

Öksürük ve Gastroözofageal Reflü: 24 Saatlik pH Monitörizasyonu ve Kapsaisin Testinin Rolü

Necla Songür¹, Yıldırım Songür², İbrahim Doğan³, Mehmet Turanlı⁴, Emel Üçgül⁵, Selahattin Ünal³

¹Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara

²SSK Ankara İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

⁴Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara

⁵Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

ÖZET

Bu çalışma, gastroözofageal reflüye (GÖR) bağlı öksürük sıklığını saptamak, 2) GÖR'e bağlı öksürük tanısında 24 saatlik özofageal pH monitörizasyonunun yerini belirlemek, 3) kapsaisin testinin tedavi etkinliğini değerlendirmedeki rolünü araştırmak amacıyla yapıldı.

Çalışmaya 80 kronik prodüktif olmayan öksürüklü hasta alındı. Öksürükle birlikte reflü yakınmaları olan hastalara (n=22) hem distal hem proksimal özofagustan 24 saatlik pH monitörizasyonu uygulandı ve omeprazol tedavisi verildi. Tedavi öncesi ve sonrasında inhale kapsaisine öksürük yanıtını değerlendirmek amacıyla, her hastada 5 ve üzerinde öksürük ortaya çıkaran en düşük kapsaisin konsantrasyonu (*öksürük eşiği*) (C₅) belirlendi.

80 hastanın 21'inde (%26) postnazal drip sendromuna bağlı öksürük, 20 hastada (%25) GÖR'e bağlı öksürük, 20'sinde (%25) ACE-I kullanımına bağlı öksürük, 17'sinde (%21) öksürük varyant astım, 2 hastada (%2.5) ise idiopatik öksürük tanısı konuldu.

Reflü yakınması olan 22 hastanın 12'sinde (%55) özofageal monitörizasyonda patolojik reflü saptanırken, 10'unda (%45) patolojik düzeyde reflü mevcut değildi. 12 hastanın 6'sında (%50) hem distal hem de proksimal proba göre, 4'ünde (%33) yalnızca distal proba göre, 2'sinde (%16) ise yalnızca proksimal proba göre patolojik reflü mevcuttu. GÖR'e bağlı öksürüklü hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki öksürük eşik değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p= 0.002 ve p=0.018).

Sonuç olarak, (1) GÖR kronik prodüktif olmayan öksürük etiolojisinde önemli bir yere sahiptir, (2) pH monitörizasyonunda patolojik reflü gösterilememesi, GÖR'e bağlı öksürük tanısını dışlamaz, (3) öksürükle birlikte reflü tanımlayan hastalarda 24 saatlik pH monitörizasyonu uygulanmaksızın omeprazol tedavisi denenmelidir, (4) tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kapsaisin testi yararlı, objektif bir yöntemdir.

Anahtar sözcükler: kronik öksürük, kapsaisin testi, pH monitörizasyonu

Toraks Dergisi, 2004;5(1):32-38

ABSTRACT

Cough and Gastroesophageal Reflux: the Role of 24-Hour pH Monitoring and Capsaicin Test

To determine the frequency of the cough due to gastroesophageal reflux (GER), 2) to assess the role of 24-hour pH monitoring in the diagnosis of GER-induced cough, 3) to investigate the role of *Capsaicin* test in the assessment of efficacy of the therapy.

Totally 80 patients included. The patients with reflux symptom (n=22) have undergone both proximal and distal esophageal 24-hour pH monitoring and omeprazol was given. Before and after treatment, *capsaicin* test was performed to evaluate objectively cough response to inhaled *capsaicin*. Cough threshold was described as the lowest *capsaicin* concentration inducing 5 or more cough.

Following diagnoses were established in 80 patients: Postnasal drip syndrome in 21 (26%), GER-induced cough in 20 (25%), cough due to ACE inhibitor in 20 (25%), cough variant asthma in 17(21%), idiopathic cough in 2 patients.

pH monitoring revealed a pathologic GER in 12 (55%) and nonpathologic reflux in 10 patients (45%). pH monitoring showed reflux events in both proximal and distal probes in 6 of 12 patients, in only distal probe in 4 and in only proximal probe in 2 patients. There was a significant difference between the GER related cough thresholds before and after therapy (p= 0.002 and p=0.018, respectively).

In conclusion, (1) GER has an important role in the etiology of chronic nonproductive cough, (2) GER-induced cough cannot be ruled out in the absence of pathologic reflux symptoms in pH monitorization, (3) an empiric omeprazole therapy should be given to patients with reflux symptoms, without applying 24 hour pH monitoring, (4) *capsaicin* test is an objective and useful test for approach to cough and in the evaluation of efficacy of therapy.

Keywords: chronic cough, *capsaicin* test, pH-monitoring

GİRİŞ

Kronik öksürük, solunum sistemi hastalıklarının önemli semptomlarından biridir. Genellikle 3 haftadan daha uzun süreli (8 hafta olarak da bildirilmektedir) inatçı öksürükler kronik öksürük olarak kabul edilir [1-5]. Literatürde *kronik açıklanamayan öksürük* tanımlamasıyla da, öksürüğü açıklayacak kronik solunum yolu hastalığı öyküsü olmayan ve akciğer grafisi normal olan hastada, tek semptom olarak 3 haftadan fazla devam eden, hemoptizinin eşlik etmediği öksürük kastedilmektedir [6]. Sigara içmeyen, akciğer grafisi normal olan, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI) kullanmayan hastalarda, kronik öksürüğün başlıca nedenleri postnazal drip sendromu (PNDS), astım ve gastroözofageal reflü (GÖR) olarak bildirilmektedir [2-5,7-13].

GÖR solunum hastalıklarıyla birlikte olabilmektedir. Hastaların bir bölümünde tek semptom öksürük olabilir. GÖR'e bağlı gelişen öksürükler kronik öksürüklerin %4-24'ünü oluşturmaktadır [2,4,8-10]. Irwin ve arkadaşları kronik öksürük yakınması olan 102 hastada GÖR hastalığını en sık rastlanan üçüncü sebep olarak saptamışlardır [2].

GÖR sonucu gelişen öksürüğün fizyopatolojisi kesin olarak anlaşılacakla birlikte, çeşitli mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Aspirasyon olmaksızın GÖR'ün üst solunum yollarını irite ederek öksürük refleksinin aferent yolunu uyurabileceği veya alt solunum yollarının mikro ve makro aspirasyonlar ile uyarılabileceği ileri sürülmektedir [14]. GÖR sonucu gelişen öksürüğün özofagobronşiyal refleksin uyarılması ile oluştuğuna ilişkin kanıtlar mevcuttur. Bu nöral mekanizmada, distal özofagusa asit reflüsünün öksürük refleksini uyarmaya yeterli olduğu kabul edilmektedir [15].

Literatürde reflü semptomları olan hastalarda, 24 saatlik pH monitörizasyonu GÖR tanısı için en duyarlı ve özgül test olarak bildirilmektedir [16-18]. Kronik öksürüklü has-

talarda 24 saatlik pH monitörizasyonunun reflü-öksürük ilişkisini açıklamada rolü iyi bilinmektedir. Ancak bu hastaların tanılarının kesinleştirilmesinde ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde açıklığa kavuşturulması gereken bazı sorunlar mevcuttur: 1) reflü semptomları olduğu halde pH monitörizasyonunda patolojik reflü gösterilemeyen hastalar vardır, 2) kronik produktif olmayan öksürüğün etiolojisinde GÖR, PNDS ve/veya astım birlikte bulunabilmektedir, 3) tedaviye yanıtın ve öksürük şiddetindeki değişmelerin değerlendirilmesinde genellikle hasta günlüğü gibi sorgulamaya dayanan subjektif yöntemler kullanılmaktadır.

Kapsaisin solüsyonları genellikle insanlarda öksürük uyarıcı ajan olarak kullanılmaktadır [19]. Kırmızıbiberden elde edilir ve inhalasyonu kolay bir maddedir. Düşük konsantrasyonlarda C-fibre sinir uçlarının selektif bir uyarandır [20,21]. Yaptığımız çalışma ile kapsaisin testinin, en iyi doz yanıt eğrisine sahip olduğu ve yan etkisinin çok az olması nedeniyle öksürük şiddetinin objektif olarak değerlendirilmesinde uygun bir test olduğu gösterilmiştir [22].

Bu çalışmanın amacı, kronik produktif olmayan öksürük yakınmasıyla başvuran hastalarda; 1) GÖR'e bağlı öksürük sıklığını saptamak, 2) GÖR'e bağlı olduğu düşünülen kronik öksürük olgularında 24 saatlik özofageal pH monitörizasyonunun tanısal değerini belirlemek, 3) reflü tedavisi öncesi ve sonrasında inhale kapsaisine öksürük yanıtını ölçerek, kapsaisin testinin tedavi etkinliğini değerlendirmedeki rolünü belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 2001-Şubat 2003 tarihlerinde kronik (8 haftadan uzun süreli) produktif olmayan öksürük yakınmasıyla Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne başvuran veya diğer kliniklerden

Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne sevk edilen hastalar çalışmaya alındı. Her hastada son sekiz hafta içinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyon öyküsünün olup olmadığı, eşlik eden atopi bulguları, ilaç kullanımı (ACEI), geçirilmiş veya kronik bir akciğer hastalığı, çeşitli iritanlara maruz kalma ve sigara alışkanlığı araştırıldı. Öksürüğün şiddeti, zamanı, sıklığı, provoke edici faktörlerin olup olmadığı ve reflü yakınmalarının eşlik edip etmediği sorgulandı. Fizik muayene sonrasında tüm olgularda akciğer radyografisi çekildi. Öykü, fizik muayene ve radyolojik bulgularla kronik prodüktif olmayan öksürüğe sebep olabilecek bir patolojinin bulunmadığı hastalarda bronkodilatör öncesi ve sonrasında solunum fonksiyon testi ve gerekli görülen olgularda metakolin provokasyon testi istendi.

Öykü ve kulak burun boğaz muayenesi ile PNDS düşünülen hastalarda solunum fonksiyon testleri öncesinde alerjik değerlendirme yapıldı ve sinüs grafisi istendi. Kronik sinüzit, allerjik olmayan rinit, vazomotor rinit veya alerjik rinite bağlı PNDS düşünülen olgularda nedene yönelik tedavi verildi.

Çalışmamızda 1) sistemik diagnostik araştırmalar ile diğer nedenlerin dışlandığı, reflü yakınmaları olan, 2) reflü yakınmaları olan, ancak öksürük varyant astım ve PNDS tanısı konulan ama verilen özgül tedavi ile öksürük yakınmaları rahatlamayan toplam 22 hastaya kapsaisin provokasyon testi ve 24 saatlik pH monitörizasyonu çift kateterli olarak uygulandı. 24 saatlik pH monitörizasyonu sonrasında her hastaya omeprazol 20 mg/gün (1x1) başlandı. Hastalara yüksek protein-düşük yağlı diyet alması, düşük pH'lı içeceklerden sakınması, uyurken yatak başının yükseltilmesi önerildi. Tedavinin 2. haftasında hastalarda klinik yakınmalar tekrar sorgulandı. Öksürük yakınması rahatlamayan hastalarda omeprazol dozu 40 mg/gün olacak şekilde artırıldı. Tedavinin 2. ayında hastalarda reflü ve öksürük yakınmaları tekrar sorgulandı ve öksürük eşiği kapsaisin provokasyon testi ile tekrar değerlendirildi. Tüm hastalarda tedavi en az 6 ay devam edildi.

Solunum fonksiyon testi

Çalışmaya alınan hastalarda kapsaisin provokasyon testi öncesinde FVC, FEV₁ ve FEV₁/FVC oranı ölçüldü. Her hastada tekrarlanan en az 3 ölçümden en iyi FVC, FEV₁, FEV₁/FVC değerleri kaydedildi. Gerekli görülen olgularda metakolin provokasyon testi uygulandı.

İnhale kapsaisine öksürük yanıtının değerlendirilmesi: Hava yollarının öksürük reseptör duyarlılığı omeprazol tedavisi öncesinde ve sırasında kapsaisin provokasyon testi ile değerlendirildi. 30.5 mg kapsaisinin 1 mL Tween 80 ve

1 mL etanol çözeltisine 8 mL serum fizyolojik ilave edilip 1x10⁻² stok solüsyon hazırlanarak -20°C'ta saklandı. Solüsyon serum fizyolojik ile sulandırılarak 0.49, 0.98, 1.95, 3.9, 7.8, 15.6, 31.2, 62.5, 125, 250, 500 ve 1000 µM konsantrasyonlar elde edildi. Her hastaya artan konsantrasyonlarda kapsaisin inhalasyonu öncesinde serum fizyolojik içeren kontrol solüsyonu inhale ettirildi. Solüsyonlar her 60 sn'de bir 15 sn süre ile nebulizer yardımı ile "tidal breathing" yöntemi kullanılarak inhale ettirildi [22]. Artan konsantrasyonlarda kapsaisin inhalasyonuna 5 veya daha fazla öksürük ortaya çıkaran doza kadar devam edildi. Her hasta için 5 ve üzerinde öksürük ortaya çıkaran en düşük kapsaisin konsantrasyonu *öksürük eşiği* olarak belirlendi. Test hastaların hepsi tarafından tolere edildi ve inhalasyon süresince ve sonrasında ilaca bağlı bir yan etki gözlenmedi.

24 saatlik pH monitörizasyonu

15 cm aralıklı 2 kanallı kateterle 24 saatlik pH monitörizasyonu yapıldı. Distal elektrod manometrik olarak belirlenmiş alt özofageal sfinkterin 7 cm üzerine ve proksimal elektrod üst özofageal sfinkterin 3 cm üzerine farenks seviyesine yerleştirildi. pH elektrodları taşınabilir dijital veri kaydediciye bağlandı. Her 4 saniyede bir alınan pH verileri 24 saat boyunca kaydedildi. Ertesi gün probalar çıkarıldı ve veriler özel bir bilgisayar programı kullanılarak incelendi. Her iki elektrod için dik ve yatar pozisyonlarda pH <4 olduğu zamanın yüzdesi belirlendi. Proksimal probda toplam %0.92'den, ayakta %1.3'ten ve yatarken %0.1'den, distal probda toplam %4.2'den büyük değerler patolojik olarak kabul edildi.

Monitörizasyon hastaların hepsi tarafından tolere edildi ve işlem süresince bir komplikasyon gelişmedi.

İstatistiksel değerlendirme: İnhalasyon kapsaisine öksürük eşik değerleri geometrik ortalama±standart hata, spirometrik parametreler ise aritmetik ortalamalar±standart hata olarak ifade edildi.

Tedavi öncesi ve sonrası öksürük eşik değerleri Wilcoxon's signed rank test ile değerlendirildi. Monitörizasyonunda patolojik reflü saptanan ve saptanamayan hastalar arasındaki yaş, cinsiyet, FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, öksürük süresi ve öksürük eşik değerleri açısından fark olup olmadığı Mann-Whitney's U test ile değerlendirildi. p<0.05 düzeyindeki farklar anlamlı olarak kabul edildi. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 10 programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan 80 hastanın 20'sinde (%25) ACE-I kullanımına bağlı öksürük, 17'sinde (%21) öksürük varyant

Tablo I. 24 saatlik pH monitörizasyonunda patolojik reflü olan ve olmayan hastaların genel özellikleri

	Patolojik reflü (+) ortalama±ss (n=12)	Patolojik reflü (-) ortalama±ss (n=10)
Yaş	41±3	45±5
Cinsiyet(E/K)	7/5	2/8
Öksürük süresi	53±17	44±11
FVC (%)	98±9	95±5
FEV ₁ (%)	101±5	93±5
FEV ₁ /FVC (%)	86±13	87±6
C ₅ (TÖ) (GO±SS)	1.16±0.15*	2.01±1.10**
C ₅ (TS) (GO±SS)	16.52±2.8*	8.50±2.14**

TÖ: Tedavi öncesi; TS: Tedavi sonrası; (+): var, (-): yok;
GO: Geometrik ortalama; SS: Standart sapma;
C₅: Öksürük eşik değeri.
*C₅ (TÖ) ile C₅ (TS) arasındaki fark anlamlı (p=0.002).
**C₅ (TÖ) ile C₅ (TS) arasındaki fark anlamlı (p=0.018).

astım, 21'inde (%26) PNDS'ye bağlı öksürük, 2'sinde (%2.5) ise idiyopatik öksürük tanısı konuldu. Çalışmamıza

Tablo III. Patolojik reflü gösterilemeyen hastalarda tedavi öncesi ve sonrası öksürük eşik değerleri

No	Öksürük süresi (ay)	Öksürük atağı	C ₅ (TÖ) (µM)	C ₅ (TS) (µM)
1	36	gece=gündüz	0.49	15.6
2	39	gece	3.9	7.8
3	120	gece=gündüz	3.9	15.6
4	36	gece	0.49	31.2
5	12	gece=gündüz	0.98	7.8
6	12	gece=gündüz	0.98	15.6
7	36	gece=gündüz	1.95	15.6
8	18	gündüz>gece	0.49	31.2

TÖ: Tedavi öncesi; TS: Tedavi sonrası; C₅: öksürük eşik değeri; gündüz>gece: gündüz daha sık.

alınan olguların 20'sinde (%25) ise etiolojide GÖR rol oynamaktaydı.

Toplam 22 (8 erkek, 14 kadın, yaş ortalaması 42±13, yayılım, 17-67 yaş) hastanın öksürüğe eşlik eden reflü yakınmaları vardı. Ortalama öksürük süresi 44±10 (3-180) aydı (Tablo I).

22 hastanın 12'sinde (%55) özofageal monitörizasyonda

Tablo II. Patolojik reflü saptanan hastalarda 24 saatlik pH monitörizasyonu ve kapsaisin test sonuçları

	Proksimal kanal			Distal kanal			Öksürük zamanı	Öksürük süresi (ay)	C ₅ (TÖ) (µM)	C ₅ (TS) (µM)
	Total	Ayakta	Yatar	Total	Ayakta	Yatar				
GÖR	X	X					gündüz>gece	12	0.49	31.2
GÖR+PNDS			X				gece	48	0.49	15.6
GÖR	X	X		X	X	X	gece=gündüz	96	0.49	62.5
GÖR	X	X		X	X	X	gündüz>gece	12	1.95	15.6
GÖR+ÖVA						X	gece	5	3.9	7.8
GÖR+ÖVA						X	gece	180	0.98	15.6
GÖR			X	X		X	gece>gündüz	120	0.49	31.2
GÖR	X	X		X	X		gündüz	84	0.49	31.2
GÖR	X	X	X	X	X	X	gece=gündüz	4	0.49	7.8
GÖR	X	X		X	X		gündüz	60	0.98	15.6
GÖR						X	gece	5	3.9	7.8
GÖR+PNDS				X	X		gece>gündüz	12	0.98	3.9

GÖR: Gastroözofageal reflü; PNDS: Postnazal drip sendromu; ÖVA: Öksürük varyant astım; TÖ: Tedavi öncesi; TS: Tedavi sonrası; gündüz>gece: gündüz daha sık; gece=gündüz: gece ve gündüz; C₅: Öksürük eşik değeri.

patolojik reflü saptanırken, 10'unda (%45) patolojik düzeyde reflü mevcut değildi. pH monitörizasyonunda patolojik reflü saptanan 12 hastanın bulguları analiz edildiğinde 6 hastada (%50) hem distal hem de proksimal proba göre, 4 hastada (%33) yalnızca distal proba göre, 2 hastada (%16) ise yalnızca proksimal proba göre patolojik düzeyde reflü mevcuttu (Tablo II).

GÖR'e bağlı öksürük düşünülen 22 hastalık grupta tedavi sonrasında öksürük eşik değeri, tedavi öncesi değere göre anlamlı olarak yükselmişti ($p<0.0001$). pH monitörizasyonunda patolojik reflü saptanan 12 hastanın omeprazol tedavisi öncesi (min: 0.49 μ M -maks: 7.8 μ M) ve tedavi sırasında (min: 3.9 μ M -maks: 31.2 μ M) ölçülen öksürük eşik değerleri (C_5) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.002$) (Tablo I). Bu gruptaki 4 hastada yüksek doz reflü tedavisi ile öksürük yakınmalarının rahatlamasına karşın tedavinin kesilmesiyle birlikte öksürük ataklarının tekrarlaması nedeniyle cerrahi tedavi planlandı.

10 hastada (%45) 24 saatlik pH monitörizasyonunda hem distal hem de proksimal probada patolojik düzeyde reflü görülmedi. 10 hastanın 2'sinde gece, 6'sında hem gece hem de gündüz ortaya çıkan öksürük atakları mevcuttu (Tablo III). 10 hastanın 8'inde verilen reflü tedavisi sonrasında reflü yakınmaları azaldı ve öksürük eşik değerleri yükseldi. Anti reflü tedavi öncesi (min: 0.98 μ M-maks: 15.6 μ M) ve tedavi sırasında (min: 1.95 μ M- maks: 31.2 μ M) ölçülen öksürük eşik değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.018$) (Tablo I) (Bu hastalarda öksürük yakınmalarının verilen reflü tedavisi ile rahatlaması sebebiyle GÖR ve/veya "nonasit reflü öksürük"olarak kabul edildi). 10 hastanın 2'sinde ise tedavi öncesi ve sonrasında öksürük eşik değerleri arasında bir fark yoktu ve hastalar omeprazol tedavisinden yararlanmamışlardı. Sistemik diagnostik araştırmalarla diğer sebeplerin dışlandığı bu 2 olguda öksürük "idiyopatik öksürük" olarak kabul edildi.

Özofageal pH monitörizasyonunda patolojik düzeyde reflü (n=12) olan ve olmayan (n=10) hasta grupları arasında öksürük süreleri, tedavi öncesi ve sonrasındaki öksürük eşik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ortalama öksürük iyileşme süresi 130 ± 65 gündü.

TARTIŞMA

Çalışmamıza alınan kronik produktif olmayan öksürüklü olguların %25'inde GÖR rol oynamaktadır. GÖR hastalığının kronik öksürük etiolojisindeki rolü birçok çalışmada bildirilmiş ve çalışmamızla uyumlu sonuçlar bulunmuştur [4,8,9,12,14,23-28].

GÖR'e bağlı öksürük tanısı, hekimin kuşku duymasını ve ilgisini gerektirir. Genellikle ayrıntılı alınan öykü, öksürük

sebebi olarak GÖR tanısını koymaya yeterli değildir. Ing ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmalarda reflüye bağlı öksürük yakınması olan hastaların %50-75'inin reflü yakınmalarını inkâr ettiğini bildirmiştir [14,29]. Irwin ve arkadaşları ise 24 saatlik pH monitörizasyonu ile GÖR tanısı almış hastalarda öksürüğün tek semptom olabileceğini göstermiştir [30]. Melo CJ ve arkadaşları tarafından yapılan, öksürüğün zaman, karakter ve komplikasyonlarının ayırıcı tanıdaki rollerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada ise öksürük ile ilgili hiçbir özelliğin ve belirleyicinin öksürük sebeplerinin ayırıcı tanısında tek başına yeterli olmadığı gösterilmiştir [5]. 24 saatlik özofageal pH monitörizasyonu GÖR'e bağlı öksürük yakınması olan hastaların değerlendirilmesinde "altın standart" olarak kabul edilmekte ve duyarlılığı %100'den az, özgüllüğü ise %66 olarak bildirilmektedir [4,31,32]. Öksürüğe eşlik eden reflü yakınması olan hastalarımızın %55'inde özofageal pH monitörizasyonu ile patolojik reflü gösterilmiştir. Olgularımızın %45'inde ise monitörizasyonda patolojik reflü mevcut değildi. GÖR hastalığında normal reflü parametrelerinin görülebileceği ve öksürük ile reflü atakları arasındaki korelasyonun düşük olabileceği bildirildiğinden [33], çalışmamızda pH monitörizasyon sonucu ne olursa olsun tüm olgularda omeprazol ile reflü tedavisi uygulanmış ve hem reflü hem de öksürük yakınmalarına yanıt araştırılmıştır. Reflü tedavisi ile öksürük yakınmalarında azalmayı objektif olarak gösterdiğimiz, ancak pH monitörizasyonunda patolojik reflü bulguları olmayan hastalarımızda pH monitörizasyon testi sonuçları yalancı negatif olabilir veya öksürük sebebi alkalen reflü olabilir. Bu hastalar "nonasit GÖR hastalığı" olarak kabul edilmelidir [32]. Dolayısıyla, GÖR hastalığı olan hastalarda intraözofageal asit reflüsü öksürüğe yol açan tek faktör olmayabilir [23].

Son yıllarda özofageal pH monitörizasyonu çift problu olarak uygulanmakta olup bazı çalışmalarda yalnızca distal reflü ataklarının, bazı çalışmalarda ise hem distal hem de proksimal reflü ataklarının öksürüğe sebep olabileceği ileri sürülmüştür [31]. GÖR hastalığı larenksi irrite ederek öksürüğe sebep olabilmekte ve "GÖR'e bağlı larenjit" olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalarda proksimal reflü ataklarının kontrol grubuna göre daha sık meydana geldiği ve çoğu zaman muayene bulguları normal olan bu olgulara yaklaşımda monitörizasyonun çift problu olarak uygulanmasının önemli olabileceği vurgulanmaktadır [34,35]. Patolojik reflü gösterilen hastalarımızın %16'sında proksimal reflü tek bulguydu ve yapılan KBB muayenesinde larenjit bulguları mevcut değildi. Bu hastalarda verilen reflü tedavisi ile başarı sağlanması, muayene bulguları normal olsa da reflüye bağlı larenjit ihtimalini kuvvetlendirmektedir.

Kronik öksürük etiolojisinin araştırılmasında ve tedavi-

ye yanıtın belirlenmesinde öksürük reseptör duyarlılığının değerlendirilmesi yararlı olabilir. “Öksürük reseptör duyarlılığı” ve “bronşiyal aşırı duyarlılık”, hava yollarının birbirinden bağımsız fonksiyonlarıdır. Astım ve öksürük varyant astımlı hastalarda bronşiyal yanıt artmış olmakla birlikte inhale kapsaisine öksürük yanıtı normal sınırlar içindedir [31,36]. Öksürük reseptör duyarlılığının atopik öksürük, ACE inhibitörlerinin sebep olduğu öksürük ve GÖR’e bağlı öksürüklerde arttığı gösterilmiştir [37-39]. Ferrari ve arkadaşları gastrointestinal yakınmaları olan fakat eşlik eden öksürük yakınmaları bulunmayan 29 hastayı 24 saatlik monitörizasyonla değerlendirdiklerinde, patolojik reflüsü olan hastalarda inhale kapsaisine öksürük eşik değerlerinin patolojik reflüsü olmayanlara göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir [40]. Çalışmamızda gastrointestinal yakınmalarına öksürük eşlik eden, patolojik düzeylerde reflüsü olan veya olmayan olgularımızda tedavi öncesi düşük konsantrasyonlarda inhale kapsaisine öksürük yanıtı artmıştı. Bu sonuçlar GÖR hastalığında solunum yakınmaları olsun veya olmasın öksürük reseptör duyarlılığında artış olduğunu göstermektedir. Fakat neden GÖR hastalığı olan her hastada öksürük yakınmasının ortaya çıkmadığı henüz mevcut çalışmalarla açıklanamamaktadır.

Öksürüğün etiolojisinde birden fazla faktör aynı anda rol oynayabilir [4, 5, 25]. Çalışmamızdaki 22 olgunun 4’ünde (%18) GÖR hastalığı PNDS ve öksürük varyant astımla birlikteydi. Bu nedenle kronik prodüktif olmayan öksürüklü olgularda astım ve PNDS tedavisine tam yanıt alınmadığı durumlarda GÖR etiolojide ilk düşünülmesi gereken sebeplerden biri olmalıdır.

GÖR’e bağlı öksürük tedavisinde, henüz kesinlik kazanmış olmamakla birlikte anti-reflü diyetin etkili olabileceği ve tedavinin önemli bir bölümünü oluşturduğu vurgulanmaktadır [1,41,42]. Bazı olgularda anti-reflü diyet ve proton pompa inhibitörleri ile haftalar içinde, bazı hastalarda ise ortalama 5-6 aylık bir süre içinde öksürük yakınması ortadan kalkmaktadır. Çalışmamızda anti-reflü diyetine ek olarak düşük dozda başlanan omeprazol tedavisi ile ilk 2 hafta sonunda öksürük yakınmalarında bir rahatlama olmadığında doz artırılmış, 2 ay sonunda inhale kapsaisine öksürük yanıtında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Tedavi her hastada 6 aya tamamlanmıştır. Hastalarımızdan 4’ünde 6 aylık reflü tedavisinden sonra reflü ve öksürük yakınmaları tamamen iyileşmiş olmakla birlikte, tedavi bitiminden bir süre sonra öksürük ve reflü yakınmalarının nüksetmesi nedeniyle anti-reflü cerrahi tedavi planlanmıştır.

Sonuç olarak, 1- GER hastalığı kronik öksürük etiolojisinde önemli bir yere sahiptir. 2- 24 saatlik pH monitörizasyonu GÖR hastalığı tanısında *altın standart* olarak kabul

edilmekle birlikte, patolojik reflü ataklarının gösterilemesi GÖR’e bağlı öksürük tanısını dışlamaz. 3- Kronik öksürüğe eşlik eden reflü yakınmaları olan hastalarda, 24 saatlik pH monitörizasyonu uygulanmaksızın omeprazol ile reflü tedavisi yüksek dozda ve uzun süre denenmelidir. 4- Öksürüğe yaklaşımda ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kapsaisin testi en iyi doz-yanıt eğrisine sahip olması ve yan etki oranının çok düşük olması nedeniyle yararlı, objektif bir yöntemdir.

KAYNAKLAR

1. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Eng J Med* 2000;343:1715-21.
2. 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 Res Dis* 1981;123:413-7.
3. Pratter MR, Bartter T, Akers S, et al. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 1993;119:977-83.
4. Irwin RS, Curley FJ, Frech CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcome of specific therapy. *Am Rev Res Dis* 1990;141:640-7.
5. Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosis its cause. *Arch Intern Med* 1996;156:997-1003.
6. Alvin JL. Cough and Gastroesophageal Reflux. *The American Journal of Medicine* 1997;103:91S-5S.
7. Irwin RS, Richter JE. Gastroesophageal reflux and chronic cough. *Am J Gastroenterol* 2000;(8suppl):9S-14S.
8. Poe RH, Israel RH, Utell MJ, Hall WJ. Chronic cough: bronchoscopy of pulmonary function testing. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:160-2.
9. Poe RH, Harder RV, Israel RH, Kalley MC. Chronic persistent cough: experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. *Chest* 1989;95:723-8.
10. Hollinger LD. Chronic cough in infants and children. *Laryngoscope* 1986;96:316-22.
11. Puolijoki H, Lahdensuo A. Causes of prolonged cough in patients referred to a chest clinic. *Ann Med* 1989;21:425-7.
12. Hollinger LD, Sanders Ad. Chronic cough in infants and children: an update. *Laryngoscope* 1991;101:596-605.
13. Smyrniotis NA, Irwin RS, Curley FJ. Chronic cough with a history of excessive sputum production. *Chest* 1995;108:991-7.
14. Ing AJ, Ngu MJ, Breslin AB. Pathogenesis of chronic persistent cough associated gastroesophageal reflux. *Am J Crit Care Med* 1994;149:160-7.
15. Irwin RS, Madison JM, Fraire AE. The cough reflex and its relation to gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2000;108(4A):73S-78S.
16. Richter JE, Castell DO. Gastro-esophageal reflux. Pathogenesis, diagnosis and therapy. *Ann Intern Med*. 1982;97:93-103.
17. Stanciu C, Hoare HC, Bennett JR. Correlation between manometric and pH tests for Gastro-esophageal reflux. *Gut* 1977;18:536-40.
18. Fuchs KH, Demeester TR, Albertucci M. Specificity and sensitivity of objective diagnosis of Gastro-esophageal reflux disease. *Austprescriber. Surgery* 1992;15:34-5.
19. Midgren B, Hansson L, Karlsson J, et al. Capsaicin-induced cough in humans. *Am Rev Res Dis* 1992;146:347-51.
20. Coleridge HM, Coleridge JCG. Impulse activity in afferent vagal C-fibers with endings in the intrapulmonary airways of dogs. *Respir Physiol* 1977;29:125-42.
21. Fuller RW, Jackson DM. Physiology and treatment of cough. *Thorax* 1990;45:425-30.
22. Songür N, Fujimura M, Kamio Y. Comparison between tidal breathing and dosimeter methods in assessing cough receptor sensitivity to capsaicin. *Respirology* 2000;5:337-42.

23. Irwin RS, Widdicombe J. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of Respiratory Medicine. 2d ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.,1996:529-44.
24. Holfstein V. Persistent Cough in nonsmokers. Can Resp Journal 1994;1:40-6.
25. Smyrniotis NA, Irwin RS, Curley FJ. Chronic cough with a history of excessive sputum production. Chest 1995;108:991-7.
26. Fujimori K, Satch M, Sasagawa M, et al. A case of chronic persistent cough (CPC) caused by gastroesophageal reflux (including study of CPC caused by suspected GER). Arerugi 1992;41:454-8.
27. Johnston BT, Gideon RM, Castell DO. Editorial: excluding gastroesophageal reflux disease as a case of chronic cough. J Clin Gastroenterol 1996;22:168-9.
28. Mungan Z, Demir K, Onuk M ve ark. Characteristics of gastroesophageal reflux disease in our country. The Turkish Journal of Gastroenterology 1999;10:101-106.
29. Ing AJ, Ngu MJ, Breslin AB. Chronic persistent cough and clearance of esophageal acid. Chest 1992;102:1668-71.
30. Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ, et al. Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. Am Rev Resp Dis 1989;140:1294-300.
31. Irwin RS, French CL, Curley FJ, et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux: clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. Chest 1993;104:1511-7.
32. Irwin RS, Zawacki JK, Wilson MM, et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: failure to resolve despite total/ total elimination of esophageal acid. Chest 2002;121:1132-40.
33. Ing AJ. Cough and gastroesophageal reflux. Am J Med 1997;103(SA):915-63.
34. Saker R, Milbrath M, Ron J, et al. Esophagopharyngeal distribution of refluxed gastric acid in patients with reflux laryngitis. Gastroenterology 1995;109:1575-82.
35. İrfan Y. Atipik gastro-özefageal reflü semptomları bulunan hastalarda 24-saatlik özofageal ph monitörizasyonunda reflü insidansı ve özellikleri. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi 1997;5:176-183.
36. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. N Eng J Med 1979;300:633-7.
37. Fujimura M, Kamio Y, Hashimoto T, Matsuda T. Cough reseptor sensitivity and bronchial responsiveness in patients with only chronic non-productive cough: in view of effect of brochodilatortherapy. J Asthma 1994;31:463-72.
38. Fujimura M, Ogawa H, Yasui M, Matsuda T. Eosinophilic tracheobronchitis and airway cough hypersensitivity in chronic non-productive cough. Clin Exp Allergy 2000;30:41-7.
39. O'Connell F, Thomas VE, Pride NB, Fuller RW. Capsaicin cough sensitivity decreases with successful treatment of chronic cough. Am Rew respir Crit Care Med 1994;150:374-80.
40. Ferrari M, Olivieri M, Sembenini C, et al. Tussive effect of capsaicin in patients with gastroesophageal reflux without cough. Am J Crit Care Med 1995;557-61.
41. Kopec SE, Irwin RS, Frech CL, Wilson MM, Bol S. Treatment of cough due to gastroesophageal reflux disease (GERD): a double-blind randomized placebo-controlled trial comparing diet and/or cicapride. Am Rew Resp Crit Care Med 2001;163(5):A64.
42. Ours TM, Kavuru MS, Schilz, Richter JE. A prospective evaluation of esophageal testing and daule blind randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. Am J Gastroenterol 1999;94:3131-8.