

ARAŞTIRMALAR:

İst.Tıp Fak. Mecmuası 61:4, 1998

GASTROÖZOFAGEAL REFLÜNÜN ASTİM ETYOPATOGENEZİNDEKİ YERİ

Oya YÜCEL, İsmail YILDIZ, Günay ERMERGEN, Doğan ÇORBACIOĞLU*

ÖZET

Klinikte sık olarak rastladığımız astımlı hastalarda gastroözofageal reflünün (GÖR) önemini ortaya koymak amacıyla Haydarpaşa Numune Hastanesi, Çocuk Kliniğinde Mart 1994 Şubat 1995 yılları arasında yatarak tedavi gören, yaşları 2-14 yıl arasında değişen, 15 astım semptomlu çocuktan çalışma grubu oluşturuldu. Astım ve GÖR'e yolaçacak patolojisi olmayan 2-12 yaşları arası 15 çocuk da kontrol grubu olarak seçildi. Tüm çocuklara, 24 saatlik özofageal Ph-monitorizasyonu yapılarak toplam reflü zamanının yüzdesi, toplam reflü sayısı, 5 dakikadan uzun reflü sayısı, en uzun reflü süresi, ayakta ve yatarken reflü zamanının yüzdesi, saatteki reflü sayısı, dakikada ortalama reflü süresi incelendi. Toplam reflü zamanının yüzdesi ve toplam reflü sayısında istatistiksel olarak çalışma grubu lehine anlamlıya yakın farklılık belirlendi ($p>0.05$). Sonuçta astım etyopatogenezinde GÖR'ün de önemli bir yer tuttuğu ve ayırıcı tanıda mutlaka araştırılması gerektiği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Gastroözofageal reflü, asthma, Ph monitörü

SUMMARY

The value and importance of gastroesophageal reflux in asthma etiopathogenesis. Gastroesophageal reflux is an important factor at the beginning of asthma disease. Our purpose is to understand these relations and to observe the importance of gastroesophageal reflux in asthma patients which have been seen frequently in our clinic. 15 children between 2-14 years old which have asthma disease were included in research group at Haydarpaşa Numune Hospital, Pediatric Clinic during on March 1994-February 1995. At the other hand, 15 children between 2-12 years old which haven't asthma or gastroesophageal reflux symptoms were included in control group. All children were observed with 24 hours esophageal Ph monitoring and we used the percentage of time Ph, the number of reflux episodes, the number of episodes lasting more than 5 minutes the duration of the longest episodes, the percentage of upright and supine refluxes time, the number of reflux in an hour, the longest reflux time in an hour, the mean time of reflux in an hour as parameters in both groups. As a statistical review, we found positive differences in only two research group parameters and one of them was the percentage of time PH and the other was the number of reflux episodes.

As a conclusion, it is assumed that gastroesophageal reflux is very important factor in asthma etiopathogenesis and the best methods evaluating gastroesophageal reflux is 24 hours Ph monitoring.

Key Words: Gastroesophageal reflux, asthma, Ph meter.

GİRİŞ

Astımın çocukluk çağında en sık rastlanan kronik akciğer hastalığı olduğu bilinmektedir. Gastroözofageal reflünün (GÖR) kronik akciğer hastalıklarının önemli bir sebebi olduğu düşünülmektedir (6,12). GÖR tanısında en güvenilir ve spesifik yöntemin 24 saatlik özofageal PH monitorizasyonu olduğu çalışmalarda

desteklenmiştir (3,8,11,12,13). Çalışmamızda, rekürren pulmoner obstruktif semptomlu hastalarla GÖR sıklığının ortaya koymayı, astım etyopatogenezindeki önemini vurgulamayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışma grubumuza Mart 1994-Şubat 1995

yılları arasında kliniğimizde yatarak tedavi olan, sibilan raller, wheezing, ekspirium uzaması, interkostal çekilmeleri olan, rekürren semptomlu 2-14 yaşlar arası, çocuklardan 15 tanesi çalışma grubuna alındı. Astım ve GÖR'e yolaçacak patolojisi olmayan rastgele seçilmiş 15 çocuktan ise kontrol grubu oluşturuldu. Tüm olgulardan hemoglobin (Hb), hemotokrit (Htc), lökosit, trombosit, periferik yayma, sedimentasyon, (CRP) C-reaktif protein, immunoglobulinler bakıldı, akciğer grafileri çekildi PPD deri testi yapıldı. Çalışma grubundaki hastalarda ter testi, alfa - 1 antitripsin düzeyi, immunoglobulin subgrupları bakıldı. Her iki gruptaki hastalarda, tamamen asemptomatik olgularında 24 saatlik PH monitorizasyonu uygulandı.

Olgularda distal özefagus PH tayini için PH-İNFORMER cihazı (DELTRON, S.r.l. VIALE, MILAN, ITALY) kullanıldı. Problar, internal gümüş / gümüş klorid elektrodlu silastik fleksibl cam PH-elektrod (mikroelektrodes. Inc, MI 506) olup, her işlemde önce kalibre edildi. Nasogastrik tüp içine yerleştirilmiş olan elektrod transnasal yolla özefagus alt sfikterinin

(LES) yaklaşık 3-4 cm üzerine yerleştirilip yeri ve pozisyonu X - ray ile kontrol edildi. Cihaz her 4 saniyede bir kayıt yapmakta idi. Veriler, PH modifiye kompüter monitorüne 24 saat boyunca kaydedildi. Kayıt boyunca, çocuğun normal beslenme ve aktivitesine izin verildi. Hastaların kompüter kayıtlarının değerlendirilmesi, aşağıdaki verilere göre yapıldı: Reflü indeksi, reflü sayısı, 5 dakikadan uzun reflü sayısı en uzun reflün sayısı, saatteki reflü sayısı, ayakta reflü zamanının yüzdesi yatar pozisyondaki reflü zamanının yüzdesi, dakikadaki ortalama reflü süresi.

Reflü aralıklarının uzunluğu, PH 4'ün altına düştüğü zaman başlar, PH tekrar 4'ün üzerine çıkınca sonlanır (9). Her bir parametrenin ortalama-standart sapmaları hesaplandı, eşik değer olarak Boix-Ochoa değerlerin üst sınırları alındı Boix-Ochoa değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir (1).

Friesen skorlama sistemine göre, toplam reflü sayısı (X), 5 dakikadan uzun reflü sayısı (Y) kullanılarak uygulanan formül ile $(X+4Y<50)$ ise reflü fizyolojik kabul edildi (5). Vakaların istatistiksel değerlendirilmesi Mann-Whitney U testi ile yapıldı.

Tablo 1. Boix-Ochoa değerleri

	ortalama	standart sapma
Reflü indeksi (%)	1.86	1.60
Toplam reflü sayısı	10.60	8.20
5 dakikadan uzun reflü sayısı	1.73	2.05
En uzun reflü süresi (dakika)	8.07	7.19
PH<4 ayakta reflü süresi (%)	0.80	1.30
PH<4 yatarken reflü süresi (%)	1.59	2.90

BULGULAR

Çalışma grubuna alınan 15 hastanın yaşları 2-14 arasında olup (ortalama 4.3), 7'si (% 46), 8'i (%54) erkek idi. Kontrol grubundaki 15 hastaysa 2-12 yaşları arasındaydı (ortalama: 5). Bunlar 9 (% 60) kız, 6 (%40) erkek idi.

Çalışma grubuna alınan hastaların Hb, Htc

dereleri 8'inde (% 53.4), diğer gruptakilerin 6'sında (% 40) düşük idi. PPD, tümünde negatif olarak değerlendirildi. Çalışma grubunda IgM, 4 (% 26.6) hastada yüksek idi. Akciğer grafileri, lökosit sayısı, ter testi, alfa 1 antitripsin düzeyleri hastaların tümünde normal bulundu.

Reflü indeksi, çalışma grubunda ortalama

9.833 +9.171, kontrol grubunda 5.473+6.177 idi, $p > 0.05$ ($p:0.0814$) olup çalışma grubu lehine anlamlıya yakın fark saptandı.

Reflü sayısı için ortalama çalışma grubunda 116.67+81.681, kontrol grubunda 76.933+119.64 olup istatistiksel fark çalışma grubu lehine anlamlıya çok yakın olarak bulundu $p > 0.05$ ($p:0.0564$).

5 dakikadan uzun reflü sayısına göre çalışma grubunun ortalaması 5.067+5.763 iken diğer grupta 2.667 + 3.132 olarak saptandı. Çalışma grubu lehine grafiksel anlamlı fark bulunmasına karşın $p > 0.05$ ($p:0.4414$) olup istatistiksel fark görülmemektedir.

Çalışma grubunda en uzun reflü süresinin ortalaması 27.173+26.871, kontrol grubundaki ise 10.733+7.806 olarak belirlendi. $p > 0.05$ ($p:0.1711$) olup istatistiksel fark bulunması da grafiksel olarak farklılık saptandı.

Saatteki reflü sayısı için çalışma grubu ortalaması 4.893+3.442, kontrol grubu ortalaması 3.320+5.144 hesaplandı. Grafiksel anlamlı fark saptanmasına karşın $p > 0.05$ ($p:0.2809$) olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Ayakta reflü zamanının yüzdesi için çalışma grubu ortalaması 9.467+8.828, kontrol grubunda ise ortalama 4.620+7.190 idi. Her iki grup arasında $p > 0.05$ ($p:0.0619$) olup istatistiksel fark anlamlıya çok yakın idi. Yatar pozisyondaki reflü zamanının yüzdesi için ortalama çalışma grubunda 13.733+17.120, diğer grupta 13.513+16.669 bulundu. İstatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p:0.9504$).

Dakikadaki ortalama reflü süresi çalışma grubu için 1.127+0.738, kontrol grubu için ise 1.173+0.718 bulunmuş olup $p > 0.05$ ($p:0.8356$) olarak saptandı.

Friesen skorlama sistemine göre değerlendirildiğinde çalışma grubundaki hastaların 10'unda (% 66), kontrol grubundakilerin ise 1'inde (%6.6) patolojik reflü saptanmıştır. Verilerin çalışma grubu ortalaması 137.33+96.122, kontrol grubu ortalaması 51.447+37.567 idi. $p < 0.05$ ($p:0.0251$) olup grafiksel ve istatistiksel olarak

her iki grup arasında belirgin fark vardı.

Boix-Ochoa değerlerine göre, gastroözefageal reflü saptanan vaka sayısı çalışma grubunda 10 (%66.6), kontrol grubunda ise 2 (%13.2) olarak saptandı. Böylece klasik 4 parametre ile çalışma grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek gastroözefageal reflü oranı bulundu.

TARTIŞMA

Çocukluk çağında GÖR ile astım ilişkisine 1955'te ilk kez Forshall (7) dikkat çekmiş, bundan sonra konu üzerindeki çalışmalar yoğunlaşmıştır (4,6,9,11). DeMeester, Perrin-Fayolle, Mays astımda GÖR insidansının yüksek olduğunu saptamışlardır (13). GÖR'ün tanısı için en duyarlı ve spesifik yöntemin 24 saatlik özefageal PH monitorizasyonu olduğu DeMeester, Leluyer Sondheimer tarafından saptanmıştır (12).

Sağlıklı çocuklarda % 8 oranında fizyolojik reflü görülebilir (3,10,14). Çalışmamızda öncelikle fizyolojik reflüyü patolojik olandan ayırmaya çalıştık.

Sağlıklı kişilerin 24 saatlik incelemelerinde, günün % 98.5'inde PH'in 4'ün üzerinde tutulduğu gösterilmiştir. Böylece PH 4, özefagusa asid reflünün değerlendirilmesinde eşik değer olarak ortaya konmuştur (6).

Değerlendirmede temel kriterlerin reflü indeksi olduğu bilinmektedir (2,12,14). Aynı konuda çalışmalar yapan Johnson, DeMeester ve Vandenplas, astımlı hastalarda GÖR tanısı için kullandıkları PH ölçümlerin değerlendirilmesinde klasik 4 parametreden reflü indeksinin en anlamlı parametre olduğunu vurgulamışlardır (12). Reflü indeksine göre, vakalarımızda çalışma grubu lehine istatistiksel fark anlamlıya yakın bulundu ($p=0.0814$).

Reflü sayısının, GÖR'ün respiratuar komplikasyonlarını gösteren hastalarda daha anlamlı olduğu Jamieson ve Colson'un çalışmalarında gösterilmiştir (2,6,12). Reflü sayısının değerlendirilmesinde, çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık ($p=0.0564$).

Miller ve Doberneck, 5 dakikadan uzun reflü sayısı ile en uzun reflü sayısının GÖR tanısındaki önemini belirtmişlerdir (12). Biz, bu parametreye göre istatistiksel farklılık saptamadık ($p=0.4414$).

En uzun reflü süresi, klasik dört parametreden biri olmasına karşın Vandenplas, GÖR tanısıyla çok az ilgili bir olay olduğunu belirtmiştir (12,14). Bu parametreye göre gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptamadık ($p=0.1711$).

Jamieson, DeMeester ve Johnson, ayakta ve yatarken reflü zamanının yüzdesine göre değerlendirmenin GÖR tanısında fazla anlamlı olmadığını belirtmişlerdir (6). Vandenplas da çalışmalarında sağlıklı infantlarda nadiren uyku reflüsü saptamıştır (14). Bizde çalışmamızda ayakta ($p:0.0619$) ve yatarken ($p:0.9504$) reflü yüzdeleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadık.

Saatteki reflü sayısının tanı değeri olmadığı birçok yayın da belirtilmektedir (6,9). Bu parametre için $p: 0.2809$ ($p>0.05$) idi.

DeMeester, ortalama reflü süresini semptomatik GÖR hastalarının bile yalnızca % 50'sinde pozitif olarak değerlendirmiştir (12). Johnson da bu verilerin ancak reflü ciddiyetini göstermede önemli olduğunu belirtmiştir (12).

Yapılan çalışmalarda, veriler Friesen skorlama sistemine göre değerlendirildiğinde çalışma gruplarında % 45 oranında patolojik reflü saptanmıştır (5,12). Çalışmamızda astımlı hastalarda bu oranın % 66.6, kontrollerde % 6.6 olarak saptadık, istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı farklılık bulundu ($p:0.0251$).

Boix-Ochoa değerlerine göre klasik 4 parametre birlikte değerlendirildiğinde, çalışma grubumuzda GÖR oranını % 66.6, kontrol grubumuzda ise % 13.2 olarak belirledik. Diğer çalışmalarda bu oran % 46-63 arasında değişmektedir (1).

Astım ile GÖR arasındaki sebep-sonuç ilişkisi konusunda tartışmalar sürmekle birlikte çalışmamızda GÖR'ün medikal tedavisi ile astım semptomları ve sıklığında

belirgin azalma gözlemledik. Çalışmamızda, PH monitorizasyonunu hastaların tamamen asemptomatik oldukları ve ilaç kullanmadıkları dönemde uygulayarak astım hastalığının ve ilaçlarının GÖR etkilerini ekarte etmeye çalıştık.

Böylece astım etyopatogenezinde GÖR'ünde önemli bir yer tuttuğu ve ayırıcı tanıda mutlaka araştırılması gerektiği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Boix-Ochoa, J., Lafuente, J.M., Gil-Vernet, J.M.: Twenty four hour esophageal PH monitoring in gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surgery* 15: 74 (1980).
2. Colson, D.J., Campbell, C.A., Wright, V.A., Watson, B.W.: Predictive value of esophageal PH variables in children with gastroesophageal reflux. *Gut* 31: 370 (1990).
3. Concontin, P., Narcy, P.: Gastroesophageal reflux in infants and children. *Arch Otol Head Neck Surg* 118:1028 (1992).
4. De Caestecker, J.S., Heading, R.C.: Esophageal PH monitoring. *Gastro Clin North Am* 19: 645 (1990).
5. Friesen, C.A., Hayes, R., Hodge, C.A., Roberts, C.C.: Comparison of methods of assessing 24 hour intraesophageal PH recordings in children. *J Pediatr Gastroenterol Nuth* 14: 252 (1992).
6. Jamieson, J.R., Stein, H.J., DeMeester, T.R., et al: Ambulatory 24-h esophageal PH monitoring: Normal values, optimal threshold specificity, sensitivity and reproductibility. *Am J Gastro* 87:1102 (1992).
7. Jolley, S.G.: Current surgical considerations in gastro-esophageal reflux disease in infancy and childhood. *Pediatr Surg* 72:1365 (1992).
8. Mansfield, L.E.: Gastroesophageal reflux and respiratory disorders: a review. *Ann Al* 62:158 (1989).
9. Ougley, E.M.: 24-h Ph monitoring for gastroesophageal disease: Already standard but not yer gold?. *Am J Gastroenterol* 89:1071 (1992).
10. Özek, E., Bilgen, H.: Yenidoğan döneminde gastroözefageal reflux. *Sendrom* 64 (1994).
11. Schindleck, N.E., Heinrich, R.C., Konig, A. et al: Optimal thersholds, sensitivity and specificity of long term PH-metry for the detection of gastroesophageal reflux. *Gastroenterol* 93:85 (1987).
12. Vandenplas, Y.: Esophageal PH monitoring for gastro esophageal reflux in infants and children. Ed. by Baffin Lane, Chichester, U.K., (1992), p: 11.
13. Vandenplas, Y., Derde, M.P., Piepsz, A.: Evaluations of reflux episodes during simultaneous esophageal PH monitoring and gastroesophageal reflux scintigraphy in children. *Journal Ped Gast and Nurt*, 14: 256 (1992).
14. Vandenplas, Y., Goyvaerts, H., Helven, R., Sacre, L.: GÖR, as measured by 24 hour PH monitoring in 509 healty infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 88: 834 (1991).