

Gastroözofageal Reflü Hastalığı ve Kronik Öksürük

Sibel Öktem Ayık, Münevver Erdiñç

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, İzmir

ÖZET

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), mide ve barsak içeriğinin özofagusa geçmesi sonucu oluşmaktadır. En belirgin yakınmalar pirozis ve regürjitasyon olmakla beraber, kronik öksürük, ses kısıklığı, boğazda sürekli bir şey varmış hissi, horlama, boğaz ağrısı, göğüste ağrı ve sıkıntı hissi gibi ekstraözofageal reflü bulguları da görülebilmektedir.

Kronik öksürük yakınması ile başvuran olgularda GÖRH prevalansı %10-40 olarak bildirilmektedir. Tek semptomu öksürük olan kişilerde gizli kalmış GÖRH %43-75 oranlarında bulunmuştur.

Patogeneizde özofagobronşiyal vagal refleks ve solunum yollarına mikroaspirasyonlar sorumlu tutulmaktadır. Ekstra-özofageal reflü bulgularının olduğu olgularda tanı koydurucu altın standart bir test yoktur. Bu olgularda özofageal pH monitörizasyonu önerilmektedir.

Gastroözofageal reflü hastalığına bağlı kronik öksürüğün tedavisi oldukça uzundur ve yaşam tarzı değişiklikleri, ilaç tedavisi ve reflü cerrahisi gibi birçok faktörü içermektedir.

Anahtar sözcükler: gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), kronik öksürük, özofageal pH monitörizasyonu

Toraks Dergisi, 2003;4(2):191-197

ABSTRACT

Gastroesophageal Reflux Disease and Chronic Cough

Gastroesophageal reflux disease (GERD), is caused by the reserve flow of gastric and intestinal contents into the esophagus. The disease can be seen with esophageal (pirosis, regurgitation) and/or extraesophageal (chronic cough, hoarseness, foreign body sensation, snoring, sore throat, chest discomfort and pain etc) symptoms.

The prevalence of GERD in the patients with chronic cough is 10 to 40%, while the silent GERD is 43 to 75%.

Esophageal vagal reflex and microaspiration into the respiratory tract are responsible for the pathogenesis of this condition. There is no gold standart diagnostic procedure for the patients with extraesophageal reflux findings. Prolonged pH monitoring is recommended for this patients.

The treatment of chronic cough caused by GER is a long process, including multiple factors such as most intensive medical treatment, lifestyle changes, anti-reflux surgery.

Key words: gastroesophageal reflux disease (GERD), chronic cough, oesophageal pH monitoring

GİRİŞ

Gastroözofageal reflü (GÖR), mide ve barsaktan özofagusa asit, pepsin, pankreas ve safra sekresyonlarının hareketidir. Özofagusa 24 saat içinde toplam bir saate kadar olan asit reflüleri sıklıkla semptom vermez ve bu durum fizyolojik reflü olarak kabul edilmektedir. Bunun bir hastalık olarak kabul edilmesi için haftada bir veya daha sık pirozis ve/veya regürjitasyonun bulunması gerekir [1].

Regürjitasyon ve pirozis yakınmaları olmaksızın öksürük, larenjit bulguları (ses kısıklığı, boğazda sürekli bir şey varmış hissi, boğaz ağrısı vb), göğüs ağrısı, sıkıntı hissi ve hışıltılı solunum (wheezing) gibi ekstra-özofageal reflü bulguları olan olgularda özofagusta endoskopik ve/veya biyopsi ile hasar saptanması ya da özofageal pH monitörizasyonunda asidik reflünün gösterilmesiyle de gastro-özofageal reflü hastalığından (GÖRH) söz edilmektedir [2].

Yazışma adresi: Dr. Münevver Erdiñç
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları AD,
35100 Bornova, İzmir
e-posta: m.erdinc@med.ege.edu.tr
sibeloktem2000@yahoo.com

ETİYOPATOGENEZ

Gastroözofageal reflü hastalığının ortaya çıkmasından sorumlu tutulan mekanizmalar şunlardır: [3-5]

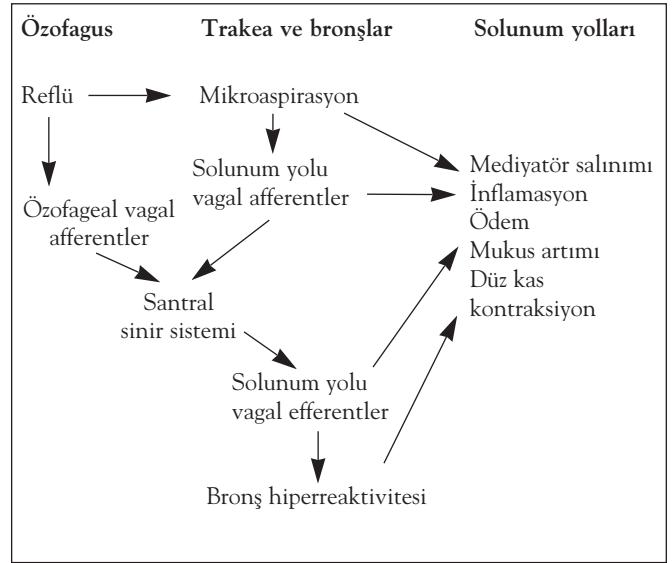
1. Gastroözofageal bileşkenin bozukluğu (alt özofagus sfinkter yetmezliği, hiatus hernisi, geçici alt özofagus sfinkter relaksasyonu)
2. Gecikmiş özofagus klirensi (düşük amplitüdlü ve/veya eşzamanlı kontraksiyonlar, tükürük salgılanmasının azalması)
3. Dış faktörler (diyet, yağlı gıdalar, sigara, ilaçlar, alkol, sıcak-soğuk gıdalar)
4. Mideye ait faktörler (asit hipersekresyonu, gecikmiş mide boşalımı, mide distansiyonu, anormal antropiloro duodenal antireflü mekanizmaları)
5. Mukozal savunma mekanizmalarındaki bozukluklar.

GÖRH'de öksürük oluşumunun mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Irwin ve arkadaşları reflüde öksürük patogenezi araştırdıkları çalışmalarında, distal özofagusun asidik sıvı ve serum fizyolojikle uyarılmasının öksürüğü başlattığını, bu nedenle distal özofagusta reseptörlerin uyarılmasının aspirasyondan daha fazla öksürük oluşumunda etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir [6]. Ing ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da özofagusa lidokain verilerek öksürük refleksinin afferent kolu inhibe edilmiş, öksürük oluşumu önlenmiştir. Öksürük refleksinin efferent kolu da inhale ipratropium ile bloke edilmiş, ancak özofagusa verilen ipratropiumun etkili olmadığı görülmüştür [7]. Bu, muhtemelen özofago-bronşiyal vagal refleksle ilişkilidir. GÖRH'ye bağlı öksürük yakınması olan hastaların bronkoscopilerinde aspirasyonla uyumlu bulgular saptanmamıştır [8]. Kulak burun boğaz hekimleri tarafından tanımlanan laringofaringeal reflüde, olguların laringoskopi bakılarında aritenoidler üzerinde ve interaritenoid bölgede hiperemi, ödem ya da mukoza hiperplazisi saptanmıştır [9]. GÖRH'de aspirasyon olmadan laringoskopi ve hipofarinksin iritan maddeler ile uyarılması veya alt solunum yoluna mikroaspirasyonlar öksürüğe neden oluyor olabilir (Şekil 1). Bugün en çok üzerinde durulan görüş; kronik öksürük oluşumunda distal özofagusun uyarılmasında mide öz suyunda bulunan asidin tek mediyatör veya uyarıcı olmadığı, bunun yanı sıra alkali içerik, safra ve pankreas sıvıları, prostoglandinlerin de sorumlu olduğu şeklindedir [8,10,11].

KLİNİK BULGULAR

Hangi klinik bulgular GÖRH düşündürmelidir?

Bu olgularda haftada birden daha sık **pirozis** (retrosternal yanma: göğüs kemiği arkasında rahatsız edici bir yanma duygusu olup sıklıkla yemeklerle ilişkilidir ve yukarı doğru yayılır) ve **regürjitasyon** (acı, ekşi su ve-



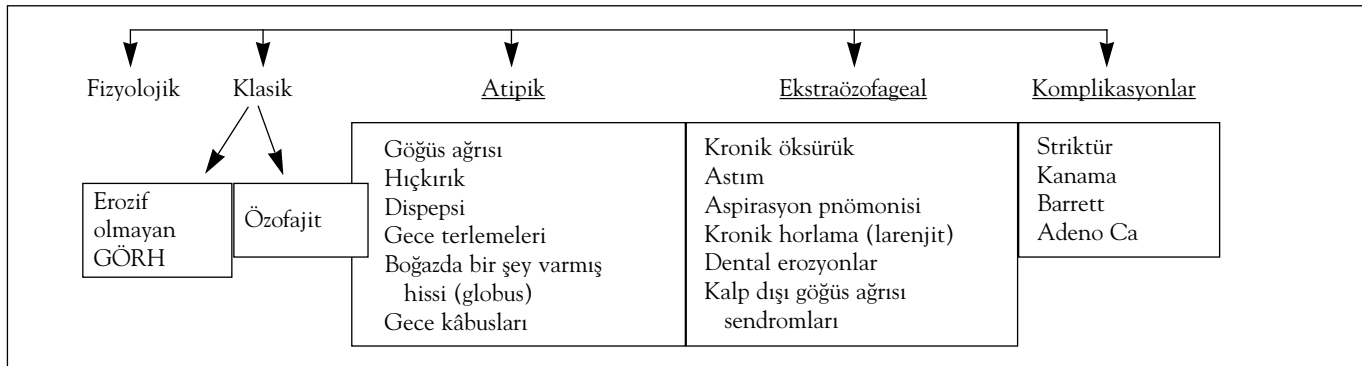
Şekil 1. GÖRH'de hava yolu inflamasyon mekanizmaları.

ya yenilen, içilen gıdaların ağıza geri gelmesi) yakınmaları olmaktadır [12].

Bu iki sık bulgunun yanı sıra, yutma sırasında lokmaların takılması ve ağrı hissi, ses bozuklukları, kronik farenjit ve larenjit gibi üst solunum yolu sorunları, horlama, "wheezing", dispne ve kronik öksürük gibi solunum sistemi yakınmalarına da rastlanmaktadır [13,14].

Araştırmalar sadece yakınmalara dayanarak reflü tanısının konulamayacağını göstermiştir. Erişkin toplumunda GÖRH'nin tipik bulgusu olarak kabul edilen pirozise ayda bir kez %45, günde bir kez ise %6 oranında rastlanmaktadır [15]. İzmir Menderes'te Bor ve arkadaşlarının çalışmasında erişkinlerde haftalık pirozis sıklığı %10, regürjitasyon %15.6 iken hastalık %20 olarak saptanmıştır [16]. Bir başka çalışmada kronik öksürük yakınması olan olgularda haftada birden daha sık pirozis oranı %16 olarak bulunmasına karşın, 24 saatlik pH monitörizasyonu ile %55 olguda GÖRH saptanmıştır [9].

Gastroözofageal reflü hastalığı çok sayıda pulmoner veya laringofaringeal hastalığı başlatmakta, başlamış hastalığı artırmakta veya katkıda bulunmaktadır. (Şekil 2). GÖRH ile ilişkili olarak astım, akciğer fibrozişi, pnömoni, kronik bronşit ve uyku apnesi sendromu gelişebilmektedir [1,2]. Belirgin bir reflü semptomu olmayan stabil astımlı olgularda 24 saatlik pH monitörizasyonu ile %62 olguda GÖRH saptanmıştır [17]. Yönetçi ve arkadaşlarının çalışmasında da astımlı olgularda 24 saatlik pH monitörizasyonu ile GÖRH %56.6 olarak



Şekil 2. Gastroözofageal reflü spektrumu.

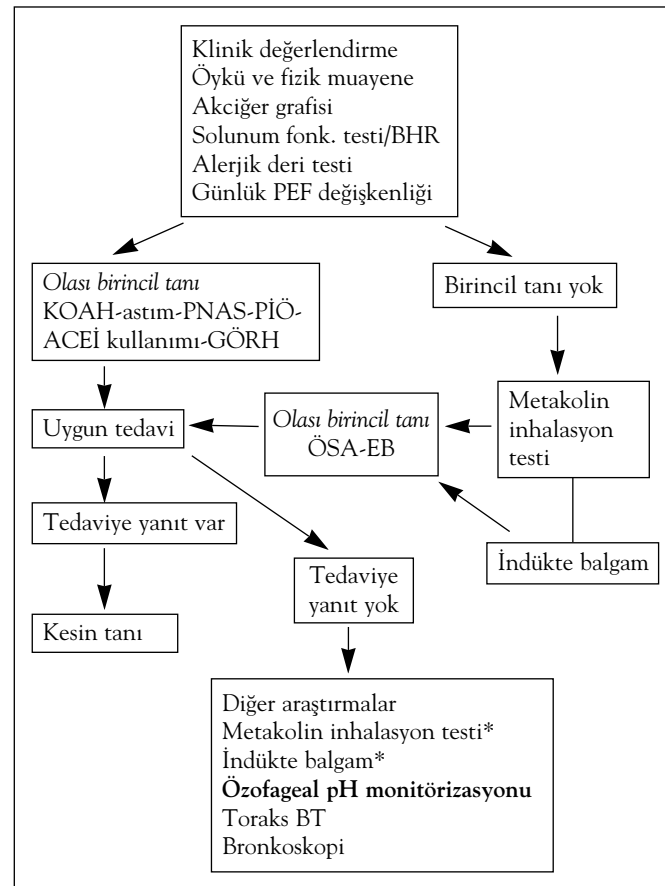
bulunmuştur [18].

GÖRH, tüm yaş gruplarında sık görülen bir kronik öksürük nedenidir. Çocuklarda ve erişkin grupta astım ve postnazal akıntı sendromundan (PNAS) sonra en sık görülen üçüncü neden iken, yaşlı grupta ikinci nedendir [19]. Öksürük; pirozis ve regürjitasyon ile birlikte olabileceği gibi diğer atipik yakınmalarla birlikte ya da genellikle tek semptom olarak da ortaya çıkabilmektedir. İleriye yönelik bir çalışmada kronik öksürüklü olgularda GÖRH %21 oranında saptanmış, bu olguların da %43'ünde öksürük tek semptom olarak bulunmuştur [6,20]. Menderes'te yapılan çalışmada da GÖRH tanısı konulmuş olguların %28.6'sında öksürük eşlik etmektedir [16]. Kronik öksürük yakınmasıyla başvuran olgularda yapmış olduğumuz çalışmada %22.2 olguda reflü saptanmış ve bu olguların ancak %37.5'inde ayrıntılı sorgulamada reflü semptomları izlenmiştir [21].

Reflü sıklıkla geceleri ortaya çıkmakla beraber kişi uyanırken ve dik pozisyondayken de oluşmaktadır. Yapılan bir çalışmada gece boyunca izlemlerde reflüye rastlanmamış, gündüzleri reflü atakları izlenmiştir [22]. Bu nedenle nokturnal öksürük mutlaka GÖRH'yi düşündürmemelidir.

TANI

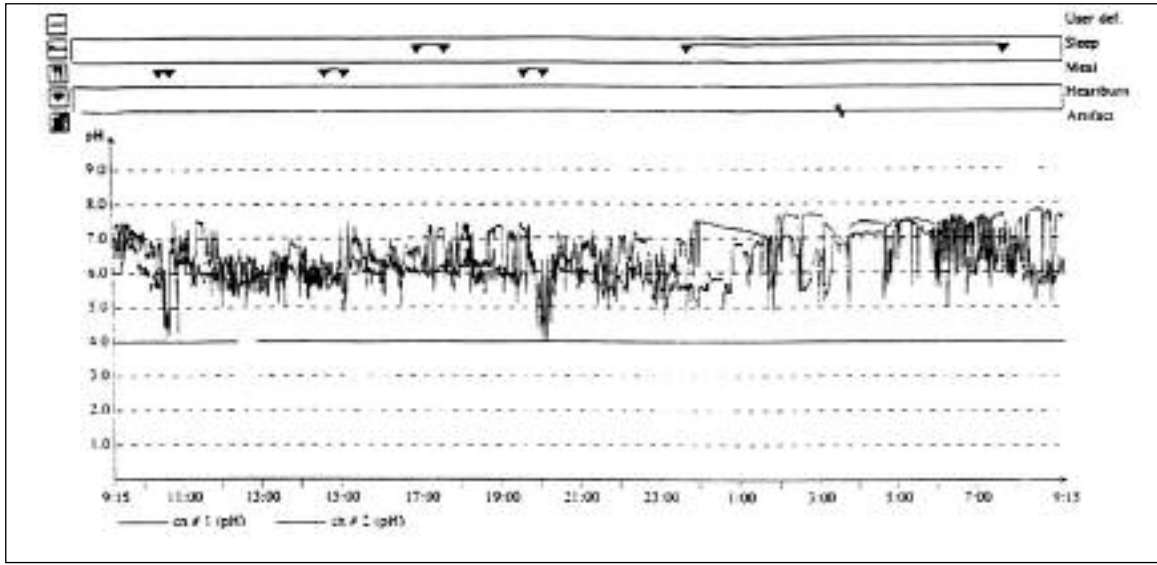
Pirozis ve regürjitasyon yakınmaları olan olgularda GÖRH tanısı semptomlarla konulmaktadır ve genellikle ileri inceleme yöntemlerine gerek yoktur. Bu olgularda reflü tedavisi başlanmalıdır. Ancak makroaspirasyonlara bağlı akciğer patolojilerinin dışlanması açısından akciğer grafisi çekilmelidir. Komplikasyon geliştiği düşünülen ve tedaviye rağmen semptomları devam eden olgularda, operasyon planlandığında endoskopi, baryumlu özofagus grafisi, 24 saatlik pH monitörizasyonu ve sintigrafik incelemeler yapılmaktadır.



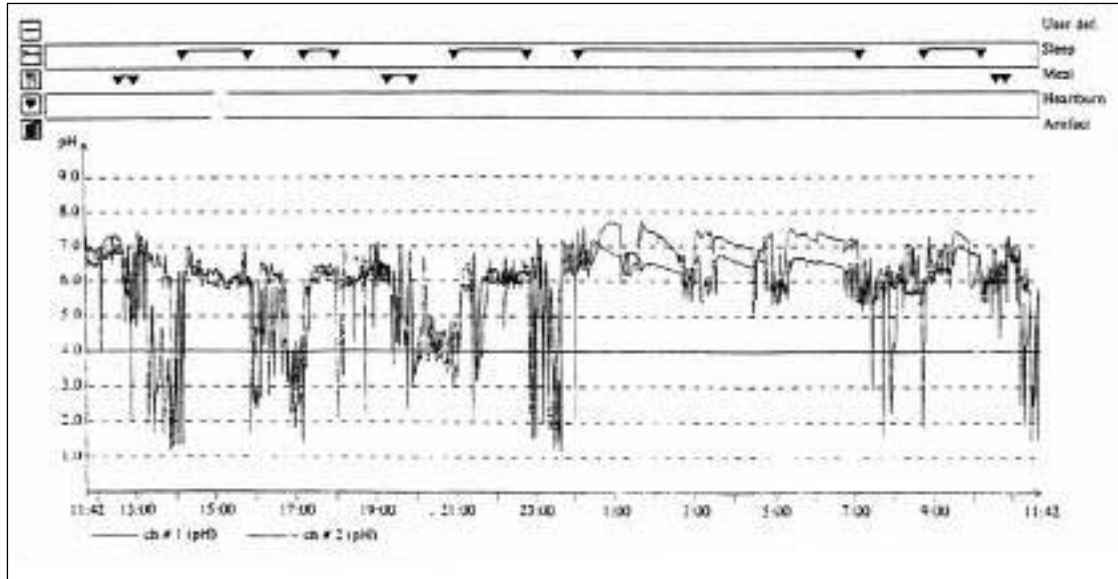
Şekil 3. Kronik öksürük ayırıcı tanısında anatomik tanısal algoritma.

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, PNAS: Postnazal akıntı sendromu, PİÖ: Postinfeksiyöz öksürük, ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ÖSA: Öksürükle seyreden astım, EB: Eozinofilik bronşit. *Daha önce yapılmadıysa.

Üst gastrointestinal sistem yakınması olmayan olgularda öksürük tanısal algoritması izlenmelidir (Şekil 3) [23].



Şekil 4a. Reflü saptanmayan bir olgunun 24 saatlik pH monitörizasyonu.



Şekil 4b. Reflü saptanan bir olgunun 24 saatlik pH monitörizasyonu.

İki ay ya da daha uzun süreli öksürük yakınması olan kişilerde;

- Sigara veya irritan maddeye maruz kalma ve ACE inhibitörü kullanımının dışlanması
- Akciğer grafisinin normal olması ya da öksürük nedeni olabilecek bir patoloji bulunmaması, semptomatik astım bulguları gözlenmemesi
- Metakolin inhalasyon testinin negatif olması ve ya astım tedavisi ile düzelme olmaması
- PNAS ve rinosinüzitin dışlanması, birinci jenerasyon H1 antagonistleri verilerek gizli kalmış sinüzitün dışlanması
- Eozinofilik bronşitin dışlanması
- Balgam incelemesinde patoloji olmaması ve
- İnhalasyon/sistemik steroid tedavi ile düzelme olmaması durumunda gizli GÖRH düşünülmelidir.

GÖRH'yi ortaya koymada altın standart bir test yoktur. Reflünün saptanmasında 24 saatlik pH monitörizasyonu yardımcı olmaktadır [8,19]. Yirmi dört saatlik pH monitörizasyonu, özofagusa geri gelen asidik mide içeriğinin pH'sını ve süresini kaydeden bir yöntemdir. Manometri ile yeri saptanan alt özofagus sfinkterinin 5 cm üzerine alt sensor, bunun 15 cm üzerine de üst sensor yerleştirilir. Eğer indirekt laringoskopi yapılabilirse bu üst sensor, kord vokallerin hemen altına ya da üst özofagus sfinkterinin hemen üstüne yerleştirilebilir. Kateter, Digitrappier isimindeki yaklaşık walkman boyutunda olan küçük bir kayıt cihazına bağ-

lanır. Bu cihaz bir mikro işlemci ile özofagustaki pH veya asit düzeyini 24 saat boyunca kaydeder. Sonuçlar hekim tarafından değerlendirilerek reflü ataklarının yatış pozisyonu, yemek yeme, göğüs ağrısının olduğu dönemlerle ilişkisi araştırılır.

Özofagusta fizyolojik reflü olabilir, ancak distal sensörle kaydedilen;

- pH'nın 4'ün altına indiği sürenin; total zamanın %4.2'sinden, ayakta kalınan sürenin %6.3'ünden, yatar durumda olan sürenin %1.2'sinden fazla olması,
- Toplam reflü sayısının 50'den fazla olması
- En uzun reflü süresinin 9.2 dakikadan daha fazla olması durumu **patolojik reflü** olarak değerlendirilmektedir (**DeMester skoru**) [13,24,25]. Normal ve patolojik reflü görünümü Şekil 4a ve 4b'de verilmiştir.

Bu asidik gastrik içeriğin yakıcı etkisine karşı en önemli savunma mekanizmaları; özofageal asit klirensi, mukozal rezistans ve tükürük sekresyonudur. Farinks ve larinkste bu mekanizmaların olmaması nedeni ile üst gastrofaringeal sfinkter bölgesinde az miktardaki reflü bile klinik patolojilere neden olabilmektedir. Bu nedenle proksimal sensor için normal değerler araştırılmış, referans değerler belirlenmiştir.

Üst sfinkter bölgesinde pH'nın 4'ün altına indiği dönem hemen hemen hiç yoktur.

- pH'nın 4'ün altına indiği sürenin; total zamanın %1.1'inden, ayakta kalınan sürenin %1.7'sinden, yatar durumda olan sürenin %0.6'sından fazla olduğu,
- Toplam reflü sayısının 5'ten fazla olduğu,
- En uzun reflü süresinin 3 dakikadan fazla olduğu durumlar da proksimal bölge için patolojik kabul edilmiştir [17]. Fakat bu konuda henüz fikir birliğine varılamamıştır [26]. Genellikle distal özofageal reflüyle larinks bölgesinde saptanan proksimal reflü birlikte görülür, ancak globus, larenjit, öksürük yakınması olan olgularda alt sfinkter bölgesinde reflü saptanmayıp proksimal bölgede reflü olduğu da bildirilmiştir [27]. Bunun nedeni de alt ve üst bölgeler için normal standart değerlerin farklı olmasıdır.

Yirmi dört saatlik pH monitörizasyonunun duyarlılığı %90-100, özgüllüğü %66 olarak bildirilmektedir [11]. Teknik nedenler, kateterin yanlış yerleştirilmesi, diyetin iyi düzenlenmemesi nedeniyle yanlış pozitif ve yanlış negatif olarak değerlendirilebilmektedir. Ayrıca

asidik olmayan reflülerde de pH monitörizasyonu normal bulunabilir. Kesin tanı, reflü tedavisinden sonra hastanın öksürük yakınmasının geçmesiyle konulmaktadır.

TEDAVİ

Gastroözofageal reflü hastalığının tedavisi; sosyal önlemler (yaşam tarzı değişiklikleri), ilaç tedavisi ve reflü cerrahisinden oluşmaktadır.

1. Sosyal önlemler:

- Yatarken yatak başının yükseltilmesi
- Beslenmenin düzenlenmesi (öğle yemeğinin ana öğün olması, sık ve az yenilmesi, yemekten sonra 2-3 saat yatmama, özellikle geceleri alt özofagus sfinkter basıncını alttan yiyecek, içecek ve ilaçlardan sakınma)
- Obez olgularda kilo verilmesi
- Karnı sıkıca saran giysilerin giyilmemesi
- Eşlik eden hastalıkların (uyku apnesi sendromu vb) araştırılması

2. Tıbbi tedavi

- Antiasit/aljinik asit,
- Prokinetik ajanlar (sisaprid, metaklopramid, betanekol vb)
- H₂ reseptör blokerleri (famotidin, ranitidin vb)
- Proton pompa inhibitörleri (omeprazol, lansaprazol vb)

3. Tedaviye yanıt vermeyen olgularda antireflü cerrahisi uygulanmaktadır.

Gastroözofageal reflü hastalığına bağlı öksürük tedavisi oldukça uzundur ve birçok faktör içermektedir. Bu nedenle kişiler hastalıkları hakkında bilgilendirilmeli, beslenmenin önemi belirtilmeli ve medikal tedavinin bir parçası olduğuna inandırılmalıdır.

Konservatif tedavi, prokinetik ajanlar ve H₂ reseptör blokerlerinin etkinliğini araştırarak pek çok çalışmanın yapılmıştır. Bu çalışmalarda başarı oranı %70-100 ve öksürüğün ortalama iyileşme süresi ise 90-179 gün olarak bulunmuştur [8].

Etkili bir medikal tedavide asit supresyonunun daha kuvvetli ve uzun süre olması istenmektedir. Bu özelliklere sahip proton pompa inhibitörlerinin tedavide kullanılmasından sonra başarı oranları artmış ve yanıt süresi kısalmıştır. Ours ve arkadaşlarının çalışmasında, en iyi tanınal ve tedavi yaklaşımının, astım ve postnazal akıntı sendromunun dışlanmasıyla birlikte ampirik olarak 40 mg omeprazol ya da eşdeğerinin günde 2 kez 2 hafta verilmesi olduğu ve bu tedavi ile yakınmalar

düzelmiyorsa öksürüğün GÖRH'ye bağlı olmadığı savunulmuştur [28].

Kronik öksürüğü olan olgularda GÖRH tedavisinde etkili tıbbi tedavi proton pompa inhibitörlerinin kullanımıdır. Omeprazol 20-40 mg/gün ya da lansoprazol 30-60 mg/gün en az 3 ay verilmektedir. Bunun yanında beslenmenin düzenlenmesi, yaşam tarzında değişiklikler ve prokinetik tedavi de yakınmaların kontrol altına alınmasını kolaylaştırmaktadır [29-31]. Bu yoğun medikal tedaviye rağmen öksürüğün kontrol altına alınamadığı olgular vardır. Üç ay etkin tedaviden sonra yakınmaları devam eden kişilere tekrar 24 saatlik pH monitörizasyonu uygulanmakta, reflü ölçütlerinin devam edip etmediği kontrol edilmektedir. Yeterli supresyon sağlanamayan olgularda omeprazol dozu 80 mg/güne çıkarılmaktadır [10].

Gastroözofageal reflüye bağlı kronik öksürükte, idame tedavisinin dozu ve süresi konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Tıbbi tedavinin kesilmesinden sonra nüks oranı oldukça yüksektir.

GÖRH'de Cerrahi Tedavi:

Öksürük nedeni olabilecek diğer sebeplerin dışlandı, medikal tedavi öncesi 24 saatlik pH monitörizasyonunun pozitif olduğu ve en az 3 aylık yoğun medikal tedaviden sonra yakınmaların devam ettiği olgularda, 24 saatlik pH monitörizasyonu tekrarlanır, baryumlu özofagografi, endoskopi, mide boşalım testi yapılır, reflü ile uyumlu bulunursa operasyona karar verilir.

Cerrahi olarak en sık laparoskopik veya açık fundoplikasyonu uygulanmaktadır. Yirmi bir olgulu bir çalışmada başarı oranı %86 bulunmuş, 7 olgulu başka bir çalışmada ise tüm olgularda cerrahi tedaviye yanıt alınmıştır [10,32,33].

Teşekkür: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Serhat Bor'a katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

- Hogan WJ. Gastroesophageal reflux disease (reflux esophagitis). In: Sleisenger MH, Fordtran JS eds. Gastrointestinal disease pathophysiology diagnosis management. 4th ed. WB Saunders Company: Philadelphia 1989;34:594-616.
- Vandenplas Y, Heymans H. Symptomatology of gastroesophageal reflux. In: Vondenplas Y eds. Oesophageal pH monitoring for gastro-oesophageal reflux in infants and children. John Wiley and Sons: New York 1992;27-62.
- Bor S. Gastroözofageal reflü hastalığı. Actual Medicine 2001;9:53-6.
- Bradley LA, Richter JE, Pulliam TJ et al. The relationship between stress and symptoms of gastroesophageal reflux: the influence of psychological factors. Am J Gastroenterol. 1993; 88:11-9.
- Bor S. Gastroözofageal reflü sendromu etiyopatogenezinde özofagus epitel direncinin önemi. Güncel Gastroenteroloji. 1997;1:171-83.
- Irwin RS, Curley FJ, Zawacki JK, Bennett FM. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic and pathogenetic aspects. Chest 1993;104:1511-7.
- Ing AJ, Ngu MC, Breslin ABX. Chronic persistent cough and gastroesophageal reflux. Thorax 1991;46:479-83.
- Harding SM. Pulmonary complications of gastroesophageal reflux. In: Costel DO, Richter JE; eds. The Esophagus. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia 1999;493-504.
- Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. Laryngoscope 1991;101(suppl 53):1-78.
- Irwin RS, Zawacki JK, Wilson MM 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.
- Ziment I, Connell FO. Summary: Clinical needs for cough therapy. Pulmonary Pharmacology and Therapeutics 2002;15:261-6.
- Knol EK, Costel DO. Clinical spectrum and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. In: Costel DO, Richter JE; eds. The Esophagus. 3rd ed. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia 1999;375-81.
- Katz PO, Castell DO. Diagnosis of gastroesophageal reflux disease. In: Stein MR; eds. Gastroesophageal reflux disease and airway disease. Lung biology in health and disease. 1st ed: Marcel Dekker: New York 1999;129:55-68.
- Yorulmaz I, Küçük B, Palabıyıkoglu M. Gastroözofageal reflünün kulak burun boğaz ile ilgili belirti ve bulguları. Güncel Gastroenteroloji 1998;2:237-50.
- Locke GR Talley NJ, Fett SL et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmstead County, Minnesota. Gastroenterology 1997;112:5-12.
- Bor S, Mandiracıoğlu A, Kitapçıoğlu G, et al. Gastroesophageal reflux disease in an urban population in Turkey: a developing nation with high *H. pylori* prevalence. Gastroenterology 2001;120 :A233.
- 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.
- N Yönetçi, M Tufan, E Erdoğan, H Çavuşoğlu. Bronş astmalı olgularda gastroözofajial reflü. Solunum 1993;16:770-7.
- Irwin RS. Cough. In: Irwin RS, Curley FJ, Grossman RF. Diagnosis and treatment of symptoms of the respiratory tract. New York: Futura Publishing Co 1997:1-51.
- Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough: the spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcome of specific therapy. Am Rev Respir Dis 1990;141:640-7.
- Ayık SÖ, Başoğlu ÖK, Erdoğan M et al. Eosinophilic bronchitis as a cause of chronic cough. A systematic diagnostic evaluation. Eur Respir Journal 2002;20:451s.
- Young S, Bitsakou H, Caric D, et al. Coughing can relieve or exacerbate symptoms in asthmatic patients. Respir Med 1991;85: A:7-12.
- Öktem S, Erdoğan M. Eozinofilik bronşit. Solunum Hastalıkları 2002;13:136-41.
- DeVault KR. Current management of gastroesophageal reflux disease. The Gastroenterologist 1996;4:24-32.

25. Richter JE, DeMeester TR, Wu WC et al. Normal 24-hour esophageal pH values: influence of age and gender. *Gastroenterology* 1990;98:A122.
26. Smit CF, Tan J, Devriese PP et al. Ambulatory pH monitoring at the upper esophageal sphincter. *Laryngoscope* 1998;108:299-302.
27. Smit CF, vanLeeuwen JAMJ, Mathus-Vliegen LMH et al. Gastropharyngeal and gastroesophageal reflux in globus and hoarseness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:827-30.
28. Ours TM, Kavura MS, Schilz RJ et al. A prospective evaluation of esophageal testing and double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3131-8.
29. 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.
30. DeVault KR. Current management of gastroesophageal reflux disease. *The Gastroenterologist* 1996; 4:24-32.
31. Holloway RH, Dent J. Medical treatment of gastroesophageal reflux disease-beyond the proton pump inhibitors. *Dig Dis* 2000; 18:7-13.
32. Türkçapar AG, Pehlivan M. Gastroözefageal reflü hastalığı: etyoloji ve cerrahi tedavideki gelişmeler. *Güncel Gastroenteroloji* 1999;3:160-7.
33. Novitsky YW, Zawacki JK, Irwin RS et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: efficacy of antireflux surgery. *Surg Endosc* 2002;16:567-71.