.
- 29- Yaman M: Gastro-özefageal reflü ve akciğer hastalıkları. *Solunum Hastalıkları* 1990; 1 (No.2):88-95.
- 30- Crausaz FM, Favez G: Aspiration of solid food particles into lungs of patients with gastroesophageal reflux and chronic bronchial disease. *Chest* 1988; 93:376-378.
- 31- Pack AI: Acid: A nocturnal bronchoconstrictor? (Editorial). *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1391-1392.
- 32- Cunningham ET, Ravich WJ, Jones B, Donner MW: Vagal reflexes referred from the upper aerodigestive tract: An infrequently recognized cause of common cardiorespiratory responses. *Ann Intern Med* 1992; 116:575-582.
- 33- Ekström TK, Tibbling LI: Can mild bronchospasm reduce gastroesophageal reflux? *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:52-55.
- 34- Christensen J: Effects of drugs on esophageal motility. *Arch Intern Med* 1976; 136:532-537.
- 35- Schindlbeck NE, Heinrich C, Huber RM, Müller - Lissner SA: Effects of albuterol on esophageal motility and gastroesophageal reflux in healthy volunteers. *JAMA* 1988; 260:3156-3158.
- 36- Lorrarin A, Carrasco E, Galleguilles F, Sopelveda R, Pope CE: Medical and surgical treatment of nonallergic asthma associated with gastroesophageal reflux. *Chest* 1991; 99:1330-1335.
- 37- Perrin-Fayolle M, Gormand F, Brailion G, Lombard-Platet R, Vignal J, Azzar D: Long-term results of surgical treatment for gastroesophageal reflux in asthmatic patients. *Chest* 1989; 90:40-45.

