

Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Gastroesophageal Reflux Disease

Muharrem Keskin, Serhat Bor

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Ege Reflü Çalışma Grubu, İzmir, Türkiye

Özet
Abstract

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) sık görülmektedir ve dünyadaki prevalansı değişken olmakla birlikte Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Güney Amerika ve Türkiye'deki gibi %10-20 düzeylerine ulaşabilen yüksek prevalansa sahiptir. Bor ve ark. verilerine göre Türkiye GÖRH prevalansı %20 civarındadır. Tipik reflü özofajitinde, reflü hastalığının en sık semptomları pirozis ve rejürjitasyondur; ayrıca GÖRH'da hem özofageal hem de ekstraözofageal tutulum görülür. Reflü öksürük sendromu, reflü larenjit sendromu ve reflü astım sendromu GÖRH ilişkili ekstraözofageal sendromlardır. Reflü öksürüğü, larenjit ve astım sendromlarına GÖRH'nün potansiyel katkı yolları, hem direkt (aspirasyon) hem de indirekt (nöral aracılı) mekanizmaları içerir. Kronik öksürük 8 haftadan uzun süreli öksürük olarak tanımlanmaktadır ve klinisyenler tarafından sık karşılaşılan bir durumdur. Normal akciğer grafisi olan, sigara içmeyen, angiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü kullanmayan ve kronik öksürüğü olan olguların yaklaşık %90 kadarında en sık 4 neden postnazal akıntı sendromu (PNAS), astım, GÖRH ve kronik bronşittir. Burada PNAS olgularının bir kısmının altında yine GÖRH'nin yattığı anımsanmalıdır. Proton pompa inhibitörleri tedavisine yanıtta patolojik özofageal asit maruziyeti ve pozitif reflü-öksürük ilişkisi olan hasta grubu daha şanslı görünmektedir. Kronik öksürüğü olan olgularda cerrahi tedavinin sonuçları ve katkısı tartışmalıdır; Ege Reflü Çalışma Grubunun yaklaşımı bu aşamada cerrahi tedavinin sadece tipik GÖRH semptomları bulunan olgularla sınırlandırılmasıdır. Mevcut kanıta dayalı bilgiler gastroözofageal reflü ve öksürük arasındaki ilişkide özofagus ve solunum yolları arasında nöral etkileşim olduğunu desteklemektedir ancak günümüzde teknolojik imkanlar larinks, farinks ve alt solunum yollarında reflü varlığını etkin saptayabilmeyi kısıtlamaktadır. Gelecekte öksürük ve reflü ilişkisi olan olguların tedavi stratejileri, reflü olaylarını veya altta yatan nöral hipersensitiviteyi modüle etmeye yönelik olacaktır.

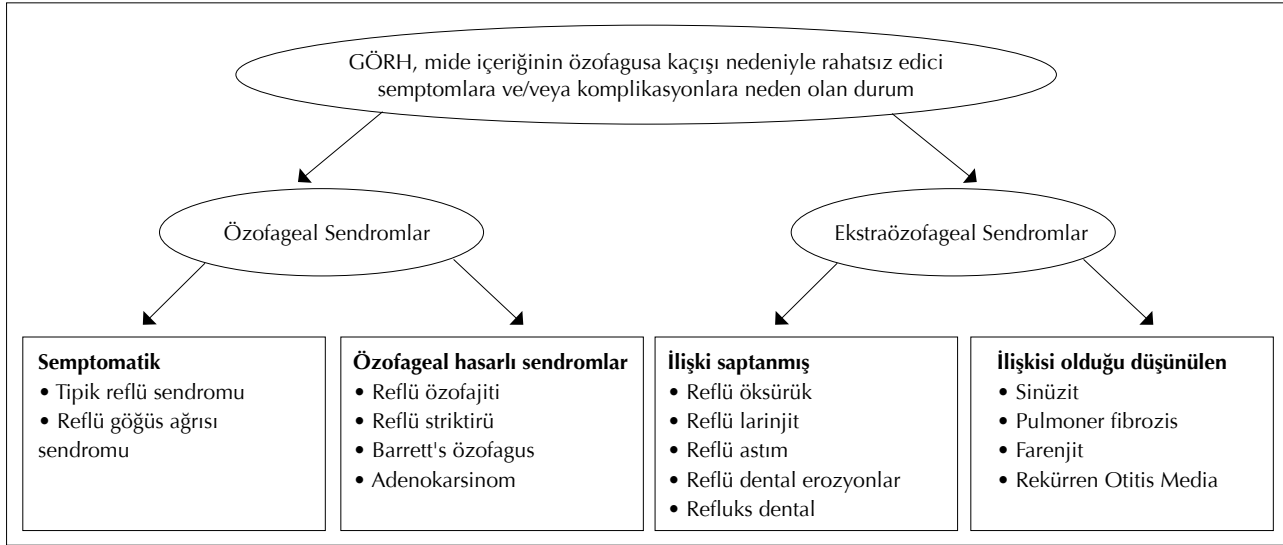
ANAHTAR SÖZCÜKLER: Gastroözofageal reflü, kronik öksürük, ekstraözofageal reflü

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is common, but has varying prevalence around the world, with Western Europe, North America, South America, and Turkey having the highest prevalence rates of approximately 10% to 20%. Bor et al. reports 20% GERD prevalence in Turkey. Heartburn and regurgitation are common symptoms of typical reflux disease with the most common manifestation of esophageal injury being reflux esophagitis; however manifestations of GERD include both esophageal and extraesophageal syndromes. Reflux cough syndrome, reflux laryngitis syndrome, and reflux asthma syndrome are the extraesophageal syndromes in association with GERD. Potential ways in which GER may contribute to reflux cough, laryngitis, and asthma syndromes involves both direct (aspiration) and indirect (neurally mediated) mechanisms. Chronic cough, defined as cough greater than 8 weeks duration, is a common condition seen by physicians. In nonsmoking patients with a normal chest radiograph, not taking angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, the most common causes of cough include postnasal drip syndrome (PNDS), asthma, GERD, and chronic bronchitis, and these four conditions may account for up to 90% of cases of chronic cough. It must be considered that some of the PNDS cases could be in relation with GERD. Patients with excessive esophageal acid exposure and positive reflux-cough associations have the best chance of responding to PPI treatment. In patients with GERD and chronic cough, the results of surgical treatment are controversial; Ege reflux study group suggests confining surgery for the patients only who have typical GERD symptoms. The current body of evidence largely supports the concept that neuronal crosstalk between the esophagus and airway drives the relationships between gastroesophageal reflux and cough, however present technologies limit our ability to accurately detect refluxate reaching the larynx, pharynx and lower airways. Future strategies for treating patients with cough reflux associations are likely to include treatments to modulate the numbers of reflux events or the underlying neuronal hypersensitivity.

KEY WORDS: Gastroesophageal reflux, chronic cough, extraesophageal reflux

Uluslararası Montreal konsensusuyla 2006 yılında, Gastroözofageal Reflü Hastalığının (GÖRH) tanımı ve sınıflandırılması yapılmış; gastroözofageal reflü (GÖR), mide içeriğinin geri akımı nedeniyle rahatsız edici semptomlara ve/veya komplikasyonlara neden olan durum olarak tanımlanmıştır [1]. GÖR sık görülmektedir ve dünyadaki prevalansı değişken olmakla birlikte Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Güney Amerika ve Türkiye'deki gibi %10-20 düzeylerine ulaşabilen yüksek prevalansa sahiptir [2-5]. Bor ve ark. [5] verilerine göre Türkiye GÖRH prevalansı %20 civarındadır. Tipik reflü özofajitinde, reflü hastalığının en sık semptomları pirozis ve rejürjitasyondur [1,6-8]; ayrıca GÖRH'da hem özofageal hem de ekstraözofageal tutulum görülür (Şekil 1). Reflü öksürük sendromu, reflü larenjit sendromu ve reflü astım sendromu GÖRH ilişkili ekstraözofageal sendromlardır [1].





Şekil 1. GÖRH Montreal Sınıflandırması
(1 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

Reflü öksürüğü, larenjit ve astım sendromlarına GÖR'nün potansiyel katkı yolları hem direkt (aspirasyon) hem de indirekt (nöral aracılı) mekanizmaları içerir [1,9-12]. Reflü ile ilişkili öksürüğün bu iki mekanizmadan biriyle tetiklendiği düşünülmektedir. Bunlar "yüksek" ya da "distal" özofageal reflü olarak sınıflandırılmaktadır [13]. Yüksek özofageal reflü patogenezinin göre reflüsat özofagusu geçip doğrudan faringeal veya laringeal uyarıyla öksürüğe neden olur ya da aspirasyonla trakeal veya bronşiyal öksürük yanıtı oluşur. Distal özofageal reflüde ise öksürük, vagal aracılı trakeobronşiyal refleksiyle ortaya çıkar [13,14]. Bunların aksine kronik öksürük nedeniyle abdominal ve torakal kavimler arasında basınç değişiklikleri nedeniyle reflü gelişebilir ve kendiliğinden reflü öksürük kısır döngüsü ortaya çıkabilir [14,15]. Benzer şekilde reflü ile ilişkili larenjite de gastrik içeriğin doğrudan aspirasyonu GÖR laringeal mukoza hasarına sebep olabilir. Laringeal mukoza özofagusa oranla gastrik aside daha duyarlıdır ve hayvan çalışmalarında küçük miktardaki gastrik reflüsatın veya çok da yüksek olmayan pH değerlerinin bile hasar oluşturabildiği görülmüştür [16,17].

Kronik öksürük 8 haftadan uzun süreli öksürük olarak tanımlanmaktadır ve klinisyenler tarafından sık karşılaşılan bir durumdur [18,19]. Normal akciğer grafisi olan, sigara içmeyen, ACE inhibitörü kullanmayan ve kronik öksürüğü olan olguların yaklaşık %90 kadarında en sık 4 neden postnazal akıntı sendromu (PNAS), astım ve gastroözofageal reflü hastalığıdır [20]. Burada PNAS olgularının bir kısmının altında yine GÖRH'nin yattığı anımsanmalıdır.

Kronik öksürük altta yatan diğer hastalıklara ve öksürük nedenlerine bağlı olarak her zaman kolay değerlendirilemeyebilir. Örneğin Poe ve Kallay çalışmalarında sadece GÖR'e bağlı öksürük %13 saptanırken persistan öksürüğü olan olguların %56'sında GÖRH saptanmıştır [14]. Bununla birlikte kronik öksürüğün değerlendirilmesi genellikle Irwin ve arkadaşları tarafından geliştirilen anatomik diagnostik protokolle olur [21]. Bu protokolle ACE inhibitörü kullanmayan ve akciğer grafileri normal olan kronik öksürük olguları, en sık öksürük nedenleri olan PNAS, astım ve GÖRH bakımından değerlendirilmiştir. Öncelikle olgularda PNAS ve astım

değerlendirilmiş, sonrasında GÖRH aranmıştır. Bir diğer kronik öksürük nedeni de eozinofilik bronşittir. Ayık ve arkadaşları kronik öksürük yakınması olan 36 olgulu çalışmada %33.3 oranında eozinofilik bronşit, %22.2 oranında PNAS, %22.2 oranında astım ve %22.2 oranında GÖRH bildirmişlerdir; ayrıca eozinofilik bronşit tanılı olguların balgam incelemelerinde ortalama eozinofil oranı %8.3 saptanmıştır [22].

Tipik GÖR semptomlarının olmaması nedeniyle GÖRH ile ilişkili kronik öksürük tanısı bazen zor konabilir ve dolayısıyla klinisyenin böyle durumlarda şüpheli tavrını koruması gerekebilir. GÖR ile ilişkili öksürük olgularının yaklaşık %75'te klasik reflü semptomlarının (pirozis ve rejurjitasyon) olmadığı bildirilmektedir [10,21,23]. Everett ve ark. [24] çalıştıkları popülasyonda olguların sadece %63'ünde klasik reflü semptomları saptamışlardır. Klasik semptomların aksine GÖR ilişkili öksürüğü olan olgular, aslında gündüz sürecinde, dik pozisyonda, konuşma sırasında, yataktan kalkarken ve yemek yerken öksürük tarif ederler. Durumun komplike olmasının nedeni GÖR'ün kronik öksürüğe sebep olduğunu gösteren tanımlanmış bir diagnostik prosedür olmamasıdır [15]. Şekil 2'de Ege Reflü Çalışma Grubu tarafından önerilen kronik öksürük olgusuna yaklaşım algoritması görülmektedir. Bu algoritmin detayları sonuç bölümünde tartışılmıştır.

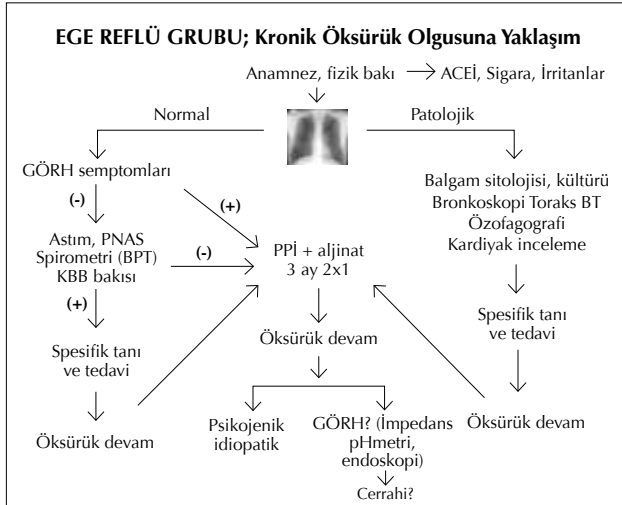
REFLÜ VE ÖKSÜRÜKLE İLİŞKİLİ OLASI MEKANİZMALAR

Reflü-Öksürük Mekanizması

Reflünün öksürüğü tetikleyebileceği 3 ana mekanizma Şekil 3'te görülmektedir. Bu mekanizmaların herbiri doğrudan öksürüğü tetikleyebileceği gibi öksürük duyarlılığını değiştirerek çevresel uyarılarla da öksürüğe sebep olabilirler; bazı hastalar sıcaklık değişiklikleri ve bazı aerosollarla öksürük tariflemektedirler [25].

Intra-Özofageal Reflü

Özofagus, larinks ve hava yollarının tümü vagus siniri tarafından innerve edilir. Beyin sapında vagal afferent nöronların konverjansıyla özofagusa reflü materyali geçebilir ve özofago-bronşiyal refleksi olarak adlandırılan refleksiyle öksürük uyarılabilir [26]. Kronik öksürüğü olan olgularda özofagus



Şekil 2. EGE Reflü Grubu; Kronik öksürük olgusuna yaklaşım

içine asit infüzyonuyla öksürük şiddeti daha fazla artmaktadır [10]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre doğrulanmış GÖRH tanısı olan olgularda özofagus içine asit infüzyonuyla (salin grubuyla karşılaştırmalı) öksürüğü olmayanlarda belirgin bir etki olmazken kronik öksürüğü olanlarda kapsaisine karşı öksürük refleksinin belirgin arttığı saptanmıştır [27].

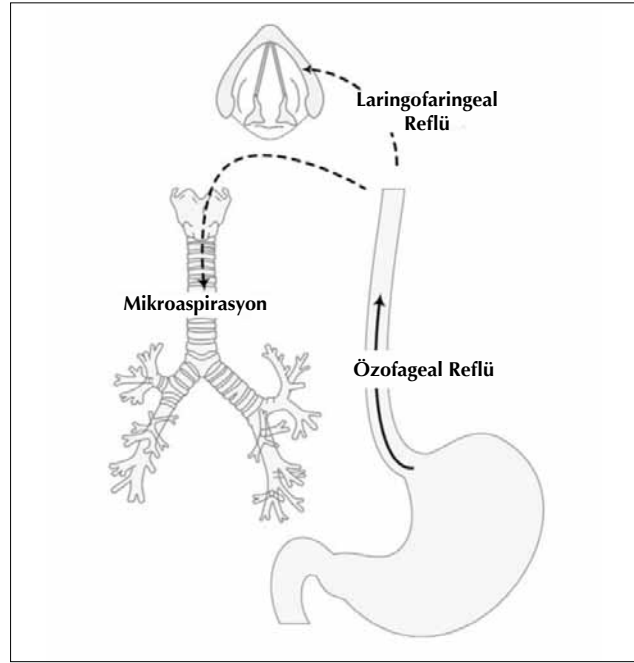
EKSTRA-ÖZOFAGEAL REFLÜ

Faringolaringeal Reflü

Reflüksat, proksimale kadar ulaşırsa üst özofageal sfinkterini (ÜÖS) aşip larinkse ulaşabilir (Faringolaringeal reflü (FLR)) ve doğrudan öksürük reseptörlerini aktive edebilir. Asit ve pepsine daha fazla duyarlı olan larinkste reflüksat varlığı, larinkste öksürük uyarıcı periferik sinirlerin duyarlılaşmasına ve kronik inflamasyona neden olur [28]. Kronik öksürüğü olan olgularda FLR ile ilgili çalışmalar yetersizdir; bu olgular sıklıkla ses kısıklığı, boğazda gıcıklanma ve faringeal globus nedeniyle takip edilirler. Belirlenmiş ve kabul görmüş tanı kriterleri olmaması FLR'nin önemini artırmış ve daha fazla araştırma gereksinimi oluşturmuştur; ayrıntılar için Gupta ve ark. [29] derlemesi incelenebilir. Öksürüğün larinkste olası etkileri nedeniyle kronik öksürüğü olan olgularda larinksin görsel değerlendirmesi yanıltıcı olabilir [30]. Buna ek olarak larinkste pH ve impedans kataterlerinin kuruma yapması ve larinkse ya da farinkste uygulama güçlüğü nedeniyle etkin ve doğru ölçümler yapılamamaktadır. Yeni ölçüm teknikleri üzerinde çalışılmaktadır da halen başarılı bir teknoloji ortaya koyulamamıştır [31].

Mikroaspirasyon

Reflüksatın hava yollarına ulaşarak trakeobronşiyal öksürük reseptörlerini uyarması da olasıdır. Kronik öksürük olgularında reflüksatın makroaspirasyonu ile ilişkili komplikasyonlar (pnömoni ve pulmoner abse gibi) gelişirse de mikroaspirasyonun doğrudan öksürüğü uyarması ve/veya hava yolu inflamasyonu ve öksürük refleksinin hassaslaşmasına sebep olması mümkündür. Nitekim sağlıklı bireylerle kronik öksürük olgularının karşılaştırıldığı bir çalışmada bronkoalveoler lavaj (BAL) pepsin konsantrasyonları arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır [32]. Ege Reflü Çalışma Grubu tarafından yapılmış yeni bir çalışmada kronik öksürük yakınması olan, pH ve impedans monitorizasyonlarıyla tanıları doğrulanmış GÖRH



Şekil 3. Gastroözofageal reflü ve öksürüğün potansiyel mekanizmaları (23 numaralı kaynaktan alınmıştır.)

olgularının ve GÖRH tanısı olmayan olguların BAL incelemelerinde lipid yüklü makrofajlar GÖRH grubunda anlamlı yüksek saptanmıştır; ayrıca yine bu çalışmada GÖRH olgularında ilk kez BAL hücre tipleri bakılmış ve %90 oranında makrofaj dominansı saptanmıştır [33]. Bu bulgular gastrik reflüksatın mikroaspirasyonu yaklaşımı bakımından anlamlıdır.

Öksürük-Reflü Mekanizmaları

Öksürük hem toraksta hem de abdomende ani basınç artışıyla birlikte şiddetli zorlamayla ortaya çıkan ekspiratuvar bir manevradır ve kronik öksürüğü olan olguların diğer olgulara oranla daha yüksek öksürük frekansları vardır. Yorucu egzersizlerin reflü ataklarını provoke edebildiği bilinmektedir [34-36] ve öksürük de benzer etkilere neden olabilir. Olası mekanizmalar alt özofagus sfinkterinin işlev kusuru ve geçici alt özofageal sfinkter relaksasyonlarıdır (TLESR) [37]. Kronik öksürük epizotları sırasında intraabdominal basınç artarak özellikle bazal alt özofagus sfinkter basıncının düşük olduğu veya hiatal herni varlığında alt özofagus sfinkter basıncını aşabilir. Çocuklarda yeni yapılmış bir sintigrafi çalışmasında klinik olarak reflü şüphesi olan olguların istemli öksürük sırasında %51.6'sında özofageal reflü saptanmıştır [38]. Tüm nedenler göz önüne alındığında reflü durumlarının en sık nedeni TLESR'dir. Öksürük epizotlarının vagal aracılı bir yolla TLESR frekansını artırıp artırmadığı halen bilinmemektedir.

KRONİK ÖKSÜRÜKTE KLİNİK GÖRH ÇALIŞMALARI

Eroziv Özofageal Hastalık

Ekstraözofageal reflü ilişkili semptomları (öksürük dahil) olan olgularda nadiren özofajit bulgusu saptanır [28,39,40]. Nitekim sadece kronik öksürük yakınması olanlarda özellikle üst gastrointestinal sistem endoskopisinin yerine belirleyen bir çalışma halen yoktur.

Özofageal Monitorizasyon

Gastroözofageal reflü olaylarının incelemesinde kullanılan alışlagelmiş 24 saatlik ambulatuvar pH monitorizasyonu

sıklıkla alt özofagus sfinkterinin 5 cm proksimaline konulmuş ince bir intraözofageal pH katateriyle ölçülür ancak bazen proksimal özofagusa ve larinkse ikinci bir pH katateri yerleştirilerek de ölçümler yapılabilir. Bu tür kataterlerle sadece pH'ın belirgin olarak 4'ün altına düştüğü, tipik reflü semptomları olan pirozis ve rejürjitasyon baz alınarak oluşturulmuş kriterlere ve parametrelere bağlı kalınarak reflü durumu değerlendirilebilir. Az sayıdaki küçük çalışmada başka türlü açıklanamayan kronik öksürük olgularında artmış asit reflü atakları, zayıf asit klirensi [10,26,41] ve tedaviye yanıt öngörüsü bildirmektedir [42]. Geniş bir çalışmada 24 saatlik pH monitorizasyonu daha az kullanışlı bulunmuş ve patolojik özofageal asit maruziyeti olan olguların sadece yarısında tedaviye yanıt alınmıştır [43]. Öksürüğün pH monitorizasyonu ile birleştirilmesi daha kullanışlı olabilir [44].

Asit supresyonuna yanıt vermeyen olgularda, laparoskopik fundoplikasyon sonrası kronik öksürük yakınmalarında iyileşme bildiren Irwin ve ark. [45] kronik öksürükte nonasit reflü olasılığının önemini vurgulamışlardır. Son zamanlarda özofageal pH impedans ölçümlerinde gelişmeler olmuştur ve hem asit (pH<4) ve hem de nonasit (pH>4) reflü olayları, özofagusta bolusun hareketi ve yönü tespit edilip yutkunmalar (anterograd) refluksattan (retrograd) ayırt edilebilmektedir. İlginç olarak birçok çalışmaya göre kronik öksürüğü olan bireyler sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında reflü olaylarında belirgin bir artış saptanmazken reflü olayları ve öksürüğün temporal ilişkisi göz önüne alındığında nedensel bir ilişki olabileceği görülmektedir [46-49].

Sadece tek bir çalışmada hem kronik öksürüğü hem de astımı olan olgularda 24 saatlik özofageal impedans/pH ölçümlerine değinilmiştir [50]. 24 saatlik özofageal impedans/pH ölçümleri hem alt hem de üst özofagus sfinkter proksimaline yerleştirilmiş pH sensörleri ve impedans ringleriyle donatılmış kataterle yapılmış. Üst özofageal sfinkter proksimalinde reflü ölçüm güçlüklerine karşın kronik öksürüğü olanlarda astımlılara göre ne distal özofagusta ne de proksimal özofagusta veya farinkste daha fazla reflü olayı saptanmadığı gibi çok az olguda reflünün farinkse ulaştığı görülmüştür [24 saatte median 2 reflü olayı [1-6]].

Reflü-Öksürük Temporal İlişkiler

Eğer reflü olayları doğrudan öksürük reseptörlerini (larinkste veya hava yollarında) veya özofago-bronşiyal refleksi uyuyorsa reflü olaylarının öksürük öncülü olduğuna dair belirgin temporal ilişkinin de olması gerekir. Pirozis gibi tipik reflü semptomu olan bireylerde özofageal monitorizasyon sırasında olguların bir düğme vasıtasıyla yakınma sırasında cihaza komut vermeleri sağlanır. Böyle bir semptom iki dakikalık bir pencere aralığında tespit edilirse reflü olayıyla temporal olarak bağlantılı olduğu kabul edilir [51]. Reflü olaylarının şanstan bağımsız olarak semptomlarla olabilirlik ilişkisini değerlendirebilmek adına en sık "Fischer's exact test" kullanılarak elde edilen "Symptom Association Probability" (SAP) kullanılır [52].

Birçok araştırmacı bu prensiplerle öksürük ve reflü ilişkisini değerlendirmektedir. Nitekim hastaların gün içinde yüzlerce kez öksürmeleri nedeniyle öksürük kayıtlarının alınması pratik ve etkin bir yöntem değildir [53]. Bu çalışmanın yanı sıra az sayıda hastadan oluşan bir çalışmaya göre olgular fundopli-

kasyon bakımından değerlendirilirken benzer bir kayıt tekniğinin uygun olacağı belirtilmektedir [47].

Diğer araştırmacılar öksürük olaylarının zamanlamasını daha iyi değerlendirebilmek adına öksürük süreciyle ilişkili basınç değişimlerini saptayabilmek için özofageal basınç monitorizasyonu yapmışlardır [46]. Hastaların öksürük kayıtlarına nazaran bu yöntemle öksürük olayları daha iyi görülebilse de ambulatuvar kullanımı mevcut değildir. Bunun yanı sıra kronik öksürüğü olan (reflü dışı nedenler dışlanmış) 22 olguluk bir çalışmada ise 10 olguda reflü-öksürük ilişkisi için SAP pozitif saptanmıştır [46]. Açıklanamayan öksürüğü olan 100 olguluk bir diğer çalışmada da %23 oranında belirgin reflü-öksürük ilişkisi saptanmıştır [54]. Yöntem kısıtlılığına rağmen, ilginç olarak, bu çalışmalar bazı kronik öksürüğü olan olgularda fizyolojik düzeylerde intraözofageal reflünün bile (pH'tan bağımsız olarak) öksürüğü provoke edebildiğini ve özofagusun duyarlılaştığını öngörmektedir.

Öksürük olaylarının etkin bir şekilde saptanabilmesi için ambulatuvar ses kaydı ve öksürük olaylarının manuel sayımı yapılmaktadır; zaman almasına karşın uygulamada öksürük ölçümünde en etkin ve objektif yöntem budur. Eş zamanlı olarak akustik öksürük monitorizasyonu ve 24 saatlik özofageal impedans-pH reflü monitorizasyonu yapılan çalışmalarda yaş ve cinsiyet uyarlamaları yapıldığında [54] öksürük sayısı ile distal özofageal reflü olayları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır [32].

Benzer bir çalışmada temporal ilişki analizi yapıldığında olguların %48'inde beklenenden daha sık oranda reflü-öksürük ilişkisi saptanmıştır (2 dakikalık pencerelemeyle SAP analizi baz alınarak) [55]. Olguların %56'sında anlamlı öksürük-reflü ilişkisi bulunmuştur ve bu da reflüyle öksürük arasındaki korelasyonu göstermektedir.

KRONİK ÖKSÜRÜKLE İLİŞKİLİ GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞININ TEDAVİSİ

Proton Pompa İnhibitörleri (PPI)

Mevcut kanıtlar ışığında, beklendiği gibi, kronik öksürüğü olan hastaların çoğunda asit supresyonu ile az oranda terapotik etki sağlanmıştır. Pozitif reflü-öksürük ilişkisi olan hastalarda asiditeyi azaltmak bu olayların öksürüğü provoke etmesini önlemekte yetersiz kalabilir. Uygun doz ve uygun süreli rejimlere yanıt veren bir alt grup hasta bulunmasına karşın halen bu alt grubu tanımlayabilecek ölçüde PPI çalışmaları yapılmamıştır. Kronik öksürükte 24 saatlik özofageal asit maruziyetinin pH monitorizasyonu ile objektif olarak değerlendirme yapılarak asit inhibitör tedavi yanıtının incelendiği bir sistematik derleme yazısına göre kanıtlanmış patolojik asit reflüsü olanlarda (%12.5-35.8 aralığında) terapotik kazanç, olmayanlara (%0.0-8.6 aralığında) göre daha fazla saptanmıştır [56].

Proton pompa inhibitörleri tedavisine yanıtta patolojik özofageal asit maruziyeti ve pozitif reflü-öksürük ilişkisi olan hasta grubu daha şanslı görünmektedir. PPI tedavilerinin getireceği etkiler ve sorunlar bakımından daha çok çalışmaya gereksinim olmakla birlikte [57], objektif öksürük sayımları, subjektif skorlardan tedavi etkilerini ve tedaviye yanıtı olguların yanıt-sızlardan ayırımında daha etkili görünmektedir [58].

Gastroözofageal reflü hastalığı ile ilişkili kronik öksürüğün hem tanısı hem de tedavisi için ampirik PPI tedavisini araştıran Poe ve ark. [14] ampirik PPI tedavisiyle %79 olguda GÖR ve GÖR'e bağlı öksürük semptomlarında düzelme saptamışlar. Bu oran oldukça yüksektir ve inanılması zordur. Kronik öksürükte çoğu klinisyen başlangıçta günlük 2 kez PPI verilmesini önermektedir; ancak Baldi ve ark. [20] günlük tek doz PPI'nin da benzer sonuçları olduğunu bildirmiştir. Çalışmada kronik öksürüğü olan olgular, 4 hafta süresince günlük 2 kez Lansoprazol 30 mg tedavisi almışlar ve tedavi yanıtı bakımından takip edilmişler. Semptomları düzelen olguların bir kısmı daha sonra 12 hafta süresince Lansoprazol 30 mg günlük 1 kez devam ederken bir kısmı da Lansoprazol 30 mg günlük 2 kez devam etmiş. İki doz rejimi arasında semptom düzelmesi bakımından farklılık saptanmamıştır. İlk 4 haftalık başlangıç tedavisine yanıt vermemiş olguların sadece %23'ünde semptomlarında tam düzelme saptanmış. Bu çalışmaya göre kısa süreli tedaviye yanıt veren olgularda tam düzelme daha beklenen bir sonuçtur.

Reflü İnhibitörleri

Birçok yeni bileşimin hem sağlıklı bireylerde hem de reflü hastalığı olan bireylerde TLESR inhibisyonuyla gastroözofageal reflü sayısını azalttığı gösterilmesine karşın halen kronik öksürük gibi ekstraözofageal semptomu olan olgularda değerlendirme yapılmamıştır [59]. Reflü inhibitörlerinin etkisi gamma-aminobutyric acid B (GABA-B) reseptör agonizmi ve metabotropic glutamate receptor 5 (mGlu5) antagonizmi ile olur. En fazla araştırılan reflü inhibitörü GABA-B reseptör agonisiti olan Lesogaberan'dır ancak ne yazık ki, tipik semptomları olan GÖRH hastalarında PPI tedavisine ek olarak kullanıldığında etkinliği yetersizdir [60,61]. Lesogaberan, Baclofen ile aynı mekanizmaları kullanmasına karşın santral sinir sistemi yerine periferik aktiviteye sahip olduğundan yan etkiler daha azdır. Baclofen'in reflüyü inhibe ederek [62] ve/veya öksürük refleksinin duyarlılığını azaltarak kronik öksürüğü olan hastalarda semptomları düzelttiği düşünülmektedir [63-65]. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmanın prelinik verilerine göre deneysel oluşturulmuş öksürükte Lesogaberan'ın periferik etkilerden ziyade Baclofen'e benzer inhibitör etkiye sahip olduğu belirtilmektedir [66]. Kronik öksürüğü olan olgularda reflü inhibitörlerinin klinik olarak terapötik etkilerinin ne kadar faydalı oldukları bilinmemesine karşın, öksürük ve reflü arasındaki ilişkinin aydınlatılmasında yararlı olacakları düşünülmektedir.

Özofago-Bronşiyal Refleksin İnhibisyonu ve Santral Duyarlılaştırma

Reflü ilişkili öksürüğün tedavisinde, elbette en mantıklı yaklaşım reflü-öksürük ilişkisinden sorumlu santral nöral duyarlılığı hedef almaktır ancak şu an için ilgili nöral hedeflerle ilgili çok az bilgi mevcuttur.

Ağrı hipersensitivitesi durumlarında santral duyarlılığın gelişmesinde N-Methyl-D-aspartate (NMDA) reseptör belirtilmektedir NMDA reseptör antagonisti olarak en sık öksürük tedavisinde dextromethorphan kullanılmaktadır ancak etkinliği zayıftır [67]. İlginç olarak, bu grubun antitüsif etkileri moleküller arasında belirgin farklılıklar göstermekle birlikte [68], intravenöz ketamin kronik öksürüğü olan olgularda etkisizdir [69]. Morfin ve gabapentin gibi bazı santral etkili ajanlar kanıt dahilinde refrakter öksürükte etkindirler ve özofageal

reflüye öksürük yanıtını azaltarak etkilerini gösterdikleri düşünülmektedir [70,71].

Cerrahi İşlemler

Laparoskopik fundoplikasyon, uzun süreli farmakolojik tedavi alan, PPI yanıtı, tipik reflü hastalığı olan bireylerde etkilidir [72]. Atipik semptomları, normal asit maruziyeti, PPI tedavisi altında persistan semptomları olan olgularda zayıf sonuçlar elde edildiğinden cerrahi girişim yapılmamalıdır [73]. Fundoplikasyon, hem asit hem de nonasit reflüyü azalttığından [74], reflü olaylarının provoke ettiği öksürüğü azaltma potansiyeline sahiptir. Değişik atipik reflü semptomları olan birçok olgu serileri bildirildiği gibi, daha az oranda sadece kronik öksürüğü olan olgularda odaklı özgül yayınlar da bulunmaktadır. Yayınların büyük kısmı PPI tedavisine dirençli kronik öksürük nedeniyle cerrahi uygulanmış olguların sonuçlarıyla ilgili retrospektif derlemelerdir [75-78]. Araştırmacıların çoğunluğu, reflü-öksürük ilişkili olguları öksürük kayıtlarını baz alarak seçmektedirler; ancak bunun şu an güvenilir olmadığı bilinmektedir [45,47,76,79,80]. Bazı yayınlarda ise patolojik özofagus asit maruziyetine göre ve bir yayında da sadece anamnezle olgu seçimi yapıldığı görülmektedir [77,78,81]. Tüm olguların %60'ında öksürük yakınmasında tam düzelme bildirilirken, tipik reflüsü olan olgularda ise %90'dan fazla oranda tam düzelme bildirilmektedir [73]. Bu çalışmalar cerrahiye yanıt bakımından kesin prediktörler belirtmemektedirler ve ayrıca bazı serilerde postoperatif disfaji oranı %19-66 oranında bildirilmektedir. Hangi hastaların cerrahiden fayda göreceğinin saptanmasında pH/impedans parametreleriyle veya akustik reflü-öksürük ilişkisinin değerlendirilmesiyle karar verilmelidir. Ege Reflü Çalışma Grubunun yaklaşımı; bu aşamada cerrahi tedavinin sadece tipik GÖRH semptomları bulunan olgularla sınırlandırılmasıdır.

Sonuç olarak, Gastroözofageal reflü olaylarının öksürük üzerindeki etkileriyle ilgili son yıllarda anlamlı gelişmeler sağlanmıştır. Bu olgulara yaklaşımımız Şekil 2'de özetlenmiştir. Öncelikle akciğer grafisi eşliğinde öksürüğe neden olabilecek diğer nedenler dışlanır. Nadiren de olsa GÖRH ile karışabilen eozinofilik bronşitin de de akla getirilmesi gerekir. Spesifik neden saptanamazsa klasik GÖRH semptomları sorgulanır. Semptomlar varsa doğrudan tedaviye başlanabilir. Çalışma grubumuz çift doz proton pompa inhibitörü (PPI) ile kombine 4x1 gram aljinik asit önermektedir. PPI ilaçların sabah kahvaltısından ve akşam yemeğinden önce (gece yatarken değil) alınması gerektiği hatırlanmalıdır. H2 bloker eklenmesi çok özel durumlar dışında önerilmemektedir. GÖRH semptomları bulunmayan olgular astım ve PNAS yönünden incelenmeli ve KBB bakışı yaptırılmalıdır. Spesifik tanı koyulursa tedavi edilmeli, tedaviye yeterli yanıt alınmaz veya spesifik tanı koyulamazsa GÖRH tedavisine başlanmalıdır. GÖRH tedavisine yeterli yanıt vermeyen olgularda psikojenik öksürük akılda tutulmalıdır. Son olarak yapılması gereken 24 saatlik intraözofageal pH-impedans ile patolojik reflünün araştırılmasıdır. İmpedans olmayan merkezlerde klasik pH monitorizasyonu veya kapsül pHmetri kullanılabilirse de etyopatogeneze zayıf veya nonasit reflü sorumlu olabileceğinden impedans tercih edilir.

Mevcut kanıt dayalı bilgiler gastroözofageal reflü ve öksürük arasındaki ilişkide özofagus ve solunum yolları arasında

nöral etkileşim olduğunu desteklemektedir ancak şuan ki teknolojik imkanlar larinks, farinks ve alt solunum yollarında reflü varlığını etkin saptayabilmeyi kısıtlamaktadır. Gelecekte öksürük ve reflü ilişkisi olan olguların tedavi stratejileri, reflü olaylarını veya altta yatan nöral hipersensitiviteyi modüle etmeye yönelik olacaktır.

KAYNAKLAR

- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-43. [CrossRef]
- Stanghellini V. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;231:29-37.
- Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54:710-7. [CrossRef]
- Prado J M-FP. Gastro-esophageal reflux disease: prevalence and management in Brazil. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:6.
- Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, et al. Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. *Am J Gastroenterol* 2005;100:759-65. [CrossRef]
- Klauser AG, Schindlbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 1990;335:205-8. [CrossRef]
- Berstad A, Hatlebakk JG. The predictive value of symptoms in gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995;211:1-4. [CrossRef]
- Cicala M, Emerenziani S, Caviglia R, et al. Intra-oesophageal distribution and perception of acid reflux in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:605-13. [CrossRef]
- Field SK, Evans JA, Price LM. The effects of acid perfusion of the esophagus on ventilation and respiratory sensation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1058-62. [CrossRef]
- Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:160-7. [CrossRef]
- Adhami T, Goldblum JR, Richter JE, Vaezi MF. The role of gastric and duodenal agents in laryngeal injury: an experimental canine model. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2098-106. [CrossRef]
- Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI, et al. Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. *Gastroenterology* 1984;87:872-81.
- Tokayer AZ. Gastroesophageal reflux disease and chronic cough. *Lung* 2008;186:29-34. [CrossRef]
- Poe RH, Kallay MC. Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest* 2003;123:679-84. [CrossRef]
- Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:80-94. [CrossRef]
- Johnson DA. Medical therapy of reflux laryngitis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:589-93. [CrossRef]
- Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Clin Cornerstone* 2003;5:32-40. [CrossRef]
- Schappert SM. National Ambulatory Medical Care Survey: 1991 summary. *Adv Data* 1993;29:1-16.
- Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, Richter JE. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3131-8. [CrossRef]
- Baldi F, Cappiello R, Cavoli C, et al. Proton pump inhibitor treatment of patients with gastroesophageal reflux-related chronic cough: a comparison between two different daily doses of lansoprazole. *World J Gastroenterol* 2006;12:82-8.
- Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:413-7.
- Ayik SO, Basoglu OK, Erdinc M, et al. Eosinophilic bronchitis as a cause of chronic cough. *Respir Med* 2003;97:695-701. [CrossRef]
- Smith J, Woodcock A, Houghton L. New developments in reflux-associated cough. *Lung* 2010;188:81-6. [CrossRef]
- Everett CF, Morice AH. Clinical history in gastroesophageal cough. *Respir Med* 2007;101:345-8. [CrossRef]
- McGarvey L, McKeagney P, Polley L, et al. Are there clinical features of a sensitized cough reflex? *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:59-64. [CrossRef]
- 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. [CrossRef]
- Javorkova N, Varechova S, Pecova R, et al. Acidification of the oesophagus acutely increases the cough sensitivity in patients with gastro-oesophageal reflux and chronic cough. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:119-24.
- Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101:1-78.
- Gupta R, Sataloff RT. Laryngopharyngeal reflux: current concepts and questions. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;17:143-8. [CrossRef]
- Irwin RS, Ownbey R, Cagle PT, et al. Interpreting the histopathology of chronic cough: a prospective, controlled, comparative study. *Chest* 2006;130:362-70. [CrossRef]
- Sun G, Muddana S, Slaughter JC, et al. A new pH catheter for laryngopharyngeal reflux: Normal values. *Laryngoscope* 2009;119:1639-43. [CrossRef]
- Decalmer SR, Jones H, Pearson J, et al. Relationships between micro-aspiration, gastroesophageal reflux and cough in chronic cough subjects. *Thorax* 2008;63:22.
- Serhat Bor PO, Erdinc M, Vardar R, Veral A. Chronic Cough and Gastroesophageal Reflux Disease: The Role of Microaspiration. Poster. *Digestive Diseases Week* 2013.
- Yazaki E, Shawdon A, Beasley I, Evans DF. The effect of different types of exercise on gastro-oesophageal reflux. *Aust J Sci Med Sport* 1996;28:93-6.
- Brouns F, Beckers E. Is the gut an athletic organ? *Digestion, absorption and exercise. Sports Med* 1993;15:242-57. [CrossRef]
- Collings KL, Pierce Pratt F, Rodriguez-Stanley S, et al. Esophageal reflux in conditioned runners, cyclists, and weightlifters. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:730-5. [CrossRef]
- Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1982;307:1547-52. [CrossRef]
- Yapici O, Basoglu T, Canbaz F, Sever A. The role of coughing as a gastroesophageal-reflux provoking maneuver: the scintigraphical evaluation. *Nucl Med Commun* 2009;30:440-4. [CrossRef]
- Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux is different from classic gastroesophageal reflux disease. *Ear Nose Throat J* 2002;81:7-9.
- Richter JE. Review article: extraesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:70-80. [CrossRef]
- Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Chronic persistent cough and gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 1991;46:479-83. [CrossRef]
- Vaezi MF, Richter JE. Twenty-four-hour ambulatory esophageal pH monitoring in the diagnosis of acid reflux-related chronic cough. *South Med J* 1997;90:305-11. [CrossRef]
- Patterson RN, Johnston BT, MacMahon J, et al. Oesophageal pH monitoring is of limited value in the diagnosis of "reflux-cough". *Eur Respir J* 2004;24:724-7. [CrossRef]
- Bogte A, Bredenoord AJ, Smout AJ. Diagnostic yield of oesophageal pH monitoring in patients with chronic unexplained cough. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:13-9. [CrossRef]

45. 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. [\[CrossRef\]](#)
46. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, et al. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005;54:449-54. [\[CrossRef\]](#)
47. Tutuian R, Mainie I, Agrawal A, et al. Nonacid reflux in patients with chronic cough on acid-suppressive therapy. *Chest* 2006;130:386-91. [\[CrossRef\]](#)
48. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1037-43. [\[CrossRef\]](#)
49. Zerbib F, des Varannes SB, Roman S, et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1011-21. [\[CrossRef\]](#)
50. Patterson N, Mainie I, Rafferty G, et al. Nonacid reflux episodes reaching the pharynx are important factors associated with cough. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:414-9. [\[CrossRef\]](#)
51. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, et al. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology* 1994;107:1741-5.
52. Bredenoord AJ, Weusten BL, Smout AJ. Symptom association analysis in ambulatory gastro-oesophageal reflux monitoring. *Gut* 2005;54:1810-7. [\[CrossRef\]](#)
53. Stovold R, Forrest IA, Corris PA, Murphy DM, Smith JA, Decalmer S, et al. Pepsin, a biomarker of gastric aspiration in lung allografts: a putative association with rejection. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1298-303. [\[CrossRef\]](#)
54. Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, et al. Improved diagnosis of gastro-oesophageal reflux in patients with unexplained chronic cough. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:723-32. [\[CrossRef\]](#)
55. Decalmer S KA, Jones H, McGuinness K, Houghton L, Woodcock A et al. Temporal relationships between reflux and cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(A5765).
56. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N, Molloy-Bland M. Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2013;143:605-12. [\[CrossRef\]](#)
57. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Chronic cough and gastro-oesophageal reflux: a double-blind placebo-controlled study with omeprazole. *Eur Respir J* 2000;16:633-8. [\[CrossRef\]](#)
58. Kelsall A, Houghton LA, Jones H, et al. A novel approach to studying the relationship between subjective and objective measures of cough. *Chest* 2011;139:569-75. [\[CrossRef\]](#)
59. Dent J. Reflux inhibitor drugs: an emerging novel therapy for gastroesophageal reflux disease. *J Dig Dis* 2010;11:72-5. [\[CrossRef\]](#)
60. Boeckxstaens GE, Beaumont H, Mertens V, et al. Effects of lesogaberan on reflux and lower esophageal sphincter function in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2010;139:409-17. [\[CrossRef\]](#)
61. Shaheen NJ, Denison H, Bjorck K, et al. Efficacy and safety of lesogaberan in gastro-oesophageal reflux disease: a randomised controlled trial. *Gut* 2013;62:1248-55. [\[CrossRef\]](#)
62. Lidums I, Lehmann A, Checklin H, et al. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in normal subjects. *Gastroenterology* 2000;118:7-13. [\[CrossRef\]](#)
63. Diczpinigaitis PV, Dobkin JB, Rauf K, Aldrich TK. Inhibition of capsaicin-induced cough by the gamma-aminobutyric acid agonist baclofen. *J Clin Pharmacol* 1998;38:364-7. [\[CrossRef\]](#)
64. Diczpinigaitis PV, Rauf K. Treatment of chronic, refractory cough with baclofen. *Respiration* 1998;65:86-8. [\[CrossRef\]](#)
65. Xu X, Chen Q, Liang S, et al. Successful resolution of refractory chronic cough induced by gastroesophageal reflux with treatment of baclofen. *Cough* 2012;8:8. [\[CrossRef\]](#)
66. Canning BJ, Mori N, Lehmann A. Antitussive effects of the peripherally restricted GABAB receptor agonist lesogaberan in guinea pigs: comparison to baclofen and other GABAB receptor-selective agonists. *Cough* 2012;8:7. [\[CrossRef\]](#)
67. Pavesi L, Subburaj S, Porter-Shaw K. Application and validation of a computerized cough acquisition system for objective monitoring of acute cough: a meta-analysis. *Chest* 2001;120:1121-8. [\[CrossRef\]](#)
68. Smith JA, Hilton EC, Saulsberry L, Canning BJ. Antitussive effects of memantine in guinea pigs. *Chest* 2012;141:996-1002. [\[CrossRef\]](#)
69. Young EC SH, Decalmer S, Houghton LA, et al. Does central up-regulation of the n-methyl-d-aspartate receptor contribute to cough reflex hypersensitivity? *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:A5906.
70. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, et al. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:312-5. [\[CrossRef\]](#)
71. Mintz S, Lee JK. Gabapentin in the treatment of intractable idiopathic chronic cough: case reports. *Am J Med* 2006;119:e13-5. [\[CrossRef\]](#)
72. Galmiche JP, Hatlebakk J, Attwood S, et al. Laparoscopic antireflux surgery vs esomeprazole treatment for chronic GERD: the LOTUS randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305:1969-77. [\[CrossRef\]](#)
73. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR, et al. Multivariate analysis of factors predicting outcome after laparoscopic Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg* 1999;3:292-300. [\[CrossRef\]](#)
74. Broeders JA, Bredenoord AJ, Hazebroek EJ, et al. Effects of anti-reflux surgery on weakly acidic reflux and belching. *Cough* 2011;60:435-41. [\[CrossRef\]](#)
75. Allen CJ, Anvari M. Gastro-oesophageal reflux related cough and its response to laparoscopic fundoplication. *Thorax* 1998;53:963-8. [\[CrossRef\]](#)
76. 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. [\[CrossRef\]](#)
77. Kirkby-Bott J, Jones E, Perring S, Hosking SW. Proximal acid reflux treated by fundoplication predicts a good outcome for chronic cough attributable to gastro-oesophageal reflux disease. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:167-71. [\[CrossRef\]](#)
78. Faruqi S, Sedman P, Jackson W, et al. Fundoplication in chronic intractable cough. *Cough* 2012;8:3. [\[CrossRef\]](#)
79. Ziora D, Jarosz W, Dzielicki J, et al. Citric acid cough threshold in patients with gastroesophageal reflux disease rises after laparoscopic fundoplication. *Chest* 2005;128:2458-64. [\[CrossRef\]](#)
80. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, et al. Fundoplication eliminates chronic cough due to non-acid reflux identified by impedance pH monitoring. *Thorax* 2005;60:521-3. [\[CrossRef\]](#)
81. Thoman DS, Hui TT, Spyrou M, Phillips EH. Laparoscopic antireflux surgery and its effect on cough in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg* 2002;6:17-21. [\[CrossRef\]](#)