

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KRONİK ÖKSÜRÜK VE GASTROÖZOFAGİYAL REFLÜ HASTALIĞI İLİŞKİSİ
PATOGENEZDE MİKROASPIRASYONUN YERİ

Dr. Pelin ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Münevver ERDİNÇ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

İZMİR
2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında ve tüm tez çalışmam sırasında her konuda yol gösterici olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Sayın Prof. Dr. Münevver ERDİNÇ' e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sırasında engin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, yetişmemde büyük katkıları olan tüm değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan ve aynı ortamı paylaşmaktan keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma ve diğer tüm Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi çalışanlarına ilgi ve destekleri için teşekkür ederim.

Bana her zaman sonsuz destek olan sevgili eşim Özer'e, aileme ve gülücükleriyle bana güç katan canım kızım Ada'ya minnettarım.

Dr. Pelin ÖZDEMİR

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Öksürük.....	1
1.2. Kronik Öksürük.....	3
1.2.1. Kronik Öksürük Nedenleri.....	3
1.2.1.1. Üst Havayolu Öksürük Sendromu.....	6
1.2.1.2. Öksürükle Seyreden Astım.....	7
1.2.1.3. Nonastmatik Eozinofilik Bronşit.....	8
1.2.1.4. Gastroözofagiyal Reflü Hastalığı.....	9
1.3. GÖRH – Öksürük İlişkisi.....	13
1.3.1. Patogenez.....	13
1.3.1.1. Özofagobronşiyal refleks.....	15
1.3.1.2. Mikroaspirasyon.....	17
1.3.1.3. Diğer Mekanizmalar.....	20
1.3.2. Öksürük ve Reflü Zamanlaması Arasındaki İlişki.....	22
1.3.3. Kronik Öksürük Olgularında Özofagiyal Reflü Çalışmaları.....	22
1.4. Havayolu Reflüsü.....	23
2. AMAÇ.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Olgular.....	26
3.2. Solunum Fonksiyon Testi.....	28
3.3. İmpedans ve 24 saat pH Monitörizasyonu.....	28
3.4. Bronkoskopi.....	31
3.5. KBB Değerlendirmesi.....	32
4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	33
5. BULGULAR.....	34
6. TARTIŞMA.....	38
7. ÖZET.....	45
8. KAYNAKLAR.....	48

ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 1 : GÖRH ilişkili özofagiyal ve ekstraözofagiyal sendromlar.....	11
Şekil 2 : Gastroözofagiyal reflü - öksürük ilişkisini açıklayan olası mekanizmalar.....	14
Şekil 3 : Hava yolları ve özofagusun ortak afferent vagal inervasyonu	16
Şekil 4 : GÖRH'na bağlı öksürükte mikroaspirasyon teorisi.....	18
Şekil 5 : Çalışma popülasyonunu gösteren akış şeması	27
Şekil 6 : Asidik reflü örneği.....	30
Şekil 7 : Zayıf asidik reflü örneği	30
Şekil 8 : BAL'da lipid yüklü makrofaj saptanan bir olgu örneği.....	31
Şekil 9 : Olgularda BAL'da lipid yüklü makrofaj ve GÖRH saptanma oranları.	35
Tablo 1 : Kronik öksürük nedenleri	5
Tablo 2 : Kronik öksürük etiyojisini değerlendiren çalışmalar	6
Tablo 3 : GÖRH ile ilişkilendirilen solunum yolu hastalıkları	12
Tablo 4 : Normal reflü değerleri.....	29
Tablo 5 : Reflü bulgu skoru	32
Tablo 6 : Olguların temel özellikleri	34
Tablo 7 : Patolojik reflü saptanan ve saptanmayan olguların özellikleri.....	36
Tablo 8 : BAL'da lipid yüklü makrofaj pozitif ve negatif olguların karşılaştırması	37

KISALTMALAR DİZİNİ

ACEI	Anjiotensin Değiştirici Enzim İnhibitörü
BAL	idiyopatik
EBC	<i>Exhaled Breath Condensate</i>
FEV₁	Birinci Saniye Zorlu Ekspirasyon Volümü
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GÖR	Gastroözofagiyal Reflü
GÖRH	Gastroözofagiyal Reflü Hastalığı
HSN	Hereditör Duyusal Nöropati
KBB	Kulak Burun Boğaz
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
FLR	Faringolaringiyal Reflü
LYM	Lipid Yüklü Makrofaj
LYMİ	Lipid Yüklü Makrofaj İndeksi
NEB	Nonastmatik Eozinofilik Bronşit
NTS	<i>Nucleus tractus solitarius</i>
PNAS	Postnazal Akıntı Sendromu
PPI	Proton Pompa İnhibitörü
RAR	Hızlı Adapte Olan Reseptörler
SAR	Yavaş Adapte Olan Reseptörler
TRPA₁	<i>Transient Receptor Potential Ankyrin Type 1</i>
TRPV₁	<i>Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1</i>
ÜHÖS	Üst Havayolu Öksürük Sendromu

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

1.1. Öksürük

Öksürük, havayollarının temizlenmesinde ve korunmasında rol oynayan kompleks bir refleks mekanizmadır. Sıklıkla larinks ve trakeobronşiyal ağaçta, özellikle de karina ve bronşların dallanma noktalarında bulunan duyu sinirlerinin çeşitli inflamatuvar, mekanik veya kimyasal dürtüler ile uyarılması sonucunda meydana gelmektedir. Temel olarak kapalı glottise karşı gerçekleşen kuvvetli bir itici manevra sonucu oluşan ve karakteristik bir sesi olan hızlı bir ekspiratuvar akımdır. Öksürük için duyu sinirleri; larinks ve trakeobronşiyal ağaç yanı sıra perikardiyum, özofagus, diyafragma ve mide gibi organlarda da bulunmaktadır.

Öksürük reseptörleri, farmakolojik anlamda gerçek bir reseptör değildir. Öksürükle ilişkili uyarılara yanıt veren afferent sinir uçlarını tanımlamak amacıyla "reseptör" kelimesi kullanılmaktadır. Temelde üç tip reseptör öksürük mekanizmasında rol oynar. Bunlardan ilki larinks ve trakeobronşiyal sistemde yaygın olarak bulunan hızlı adapte olan reseptörlerdir (*RAR, rapidly adapting receptors*). Bu liflerin sigara dumanı, amonyum, asit ve alkali solüsyonlar, hipotonik ve hipertonic salin, mukus veya tozlar gibi birçok uyarana vardır (1). İnspirasyonu sonlandırarak ekspirasyonun başlamasını sağlayan yavaş adapte olan gerilme reseptörlerinin (*SAR, slowly adapting receptors*) de öksürük oluşumunda katkısı olduğu düşünülmektedir. İnce myelinsiz vagal afferent lifleri olan C lifleri ise, larinks, bronşlar ve alveollerin duvarında bulunmaktadır. Bradikinin, kapsaisin ve asit pH gibi uyarılara oldukça hassastırlar (2). Bu üç duyu sinirinin yanı sıra kobaylarda mekanik ve asidik uyarılara duyarlı bir reseptör daha saptanmıştır (3).

Bu reseptörler membran depolarizasyonu ve aksiyon potansiyeli deşarjı ile uyarıları üst merkezlere iletmektedir. Özellikle hızlı adapte olan öksürük reseptörleri, mekanik veya voltaj kapılı iyon kanallarının aktive olması ile duyu iletimini başlatırlar. C lifleri ve A δ nosiseptörleri ise yapılarında kapsaisine duyarlı olan TRPV₁ (*transient receptor potential vanilloid type 1*) ve TRPA₁ (*transient receptor potential ankyrin type 1*) sınıflarındaki iyon kanallarını içermektedirler (4,5).

Uyarılmış reseptörlerden başlayan afferent yol, vagal lifler ile medulladaki öksürük merkezine ulaşır. Vagal lifler özellikle *nucleus tractus solitarius* (NTS)'da bütünleşir. NTS'deki ilk sinaps ile duyuşsal ileti, merkezi sinir sistemindeki kompleks nöral ağa ulaşır. Sonrasında vagus, frenik ve spinal sinirler yolu ile ekspirasyon kasları uyarılarak öksürük oluşur. Öksürük refleksi yüksek kortikal merkezlerin kontrolü altındadır, dolayısıyla istemli olarak başlatılabilir ya da engellenebilir (6).

Uzun süre öksürüğü olan kişilerde sıklıkla boğazda bir gıcıklanma hissi de bulunmaktadır. Farinks ve larinks mukozasında gözle görünür bir anormallik bulunmamakta, bu hissin oluş sebebi veya öksürük dürtüsü ile ilişkisi bilinmemektedir. Bu durumun supramedullar yollarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ortam sıcaklığındaki değişiklik, derin nefes alma, gülme, parfümler, konuşma, kolayca ufalanabilen kuru yiyecekler öksürüğü tetikleyebilmektedir. Bu semptomlar duyarlılaşmış öksürük refleksinin birer göstergesidir. Kronik öksürüğü olan kişilerde kapsaisin ve sitrik asit gibi inhale uyarılara karşı artmış bir hassasiyet mevcuttur. Bu abartılmış yanıt, öksürük reseptörlerinin duyarlılaşmasından (periferal sensitizasyon) veya beyin sapı ve gangliyonlarda gerçekleşen santral işlemlerdeki değişikliklerden (santral sensitizasyon) kaynaklanabilmektedir (2).

Öksürük sıklığı ve şiddeti arttığında yaşam kalitesi olumsuz etkilenebilmektedir. Doktor başvurularına neden olan semptomların başında gelmektedir. Çok fazla sayıda hastalığın öksürüğe neden olabilmesinden dolayı tanı listesini daraltmak amacıyla öksürük süreleri tanımlanmış, olası tanılar sürelerle ilişkilendirilmiştir. Son çalışmalarda;

- 3 haftadan kısa süreli öksürük → akut öksürük,
- 3 – 8 hafta arası süren öksürük → subakut öksürük,
- 8 haftadan uzun süreli öksürük → kronik öksürük olarak

tanımlanmaktadır.

1.2. Kronik Öksürük

Kronik öksürük oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Toplum çalışmalarında prevalansı % 3 – 40 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (7). Bu hastalarda inatçı öksürük yanı sıra, öksürüğe yol açan uyaranlara karşı artmış bir hassasiyet bulunmaktadır. Sigara kullanımı, kronik öksürük sebepleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Ancak sigara kullanan olgular nadiren öksürük nedeniyle tıbbi yardım arayışı içine girerler.

Hekimler açısından bakıldığında, kronik öksürük etiyojisini ortaya koymak oldukça zordur. Çünkü öksürüğe yol açabilecek birçok durum söz konusu olabileceği gibi, sıklıkla tanıya yönlendirecek altın standart bir test de bulunmamaktadır. Öksürük bazen, asıl hastalığın tipik semptomları olmaksızın tek semptom olarak karşımıza gelebilmektedir. Tanısal değerlendirme yanı sıra tedavide de zorluklar yaşanmaktadır. Olası tüm tanısal testleri uygulayarak spesifik bir tedavi verilmesi, uzun süreli ve maliyetli bir süreçtir. Sıklıkla deneysel tedaviler gündeme gelmekte, tedaviden tanıya gitmek daha geçerli bir yöntem gibi görünmektedir.

1.2.1. Kronik Öksürük Nedenleri

Öksürük etiyojisinde tek bir hastalık yanı sıra, birden fazla hastalık da birlikte rol oynayabilmektedir. Irwin ve arkadaşlarının 1977 yılında yayınladıkları kronik öksürük ile ilgili kapsamlı bir derlemede; öksürük reseptörlerinin anatomik yerleşim yerlerini temel alan sistematik bir tanısal yaklaşım öne sürülmüştür (8). Böyle bir yaklaşımla spesifik öksürük nedenlerinin büyük oranda ortaya konabileceği ve tedavi yanıtının daha yüksek olacağı sonraki çalışmalarda gösterilmiştir (9,10). Palombini, immüsupresyonu ve irritan maruziyeti olmayan, akciğer grafisi normal olan, ACE inhibitörü ilaç ve sigara kullanmayan olguların %93.6'sında öksürük nedeninin astım, gastroözofagiyal reflü ve postnazal akıntı sendromu olduğunu, verilecek ampirik tedavinin başarı şansının yüksek olduğunu ileri sürmüştür (11). Bazen, bu tanısal değerlendirmeye inflamatuvar belirteçler de eklenebilmektedir (12). Öne sürülen bu tanısal algoritmayla birlikte gerçek idiyopatik öksürüğün nadir bir durum olduğu bildirilmesine karşın, daha yakın zamanda yayınlanan olgu

serilerinde tedaviye dirençli, nedeni açıklanamayan öksürük olgularının % 42'ye ulaşan bir oranda saptandığı görülmüştür (13,14).

Kapsamlı klinik değerlendirmeye rağmen öksürük etiolojisinin ortaya konamadığı olgular benzer klinik özellikler gösterebilmektedir. Tipik olarak idiyoPATİK kronik öksürüğü olan kişiler orta yaşlı kadınlardan oluşmaktadır. Yakınmaları genellikle menopoz döneminde olmakla birlikte, öksürük öncesinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküleri bulunabilmektedir. Anksiyete ve depresyon semptomlarının görülme olasılığı yüksektir. Kapsaisine karşı öksürük hassasiyeti artmış bulunmakta, bazı olgularda öksürük refleksi hipersensitivitesi kalıcı olabilmektedir. Açıklanamayan öksürüğü olan olgularda ortak özelliklerin izlenmesi, bu durumun ayrı bir klinik durum olduğunu düşündürmektedir. Psikojenik öksürüğün yetişkin popülasyonda oldukça nadir bir tanı olduğu unutulmamalıdır.

Kronik öksürük olgularında öksürük zamanlaması, karakteri veya komplikasyonlarının, öksürük nedenini öngörmede herhangi bir yararı olmadığı gözlenmiştir (15). Kronik öksürük etiolojisinin değerlendirildiği çalışmaların çoğunda çevresel iritan maruziyeti ve sigara öyküsü olmayan, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) kullanmayan, akciğer grafisinde herhangi bir patoloji saptanmayan ve hava yolu obstrüksiyonu olmayan olgularda üç tanının ön plana çıktığı görülmektedir: **Öksürükle seyreden astım, üst havayolu öksürük sendromu** (ÜHÖS, eski adıyla postnazal akıntı sendromu) ve **gastroözofageyal reflü hastalığı** (GÖRH) (16). Tablo 1'de kronik öksürük nedenleri listelenmiştir.

Etiyolojik oranlar çalışmanın yapıldığı yere ve tanı için kullanılan testlere göre değişiklik göstermektedir. Morice ve arkadaşlarının derlemesinde, uzmanlaşmış kliniklerde kronik öksürük etiolojisinin değerlendirildiği çalışmalarda astım % 25 (6 – 59), gastroözofageyal reflü % 20 (0 – 41) ve rinit % 34 (%8 – 58) oranında kronik öksürük nedeni olarak bulunmuştur (7). Bazı yayınlarda daha çok subakut öksürük nedenleri arasında ilk sıralarda yer alan postinfeksiyöz öksürük de önemli kronik öksürük etiolojileri arasında gösterilmiştir. Tablo 2'de kronik öksürük etiolojisini değerlendiren çalışmalarda astım, ÜHÖS ve GÖRH'dan oluşan triadın saptanma

yüzdeleri ve diğer öksürük nedenleri özetlenmiştir. Bu çalışmalarda dışlama kriterlerinin standart olmaması, oranların gerçek anlamda karşılaştırılmasını engellemektedir. Öksürük etiolojisinin çok iyi araştırıldığı, olası nedenlerin dışlanarak, gerçek idiyopatik öksürüğün araştırıldığı çalışmalarda eozinofilik bronşit gibi nadir nedenler ön plana çıkmaktadır. Örneğin, kliniğimizde yapılan bir çalışmada, kronik öksürük olgularında eozinofilik bronşit % 33,3 bulunurken, GÖRH sıklığı ise % 22,2 bulunmuştur (17). Bunlar tipik GÖRH semptomları olmayan, pHmetri ile saptanan sessiz GÖRH olgularıdır. GÖRH semptomları olan olgular değerlendirmeye alınmış olsaydı oranın çok daha fazla olacağı kaçınılmazdı. Ancak çalışmanın amacı idiyopatik öksürükte eozinofilik bronşit insidansını araştırmak olduğu için böylesine farklı oranlar elde edilmiştir.

Tablo 1: Kronik öksürük nedenleri

<i>Üst Havayolu Öksürük Sendromu</i>
<i>Gastroözofagiyal Reflü Hastalığı</i>
<i>Astım</i>
<i>Kronik Bronşit</i>
<i>Postinfeksiyöz öksürük</i>
<i>Tüberküloz</i>
<i>Bronşektazi</i>
<i>Tümörler</i>
<i>Nonastmatik eozinofilik bronşit</i>
<i>İlaçlar (ACE inhibitörleri)</i>
<i>Sol ventrikül yetmezliği</i>
<i>İnterstisyel Akciğer Hastalıkları</i>
<i>Yabancı cisim aspirasyonları</i>
<i>Psikojenik</i>

Tablo 2: Kronik öksürük etiyojisini değerlendiren çalışmalar (16 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır) (ÜHÖS: Üst havayolu öksürük sendromu, A: Astım, GÖRH: Gastroözofagiyal reflü hastalığı, EB: Eozinofilik bronşit, Pİ: Postinfeksiyöz öksürük, KB: Kronik bronşit)

Çalışma	N	ÜHÖS/A/GÖRH, (Toplam) %	EB,%	Pİ, %	KB,%
Irwin ve ark, 1981 (9)	49	47/43/10 (82)	0	0	12
Puolijoki ve ark, 1989 (18)	147	16/35/0 (51)	0	15	4
Irwin ve ark, 1990 (10)	102	41/24/21 (86)	0	0	5
Pratter ve ark, 1993 (19)	45	96	0	0	0
Mello ve ark, 1996 (15)	88	38/14/40 (92)	0	0	0
McGarvey ve ark,1998 (13)	43	81	0	0	0
Brightling ve ark,1999 (12)	91	24/18/8 (50)	13	13	7
Palombini ve ark, 1999 (11)	78	58/59/41 (94)	0	0	0
Ayık ve ark, 2003 (17)	39	22/3/22 (47)	31	5	0

1.2.1.1. Üst Hava Yolu Öksürük Sendromu

2006 yılına dek postnazal akıntı sendromu (PNAS) olarak adlandırılan bu hastalıkta, kronik öksürüğe yol açan mekanizmalar net değildir. Postnazal akıntının patofizyolojideki rolü tartışmalıdır. Üst havayolu öksürük sendromu terimi hem bu nedenle, hem de üst havayolu hastalığı ve öksürüğün birlikteliğine dikkat çekmek amacıyla önerilmiştir (20). Postnazal akıntı sık görülen bir semptom olmasına karşın, her zaman öksürüğe neden olmamaktadır. Postnazal akıntı; allerjik rinit, nonallerjik veya vazomotor rinit, akut nazofarenjit veya sinüzite bağlı olabilir. Burun akıntısı, geniz akıntısı ve sık boğaz temizleme gereksinimi en belirgin semptomlar arasındadır. Ancak bu semptomların yokluğu tanıyı dışlamaz, olgularda sadece öksürük mevcut olabilir.

Patogeneizde üst havayollarındaki öksürük reseptörlerinin sekresyonlarla mekanik uyarılması, duyuusal afferentlerde öksürük hassasiyetinin artması, öksürük oluşumunda santral yolların duyarlılaşması veya aspire edilen sekresyonların alt

havayollarındaki öksürük reseptörlerini uyarmasının rolü olduğu ileri sürülmektedir (21,22).

Üst havayolu öksürük sendromu tanısını koymada kesin kriterler veya patognomonik bir bulgu mevcut değildir. Bu konuda yapılmış randomize kontrollü çalışmalar da azdır. Tanıda en önemli kriter, olguların birinci nesil antihistaminiklerden (özellikle *deksbromfeniramin*) oluşan ampirik tedaviye verdikleri yanıttır. Ancak tedavi yanıtının yanı sıra öykü, fizik bakı bulguları ve radyolojik bulgular birlikte değerlendirilmelidir. Endoskopik değerlendirme üst havayollarında inflamasyon varlığını gösterebilir ancak rutin kullanımı önerilmemektedir. Kronik rinit için ampirik tedavi başarısız olmadıkça radyolojik değerlendirme önerilmez. Radyografik olarak mukozal kalınlaşmanın gözlenmesi spesifik olmayan bir bulgudur.

Sedatize edici birinci nesil antihistaminik ilaçların ÜHÖS tedavisinde kullanımına dair çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar azdır. Curley ve arkadaşları; akut öksürüğü ve rinosinüziti olan olgularda deksbromfeniraminin etkinliği göstermişlerdir (23). Kronik öksürük olgularında randomize kontrollü çalışmaların olmamasından dolayı, bu konudaki görüşler sıklıkla ampirik antihistaminik kullanımının kronik öksürük tedavisindeki etkinliğinden kaynaklanmaktadır (24). Bir görüşe göre antihistaminik tedavi, rinosinüzit üzerine etkisinden çok, santral ve periferik öksürük refleksi üzerine dolaylı veya doğrudan etkisi nedeniyle öksürüğü engellemektedir (25,26). Bu nedenle bazı yazarlar antihistaminik yanıtı öksürüğü ÜHÖS olarak değerlendirmekten ziyade "açıklanmamış kronik öksürük" olarak nitelendirmenin daha doğru olacağını ileri sürmüşlerdir.

1.2.1.2. Öksürükle Seyreden Astım

Astım, kronik öksürüğün önde gelen nedenleri arasındadır. GÖRH ve ÜHÖS'ün aksine elde etkin tanısal testler ve tedavi seçenekleri mevcuttur. Tipik olarak öksürük yanı sıra, hışıltılı solunum ve nefes darlığı gibi semptomlarla birlikte. Astımın bir alt tipi olarak değerlendirilen öksürükle seyreden astımda ise

hışıltılı solunum ve dispne olmaksızın, öksürük tek semptom olarak karşımıza çıkmaktadır.

Tanı yöntemlerinden reverzibilite testi ve tepe ekspiratuvar akım hızı izlemi sık kullanılan ancak tanısız duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olan testlerdir (27). Bronş provokasyon testinin ise pozitif prediktif değeri eşik değeri 8 mg/ml alındığında %50 civarında olmakla birlikte, negatif prediktif değeri % 90'ın üzerindedir (28). Irwin ve arkadaşlarının kronik öksürük etiyojisini araştırdıkları çalışmalarında; reverzibilite testi ile %33, metakolin bronş provokasyon testi ile %22 yanlış pozitif sonuç bulunmuştur (10). Reverzibil hava yolu obstrüksiyonu veya bronş provokasyon testi pozitifliği astımı düşündürse de, anamnez ile desteklenmediği sürece kesin tanı koydurucu değildir. Ekspiryum havasında nitrik oksit düzeyi veya indükte balgamda eozinofil sayısı havayolu inflamasyonunun değerlendirilmesinde ve steroid yanıtının öngörülmesinde etkin görülmekle birlikte uygulanması kolay olmayan bu testlerin klinik önemi pek yoktur (27,29). Havayolu reaktivitesinin yanı sıra öksürük refleksi duyarlılığının, mannitol provokasyon testi gibi indirekt provokasyon testleri ile değerlendirilebileceği öne sürülmüştür, ancak bu konuda ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (30). Klinik bulgular ve öykü yanı sıra, destekleyen tanısız testler ve uygun tedaviye yanıtın alınması öksürükle seyreden astım tanısında en değerli parametrelerdir.

İnhale steroid tedavisine yanıt, astıma bağlı kronik öksürük tanısında önemli olsa da, yanıtızlık durumunda bunun yetersiz astım tedavisine mi, yoksa öksürüğün başka bir sebebi olmasına mı bağlı olduğunu değerlendirmek zordur. Yanıtızlık; ilacın yeterli doz ve sürede uygulanmamış olmasına, inhaler tekniğin ve uyumun iyi olmamasına, küçük havayolu inflamasyonunun şiddetine, nötrofilik inflamasyon varlığına veya sistemik tedavi gereksinimi olması ile ilişkili olabilir. Böyle bir durumda yanıtı izlemede havayolu inflamasyon belirteçleri yararlı olabilmektedir.

1.2.1.3. Nonastmatik Eozinofilik Bronşit

Nonastmatik eozinofilik bronşit (NEB), öksürükle seyreden astımdan farklı olarak bronş aşırı duyarlılığının veya havayolu reverzibilitesinin olmadığı ancak

balgamda eozinofil sayısının arttığı bir durum olarak karşımıza çıkar(31). Havayolu mukozasında astımdakine benzer patolojik değişiklikler izlenmekle birlikte, havayolu düz kasında mast hücre birikimi yoktur. Ancak düz kas dışında mast hücreleri aktive olmaktadır. Balgamda prostaglandin D₂ ve histamin miktarları artmış bulunur (32).

NEB'e bağlı kronik öksürük inhale steroide iyi yanıt vermekle birlikte literatürde sistemik steroid gereksinimi olan olgular yer almaktadır. Eozinofilik bronşit tanımı halen tartışılmaktadır. Bu olguların astım ya da kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) yönünde bir değişim göstereceği ileri sürülmektedir. Brightling ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NEB, olguların %13'ünde kronik öksürük sebebi olarak saptanmıştır (12). Kliniğimizde yapılan çalışmada ise idiyopatik kronik öksürük olgularının %33'ünde NEB saptanmıştır (17).

1.2.1.4. Gastroözofagiyal Reflü Hastalığı

Tanım

Gastroözofagiyal reflü hastalığı (GÖRH), çocuk ve erişkin yaşlarda görülebilen ve sağlık ilişkili yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri bulunan bir hastalıktır. Doğu ülkelerinde sıklığı daha az olmakla birlikte küresel bir sorundur. Geniş bir yelpazede semptomlara yol açabilmesi nedeniyle farklı disiplinlerdeki hekimlerin karşısına çıkabilmektedir.

Gastroözofagiyal reflü (GÖR), mide içeriğinin anormal olarak özofagusa geri kaçışıdır. Mide içeriğinin özofagusa reflüsü her zaman patolojik değildir. Fizyolojik reflü, tipik olarak yemeklerden sonra olan, kısa süreli, uykuda nadiren görülen, asemptomatik bir durum olarak karşımıza çıkar. Gastroözofagiyal reflü hastalığı (GÖRH) ise mide içeriğinin özofagusa geriye kaçışının sıkıntı verici semptom ve komplikasyonlara neden olduğu durum olarak tanımlanmaktadır (*Montreal Tanımlaması*) (33). Amerikan Gastroenteroloji Koleji tarafından anormal reflü veya komplikasyonlarının neden olduğu semptomlar veya mukozal hasar olarak tanımlanmıştır, özofagiyal inflamasyon varlığı şart değildir (34).

Epidemiyoloji

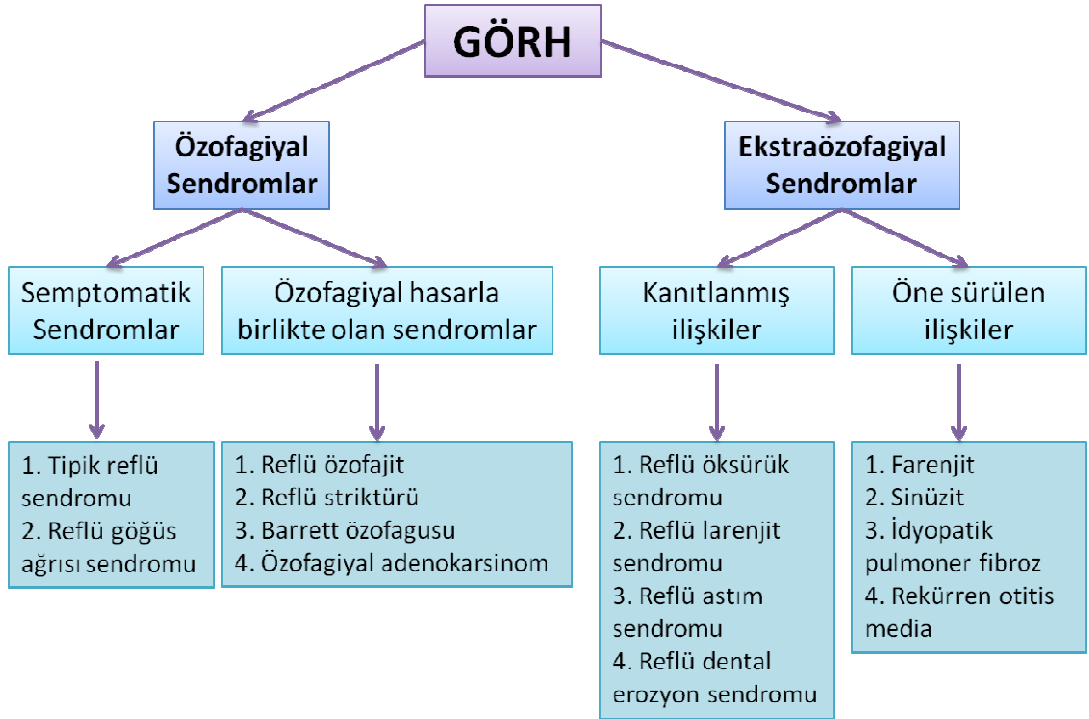
GÖRH sıklığı toplumlar arasında değişmekle birlikte batı ülkelerinde daha fazladır. Haftada en az bir kez retrosternal yanma ve asit regurjitasyonu varlığı olarak tanımlandığında batı popülasyonunda sıklığı %10-20, Asya'da ise yaklaşık %5 olarak saptanmıştır (35). Bu epidemiyolojik farklılığın yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve *Helicobacter pylori* insidansındaki farklılıktan ileri geldiği düşünülmektedir. Batı dünyasında insidans 1000'de 5 civarındadır. İngiltere'de birinci basamak veritabanında GÖRH epidemiyolojisini değerlendiren sistematik derlemede insidans 1000'de 4,5 bulunmuş ve obezite, ileri yaş ve sigara anlamlı risk faktörleri arasında görülmüştür (36).

Klinik

Tipik GÖRH semptomları retrosternal yanma ve regurjitasyondur. Daha az sıklıkla disfaji, odinofaji, bulantı, hipersalivasyon gibi semptomlar görülmekle birlikte asemptomatik olgularda objektif GÖRH bulgularına rastlanabileceği gibi, hastalık sadece ekstraözofagiyal bulgularla da kendini gösterebilmektedir. Bu sebeple GÖRH spektrumu primer özofagus hastalığından, reflü hastalığının farklı göstergeleri olan sendromlar grubuna dönüşmüştür. Bu sendromlar grubu özofagiyal ve ekstraözofagiyal sendromlar olmak üzere iki kısımda değerlendirilmektedir (33). Şekil 1'de GÖRH ilişkili özofagiyal ve ekstraözofagiyal sendromlar gösterilmiştir. Özofagiyal sendromlar; tipik reflü sendromu ve reflü göğüs ağrısı sendromunu içeren semptomatik sendromlardan ve reflü özofajiti, reflü striktürü, Barret özofagusu ve özofagiyal adenokarsinoma gibi özofagiyal hasar sendromlarından oluşmaktadır. Ekstraözofagiyal sendromlar arasında ise solunum yolu hastalıkları önemli bir yer tutmaktadır. Tablo 3'te GÖRH ilişkili solunum yolu hastalıkları özetlenmiştir. Eroziv veya eroziv olmayan reflü hastalığı olan 6000'in üzerinde hastanın değerlendirildiği ProGERD çalışmasında ilk değerlendirmede olguların %30'unda ekstraözofagiyal semptom olduğu görülmüştür (37).

Astım ve kronik öksürük ile GÖRH ilişkisine dair elde çok veri vardır. Ancak arasındaki bağlantıyı kesin bir şekilde ortaya koymak oldukça zordur. Çünkü tanı ve

tedavi seçenekleri sıklıkla ampiriktir. Epidemiyolojik birliktelik ve reflü epizodları ile semptom oluşumu arasındaki zamansal ilişkiyi destekleyen kanıtlar olmakla birlikte, kesin veriler sınırlıdır (38). Yine GÖRH olgularının uzun dönem izlemlerinde ekstraözofagiya semptomların zaman içinde devamlılığını korumadığı arada semptomsuz dönemlerin olduğu gözlenmiştir (39).



Şekil 1: GÖRH ilişkili özofagiya ve ekstraözofagiya sendromları (33 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Tablo 3: GÖRH ile ilişkilendirilen solunum yolu hastalıkları (38 numaralı kaynaktan alınmıştır)

Astım (Reflü astım sendromu)
Kronik öksürük (Reflü öksürük sendromu)
Kronik bronşit
Pulmoner aspirasyon komplikasyonları (abse, bronşektazi, pnömoni)
İdyopatik pulmoner fibroz
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Obstrüktif uyku apne sendromu

Tanı

GÖRH tanısında altın standart bir test yoktur. Regurjitasyon ve pirozis gibi tipik yakınmalar varlığında veya endoskopide özofajit bulgularının saptanması ile GÖRH tanısı rahatlıkla konur. Ancak kronik öksürük gibi ekstraözofagiyal bulgular varlığında, tipik sindirim sistemi bulguları mevcut olmayabilir. Bu durum “sessiz GÖRH” olarak adlandırılmaktadır. Literatürde %75’e varan oranlarda sessiz GÖRH bildirilmiştir (40). Rehberlerde GÖRH’na bağlı kronik öksürük şüphesi olduğunda, elde kesin kanıtlar olmasa da, sıklıkla ampirik olarak yüksek doz proton pompa inhibitörü (PPI) ile tedavi önerilmektedir (41). Tedavi yanıtızlığının GÖRH’nı dışlayıp dışlamadığına dair görüşler çelişkilidir. Bazı plasebo kontrollü çalışmalarda PPI ile tedavinin tanı duyarlılığının, solunum semptomları açısından beklenildiği kadar yüksek olmadığı ve % 60 – 98 arasında değiştiği bildirilmiştir (42). Doğrulanmış reflü hastalığı olan olgularda dahi PPI testi yeteri kadar duyarlı ya da özgül değildir (43).

GÖRH tanısının ortaya konmasında kullanılan testler; özofajit bulgularının değerlendirilmesi için endoskopi, özofagiyal asit maruziyetini gösteren 24 saatlik pH monitörizasyonu ve asidite derecesinden bağımsız olarak tüm reflü olaylarını gösteren özofagiyal impedans ölçümü olarak sayılabilir. Önceki çalışmalarda 24 saatlik pH monitörizasyonu altın standart test olarak kabul edilmiş olsa da, tek başına tanısal duyarlılığı düşüktür (42). Yakın zamanda yayınlanan çalışmalarında

Sun ve arkadaşları asit reflü ölçümünde yeni bir nazofaringeal kateter kullanmışlardır, ancak ekstraözofagiya bulgular açısından bu yöntemin yararlılığı tartışmalıdır (44). 24 saatlik pH monitörizasyonuna impedans ölçümünün de eklenmesi günümüzde en duyarlı yöntem olarak görülse de, standardizasyon ve değerlendirme henüz yeterli değildir. İmpedans monitörizasyonu, reflü olaylarını elektrot çiftleri arasında oluşan elektrik akımına karşı olan dirençteki değişikliğin seyri ile saptamaktadır. Sıvı, gaz veya karma reflü olayları etkin olarak gösterilebilmektedir. Eş zamanlı pHmetri ile asidik (pH < 4), zayıf asidik (pH 4-7) veya asidik olmayan (pH > 7) reflü olayları tanımlanabilmektedir. İmpedans çalışmaları ile asidik olmayan reflünün GÖRH ve GÖRH'na bağlı ekstraözofagiya bulguların patogenezindeki yeri önem kazanmıştır.

1.3. GÖRH – Öksürük ilişkisi:

GÖRH ve kronik öksürük arasında epidemiyolojik bir ilişki kurulmuş olsa da, her ikisi de toplumda sık gözlenen durumlar olduğu için, ikisinin bir hastada tesadüfen birlikte bulunması da olasılıklar arasındadır. Dolayısıyla hem ikisi arasındaki neden sonuç ilişkisini ortaya koymak, hem de olası patogenetik mekanizmaları açıklayabilmek amacıyla bir dizi çalışma yapılmıştır. Sıklıkla çalışmalarda özofagiya asit infüzyonunun öksürük üzerine etkisi, reflü epizodları ile öksürük atakları arasındaki zamansal ilişki ve kronik öksürük olgularında reflü bulgularının varlığı araştırılmıştır.

1.3.1. Patogenez

Reflüye bağlı öksürük refleksinin oluşumunda tek bir mekanizmadan çok, birden fazla faktör bir arada rol oynamakta, reflü larinks, bronşlar ve özofagus bölgelerinde oluşturduğu etki ile öksürüğe neden olabilmektedir.

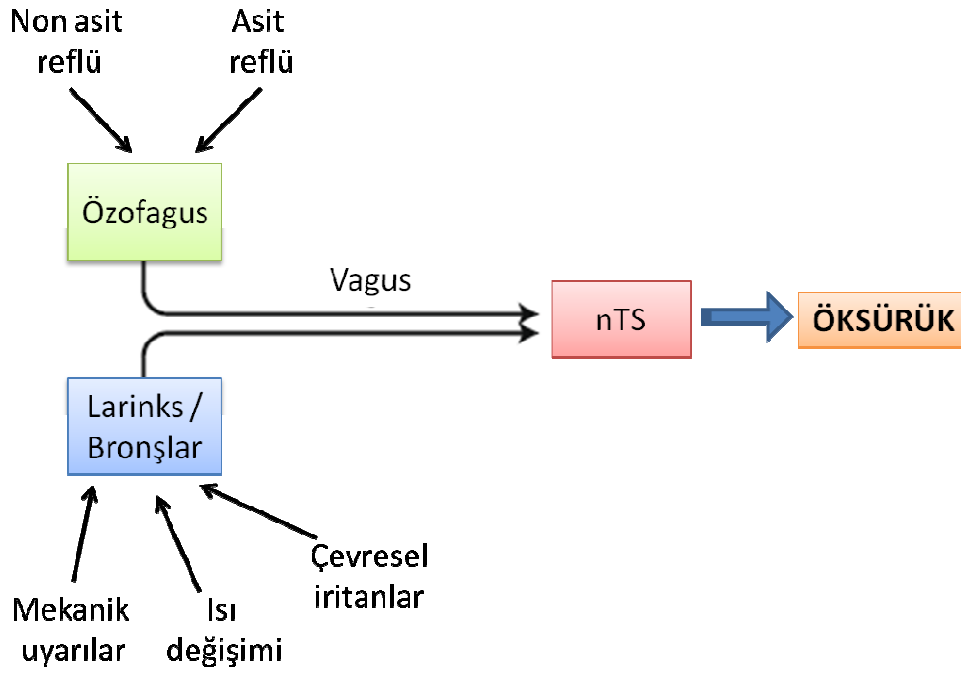
Üç bölgede de reflü doğrudan öksürüğü tetikleyebileceği gibi, öksürük refleksinde duyarlılığı da artırabilmektedir. Temel olarak GÖRH'na bağlı öksürük patogenezinde iki mekanizma üzerinde durulmaktadır:

1.3.1.1. Özofagobronşiyal reflüks

Reflü patogenezi değerlendirilen ilk çalışmalarda daha çok “özofagobronşiyal reflüks” üzerinde durulmuştur. Buna göre distal özofagusta reflü içeriği veya hacmi ile uyarılan duyuşal sinirlerle bir reflüks yol devreye girerek öksürük oluşmasına neden olmaktadır.

Özofagus, mide ve akciğerler aynı embriyolojik kökene sahiptirler. Primitif tübün ön duvarında cep şeklinde çıkan tomurcuğun uzunlamasına büyümesi ile oluşan laringotrakeal oluğun en üstte farinkse bitişik kısmından larinks, özofagustan ayrılmış kısmından da trakea meydana gelir. Trakeobronşiyal ağacın dallanması ile bronşlar, bronşların da onu çevreleyen mezenkimal doku ile birleşmesi ile akciğer parankimi oluşmaktadır. Özofagus, hemen farinksin ardından ayrılır, mide de primitif tübün distal kısmından köken alır. Mide, özofagus ve solunum yolları nervus vagus tarafından uyarılmaktadır. Bu ortak inervasyon, özellikle reflü ve akciğer ilişkisinde temel patogenetik rolü oynamaktadır ve özofagobronşiyal reflüks temelinde de bu ortak inervasyon bulunmaktadır (45). Şekil 3’te bu ortak inervasyon şematik olarak gösterilmiştir.

Bazı çalışmalarda öksürük ataklarının proksimal reflüden ziyade distal reflü ile eş zamanlı olması ve endoskopik olarak larinks veya bronşiyal sistemde aspirasyonu düşündürecek bulguların izlenmemesi bu kanıyı desteklemiştir (46,47). Kronik öksürük olgularında distal özofajit bulguları daha belirgin olup, özofagiyal asit klirens zamanı daha yüksek bulunmuştur. Özofagus distaline asit infüzyonu ile salin infüzyonuna göre öksürük sıklığında, artış izlenmesi de bu reflüks yolun varlığını destekleyen bir bulgu olmuştur (48). Ancak, benzer bir çalışmada böyle bir sonuç elde edilememiştir (40).



Şekil 3: Öksürük patogenezinde hava yolları ve özofagusun ortak afferent vagal inervasyonu (nTS: nucleus tractus solitarius) (58 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır)

Javorkova ve arkadaşları özofagusa asit infüzyonunu ele aldıkları çalışmalarında, öksürük sıklığının değerlendirilmesine göre daha objektif bir ölçüt olduğu düşünülerek öksürük hassasiyetindeki değişimi kullanmışlardır (49). Bunun için sitrik asit ve kapsaisin gibi öksürtücü inhaler ajanlar kullanılmıştır. Kullanılan ajanın inhalasyonu sonrasındaki 15 saniye içinde 5 öksürük atağını tetikleyen konsantrasyon (C5) belirlenmiş, özofagusa asit infüzyonu ile bu konsantrasyonda değişiklik olup olmadığı değerlendirilmiş, özofagusa asit infüzyonunun öksürük duyarlılığını arttırdığı saptamıştır. Ancak öksürük yakınması olmayan GÖRH olgularında bu yanıt gözlenmemiştir. Bu da sadece özofagiyal hastalığın varlığının öksürük refleks hassasiyetini arttırmada yeterli olmadığını düşündürmüştür. Wu ve arkadaşları, GÖRH veya öksürük yakınması olmayan astımlı olgularda özofagusa asit infüzyonunun öksürük hassasiyetini arttırdığını göstermişlerdir (50). Sağlıklı gönüllülerde de asit infüzyonu ile öksürük hassasiyetinde değişiklik izlenmemesi, özofagobronşiyal refleksin normal fizyolojik koşullarda mevcut olan gerçek bir refleks mekanizması olmadığını düşündürmektedir.

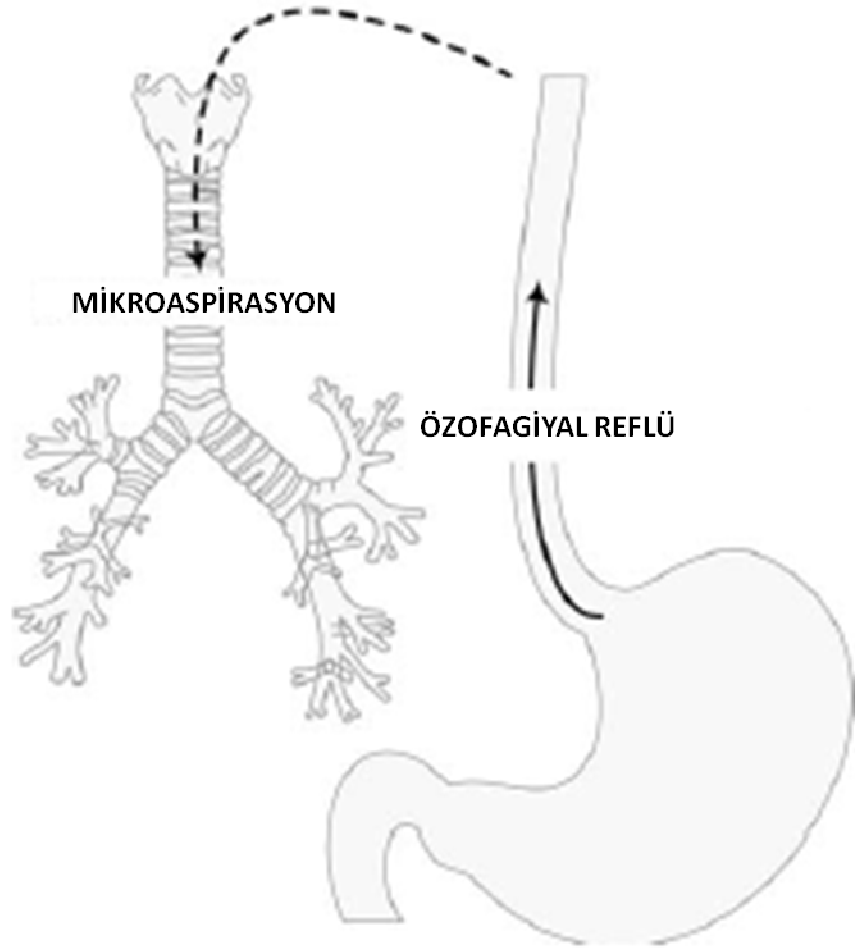
Ing ve arkadaşları çalışmalarında özofagus distaline lidokain uygulanması ile öksürük refleksinin afferent yolunu, inhale ipratropiyum ile efferent yolunu bloke edebildiklerini görmüşlerdir (48). Bu bulgu da vagal aracılı özofagobronşiyal refleksi desteklemektedir.

1.3.1.2. Mikroaspirasyon

“**Mikroaspirasyon teorisi**”ne göre ise; reflü materyali, havayollarına dek uzanmakta ve havayollarının koruyucu mekanizmalarını aşarak trakeobronşiyal öksürük reseptörlerini uyarmaktadır. Şekil 4’de şematik olarak bu mekanizma gösterilmiştir. Reflü materyalinin mikroaspirasyonu hava yolu epitelinde hasar yarattığı gibi, hasar sonucu salgılanan sitokinler aracılığı ile inflamasyona neden olmaktadır. Hayvan deneylerinde özofagusa asit infüzyonu ile hava yolu direncinde artış olduğu gözlenmiştir ve bilateral servikal vagotomi ile bu etkinin ortadan kalktığı gösterilmiştir (51).

Bu konuyla ilgili ilk çalışmalarda sintigrafik inceleme ile hava yollarına aspirasyon varlığı değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda sıklıkla nazogastrik tüp yolu ile sıvı veya katı haldeki izotop mideye verilmiş, ertesi sabah akciğerlerin sintigrafik taraması yapılmıştır. Sonuçlar değişken olsa da, olguların yaklaşık üçte birinde pozitif sonuç alındığı gözlenmiştir (52).

Mikroaspirasyonlara bağlı solunum yolu semptomlarının gelişimini destekleyen bazı bulgular bulunmaktadır. Örneğin, astımlı olgularda eş zamanlı trakeal ve özofagiya ölçümler yapılmış, trakeal pH’da düşme ile birlikte daha fazla solunum fonksiyon kaybı bildirilmiştir (53). Mikroaspirasyon varlığını değerlendirmek amacıyla kullanılan bir diğer yol, solunum yolu örneklerinde belirli belirteçlerin ölçülmesidir. Bunlardan biri **bronkoalveoler lavajda (BAL) lipid yüklü makrofajların (LYM)** değerlendirilmesidir. Gastrik içerikte sıklıkla lipid de bulunmaktadır. Tekrarlayan aspirasyonlarla pulmoner parankime ulaşan reflü materyali alveolar makrofajlar tarafından fagosite edilmekte ve makrofajlar içinde lipid vakuelleri saptanabilmektedir.



Şekil 4: Gastroözofageal reflü - öksürük ilişkisini açıklayan mikroaspirasyon teorisi (61 numaralı kaynaktan alınmıştır)

1985 yılında Corwin ve Irwin tarafından LYM düzeyinin derecelendirilmesi amacıyla 100 makrofajın lipid içeriğinin 0-4 arası skorlanması ile elde edilen semikantitatif bir indeks geliştirilmiştir (54). Özellikle pediatrik popülasyondaki çalışmalarda LYM indeksinin (LYMi) 100 eşik değerinin üzerinde kronik mikroaspirasyon ve aspirasyona bağlı parankimal lezyonların ayırıcı tanısında kullanılabileceği belirtilmiştir. Ancak duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle etkin bir test olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (55).

Mikroaspirasyonun değerlendirilmesi, solunum yolu örneklerinde **pepsin ve safra asidi** düzeylerinin ölçülmesi ile de yapılabilmektedir. Pepsin, midede esas

hücreleri tarafından salınan pepsinojenin, asidik ortamda aktivasyonu ile oluşmaktadır. Bir çalışmada, kronik öksürük olgularının BAL örneklerinde pepsin düzeyleri sağlıklı gönüllülerden farklı bulunmamıştır (56). Ancak kronik öksürük olgularında mikroaspirasyon varlığını değerlendiren çalışma sayısı oldukça azdır.

Bunların dışında reflüye bağlı mikroaspirasyon varlığını gösteren yöntemler arasında, enteral beslenmede boya kullanımı, glukoz oksidaz testi, nefesle verilen havanın yoğunlaştırılarak incelenmesi (*Exhaled Breath Condensate, EBC*) sayılmaktadır. EBC yeni bir yöntem olup, henüz rutin kullanımda yer almamaktadır (57).

Faringolaringiyal düzeye ulaşan reflünün koruyucu mekanizmaları aşarak nasıl hava yollarına ulaşabildiği de araştırma konusu olan noktalardan biridir. Normalde '**özofagoglottal refleksi**' havayollarını aspirasyondan korumaktadır. Reflü ilişkili solunum yolu semptomu olan olgularda bu refleksin bozulup bozulmadığı net bilinmemektedir. Phua ve arkadaşları; laringiyal addüktör refleksi tetiklemek için gerekli hava basıncının GÖRH olgularında arttığını göstermişlerdir (58). Dolayısıyla özofagiya motilite bozukluğu ve koruyucu reflekslerin duyarlılığında azalma da aspirasyon gelişiminde yardımcı faktörler olabilir.

GÖRH olgularında ekstraözofagiya bulguların ortaya çıkması için reflünün asidik olması bir gereklilik olmayabilir. Asit ve pepsinin hasar verici etkileri yeterince bilinmemekte olup, tripsin ve safra tuzlarının da asit yokluğunda bile histolojik hasara neden olduğu gösterilmiştir (59).

Asidik olmayan veya zayıf asidik reflülerin öksürük patogenezindeki rolü ise net değildir. Bu konu ilk olarak PPI tedavisinde yanıt vermeyen ancak reflü cerrahisi (fundoplikasyon) sonrası öksürük semptomları kaybolan GÖR hastalarının olması ile gündeme gelmiş, asidik reflü saptanmayan bu olgularda nonasidik reflünün öksürükten sorumlu olduğu düşünülmüştür. İmpedans monitörizasyonu tekniğinin gelişmesi asidik olmayan reflülerin de değerlendirilebilmesine olanak tanımıştır. Patterson ve arkadaşlarının yaptığı impedans çalışmasında, kronik öksürük olgularında sağlıklı kontrollere göre daha fazla reflü olayı olmadığı üst özofagiya

sfinkteri aşarak farinkse ulaşan reflü epizodlarında artışın kronik öksürüğe neden olabileceği düşünülmüştür (60).

1.3.1.3. Diğer Mekanizmalar

Makroaspirasyon

Hava yollarına makroaspirasyon da kronik öksürüğe neden olabilse de, özel durumlarda nadiren görülmektedir. Makroaspirasyon gelişimi, sıklıkla azalmış bazal distal özofagus tonusu ve bozulmuş özofagiya motilite ve klirens ile birlikte dir.

Faringolaringiyal Reflü

Reflü içeriğinin larinks ve farinkse kadar ulaşması kronik öksürüğün yanı sıra ses kısıklığı, boğaz temizleme, globus faringeus gibi yakınmalara neden olmakta ve **“faringolaringiyal reflü (FLR)”** olarak adlandırılmaktadır. FLR, hava yollarına mikroaspirasyon varlığı olmaksızın laringiyal afferent sinirlerin uyarılması ile kronik öksürüğe yol açabileceği için bazı kaynaklarda ayrı bir mekanizma olarak ele alınmaktadır (61).

FLR tanısı inflamasyonun klinik bulguları açısından larinksin endoskopik incelenmesi ile konmaktadır. Ancak tanıyı doğrulayacak herhangi bir test bulunmamaktadır. Görsel değerlendirmeyi temel aldığı için bulguların değerlendirilmesi kişiden kişiye farklılık gösterebilmektedir. Aynı zamanda kronik öksürüğü olan olgularda larinksteki bulguları öksürük tahrişine mi, yoksa FLR'e mi bağlı olduğunu ayırt etmek kolay değildir. Üst özofagiya sfinkter probu kullanılarak yapılan asit maruziyet süresi ölçümlerin tanı açısından daha faydalı olacağı belirtilmiştir (62).

FLR'nin GÖRH'dan farklı bir durum mu, yoksa GÖRH'nın kapsamında bir durum mu olduğu netlik taşımamaktadır. FLR olgularının yarısından azında tipik GÖRH semptomları bulunması ve FLR'nin sıklıkla üst özofagiya sfinkter fonksiyonunda bozuklukla ilişkilendirilmesi, farklı bir klinik durum olduğunu düşündürmektedir. Larinksin hasar görebilmesi için ise çok düşük düzeylerde asit

maruziyeti yeterlidir. Pepsinin de pH 6 düzeyine kadar hasar verici etkisi devam etmektedir. Ancak Morice ve arkadaşları, kronik öksürük olgularının reflü öksürük anketi ile değerlendirildiği çalışmalarında, FLR olgularının semptom analizinin GÖRH olguları ile paralellik gösterdiğini saptamışlardır. Bu sebeple, FLR'nin GÖRH kapsamında değerlendirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (63).

Lokal Aksonal Refleksler ve Santral Refleksler

Distal özofagusa asit varlığının lokal aksonal refleks uyarımı yaparak havayolu inflamasyonuna yol açabileceği öne sürülmüştür. Patterson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada astımı veya kronik öksürüğü olan olgularda özofagusta asit maruziyetinin akciğerlerde substans P ve nörokinin A gibi taşıkininlerin salınmasını uyararak bronkokonstrüksiyon ve hava yolunda mikrovasküler kaçağa neden olduğunu göstermişlerdir (64). GÖRH'na bağlı öksürüğün oluşmasında santral reflekslerin yeri de önemli olabilir. Sıçan deneylerinde asit veya pepsin ile özofagus stimülasyonu, bazı beyin sapı bölgelerinde c-Fos ekspresyonunda artışa neden olmuştur. Bu da afferent yollarla beyin sapı öksürük merkezinin uyarılması ve efferent öksürük yollarının stimülasyonunu göstermektedir (65).

Genetik

Son yıllarda tanımlanan Herediter Duyusal Nöropati (HSN1) sendromunun yeni bir varyantında GÖRH ve öksürük birlikteliği görülmüştür ki bu da öksürük mekanizmasında genetiğin de rolü olabileceğini desteklemektedir (66).

Öksürük Hipersensitivitesi

GÖRH olgularında öksürük yakınması olmasa bile kapsaisine olan öksürük hassasiyetinde artış olduğu gözlenmiştir (67). Reflü özofajitinin bulunduğu olgularda da aynı şekilde laringiyal inflamasyonla daha ilişkili olmak üzere öksürük hassasiyetinde artış saptanmıştır (68).

Öksürüğe Bağlı GÖR'nin Tetiklenmesi

Bazen öksürük de gastroözofagiyaal reflüye neden olarak bir kısır döngüye yol açabilmektedir. Bu durum öksürük eforu ile birlikte toraks ve batın boşlukları arasında basınç farkı oluşmasına, buna bağlı olarak diyafram ve özofagogastrik bileşke etkilenmesine ve geçici alt özofagiyaal sfinkter gevşemelerine bağlanmaktadır.

1.3.2. Öksürük ve Reflü Zamanlaması Arasındaki İlişki

GÖRH ve kronik öksürük ilişkisinde önemli noktalardan biri de, reflü epizodları ile öksürük atakları arasındaki zamansal ilişkinin gösterilmesidir. Bunun için sıklıkla reflü sonrasında 2 dakikalık zaman dilimi içinde meydana gelen öksürük atakları ve istatistiksel olarak bu ardışıklığın tesadüfi olup olmadığı araştırılmıştır. Ancak öksürük zamanlamasını kayıt altına almak zordur. Bu ya hastalara verilecek butonla zamanlamanın kaydı şeklinde yapılmaktadır, ya da özofagiyaal manometri veya ses kaydedici cihazlarla yapılabilmektedir. Sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte nazogastrik kateter varlığı ise öksürük ataklarını üçte bir oranda azaltmaktadır. Manometri ile tek öksürükleri kesin bir şekilde saptamak zordur. Son zamanlarda yapılan çalışmalara bakıldığında olguların önemli bir kısmında (%20 – 48) reflü içeriğinin pH'ından bağımsız olmak üzere, reflü ve öksürük arasında zamansal ilişki ortaya konmuştur (69,70) Sifrim ve arkadaşlarının çalışmasında; öksürük zamanlamasının sadece asidik değil, aynı zamanda zayıf asidik (% 29) ve zayıf alkali reflü (% 6) epizodları ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (70).

1.3.3. Kronik öksürük olgularında özofagiyaal reflü çalışmaları

Özofagiyaal pHmetri ile yapılan çalışmalarda kronik öksürüğü olan kişilerde özofagiyaal asit maruziyetinin de daha fazla olduğu görülmüştür. Bu etki PPI yanıtı olan olgularda daha belirgindir. Ancak yakın zamanda yapılan, daha büyük çalışmalarda pH monitörizasyonunun klinik değeri daha sınırlı bulunmuştur. Patterson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 146 hasta içinde ancak %56.2'sinin pH

çalışmasında anormal bulgular izlenmiş, PPI tedavisine yanıt ise %40.8 olguda görülmüştür (71).

Özofagiyal impedans çalışmaları reflü hakkında daha fazla bilgi elde etmeye olanak tanımıştır. Ancak gerek proksimal reflü oranları, gerekse asit ve asidik olmayan reflü olayları açısından hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (72).

Kronik öksürük olgularında endoskopik olarak özofajit bulguları görülmeyebilir. Kronik öksürük olgularında özofagiyal mukozadaki mikroskobik değişiklikler için de sınırlı veri mevcuttur. Ancak otolaringoloji semptomları ile başvuran 405 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada %52.3 olguda eroziv özofajit bulguları saptanmış, kontrol grubunda bu oran %38.4 bulunmuştur. İnatçı öksürüğü olan olgu grubunda eroziv hastalık oranının % 65.7 olduğu görülmüştür (73).

1.4. Havayolu reflüsü

Kronik öksürük olgularının çoğunda astım, GÖRH ve ÜHÖS'den oluşan triadın sorumlu olduğu bildirilse de, günlük pratikte birçok olguda öksürük nedeni aydınlatılamamaktır. Bu üç hastalığı da histoloji, klinik öykü ve sitokin profili açısından kesin çizgilerle birbirinden ayırmak mümkün değildir. Öksürüğe neden olan astım, klasik astım bulgularını taşımamaktadır. Hatta bir kısım olgu, balgam eozinofilisi olmasına karşın, bronş hiperreaktivite bulguları olmaması sebebiyle ayrı bir hastalık kategorisinde incelenmektedir. ÜHÖS'nin ise tanısını kesinleştiren objektif bir kanıt yoktur, birinci nesil antihistaminiklere elde edilen yanıt tanı kriteri olarak kullanılmaktadır. Son zamanlardaki çalışmalarda, deksbromfeniraminin aslında kapsaisin öksürük reseptörü TRPV₁'in bir antagonisti olduğu bildirilmektedir (25). GÖRH'na bağlı öksürük olgularında da klasik reflü semptomları bulunmamakla birlikte, patogeneizde zayıf asidik ve gaz reflünün de önemli olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle son zamanlarda tanımlamada değişikliğe gidilmiştir. Kronik öksürük olgularında benzer klinik öykülerle aslında tek bir etiyolojinin mevcut olduğu düşünülerek, olguların tek bir grup içinde havayolu reflüsü başlığı altında incelenmesinin daha doğru olacağı öne sürülmüştür (74).

Havayolu reflüsü olan olgular öksürük hipersensitivite sendromu olan olgulardan oluşmaktadır. Bu olguların klinik öyküleri benzerdir. Yemeklerden sonra öksürük atakları olabilir. Bu ataklar alt özofagiyal sfinkter açılmasının zirve zamanına denk gelir ve yemeklerle yutulan gaz içeriğinin yukarı çıkmasına olanak tanır. Bu olguların diğer bir ortak noktası üst havayolu duyuşal sinirlerinde hassasiyet olmasıdır. Havayolu reflüsünün, kronik öksürüğün yanı sıra diğer solunumsal hastalıklarla da ilişkili olabileceği öne sürölmektedir.

Günümüzde gastroözofagiyal reflü ve solunum hastalıkları arasındaki bağlantıya dair anlayışımız önemli değişiklikler göstermiştir. Ancak henüz belirsiz ve araştırmaya açık olan birçok nokta mevcuttur.

2. AMAÇ

Bu çalışmada birincil amaç; gastroözofagiyaal reflü ile ilişkili kronik öksürük olgularında mikroaspirasyonun gösterilmesidir.

Sigara öyküsü ve çevresel maruziyeti olmayan, ACEI kullanmayan, akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testi normal olan, öksürükle seyreden astım ve üst hava yolu öksürük sendromunun dışlandığı, reflü ilişkili yakınmaları olan, impedans pHmetri monitörizasyonu ile gastroözofagiyaal reflü hastalığı kanıtlanmış olan kronik öksürük olgularında; bronkoalveoler lavajda lipid yüklü makrofajlar aracılığı ile mikroaspirasyonun gösterilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmanın ikincil amacı ise; akciğer hastalıkları ile yakın ilişkisi olduğu bilinen gastroözofagiyaal reflü olgularında bronkoalveoler lavaj hücre dağılımının belirlenmesidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Çalışmamıza Ocak 2010 – Mayıs 2011 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran, 8 hafta ve daha uzun süreli öksürük yakınması olan, klinik özellikleri ve olası diğer tanıların dışlanması ile reflü ilişkili öksürüğü olduğu düşünülen olgular dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri

1. Erişkin yaş (18 yaş üzeri),
2. 8 haftadan uzun süreli öksürük yakınması olması,
3. Reflü ile uyumlu yakınmaların (pirozis ve regürjitasyon) olması,
4. Son bir aydır H₂ reseptör blokörleri veya proton pompa inhibitörü kullanımı olmaması
5. İmpedans pHmetri ile GÖRH çalışması yapılmış olması,
6. Çalışmaya katılmayı kabul etmesi.

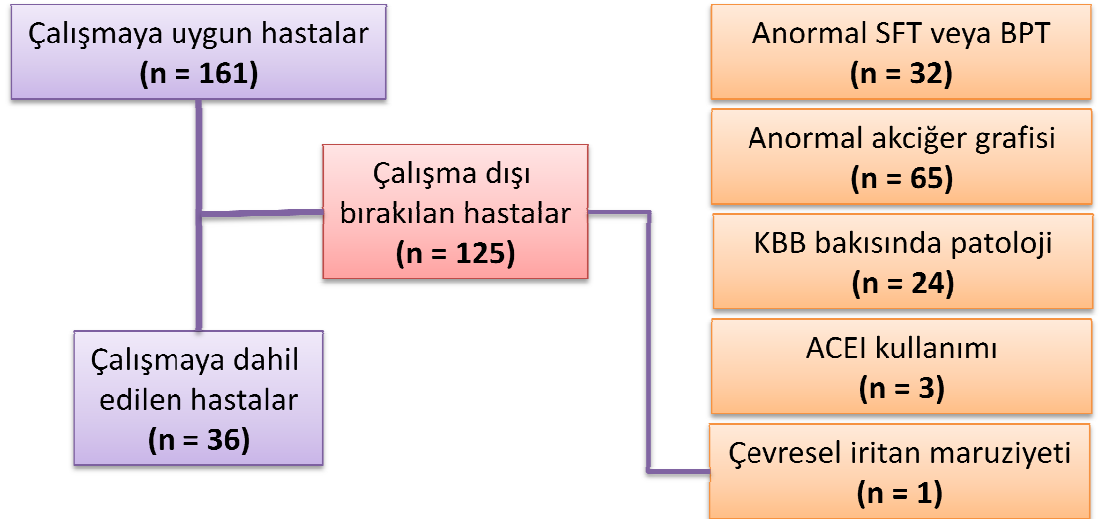
Dışlama kriterleri

1. Sigara öyküsü olması (< 5 paket yıl),
2. ACE inhibitörü kullanması,
3. Akciğer grafisinde patoloji gözlenmesi,
4. Solunum fonksiyon testi yapılarak reverzibilite veya bronş provokasyon testinde anormallik saptanması,
5. Çevresel irritan maruziyeti oluşturacak meslek öyküsü olması,
6. Son üç ay içinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olması,
7. Bağışıklığı baskılayıcı bir durum olması,

8. Lipid aspirasyonuna neden olabilecek herhangi bir tedavi alması,
9. Aspirasyona neden olabilecek başka bir hastalığın olması,
10. Kulak Burun Boğaz bakısında üst havayolu öksürük sendromu düşündürülen bulguların olması durumunda olgular çalışmaya alınmamıştır.

Tüm olgularda patolojik reflü varlığı, impedans ve 24 saat pH monitörizasyonu ile belirlendi. Patolojik reflü saptanmayan olgular kontrol grubu olarak değerlendirmeye alınmıştır.

161 kronik öksürük olgusu taranmış, 32 hasta reverzibilite ve/veya bronş provokasyon testini içeren solunum fonksiyon testlerinde anormallik saptanması nedeniyle, 65 olgu akciğer grafisinde patolojik bulgu izlenmesi nedeniyle, 24 olgu KBB bakısında üst havayolu öksürük sendromunu düşündürülen bulguları olması nedeniyle, 3 hasta ACE inhibitörü kullanması nedeniyle ve bir olgu çevresel maruziyet saptanması nedeniyle çalışma dışı bırakılmış, kalan 36 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen ve çalışma dışı tutulan olgular Şekil 5'te özetlenmiştir.



Şekil 5: Çalışma popülasyonunu gösteren akış şeması (SFT: Solunum fonksiyon testi, BPT: Bronş provokasyon testi, KBB: Kulak burun boğaz, ACEI: Anjiyotensin değiştirici enzim inhibitörü)

3.2. Solunum Fonksiyon Testleri

Her olguya spirometrik ölçümler (SensorMedics 2400; sulu bilgisayarlı spirometre, Almanya) ve metakolin ile bronş provokasyon testi yapıldı. Analizde en az üç tekrarlanabilir değerler elde edildi ve en yüksek değer kullanıldı. FEV₁ değeri %80, FEV₁/FVC oranı %75 üzerinde ise test normal kabul edildi. Akciğer volümleri normal olan olgulara metakolin bronş provokasyon testi yapıldı. Bronş provokasyon testi Cockcroft konsantrasyon yöntemi kullanılarak değerlendirildi ve pozitiflik için sınır değer PC₂₀ 16 mg/ml olarak kabul edildi.

3.3. İmpedans ve 24 saat pH Monitörizasyonu

Hastalara işlemin 30 gün öncesinde H₂ reseptör blokörleri veya proton pompa inhibitörü ve son 48 saatte alt özofagus sfinkterini etkileyen ilaçları almamaları istendi. Tüm olgularda işlem için onam alınarak çok kanallı intraözofagiya impedans-pH yöntemi ile 24 saat monitörizasyon yapıldı ve patolojik reflü varlığı değerlendirildi. Yüksek çözünürlüklü manometrik inceleme ile alt özofagus sfinkter lokalizasyonu saptandıktan sonra olgulara alt özofagiya sfinkterin 5 cm. proksimaline pH probu gelecek şekilde çok kanallı intraözofagiya impedans kateteri (2-4-6-8-10-14-16. cm impedans ringleri ve 5. cm pH elektrodu) yerleştirildi ve 24 saatlik intraözofagiya reflü monitörizasyonu uygulandı. 24 saat boyunca hastalardan semptomları oldukça kayıt cihazı üzerindeki semptom tuşuna basmaları istendi. Böylece semptoma eşlik eden reflü atağı olup olmamasına göre semptom ilişki olasılığı araştırıldı. 24 saat boyunca pH değişiklikleri hafızaya kaydedilerek testin bitiminde bu veriler bilgisayar programıyla (Polygram Function Testing Software; Medtronic, ABD) analiz edilmiştir. Yirmi dört saatlik monitörizasyon, hastaların günlük aktivitelerini sürdürdükleri fizyolojik koşullarda yapıldı. Reflü atak sayısı ve atak sırasındaki materyalin pH ölçümleri elde edildi. pH < 4 altında ise asit reflü, pH 4-7 ise zayıf asit reflü, pH > 7 ise nonasidik reflü olarak adlandırılmıştır. Normal reflü değerleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4 : Normal reflü değerleri

	Normal limitler (95 yüzde)
Toplam reflü sayısı	16-44 (<75)
Asit reflüsü	18-22 (<55)
Zayıf asit reflüsü	9-14 (<38)
Nonasit reflüsü	0-4 (<18)
Süperimpoze reflü	0 (<4)

Özofagusun aside maruz kalması, pH <4 altında olduğu zamanın yüzdesi ile özofagiyal asit klirensi ise 5 dakikadan uzun süren reflü sayısı ve en uzun reflü süresi ile özdeğleştirilmektedir. Ayrıca bir sirkadiyen siklus süresince ayakta ve yatar durumda ortaya çıkan reflü epizotları ayrı parametreler halinde değerlendirilmiştir.

Total reflü süresi, pH <4 olduğu zamanın yüzdesi (ayakta, yatarak, toplam), en uzun reflü süresi ve son olarak bu parametrelerden ortaya çıkan DeMeester skoru kullanılmıştır (normal değer <14.72).

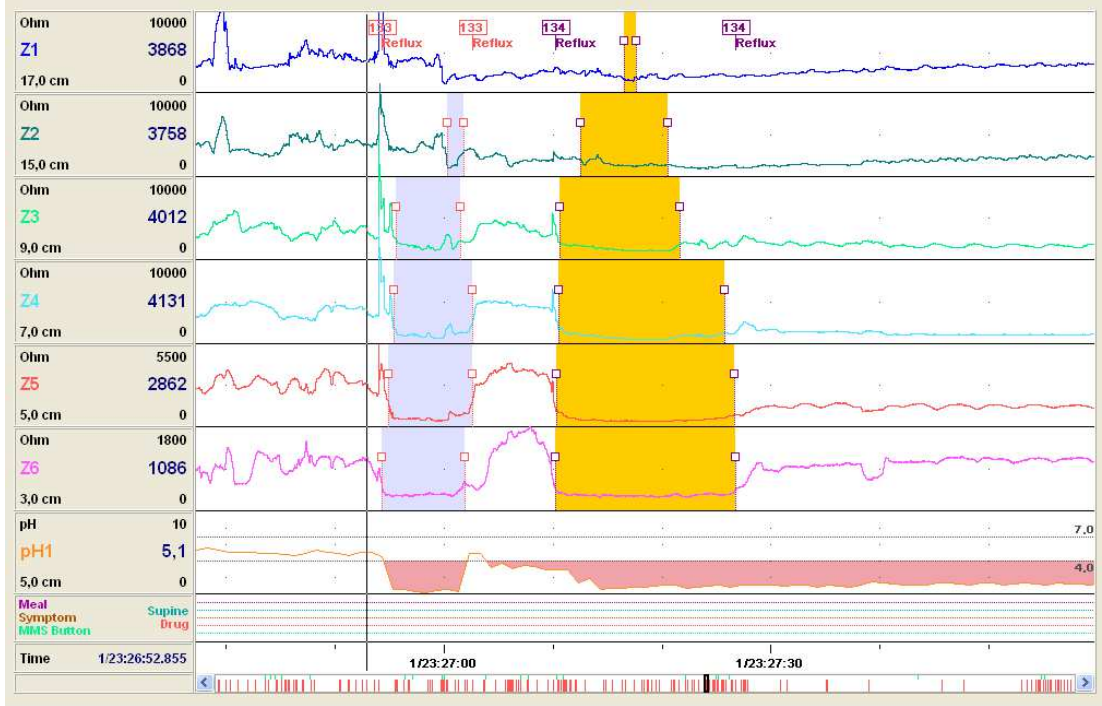
pH sensörü ile kaydedilen değerler:

pH <4 indiği süre;

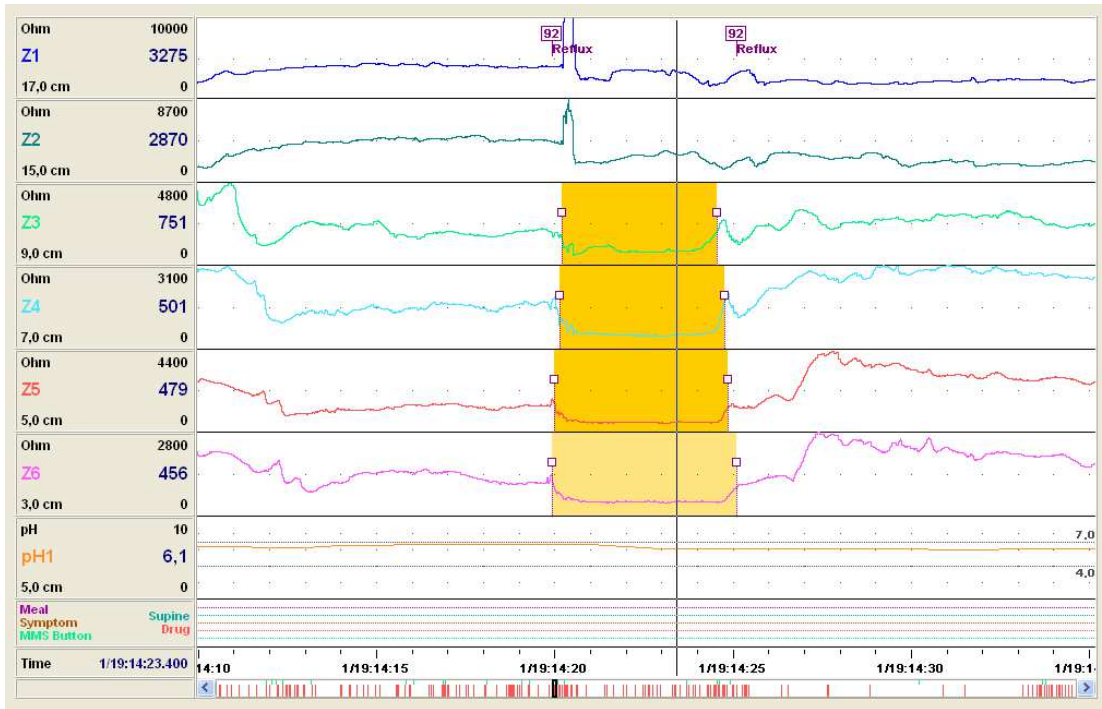
- toplam zamanın %4.2'sinden,
- ayakta kalınan sürenin %6.3'ünden,
- yatar durumda olan sürenin %1.2'sinden fazla olması patolojik

olarak kabul edilmiştir.

Şekil 6 ve 7'de asit ve zayıf asit reflü örnekleri verilmiştir.



Şekil 6: Asidik reflü örneği

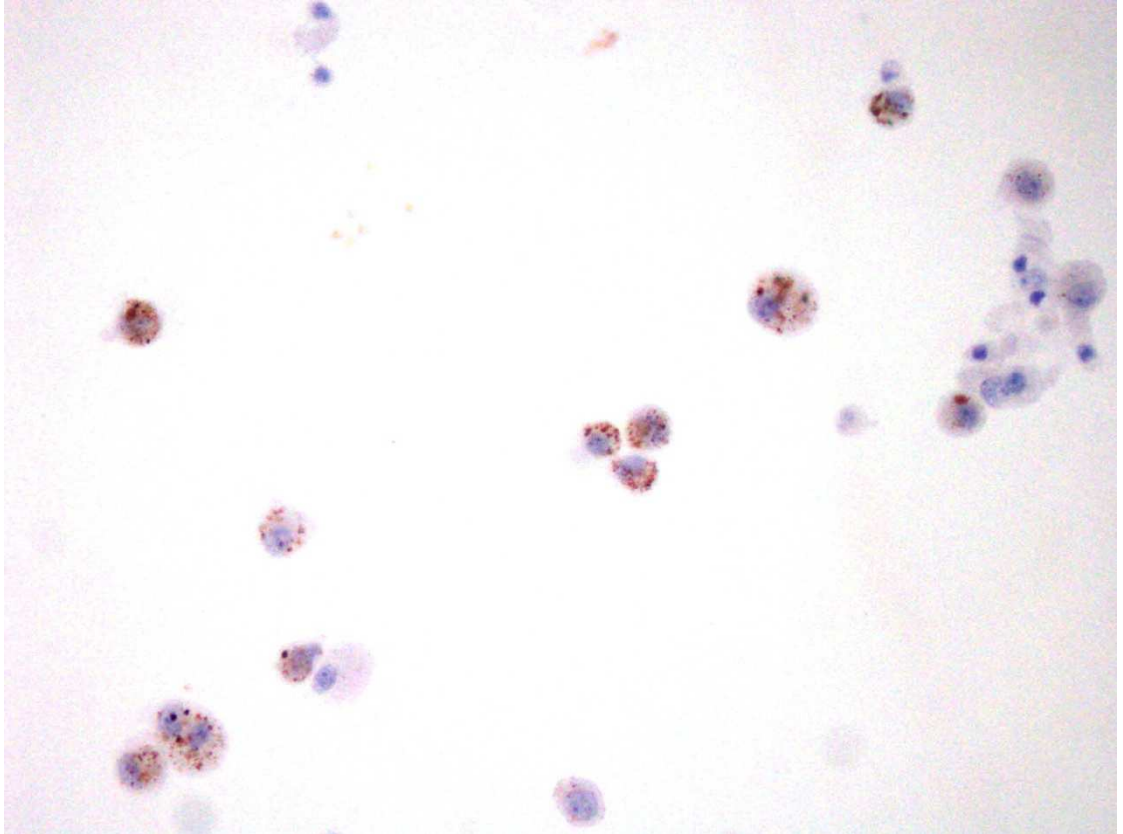


Şekil 7: Zayıf asidik reflü örneği

3.4. Bronkoskopi

İşlem için onam alınamayan 4 hasta dışında, tüm olgulara fiberoptik bronkoskop (Olympus CLE-10) ile lokal anestezi (Lidocaine HCl %2 topikal-maksimum 10ml) ve premedikasyon (midazolam 5 mg/5 ml, maksimum 10 ml) sonrası transnazal veya transoral yolla bronkoskopi uygulanmıştır. Makroskopik anormallik açısından her iki bronş ağacı değerlendirilmiştir. Tüm olgularda orta lob medial segment bronşundan bronkoalveoler lavaj uygulanmıştır. 120 – 150 ml salin instilasyonu ve aspirasyonu ile elde edilen lavaj sıvısı süzülerek sitolojik inceleme için gönderilmiştir. Ayrıca sıvı, pepsin değerlendirilmesi amacıyla saklanmıştır.

BAL örnekleri sıvı bazlı sitoloji olarak çalışılarak, her örnekten Thinprep® cihazında yaymalar hazırlandıktan sonra oil-red-O boyaması ile LYM varlığı değerlendirilmiştir. Şekil 8'de LYM pozitif saptanan bir olgu örneği görülmektedir.



Şekil 8: LYM pozitif saptanan bir olgu örneği

3.5. Kulak Burun Boğaz Değerlendirmesi

Çalışmaya uygun olduğu düşünülen her olgu, reflü çalışmaları öncesi, KBB Hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilerek tablo 5'deki şekilde skorlandırılmıştır. Reflü bulgu skoru, faringolaringiyal reflü tanısının standardizasyonu, tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi ve klinik iyileşmenin takibi amacıyla oluşturulmuş, sekiz maddelik onaylı bir klinik ağırlık göstergesidir. Laringoskopik inceleme bulgularının semiobjektif bir ölçütüdür, gözlemciler arası değişkenliğin kabul edilebilir bir düzeyde olduğu bildirilmiştir. Bu skora göre olgulara 0 – 26 arasında puan verilmektedir. Faringolaringiyal reflü tanısı için 7 ve üzeri skorlar kabul edilmektedir. Özellikle 11'in üzerindeki skorlarda faringolaringiyal reflü tanısı kuvvetle olasıdır.

Tablo 5: Reflü bulgu skoru

Psödosulkus (infraglottik ödem)				
(0) Yok	(2) Var			
Ventriküler obliterasyon				
(0) Yok	(2) Parsiyel	(4) Komplet		
Eritem – hiperemi				
(0) Yok	(2) Aritenoidler	(4) Diffüz		
Vokal kord ödemi				
(0) Yok	(1) Hafif	(2) Orta	(3) Ciddi	(4) Polipoid
Diffüz laringiyal ödem				
(0) Yok	(1) Hafif	(2) Orta	(3) Ciddi	(4) Obstrüktif
Posterior kommissür hipertrofisi				
(0) Yok	(1) Hafif	(2) Orta	(3) Ciddi	(4) Obstrüktif
Granülasyon				
(0) Yok	(2) Var			
Kalın endolaringiyal mukus				
(0) Yok	(2) Var			

4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmamızın istatistik verileri SPSS, 16. versiyon kullanılarak yapılmıştır. İmpedans pHmetri verileri ve BAL'da LYM pozitifliğinin karşılaştırılması için Fisher's exact test ve X^2 testi kullanılmıştır. Reflü indeksi, impedans pHmetre parametreleri ve BAL hücre dağılımı gibi veriler normal dağılım göstermediğinden parametrik olmayan istatistik inceleme uygulanmıştır. Bunun için reflü pozitif olgular ve kontrol grubunun karşılaştırılması Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Çalışmaya alınan 36 olgunun 28'i (%77.8) kadın ve 8'i (%22.2) erkektir. Olguların yaş ortalaması 48.2 ± 12.9 olarak bulunmuştur. Ortalama öksürük süresi 35.1 ± 35.6 aydır (3 – 180 ay). 34 olguda hiç sigara öyküsü olmayıp, 2 olgunun birinde 3 paket yıl ve diğerinde 4 paket yıl sigara öyküsü mevcuttur.

Solunum fonksiyon testinde patoloji saptanan olguların dışlanması nedeniyle, tüm olguların solunum fonksiyon testleri normal sınırlarda bulunmuştur. Ortalama FEV₁ 2.89 L (1.83 – 4.78 L), FVC 3.45 L (2.12 – 5.83 L) ve FEV₁/FVC % 83.7 (% 76 – 95)'dir. Metakolin ile bronş provokasyon testi ile olguların hiçbirinde bronş hiperreaktivitesi saptanmamıştır.

Olguların temel özellikleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6: Olguların temel özellikleri

Özellik	Sayı
Yaş, yıl \pm SS (ort.)	48.2 ± 12.9 (19 – 66)
Cinsiyet, n, E/K	8 / 28 (% 22.2 erkek)
Öksürük süresi, ay \pm SS (ort.)	35.1 ± 35.6 (3 – 180)
Solunum fonksiyon testi	
FEV₁, L \pm SS	2.89 ± 0.74 L (1.83 – 4.78)
FVC, L \pm SS	3.45 ± 0.89 L (2.12 – 5.83)
FEV₁/FVC, % \pm SS	$\% 83.7 \pm 4.3$ (76 – 95)

Olguların 14'ünde (% 38.9) impedans ve 24 saat pH monitörizasyonu ile patolojik reflü pozitif bulunmuştur. 22 olguda (%61.1) patolojik reflü saptanmamıştır.

Patolojik reflü saptanan grupta ortalama;

Toplam reflü sayısı 90.4 ± 38.7

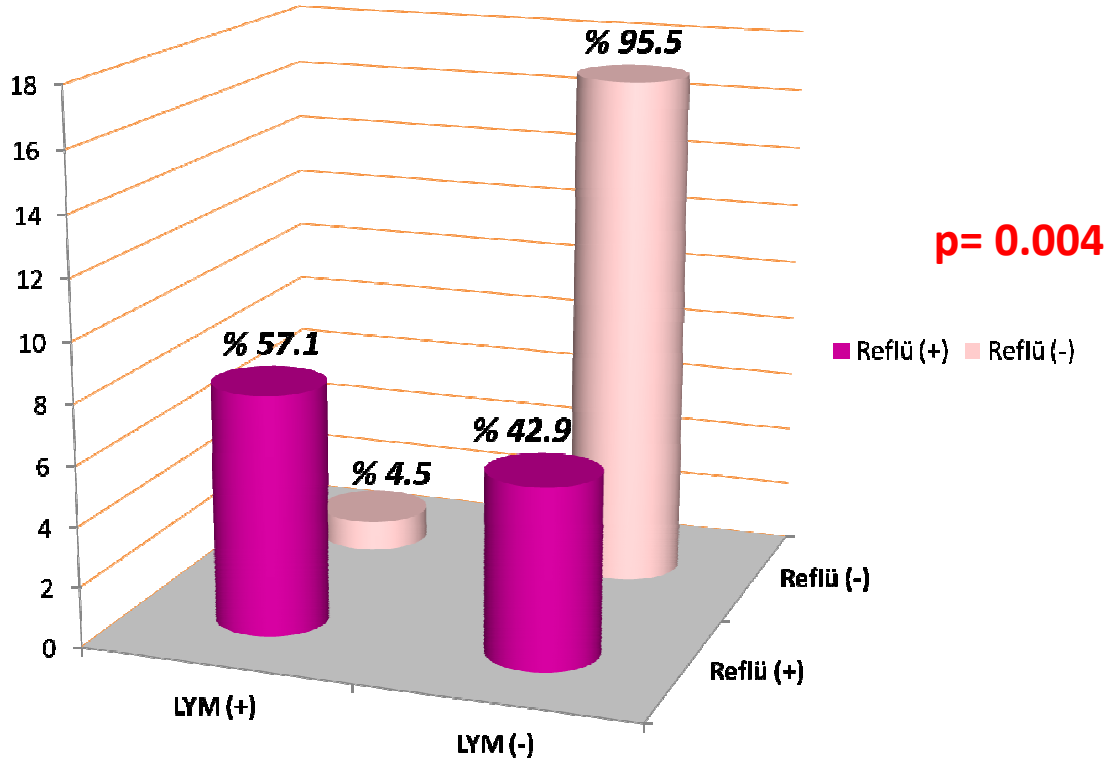
Asit reflü sayısı 56.4 ± 27.4

Zayıf asit reflü sayısı 33.7 ± 23.3 ve

Asidik olmayan reflü sayısı 0.2 ± 0.6 olarak saptanmıştır.

Olguların 9'unda (% 25) BAL'da LYM pozitif saptanmıştır. 23 olguda (% 64) BAL'da LYM izlenmemiştir.

Patolojik reflüsü olan 14 olgunun 8'inde (% 57.1) BAL'da LYM pozitif saptanmıştır. Kontrol grubunda sadece 1 olguda (% 5.6) BAL'da LYM pozitif saptanmıştır. Patolojik reflüsü olan olgular ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, reflüsü olan olgularda BAL'da LYM oranı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p=0.004$). Reflü varlığına göre BAL'da LYM saptanma oranları Şekil 9'da gösterilmiştir.



Şekil 9: Olgularda BAL'da LYM ve impedans pH monitörizasyonu ile reflü saptanma oranları

BAL hücre dağılımı incelendiğinde tüm olgularda BAL'da ortalama makrofaj oranı % 87.9, lenfosit oranı % 8.8 ve nötrofil oranı % 3 olarak saptanmıştır. Reflü pozitif ve negatif grup karşılaştırıldığında BAL makrofaj, lenfosit, nötrofil ve eozinofil dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p = 0.57, 0.35, 0.87$ ve 0.45). Aynı şekilde BAL'da LYM pozitif ve negatif grup karşılaştırıldığında da BAL hücre dağılımı açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla $p = 0.47, 0.44, 0.74$ ve 0.78).

Reflü pozitif ve negatif grubun özelliklerinin karşılaştırması Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7: Patolojik reflü saptanan ve saptanmayan olguların özellikleri

	PATOLOJİK REFLÜ (+) (n = 14)	PATOLOJİK REFLÜ (-) (n = 22)	p değeri
Yaş, yıl \pm SS	46.1 \pm 12.5	49.5 \pm 13.2	0.45
Öksürük süresi, ay \pm SS	34.1 \pm 16.6	35.8 \pm 44	0.88
Lipid yüklü makrofaj, n	8 (% 57.1)	1 (% 4.5)	0.004
BAL hücre dağılımı			
Makrofaj, % \pm SS	90 \pm 5.2	86.4 \pm 11.6	0.57
Lenfosit, % \pm SS	7.17 \pm 4.1	10 \pm 9.3	0.35
Nötrofil, % \pm SS	2.8 \pm 1.9	3.1 \pm 3.2	0.87
Eozinofil, % \pm SS	0.1 \pm 0.3	0.5 \pm 1.3	0.45
Reflü bulgu skoru, n \pm SS	13 \pm 3.0	6.6 \pm 3.2	< 0.001

Olguların reflü bulgu skorları, reflü pozitif grupta ortalama 13 ± 3.0 , kontrol grubunda ise ortalama 6.6 ± 3.2 olarak saptanmıştır. Patolojik reflüsü olan olgularda reflü bulgu skoru istatistiksel anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p < 0.001$). Patolojik reflü saptanan olgular içinde değerlendirme yapıldığında, BAL'da LYM pozitif ve negatif olgular arasında reflü bulgu skorları açısından anlamlı fark saptanmamıştır

(p = 0.057), ancak BAL'da LYM pozitif saptanan olguların reflü bulgu skoru daha yüksektir.

BAL'da LYM pozitif ve negatif olgular karşılaştırıldığında reflü bulgu skorlarının LYM saptanan olgularda anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir (p = 0.002). Toplam reflü sayıları açısından iki grup arasında anlamlılık düzeyine ulaşan bir farklılık saptanmazken, asidik reflü ve asidik olmayan reflüler LYM pozitif olgu grubunda daha fazla bulunmuştur (sırasıyla p = 0.007 ve 0.04). LYM pozitif ve negatif olguların özellikleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: BAL'da LYM pozitif ve negatif olguların karşılaştırması

	LYM (+) (n = 9)	LYM (-) (n = 23)	p değeri
Yaş, yıl ± SS	49 ± 12.5	46.7 ± 13.2	0.65
Öksürük süresi, ay ± SS	38.1 ± 16.7	35 ± 42.3	0.84
Reflü Bulgu Skoru, n ± SS	13.3 ± 3.2	8.3 ± 3.9	0.002
Toplam reflü sayısı, n ± SS	81 ± 42	51.7 ± 30.4	0.053
Asidik reflü sayısı, n ± SS	55 ± 29.3	24.9 ± 19.9	0.007
Zayıf asidik reflü sayısı, n ± SS	25.8 ± 17.6	24.6 ± 18.6	0.94
Asidik olmayan reflü sayısı, n ± SS	0.3 ± 0.7	2.3 ± 3.3	0.04
BAL hücre dağılımı			
Makrofaj, % ± SS	90.1 ± 6.1	86.9 ± 10.7	0.47
Lenfosit, % ± SS	7 ± 4.2	9.6 ± 8.7	0.44
Nötrofil, % ± SS	2.4 ± 1.6	3.3 ± 3	0.74
Eozinofil, % ± SS	0.6 ± 1.7	0.2 ± 0.4	0.78

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda; reflü ilişkili kronik öksürük olgularına, özofagiyaal impedans ve pH monitörizasyonu uygulanmış, bu olgulara yapılan bronkoalveoler lavajda lipid yüklü makrofaj indeksi hesaplanarak kronik öksürük reflü ilişkisinde mikroaspirasyonun varlığı gösterilmeye çalışılmıştır. Patolojik reflü saptanan olgularda, patolojik reflü saptanmayan olgulara göre bronkoalveoler lavajda lipid yüklü makrofaj oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Tüm gruplarda BAL hücre dağılımı açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Gastroözofagiyaal reflü kronik öksürük ilişkisi patogenezinde; özofagobronşiyal refleks ve mikroaspirasyon en kabul gören teorilerdir. İlk çalışmalarda daha çok özofagobronşiyal refleks üzerinde durulduğu görülmektedir. Bu teoriyi; çoğu olguda öksürüğün, proksimal reflüden ziyade distal özofagus reflüsü ile ilişkilendirilmesi, distal özofajit bulgularının tabloya eşlik etmesi, olguların çoğunda akciğer grafisi, larinks bakışı ve bronkoskopik incelemede aspirasyonu düşündürecek bulguların saptanmaması desteklemektedir (40,46,47). Reflü öksürüğünün özofagiyaal lidokain uygulanması ve inhale ipratropiyum ile baskılanabildiği gözlenmiş, bu da vagal aracılı refleks mekanizmanın patogeneizde önem taşıdığını düşündürmüştür (48). Özofagiyaal asit infüzyonu ile salin infüzyonuna göre öksürüğün daha çok tetiklendiği gösterilmiştir

Ancak bu birlikteliği sadece vagal refleks mekanizma ile açıklayamayan çalışmalar da vardır (40). Asit veya salin infüzyonu ile öksürük sıklığı arasında ilişki kurulmaya çalışılmış, ancak kısa süreli izlem sağlanabilmiştir. Kısa sürede bile sınırlı olgu sayısı ile öksürük sıklığında anlamlı değişikliklerin gözlenmesi ise şaşırtıcıdır. Bu konuda daha tutarlı veriler daha yakın zamanda yapılan ve asit infüzyonu ile öksürük sensitivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalardan gelmektedir. İlginç olarak, sadece GÖRH olan olgularda asit infüzyonunun öksürük sensitivitesi üzerine bir etkisi saptanmamış, GÖRH ve kronik öksürüğü olan olgu grubunda ise öksürük sensitivitesinde artış olduğu gözlenmiştir (49). Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, GÖRH veya kronik öksürüğü olmayan astımlı olgularda özofagiyaal asit

infüzyonu öksürük sensitivitesini arttırırken, bu çalışmalarda kontrol grubu olarak alınan sağlıklı gönüllülerde böyle bir etkinin sıklıkla izlenmediği gösterilmiştir (50). Bu da özofagobronşiyal refleksin tek başına etkili olmadığını, bir çeşit havayolu hastalığı varlığında öksürük duyarlılığının gelişebileceğini düşündürmektedir.

Mikroaspirasyonun gösterilmesindeki zorluklar nedeniyle bu alanda az sayıda çalışma mevcuttur, çoğu çocuklarda yapılmış olan bu çalışmalarda olgu sayıları da sınırlıdır. Laringoskopi ve bronkoskopi ile görsel aspirasyon bulgularının değerlendirilmesi aspirasyon açısından fikir verse de, mikroaspirasyon söz konusu olduğunda, endoskopik bakıda büyük değişiklikler izlenmeyebilir. Çalışmalarda mikroaspirasyonun değerlendirilmesi için çoğunlukla indirekt belirteçlerden yararlanılmıştır. Örneğin; astımlı olgularda eş zamanlı özofagiyal ve trakeal pH ölçümü yapılmış, 37 reflü epizodundan 5'inde eş zamanlı trakeal pH'da düşüş olması mikroaspirasyon varlığını desteklemiştir (53).

Mikroaspirasyonu değerlendirmenin bir başka yöntemi, solunum yolu örneklerinde pepsin, safra asitleri ve çalışmamızda olduğu gibi lipid yüklü makrofajların değerlendirilmesidir. Kronik akciğer hastalığı olan çocuklarda GÖRH'nin etiolojideki rolünün değerlendirilmesi amacıyla BAL'da pepsin ve safra asidi düzeyleri ölçülmüş, proksimal reflü olgularında, BAL pepsin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (75). Kronik öksürük olgularında benzer çalışmalar azınlıktadır. Grabowski ve arkadaşları PPI tedavisine alınan yanıtı baz alarak GÖRH'na bağlı kronik öksürük düşündükleri olgularının indükte balgamlarında, pepsin ve safra asidi miktarlarını sağlıklı erişkinlerdekinden farklı bulmamış, mikroaspirasyondan ziyade vagal refleks mekanizmanın bu olgularda ön planda olduğunu sonucuna varmışlardır (76). Yine yakın zamandaki çalışmalarında Decalmer ve arkadaşları GÖRH olan ve olmayan kronik öksürük grupları ve sağlıklı kontrol grubu arasında BAL pepsin düzeyi arasında herhangi bir fark saptamamışlardır (56). Çalışmamız sırasında alınan bronkoalveoler lavaj örneklerinde pepsin de çalışılmak istenmiştir, ancak yöntemle ilgili bir sorun nedeniyle başarılı olunamamıştır.

Literatürde, erişkinde kronik öksürük etiyojisine yönelik olarak reflü anamnezi dışında olası tüm nedenlerin dışlandığı izole reflü öksürüğü olgularında yapılmış başka bir çalışma yoktur. Olgulara impedans pHmetri yapılarak asidik, zayıf asidik ve nonasidik reflü değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmaların çoğu çocuk yaş grubunda olup, aspirasyon temel alınarak pnömoni, astım, kronik akciğer hastalıkları gibi olgular da değerlendirmeye alınmışlardır. Rosen ve arkadaşları yaptıkları retrospektif çalışmada; impedans ölçümü ile reflüyü değerlendirmişler, asidik veya asidik olmayan reflü olayları ile BAL'da LYM oranı arasında anlamlı bir ilişki gözlememişlerdir (55). BAL'da lipid yüklü makrofaj varlığının, kronik aspirasyondan ziyade akciğer inflamasyonunun bir göstergesi olabileceğini ileri sürmüşlerdir ki; 12 astım, 11 tekrarlayan pnömoni, 8 kronik öksürük, 7 kronik akciğer hastalığı, 12 diğer solunumsal semptomları olan bu heterojen grupta yapılan çalışmanın sonucu olarak bunun söylenmesinin pek doğru olmayacağı açıktır.

Kronik olarak aspire ettiği bilinen olgularda semikantitatif bir testle BAL'da LYM oranının arttığı gözlenmiştir (54). Bu bulgu aspirasyon varlığı bilinen erişkinlerde de onaylanmıştır (77). Sonraki çalışmalarda sessiz GÖRH'ına bağlı akciğer hastalığı olan çocuklarda tanı açısından iyi bir test olduğu vurgulanmıştır (78). Ancak LYM varlığının solunum yollarına direkt aspirasyon ile GÖRH'na bağlı sekonder aspirasyon ayırımını yapamayacağı ileri sürülmüştür. Makrofajlarda izlenen lipid içeriğinin de ekzojen veya endojen olup olmadığını ayırt etmek de mümkün değildir. Aspirasyona bağlı olmayan akciğer hastalığı olan çocukların BAL analizinde de artmış LYM görülebileceği ve sağlıklı olgularda LYMI değerine dair referans olmaması sebebiyle yeterli bir test olmadığına dair görüşler de mevcuttur (79). LYMI için eşik değerler retrospektif çalışmalardan elde edilmiştir, görsel bir değerlendirme olduğu için gözlemciler arası değişkenlik de problemlerden biri olarak karđımıza çıkmaktadır (80,81).

Görüldüğu gibi; aspirasyon tanısında altın standart bir test henüz yoktur, ancak Corwin'in 1985'te yaptığı değerlendirme, giderek artan sayıda çalışmada kullanılmakta, testin sensitivite ve spesifisitesi için veriler olgunlaşmaktadır. En son

ERS Amsterdam 2011 kongresinde, kronik öksürüğün bugün en büyük otörü olan Morice ekibinin yaptığı 18 olguluk çalışmada da makrofajların lipid tutma yeteneği nedeniyle hava yolu reflüsü olgularında varlığı gösterilmiş, aralarında korelasyon bulunmuştur (82).

Bütün bu çalışmaların ışığında LYM saptanmasının aspirasyon tanısındaki değerine dair kesin kaniya varmak henüz mümkün değildir. Pulmoner inflamatuvar hastalık varlığında da artmış oranda LYM görülebileceği, bu tür olgularda spesifitesi düşük bir test olduğu unutulmamalıdır. Preparatların boyanması sırasında aşırı oil-red-O boyası uygulanması, lipidsiz hücrelerde yanlış pozitif görünümlere sebep olabilmektedir. Makrofajların fagositoz sonrası lipidi ne kadar sürede elimine edeceği belirsiz olduğundan, hızlı bir klirens olması da yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Ancak kronik maruziyetlerde bu durum söz konusu değildir.

Çalışmamızda, tüm bu tartışmalardan kurtulmak amacıyla olgular çok iyi seçilmiş; primer akciğer hastalığı olmayan, akciğer grafisinde anormallik taşımayan, herhangi bir maruziyeti, havayolu inflamasyonuna neden olabilecek bir durumu söz konusu olmayan olgulardan oluşturulmuştur. Makrofajlarda endojen lipid fagositozuna neden olabilecek bronşiyal obstrüksiyon, malignite, organik toz maruziyeti gibi faktörler dışlanmıştır. Dolayısıyla böyle bir olgu grubunda LYMI'nin aspirasyon tanısındaki değerinin daha fazla olacağı kesindir. Tabii ki, gözlemsel bir test olduğu için değerlendirenler arasında değişkenlik olabileceği ve henüz prospektif doğrulaması yapılmamış bir test olduğu hatırd tutulmalıdır. Bizim çalışmamızda tüm olgular aynı patolog tarafından değerlendirilmiştir. Sağlıklı kişilerde BAL'da LYM miktarına dair veriler ise henüz yetersizdir.

Aspirasyonun gerçekleşebilmesi için reflü materyalinin farinks ve larinkse ulaşarak, havayollarına geçmesi gereklidir. Kronik öksürük olgularında sıklıkla farinkse ulaşan reflü oranının düşük olduğu sanılmaktadır (46,83). İlk çalışmalar sıklıkla 24 saatlik çift problu özofagiya pH monitörizasyonu ile yapılmıştır. İmpedans çalışmalarından sonra sadece asidik ve sıvı reflünün değil, gaz ve asidik olmayan reflünün de patogeneizde rolü olabileceği düşünülmüştür (84,85,86). Yine de

impedans monitörizasyon çalışmalarında da proksimal reflü epizodlarının ve asidik olmayan reflü ile ilişkili olduğu düşünülen öksürük ataklarının olguların küçük bir kısmında gözlendiği ve olguların az bir kısmında asemptomatik sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında artmış reflü olayları görüldüğü unutulmamalıdır (87). Bu sonuç, bu olgularda fizyolojik düzeyde reflü olsa bile öksürüğün tetiklendiğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda GÖRH saptanan olgularda daha yüksek oranda BAL LYM oranı saptanması, proksimal reflünün de literatürde bildirilen oranlara göre daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda iki ayrı kateteri aynı anda yerleştirmenin güçlüğü nedeniyle proksimal ve distal reflü ayrımı yapılmamıştır. Ancak faringolaringiyal reflü değerlendirilmesinde kullanılan reflü bulgu skoru 20 olguda (% 55.6) pozitif saptanmıştır. Ancak bu skora göre proksimal reflü varlığını değerlendirmek skorlamanın görsel olması, subjektif olması nedeniyle doğru olmayabilir.

Aslında öksürüğün de akciğer koruyucu bir refleks olduğu düşünüldüğünde, kronik öksürük olgularında aspirasyon görülme olasılığının daha düşük olması gerektiği beklenebilir. Ancak, bu durum böyle olsaydı, aspirasyon belirteçlerinin de kronik öksürük olgularında daha düşük olması beklenirdi. Kaldı ki aspirasyonun boyutu burada çok önem taşımaktadır. Koruyucu öksürük refleksinin mikroaspirasyonlarda ne denli etkili olduğu tartışmalıdır.

Çalışmamızda GÖRH varlığı, önce anamnezde reflü ilişkili yakınmaların olması ve ardından impedans pH monitörizasyonu ile desteklenmiştir. GÖRH tanısında altın standart bir testin olmaması nedeniyle, özellikle ekstraözofagiyal reflü söz konusu olduğunda; son zamanlarda hem maliyet etkinliği durumu hem de olası tanı spektrumunun darlığı nedeniyle ampirik PPI tedavisine alınacak yanıt, GÖRH varlığının doğrulanmasında kullanılmıştır. Tipik reflü semptomları varlığında daha yararlı olan bu ampirik tedavinin ekstraözofagiyal semptomların varlığındaki sonuçları tartışmalıdır. Klinik gözlemler, özellikle kronik öksürük, astım gibi solunum sistemi sorunlarında tedaviye yanıtın KBB sorunlarından daha iyi olduğunu düşündürmektedir ancak henüz yeterli izlem çalışması yoktur. PPI tedavisine yanıt

olmaması GÖRH'nı ekarte ettirmemektedir. PPI testinin eroziv özofajiti olan olgularda dahi duyarlılığı %100'ün altındadır (88). Çocuk ve erişkinlerde kronik öksürük olgularında PPI tedavisinin etkinliğini değerlendiren Cochrane metaanalizinde çocuklarda etkinliği gösterilmemiş, yan etkide artış bildirilmiştir. Erişkinde ise durum farklıdır, PPI tedavisi süresinin 2-3 aya uzatıldığı durumlarda öksürüğün tam rezolüsyonu ile tedavi arasında anlamlı ilişki gözlenmezken, öksürük skorlarında belirgin düzelme gözlenmiştir (89).

Bronkoalveoler lavaj hücre dağılımı yönünden; erişkinde GÖRH pozitifliği impedans pHmetri ile desteklenen izole kronik öksürük olgularında bronkoalveoler lavaj hücre dağılımı değerlendirilmiş ilk çalışma olması nedeniyle çok önemli olup, patolojik reflü bulunan olgularda BAL hücre dağılımı; makrofaj %90, lenfosit %7.17 ve nötrofil %2.8, eozinofil %0.1 olarak saptanmıştır. Reflü pozitif ve negatif grup karşılaştırıldığında BAL makrofaj, lenfosit, nötrofil ve eozinofil dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Ne impedans monitörizasyonu ile reflü saptanan olgularda, ne de BAL'da LYM varlığı gösterilen olgularda BAL'da hücre dağılımı açısından herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Tekrarlayan aspirasyonları olan çocuklardan elde edilen verilere bakıldığında BAL'da nötrofili görülmektedir, ancak bu sonucun GÖRH ve solunumsal hastalığın birlikte olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Chang ve arkadaşları, solunumsal hastalığı olmayan GÖRH olgularında, BAL'da hücre dağılımı ve LYM açısından kontrol grubuna göre anlamlı fark izlememişlerdir (90). Bu sınırlı veriler ışığında, BAL hücre dağılımında değişikliğin esas sebebinin pulmoner hastalık olduğu ve GÖRH'nın tek başına etkisinin olmadığı söylenebilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle olgu sayısı kısıtlıdır. Ancak bu tür çalışmalar içinde literatürde en fazla olgu sayılarından biri bizim çalışmamızdır, olgular çok iyi analiz edilmiştir, izole reflü öksürüğü olguları seçilmiş, asidik ve zayıf asidik reflüyü değerlendirmek amacıyla impedans pHmetri uygulanmıştır, çoğu çalışmada bu ayırım yapılmamıştır.

Sonuç olarak; GÖRH'na bağlı kronik öksürük olgularında birçok mekanizmanın rol oynadığı, vagal refleks mekanizma ve mikroaspirasyonun en temel iki mekanizma olduğu varsayımından yola çıkılarak yapılan bu çalışmada, kronik öksürük etiolojisinde reflü mikroaspirasyonunun rol oynadığını kanıtlayan sonuçlar elde edilmiştir. Göğüs hastalıklarının zor durumlarından biri olan kronik öksürük olgularında bronkoalveoler lavajda lipid yüklü makrofajların varlığının objektif bir gösterge olarak kullanılması uygun görünmekte, bu alanda referans değerlerin oluşması için, daha fazla olgu sayılı kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

7. ÖZET

Kronik öksürük toplumda sık karşılaşılan, etiyolojisini ortaya koymanın oldukça zor olduğu bir durumdur. Birden fazla hastalık kronik öksürüğe yol açabileceği gibi, sıklıkla tanıya yönlendirecek altın standart bir test bulunmamaktadır. Gastroözofagiyal reflü hastalığı (GÖRH), kronik öksürük etiyolojisinde en çok sorumlu tutulan üç hastalıktan biri olup, %41'e varan oranlarda kronik öksürük nedeni olmaktadır.

GÖRH'na bağlı öksürüğün patogenezinde birçok mekanizma ileri sürülmekle birlikte esas olarak iki mekanizma üzerine durulmaktadır: mikroaspirasyon ve özofagobronşiyal refleks. Özofagobronşiyal refleks teorisinin temelini özofagus ve hava yollarının ortak vagal innervasyonu oluşturmaktadır. Distal özofagusta reflünün afferent duyuşal sinirleri uyarması ile başlatılan refleks yolun, hava yolları efferentlerini aktive ederek öksürüğe neden olduğu düşünülmektedir. Mikroaspirasyon teorisine göre ise faringolaringiyal düzeye ulaşan reflünün, hava yollarına geçerek inflamasyona neden olması ve trakeobronşiyal öksürük reseptörlerini uyarması söz konusudur.

Çalışmamızın esas amacı gastroözofagiyal reflü ile ilişkili kronik öksürük olgularında mikroaspirasyonun gösterilmesidir. Çalışmanın ikincil amacı ise; akciğer hastalıkları ile yakın ilişkisi olduğu bilinen gastroözofagiyal reflü olgularında bronkoalveoler lavaj hücre dağılımının belirlenmesidir.

Çalışmaya 8 haftadan uzun süreli öksürük yakınması olan, sigara veya çevresel irritan maruziyeti olmayan, ACEI kullanmayan, akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri normal olan, son üç ay içinde solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olmayan, astım veya üst hava yolu öksürük sendromu ile uyumlu bulguları olmayan, bağışıklık baskılayıcı durumu olmayan olgular dahil edilmiştir. 161 olgu taranmış, dışlama kriterlerini taşımayan 36 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm olgularda impedans ve pH monitörisasyonu ile GÖRH varlığı değerlendirilmiştir. 32 olguya BAL uygulanarak, LYM varlığı tespit edilmiştir.

Çalışmaya alınan 36 olgunun 28'i (%77.8) kadın ve 8'i (%22.2) erkektir. Olguların yaş ortalaması 48.2 ± 12.9 olarak bulunmuştur. Ortalama öksürük süresi 35.1 ± 35.6 aydır (3 – 180 ay). Olguların 14'ünde (% 38.9) impedans ve 24 saat pH monitörizasyonu ile patolojik reflü pozitif bulunmuştur. 22 olguda (%61.1) patolojik reflü saptanmamıştır. Olguların 9'unda (% 25) BAL'da LYM pozitif saptanmıştır. 23 olguda (% 64) BAL'da LYM izlenmemiştir.

Patolojik reflüsü olan olgu grubunda kontrol grubuna göre BAL'da LYM oranı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. LYM saptanan olgularda anlamlı olarak, reflü bulgu skoru daha yüksek, asidik ve asidik olmayan reflü sayısı daha fazla bulunmuştur. Reflü pozitif ve negatif grup karşılaştırıldığında BAL makrofaj, lenfosit, nötrofil ve eozinofil dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p = 0.57, 0.35, 0.87$ ve 0.45). BAL'da LYM pozitif ve negatif grup arasında da BAL hücre dağılımı açısından anlamlı fark görülmemiştir (sırasıyla $p = 0.47, 0.44, 0.74$ ve 0.78).

Çalışmamızın sonuçları GÖRH'na bağlı kronik öksürük patogenezinde mikroaspirasyonun rolü olduğunu desteklemektedir. Literatürde erişkin kronik öksürük olgularında BAL'da lipid yüklü makrofaj varlığını değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Benzer çalışmalarda indükte balgam ve BAL'da pepsin düzeyi ölçülerek mikroaspirasyon varlığı değerlendirilmiş ancak, GÖRH olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır. Faringolaringiyal düzeye ulaşan reflünün hava yollarına geçişinde faringolaringiyal duyarlılıkta azalmanın da etkili olabileceği düşünülmektedir.

GÖRH olan grupta kontrol grubuna göre BAL hücre dağılımında değişiklik izlenmemesi, BAL hücre dağılımının değişmesinde esas sebebinin pulmoner hastalık olduğunu ve GÖRH'nın tek başına etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızın olgu sayısı kısıtlı görünse de, bu tür çalışmalar içinde literatürde en fazla olgu sayılarından biri bizim çalışmamızdır. Olgular çok iyi analiz edilerek seçilmiş, özellikle asidik ve zayıf asidik reflüyü değerlendirmek amacıyla impedans pHmetri uygulanmıştır, çoğu çalışmada bu ayırım yapılmamıştır.

Sonuç olarak; bu çalışmada, kronik öksürük etiolojisinde reflü mikroaspirasyonunun rol oynadığını kanıtlayan sonuçlar elde edilmiştir. Göğüs hastalıklarının zor durumlarından biri olan kronik öksürük olgularında bronkoalveoler lavajda lipid yüklü makrofajların varlığının objektif bir gösterge olarak kullanılması uygun görünmekte, bu alanda referans değerlerin oluşması için, daha fazla olgu sayılı kontrollü çalışmalar gerekmektedir.

8. KAYNAKLAR

- (1) Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008 Apr 19;371 (9621): 1364-74.
- (2) Chung KF. Chronic cough: future directions in chronic cough: mechanisms and antitussives. *Chron Respir Dis* 2007;4(3):159-65.
- (3) Canning BJ, Farmer DG, Mori N. Mechanistic studies of acid-evoked coughing in anesthetized guinea pigs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;291:R454–63.
- (4) Morice AH, Geppetti P. Cough. 5: The type 1 vanilloid receptor: a sensory receptor for cough. *Thorax* 2004;59(3):257.
- (5) Birrell MA, Belvisi MG, Grace M, et al. TRPA1 agonists evoke coughing in guinea pig and human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(11):1042.
- (6) Widdicombe J, Eccles R, Fontana G. Supramedullary influences on cough. *Respir Physiol Neurobiol* 2006 Jul 28;152(3):320-8.
- (7) Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, et al; ERS Task Force. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004 Sep;24(3):481-92.
- (8) Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS. Cough: a comprehensive review. *Arch Intern Med* 1977;137:1186–1191.
- (9) 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; 123:413–417
- (10) 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; 141:640–647
- (11) Palombini BC, Villanova CA, Araújo E, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999 Aug;116(2):279-84.
- (12) Brightling CE, Ward R, Goh KL, et al. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Aug;160(2):406-10.

-
- (13) McGarvey LP, Heaney LG, Lawson JT, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998 Sep;53(9):738-43.
- (14) Haque RA, Usmani OS, Barnes PJ. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? *Chest* 2005 May;127(5):1710-3.
- (15) Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med* 1996; 156:997–1003
- (16) Pratter MR. Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(1 Suppl):59S – 62S.
- (17) Ayik SO, Basoglu OK, Erdinc M, et al. Eosinophilic bronchitis as a cause of chronic cough. *Respir Med* 2003; 97:695–701
- (18) Puolijoki H, Lahdensuo A. Causes of prolonged cough in patients referred to a chest clinic. *Ann Med* 1989; 21:425–427
- (19) Pratter MR, Bartter T, Akers S, et al. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 1993; 119:977–983
- (20) Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(1 Suppl):63S–71S.
- (21) Irwin RS, Pratter MR, Holland PS, et al. Postnasal drip causes cough and is associated with reversible upper airway obstruction. *Chest* 1984; 85:346–352
- (22) Bucca C, Rolla G, Scappaticci E, et al. Extrathoracic and intrathoracic airway responsiveness in sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:52–59
- (23) Curley FJ, Irwin RS, Pratter MR, et al. Cough and the common cold. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(2):305–311.
- (24) Bolser DC. Older-generation antihistamines and cough due to upper airway cough syndrome (UACS): efficacy and mechanism. *Lung* 2008;186 Suppl 1:S74-7.
- (25) Sadofsky LR, Campi B, Trevisani M, et al. Transient receptor potential vanilloid-1-mediated calcium responses are inhibited by the alkylamine antihistamines dexbrompheniramine and chlorpheniramine. *Exp Lung Res* 2008;34:681–693

-
- (26) McLeod RL, Mingo G, O'Reilly S, et al. Antitussive action of antihistamines is independent of sedative and ventilation activity in the guinea pig. *Pharmacology* 1998;57:57–64
- (27) Hunter CJ, Brightling CE, Woltmann G, et al. A comparison of the validity of different diagnostic tests in adults with asthma. *Chest* 2002;121:1051–1057
- (28) Crapo RO, Casaburi R, Coates AL et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):309.
- (29) Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, et al. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1810–1813
- (30) Singapuri A, McKenna S, Brightling CE. The utility of the mannitol challenge in the assessment of chronic cough: a pilot study. *Cough* 2008;4:10.
- (31) Brightling CE, Ward R, Wardlaw AJ, Pavord ID. Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J* 2000; 15: 682–86.
- (32) Brightling CE, Ward R, Woltmann G, et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in eosinophilic bronchitis and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 878–82.
- (33) 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
- (34) DeVault KR, Castell DO; American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:190
- (35) Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005; 54:710
- (36) El-Serag H, Hill C, Jones R. Systematic review: the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease in primary care, using the UK general practice database. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;29:470–80

-
- (37) Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17: 1515–20.
- (38) Galmiche JP, Zerbib F, Bruley Des Varannes S. Review article: respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27,449 – 464.
- (39) Jaspersen D, Nocon M, Labenz J, et al. Clinical course of laryngo-respiratory symptoms in gastro-oesophageal reflux disease during routine care – a 5-year follow-up. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:1172–8.
- (40) Irwin RS, French CL, Curley FJ, et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects. *Chest* 1993 Nov;104(5):1511-7.
- (41) Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence based clinically practice guidelines. *Chest* 2006;129(Suppl 1):S80-94.
- (42) Moore JM, Vaezi MF. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: real or imagined? *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:389–94.
- (43) Dent J, Vakil N, Jones R, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the DIAMOND study. *Gut* 2010;59:714–21.
- (44) Sun G, Muddana S, Slaughter JC, et al. A new catheter for laryngopharyngeal reflux: normal values. *Laryngoscope* 2009;119:1639–43.
- (45) Kastelik JA, Morice AH. Pulmonary manifestations of gastrointestinal disorders: stomach gut interaction. *Eur Respir Mon* 2006;34:184-201
- (46) Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ, et al. Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1294-1300
- (47) Ing AJ, Ngu MC, Breslin ABX. Chronic persistent cough and gastroesophageal reflux. *Thorax* 1991; 46:479-83
- (48) Ing AJ, Ngu MC, Breslin ABX. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:160-67

-
- (49) 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(2):119–124
- (50) Wu DN, Yamauchi K, Kobayashi H, et al. Effects of esophageal acid perfusion on cough responsiveness in patients with bronchial asthma. *Chest* 2002;122(2):505–9.
- (51) Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI, et al. Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. *Gastroenterology* 1984;87:872–881.
- (52) Stein MR. Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness. *Am J Med* 2003 Aug 18;115 Suppl 3A:55S-59S
- (53) Jack CI, Calverley PM, Donnelly RJ, et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 1995 Feb;50(2):201-4.
- (54) Corwin RW, Irwin RS. The lipid-laden alveolar macrophage as a marker of aspiration in parenchymal lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:576–581.
- (55) Rosen R, Fritz J, Nurko A, et al. Lipid-laden macrophage index is not an indicator of gastroesophageal reflux-related respiratory disease in children. *Pediatrics* 2008;121(4):e879.
- (56) Decalmer S, Stovold R, Jones H, et al. Relationships between micro-aspiration, gastro-oesophageal reflux and cough in chronic cough subjects [abstract]. *Thorax*. 2008;63(Supp VII):A99
- (57) Effros RM, Bosbous M, Foss B, et al. Exhaled breath condensates: a potential novel technique for detecting aspiration. *Am J Med*. 2003 Aug 18;115 Suppl 3A:137S-143S.
- (58) Phua SY, McGarvey LP, Ngu MC, Ing AJ. Patients with gastro-oesophageal reflux disease and cough have impaired laryngopharyngeal mechanosensitivity. *Thorax* 2005 Jun;60(6):488-91.
- (59) 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.

-
- (60) Patterson N, Mainie I, Rafferty G, et al. Nonacid reflux episodes reaching the pharynx are important factors associated with cough. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43:414–419.
- (61) Smith J, Woodcock A, Houghton L. New developments in reflux associated cough. *Lung* 2010; 188(Suppl 1):S81–S86
- (62) Merati AL, Lim HJ, Ulualp SO, Toohill RJ. Meta-analysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005;114(3):177.
- (63) Morice AH. Is Reflux Cough Due to Gastroesophageal Reflux Disease or Laryngopharyngeal Reflux? *Lung* 2008; 186 (Suppl 1):S103–S106
- (64) Patterson RN, Johnston BT, Ardill JE, et al. Increased tachykinin levels in induced sputum from asthmatic and cough patients with acid reflux. *Thorax* 2007;62(6):491–5.
- (65) Suwanprathes P, Ngu M, Ing A, et al. c-Fos immunoreactivity in the brain after esophageal acid stimulation. *Am J Med* 2003; 115(Suppl. 3A): 31–8.
- (66) Kok C, Kennerson ML, Spring PJ, et al. A locus for hereditary sensory neuropathy with cough and gastro-oesophageal reflux on chromosome 3p22-p24. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 632–7.
- (67) Ferrari M, Olivieri M, Sembenini C, et al. Tussive effect of capsaicin in patients with gastroesophageal reflux without cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 557–61
- (68) Benini L, Ferrari M, Sembenini C, et al. Cough threshold in reflux oesophagitis; influence of acid and of laryngeal and oesophageal damage. *Gut* 2000; 46:762–7.
- (69) Smith JA, Decalmer S, Kelsall A, et al. Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms. *Gastroenterology.* 2010;139(3):754–62.
- (70) 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(4):449–54.

-
- (71) 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(5):724–7
- (72) Smith JA, Abdulqawi R, Houghton LA. GERD-related cough: Pathophysiology and diagnostic approach. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13:247–256.
- (73) Poelmans J, Feenstra L, Demedts I, et al. The yield of upper gastrointestinal endoscopy in patients with suspected reflux-related chronic ear, nose, and throat symptoms. *Am J Gastroenterol* 2004;99(8):1419–26
- (74) Morice AH. Review article: reflux in cough and airway disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33 (Suppl. 1): 48-52.
- (75) Starosta V, Kitz R, Hartl D, et al. Bronchoalveolar pepsin, bile acids, oxidation, and inflammation in children with gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2007 Nov;132(5):1557-64.
- (76) Grabowski M, Kasran A, Seys S, et al. Pepsin and bile acids in induced sputum of chronic cough patients. *Respir Med* 2011 Aug;105(8):1257-61.
- (77) Adams R, Ruffin R, Campbell D. The value of the lipid-laden macrophage index in the assessment of aspiration pneumonia. *Aust N Z J Med* 1997;27:550–553.
- (78) Ahrens P, Noll C, Kitz R, Willigens P, Zielen S, Hofmann D. Lipid-laden alveolar macrophages (LLAM): A useful marker of silent aspiration in children. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:83–88.
- (79) Knauer-Fischer S, Ratjen F. Lipid-laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid as a marker for pulmonary aspiration. *Pediatr Pulmonol* 1999;27:419–422.
- (80) Reid-Nicholson M, Kulkarni R, Adeagbo B, Looney S, Crosby J. Interobserver and intraobserver variability in the calculation of the lipid-laden macrophage index: implications for its use in the evaluation of aspiration in children. *Diagn Cytopathol* 2010 Dec;38(12):861-5.
- (81) Ding Y, Simpson PM, Schellhase DE, Tryka AF, Ding L, Parham DM. Limited reliability of lipid-laden macrophage index restricts its use as a test for pulmonary aspiration: Comparison with a simple semiquantitative assay. *Pediatr Dev Pathol* 2002;5:551–558.

-
- (82) Hayman Y, Hart S, Morice A. Lipid laden macrophages arise from airway reflux and aspiration. ERS Annual Congress 2011 Amsterdam, poster No: 3862
- (83) Paterson WG, Murat BW. Combined ambulatory esophageal manometry and dual-probe pH-metry in evaluation of patients with chronic unexplained cough. *Dig Dis Sci* 1994 May;39(5):1117-25.
- (84) 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(6):723–732
- (85) Oelschlager BK, Quiroga E, Isch JA, Cuenca-Abente F. Gastroesophageal and pharyngeal reflux detection using impedance and 24-hour pH monitoring in asymptomatic subjects: defining the normal environment. *J Gastrointest Surg* 2006 Jan;10(1):54-62.
- (86) Ang D, Ang TL, Teo EK, et al. Is impedance pH monitoring superior to the conventional 24-h pH meter in the evaluation of patients with laryngo-respiratory symptoms suspected to be due to gastroesophageal reflux disease? *J Dig Dis* 2011 Oct;12(5):341-8.
- (87) 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(10):1011–1021
- (88) Bruley des Varannes S. The proton-pump inhibitor test: pros and cons. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004 Sep;16(9):847-52.
- (89) Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, et al. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jan 19;(1):CD004823.
- (90) Chang AB, Cox NC, Purcell J, et al. Airway cellularity, lipid laden macrophages and microbiology of gastric juice and airways in children with reflux oesophagitis. *Respir Res* 2005 Jul 15;6:72.