

Çocuklarda gastroözefageal reflü-ilişkili öksürük (reflü öksürüğü): Güncel yaklaşım

Gastro-esophageal reflux-associated cough in children (reflux cough): up-to-date review

Öner ÖZDEMİR¹

¹ İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji İmmünoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
Department of Pediatric Allergy and Immunology, Goztepe Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

ÖZ

Kronik, nedeni bilinmeyen ve dört haftadan uzun süren öksürük çocuklarda sık görülen bir semptomdur. Çocukluk çağında normal öksürük zaten sıktır ve okul öncesi çocuklarda %35, 7-11 yaş arasında ise %9 oranında saptanır. Kronik nonspesifik öksürük ise astım, gastroözefageal reflü (GÖR), postnazal akıntı sendromu (PNAS), postviral hastalık ve pasif içicilikle ilişkili bulunmuştur. Astım, GÖR, PNAS çocuklardaki kronik öksürük etyolojisinin %90'ını oluşturur ve uygun tedaviye yanıt verir. Sonuçta, GÖR tüm yaş gruplarında kronik öksürük yapan en sık üç nedenden biridir. GÖR aslında özellikle süt çocukluğunda rastlanan selim bir durum olarak bilinir. Fakat GÖR ve öksürük sıkça görülen rahatsızlıklardan olduğundan bunların beraber bulunma şansı da yüksektir. Aynı zamanda öksürük de reflü epizotlarını indükleyebilir. GÖR muhtemelen özefageo-trakeo-bronşiyal refleks yoluyla kronik öksürüğe yol açar. GÖR-ilişkili öksürüğün teşhisi, çoğu hastada özefajit ve pHmetre ile artmış asit maruziyeti olmadığından çok zordur. pHmetreyi yorumlarken, reflü epizodunun sıklığı ve süresi yanında öksürükle zamansal ilişkisini saptamak esastır. GÖR-ilişkili öksürüğün medikal tedaviye yanıtı %70-100 arasında değişir. GÖR tedavisi diyet ve pozisyonel düzenlemeler gibi konservatif önlemleri,

ABSTRACT

Chronic unexplained cough, defined as coughing for more than four weeks, is a frequent childhood symptom. Pediatric normal cough is a common complaint in 35% of preschool children and in 9% of 7-11-year-olds. Nevertheless, chronic non-specific cough has been reported to be associated with a variety of illnesses, including asthma, gastro-esophageal reflux (GER), post-nasal drip syndrome (PNDS), post-viral illness, and passive smoking. PNDS, asthma and GER account for > 90% of the likely etiologic factors of chronic cough in children and respond to appropriate treatment. Accordingly, GER is one of the three most common causes of chronic cough in all age groups. GER is known as a frequent and benign affection, especially during infancy. However, cough and GER are common ailments and their co-existence by chance is high. Cough also can induce reflux episodes. GER most likely causes chronic cough by stimulation of an esophageo-tracheo-bronchial reflex. Diagnosing GER-related cough is challenging since many patients do not have esophagitis or an increased esophageal acid exposure during 24-hour esophageal pHmetry. In interpreting this test, it is essential not only to evaluate the duration and frequency of the reflux episodes but also to determine the temporal relationship

prokinetik ajanları, H₂-antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri gibi ilaç tedavisini içerir. Yoğun ilaç tedavisi yetersizse, antireflü cerrahi (fundoplikasyon) başarılı olabilir.

(*Asthma Allergy Immunol 2013;11:1-14*)

Anahtar kelimeler: Proton pompa inhibitörleri, özefajit, kronik öksürük, gastroözefageal reflü

between reflux and cough events. In treating patients with chronic cough resulting from GER, cough has been reported to resolve with medical therapy 70-100% of the time. Treatment for GER includes conservative measures (diet and postural manipulation), pharmaceutical therapy such as prokinetic agents, H₂-antagonists and proton pump inhibitors. If maximal medical therapy fails, anti-reflux surgery (fundoplication) can be successful.

(*Asthma Allergy Immunol 2013;11:1-14*)

Key words: Chronic cough, proton pump inhibitors, esophagitis, gastroesophageal reflux

Geliş Tarihi: 22/05/2012 • Kabul Ediliş Tarihi: 06/07/2012

Received: 22/05/2012 • Accepted: 06/07/2012

GİRİŞ

Gastroözefageal reflü (GÖR), literatürde önemli kronik öksürük nedenlerinden biri olarak sayılmaktadır. Buna rağmen GÖR ile özgün belirtisi olmayan (nedeni bilinmeyen) kronik öksürük arasındaki ilişki tartışılmaya halen devam etmektedir. Gastroözefageal reflüsü olan çocukların ne kadarının öksürdüğü, öksüren çocukların ne kadarında ve neden GÖR'ün mevcut olduğu halen net olarak bilinmemektedir. Bu derlememizde; GÖR'ün mü kronik öksürüğe, yoksa öksürüğün mü GÖR'e yol açtığını ve arada ne tür bir ilişki olduğunu (nedensellik ya da tesadüf mi?) son literatür verileri ışığında irdelemeye çalışacağız.

Kronik Öksürük Nasıl Tanımlanır?

Normal sağlıklı çocukların da bir kısmı her gün öksürmektedir. Yaş ortalaması 10 ve çalışma öncesi son dört haftadır öksürüğü olmayan çocuklarda yapılan çalışmalara göre; sağlıklı okul çağı çocuklarının tipik olarak günde 10-11 (en fazla 34) kez öksürdüğü bildirilmiştir^[1]. Hatta bazen bu çocukların öksürüğü uzamış, geceleri de devam etmiş ve anne-babalar endişeye kapılmışlardır. Özellikle kış aylarında solunum yolu infeksiyonları çocuklarda sık olduğundan, sonrasında postinfeksiyöz öksürüğe de sık rastlanmaktadır. Postinfeksiyöz öksürük de denilen bu öksürük tipi, boğmaca-benzeri sendromlar dışında da, sekiz haftaya kadar uzayabil-

mektedir. Bu artmış öksürük refleks duyarlılığına bağlanır. Fakat sekiz haftalık süreden sonra, postinfeksiyöz öksürük [örn. uzamış bakteriyel bronşit (PBB) sonrasındaki gibi] sıklığı %5'ten daha azdır^[2]. Bundan dolayı bazı araştırmacılar, postinfeksiyöz tip öksürük sıklığını azaltmak ve kronik öksürük denilebilmesi için sınır değerini sekiz hafta olması gerektiğini söylemektedirler. Bu sekiz haftalık sürenin aslında çocuklardaki akut üst solunum yolu infeksiyonu ve sonrası gelişebilecek postinfeksiyöz öksürük göz önüne alınarak daha uygun olacağı ortaya konulmuştur^[2,3].

Son zamanlardaki genel kabule göre de çocuklarda sekiz haftadan uzun süren öksürükler kronik öksürük olarak kabul edilir. Fakat bu süre hala literatürdeki bazı çalışmalarda 3-8 hafta arasında değişmektedir^[2,3]. Bazıları bu 3-8 haftalık süren öksürüğü subakut öksürük olarak tanımlarlar ve bu dönemde postinfeksiyöz öksürük büyük ağırlıktadır^[2]. Zaten 3-4 haftalık süreyi kronik öksürük için sınır olarak kabul edenlerin araştırmalarında; kronik öksürük nedeni olarak da postinfeksiyöz etyolojinin ön planda geldiğine dikkat çekilmiştir. 2006 yılında yayınlanmış ACCP (American College of Chest Physicians) rehberine göre, özellikle erişkinlerde bu süre dört hafta olarak kabul edilmiş ve çocuklarda da bu sürenin geçerli olabileceği bildirilmiştir^[4].

Nonspesifik Kronik Öksürük Nedir?

Bu yazıda tartışılacak olan öksürük, kronik olmasının yanında nedeni açıklanamayan ve nonspesifiktir, yani hastada eşlik eden veya bir hastalığı düşündürülen bulgu yoktur. Özgün belirtisi olmayan ve nedeni bilinmeyen kronik öksürüğün kesin bir teşhis yöntemi de yoktur^[3-5]. Tek yakınması öksürük olan çocuklarda; immün sistem baskılanmamış, pasif sigara içiciliği ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilaç kullanımı olmaksızın, akciğer sesleri-akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri normal bulunur ve nedeni açıklanamazsa nonspesifik kronik öksürük teşhisi konulur^[5]. Bununla beraber, rehberlerin ortaya koyduğu diagnostik protokoller kullanılarak neredeyse %95 kadarında bir neden tespit edilir ve buna yönelik tedaviyle de hastaların yaklaşık %90'ı tedavi edilebilmektedir^[6].

Spesifik kronik öksürüğün ise her zaman bir nedeni mevcut olup, öykü ve muayenede eşlik eden bulgular (vizing, balgam, stridor, çomak parmak vb.) bir hastalığı düşünmeye doğru yönelir^[5,6]. Örneğin; vizing neredeyse her zaman astıma bağlı öksürüğü düşündürür.

Çocuklarda Nonspesifik Kronik Öksürüğün Etyolojisi

Çocukluk çağında nonspesifik kronik öksürüğün sıklığı ortalama %10 (7-10)'dur. Çin'de bu oran %6; Amerika Birleşik Devletleri'nde ise %3 civarındadır^[7]. Çok merkezli bir çalışmada 7-11 yaş arası çocuklar incelenmiş, bunların %9'unun kronik öksürükten şikayet ettiği ortaya konmuştur^[8]. Okul öncesi çocuklarda ise nezle-grip vb. üst solunum yolu infeksiyonları olmadan kronik öksürük oranı %22 olarak saptanmıştır^[9]. Yine başka bir çalışmada okul öncesi çağda herhangi bir ayda öksürdüğünü söyleyen çocukların oranı %35 gibi oldukça yüksek oranda bulunmuştur^[10].

Postnazal akıntı sendromu (PNAS), astım varyantları (öksürük varyant astım, eozinofilik bronşit vb.), GÖR-ilişkili, postinfeksiyöz ve psikojenik öksürük nonspesifik öksürüğün %95'ini oluşturur^[11]. Bazı araştırmalarda

GÖR'ün, astımın ya da postinfeksiyöz nedenlerin öne çıktığı görülüp sıralama değişebilmektedir, ama en sık üç neden bunlardır^[12]. Bu sıklık sıralaması yukarıda bahsedildiği gibi, kronik öksürük tanımlanması için kabul edilecek sürenin dört mü yoksa sekiz hafta mı olacağına bağlıdır. Üç-dört hafta kabul edenlerde postinfeksiyöz öksürük öne çıkabildiği gibi, sekiz haftadan uzun kabul edenlerde ise astım ön plana çıkmaktadır.

Yine bazıları astımın en sık neden olduğunu kabul etse de, çoğunluk astımın yalnız başına kronik öksürüğün en sık nedeni olduğunu kabul etmez. Kronik öksürük çoğu zaman birden fazla (%18-62 hastada) nedene bağlı oluşur. Hastaların %42'sinde üç neden (PNAS, astım ve GÖR) aynı anda birlikte görülür. Tedavide bu durum dikkate alınmalıdır^[11,12].

Bunlardan dolayı PNAS veya astımı olmayan kronik öksürüğü olan hastalarda, ampirik olarak yüksek dozda iki haftalık proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisi GÖR-ilişkili öksürük/reflü öksürüğünü teşhiste pHmetre ve manometriden daha yararlı bulunmuştur. Bu ampirik tedavi yaklaşımıyla teşhis fiyatını beş katı kadar azaltmak mümkündür^[13].

GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ NEDİR?

Gastrik içeriğin özefagusa eforsuz geri akışı ya da çıkarılmasına (regürjitasyon) denir. Böylece, mide asit sıvısının geriye doğru özefagus alt sfinkterini geçerek özefagusa gelmesi ve oradan da üst solunum ve sindirim yoluna ulaşması söz konusudur. Bu sırada yine bağırsak içeriğinin (pankreas ve safra sekresyonları vb.) de kısmen regürjitasyonu olur. Yine halk arasında regürjitasyon, ağza acı/ekşi su veya yenilen/içilen gıdaların gelmesi olarak da tarif edilir.

GÖR süt çocuklarında normalde de çok sık rastlanır ve fizyolojik olarak kabul edilir. Sağlıklı süt çocuklarında prevalansı %20-67 arasında değişmektedir^[14]. Sıfır-üç ay arasındaki süt çocuklarının yarısında en az günde bir kez regürjitasyona rastlanır. Dört ay civarında sıklığı pik yapar. On-on iki ay arasında ise bu oran %5'e iner^[15]. Süt çocukluğunda GÖR'ün fizyolojik

mi veya patolojik mi ayırımının yapılması önemli, fakat zordur. Genellikle iki yaşa kadar spontan olarak kaybolur. Üç-on yedi yaş arasını araştıran bazı pediatrik kohortlarda GÖR/regürjitasyon oranı %2-8 oranında bildirilir^[16,17]. Batı'da GÖR'ün erişkinlerdeki sıklığı ise %20-30 arasındadır^[17].

GÖR primer ya da bazı bozukluklarla beraber sekonder olarak oluşabilir. Sekonder GÖR'e yol açan bozukluklar arasında genetik sendromlar, kromozom anomalileri, doğum defektleri ve komağın nörolojik bozuklukları sayılabilir^[18].

GÖR'ün Teşhis Yöntemleri

Kronik öksürüğün nedeni bulunduğu halde verilen tedaviye yeterli yanıt alınmadığı her durumda GÖR düşünülmalıdır. Teşhis yöntemleri içinde altın standart sayılan bir yöntem mevcut değildir. Değişik yöntemlerin birbirlerinden farkları vardır. Belli başlı yöntemler kısaca aşağıda belirtilmiştir:

- Yirmi dört saatlik distal özefagusun (double-probe) pHmetre ile monitörizasyonu: Bilinen en duyarlı ve halen standart olarak kabul edilen bir yöntemdir^[19]. Distal özefagus pH'sının < 4 olduğu zamanın toplam 24 saatlik zamana oranına "reflü endeksi" denir. Prospektif çalışmalar, reflü endeksinin pozitif ve negatif prediktif değerlerini sırasıyla %89 ve %100 olarak bildirmiştir^[18,19]. Başlıca aşağıda bahsedilen iki değişik teşhis kriteri vardır ve bunlara göre GÖR olup olmadığına karar verilir.

- Euler-Byrne indeksi: Distal özefagus pH'sının < 4 olduğu, beş dakikadan uzun dörtten fazla reflü epizodu.

- Sondheimer kriterleri: Reflü indeksi > %6 veya beş dakikadan uzun beşten fazla epizot veya 30 dakikalık bir epizodun varlığıyla GÖR teşhisi konulur.

Yalnız, asidik olmayan (nonasit) reflüde pHmetre testinin yalancı negatif çıkabileceği bilinmektedir.

- Baryumlu özefagogram: Asidik olmayan reflüde bu inceleme ya da impedans tekniği de kullanılır.

- Multichannel intraluminal impedans (MII): Bu teknik bolus olarak özefagusa geçen gıdayı elektrik akımları arasındaki farka dayalı olarak ölçmektedir. Yine, kombine MII-pH monitörizasyonu kısmen yeni bir teknik olup, klinikte pH'dan bağımsız olarak GÖR'ü tespit etmekte kullanılır^[20].

- Özefageal manometri: Basınç değişimlerine dayalı ölçüm gerçekleştirir. Bu yüzden intratorasik basınç değişimlerine yol açan hıçkırık veya öksürük vb.'den etkilenir^[21].

- GÖR sintigrafisi: İnvaziv olmayan bir yöntem olup, aynı zamanda duyarlıdır (%88-91). GÖR'ün derecesi ve uzanımını tespit etmekte kullanılır. Süt ile scan (milk scan) şeklinde de yapılabilir. Ayrıca geç akciğer sintigrafisiyle gastrik içeriğin mikrospirasyonu gösterilebilir^[22].

- Ayrıca laringoskopi ile reflünün larenkste yol açtığı posterior reflü larenjit, bronkoskopi ile reflüye bağlı oluşan subglottik stenoz, hemorajik trakeobronşit ve subsegmental bronşlarda eritem görülebilir.

- Yine verilen ampirik antireflü tedaviye yanıt alınması en kesin tanı koyma yoludur^[23].

GÖR'e Bağlı Kronik Öksürük ve Diğer Belirtiler

GÖR genellikle yemeklerden sonra süt çocuklarında regürjitasyon, kusma, öksürük; daha büyük çocuklarda retrosternal yanma ve dispepsiyle kendini belli eder. Altı aydan küçüklerde apne-siyanoz ve stridor ataklarıyla karşımıza çıkabilir. Altı aydan büyüklerde ise kronik öksürük daha belirgindir^[15,24].

Sekonder olarak kulak, burun, boğaz gibi organlarda bulgulara yol açar. Örneğin; otalji, ses kısıklığı, globus faringeus, orofaringeal disfaji, subglottik stenoz, rekürrent krup, laringomalazi, rekürrent koanal stenoz, vokal kord nodülleri ve kronik rinosinüzit, otit vb. Ayrıca, ani bebek ölümü sendromu, büyüme geriliği ve diş çürükleri gibi ekstraözefageal sistem bulguları da bazen hastalarda görülür^[25,26].

Yapılan çalışmalar regürjitasyon ve kusma gibi gastrointestinal sistem şikayetlerinin her

zaman kronik öksürüğe eşlik etmediğini, öksürüğün GÖR'ün tek belirtisi olabileceğini göstermektedir^[4-6,26].

GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ, KRONİK ÖKSÜRÜK NEDENİ MİDİR?

GÖR-öksürük birlikteliğinin sık görüldüğü uzun süredir bilinmekte ve kabul edilmektedir. Bu GÖR-öksürük birlikteliğinin tesadüfen bile olsa beraber olma şansının \geq %5 olduğu hesaplanmıştır^[27]. Literatürde bu husus tartışılmaya devam edilmekte olup, bu birliktelik ihtimalini destekleyen ve desteklemeyen bulgular mevcuttur.

GÖR-Öksürük Kompleksinin Varlığını Destekleyici Bulgular

1. Çocuk pulmonoloji kliniklerinde, hastalarda sıklıkla GÖR sorgulanır ve şüphe edilir.

2. Kohort çalışmaları bu tür bir ilişkiyi (reflü-öksürük kompleksi) doğrular^[3,4,11].

3. Yetişkin hastalara bakan pulmonologlar kronik öksürük için sık olarak ampirik antireflü tedavi başlar. Erişkin Amerikan, İngiliz, Avrupa Göğüs Hastalıkları rehberleri de ampirik tedaviyi önermektedir^[27,28].

4. Kontrolsüz çalışmalarda antireflü tedavinin öksürüğü kesmede etkin olduğundan bahsedilmektedir^[29,30].

5. Mikro- ve makro-aspirasyonun hastalarda posterior larenjit ve bronşit yaparak kronik öksürüğe yol açabildiği gösterilmiştir^[31].

6. Vagal distal özefageo-trakeo-bronşiyal reflü mekanizmasının reflü öksürüğünü oluşturmadaki etkisi hayvanlarda gösterilmiştir^[32].

GÖR-Öksürük Kompleksinin Varlığını Desteklemeyen Bulgular

1. Çocuklarda GÖR-öksürük kompleksi erişkinlerden daha az sıklıktadır.

2. Pediatrik pulmonolog ve gastroenterologlar bu kompleksin varlığını kabul konusunda dirençli davranmaktadırlar. Bu yüzden, gastroenteroloji derneklerinin rehberlerinde ve pediatrik öksürükle ilgili derlemelerde ampirik anti-reflü tedavi pek önerilmez^[28].

3. Ayrıca, 2004-2011 Cochrane Review'lerinde; reflü öksürüğünü kesmeye yönelik medikal ve cerrahi antireflü tedavi yeteri kadar etkin bulunmamıştır^[33].

4. Bazı çalışmalarda öksürük ile reflü özefajiti arasında ilişki yoktur^[34].

5. Bazıları da tersine öksürüğün reflüye yol açtığını söyler^[35].

6. GÖR'ün izole kronik öksürük nedeni olmadığını gösteren çalışma çok azdır^[27,29].

GÖR İlişkili Öksürük Nasıl Tanımlanır?

GÖR oluşan hastalarda, reflü ataklarını takiben reflüye bağlı olduğu sanılan ve nedeni başka şekilde açıklanamayan kronik öksürük tipidir. Bu öksürüğün oluşabilmesi için distal özefagusta özefajit gelişimi ya da başka bir gastrointestinal sistem belirtisi oluşması gerekmez^[34]. Yani reflü öksürüğü, hastaların %43-75'inde GÖR'ün tek belirtisi olabilir. Ama genelde GÖR tespit edildiyse, bundan \geq 1 yıl sonra öksürük şikayetinin başladığı bildirilmiştir^[36].

Reflü Öksürüğünün Özellikleri

Öksürük genellikle nonproduktif ve uzun sürelidir. Öksürük genellikle gündüz ve ayaktaiken görülür. Noktürnal belirtiler minimaldir. Özellikle süt çocuklarında beslenme sonrası meydana gelir, fakat bu şart değildir. Öksürüğün özellikleri ve zamanlaması tipik değildir. Ayrıca, \leq %75 hastada öksürüğün GÖR'ün tek belirtisi olabilmesi, sessiz GÖR hastalarında, çok yanlıcıdır (Tablo 1).

Reflü Öksürüğünün Sıklığı

GÖR, çocuk ve yetişkinlerde görülen non-spesifik kronik öksürüğün en sık sebeplerinden birisidir. Erişkinlerde çocuklara göre daha sık görüldüğü bilinmektedir. Reflü öksürüğünün erişkinlerdeki prevalansının %5-41 arasında olduğu tahmin edilmektedir^[37]. Çocuklarda reflü öksürüğünün kronik öksürük nedenleri içinde sıklığı %15 civarındadır^[11-13,15,38].

2006 ACCP rehberinde, reflü öksürüğünün sık görülen bir kompleks olduğu, fakat çocuklarda ispatlanmasının zor olduğundan bahsedilmektedir^[11-13]. Tedavinin sıklığı ve etkinliği ha-

Tablo 1. GÖR-ilişkili kronik öksürüğün (reflü öksürüğü) özellikleri.

Reflü Öksürüğünün Özellikleri

Öksürük genellikle non-produktif ve uzun sürelidir.

Öksürüğün tipi ve zamanlaması özgün değildir.

Öksürük genellikle gündüz ve ayaktaiken görülür.

Gece diğer belirtilerle beraber görülmesi nadirdir.

Öksürük süt çocuklarında beslenme sonrası oluşur.

Öksürüğün GÖR'ün tek semptomu olması yanlıdır.

len tartışmalıdır. Bu rehberde gösterilen referans çalışmalarda reflü öksürüğünün sıklığı bir çalışmada 1/38 hasta, diğerinde ise 4/49 hasta olarak belirtilmiştir^[39,40]. Yine Khoshoo ve arkadaşları 5-12 yaş arası sekiz haftadan uzun kronik öksürüğü olan 40 çocukta pHmetre ile yaptıkları çalışmada; reflü öksürüğü oranını %28 olarak saptamışlardır^[41]. Marchant ve arkadaşları ise ortalama yaşı 2,6 olan 108 çocukta bronkoskopi ve bronkoalveoler lavaj sitolojisi dahil yaptıkları çalışmada, üç haftadan uzun kronik öksürüklerde, reflü öksürüğü oranını %10'un altında (primer olarak % 3) bulmuşlardır^[42].

Asilsoy ve arkadaşları 2006 yılında Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada; 6-14 yaş arasında 108 çocukta dört haftadan uzun süren kronik öksürüğün altında yatan nedenlerini araştırmışlardır. Hastaların %25'inde astım ya da astım benzeri semptomlar; %23'ünde PBB; %20'sinde PNAS ve sadece %4,6'sında GÖR saptamışlardır^[43]. Vurgulanması gereken bir husus, bu çalışmada GÖR sintigrafisi teşhis yöntemi olarak kullanılmıştır.

Reflü Öksürüğünü Saptamada Zorluklar

Önceden bahsedildiği gibi, 24 saatlik pHmetre ile monitörizasyon reflü öksürüğünün tanısında standart bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Fakat reflü öksürüğünün tanısında kabul edilmiş altın standart bir yöntem mevcut değildir ve zorluklar bilinmektedir^[27]. Reflü öksürüğünü saptamada literatürde dikkati çeken bazı zorluklar aşağıda sıralanmıştır:

• Değişik araştırmalarda çeşitli kronik öksürük ve GÖR saptama ve teşhis kıstasları kullanılmıştır.

• Çoğu araştırmada kullanılan pHmetrenin hızı 5 Hz'in altındadır. Halbuki önerilen hız ≥ 5 Hz (5 data/san) olmalıdır^[44]. Genellikle ticari olanların hızı ise 0.25 Hz'dir^[27].

• Manometri ölçümlerinin kullanıldığı araştırmalarda, intratorasik basınç değişimlerinin (hapşırma, hıçkırık vb.) öksürük olarak yanlış yansıtılabilmesi mümkündür.

• Asidik olmayan (distal özefagus pH: > 4) reflünün ölçümü özellikle eski çalışmalarda doğru yapılamamıştır.

• Laringo-farengal reflünün rolü hesaba katılmamıştır.

• GÖR teşhisinden bir yıl kadar sonra hasta da öksürük oluşma riski artar^[36]. Çalışmaları planlarken bu dikkate alınmalıdır.

• Reflünün ayrıca gastrointestinal sistemde belirtilere yol açmadan, öksürüğe yol açabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır^[44].

ÖKSÜRÜK REFLÜ YAPAR MI?

Literatürde halen reflüyle beraber görülen öksürüğün tesadüfi bir birliktelik (co-existence) sonucu mu oluştuğu, yoksa aralarında bir neden-sonuç ilişkisinin olup olmadığı (causation) konusu tartışma halindedir. Çünkü öksürük çocuklarda çok sık rastlanan bir bulgu olmasının yanında öksürüğe yol açan solunum yolu hastalıkları da reflüyü alevlendirir. Bundan dolayı aralarında neden-sonuç ilişkisi kurmak zordur.

Süt çocukluğu döneminde 63 olguda yapılan bir çalışma ile bu dönemdeki GÖR (regürjitasyon) ile ileri yaşlarda gelişen solunum yolu hastalıkları arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir^[45]. Laukka ve arkadaşları 10 hastada pH monitörizasyonu ile 221 öksürük atağının 182'sinde reflüyle korelasyon saptayamamışlardır. İlişkili görülen 39 atağın 27'sinde reflüden önce öksürük olmuştur. Ataklardan 12 tanesinde ise reflü sonrası öksürük (reflü öksürüğü) gelişmiştir. Sonuçta; GÖR, bu çalışmada kronik öksürüğün sık bir nedeni olarak bulunmamıştır^[46]. Yine 22 erişkin hastada Sifrim ve arkadaşları tarafından ambulatuvar manometri-pHmetre-impedans izlemeyle yaptıkları çalışmada, öksürük



Şekil 1. GÖR'de kronik öksürük oluşumunda literatürde ileri sürülen muhtemel mekanizmalar.

epizotlarının %70'inin reflüyle ilişkili olmadığını ortaya koymuşlardır. İlişkili olan %30 öksürük epizodunun yarısının da reflü öncesi meydana geldiği, diğer yarısının ise reflü sonrası geliştiği bildirilmiştir^[47]. Son zamanlarda öksürük kaydedici cihaz gibi ileri teknolojik yöntemler ve ambulatuar pHmetre kullanılarak yapılan bir çalışmada; 20 çocukta kaydedilen 5628 öksürük atağının reflüyle aralarında neden-sonuç ilişkisi saptanamamıştır^[48].

Görüldüğü gibi bu konu kesin olarak açıklığa kavuşmamış olup, ileride yapılacak çalışmalara ihtiyaç duymaktadır. Kesin olan birşey ise, reflünün düşündüğümüz kadar sık oranda kronik öksürüğe yol açmıyor olabilmesidir.

REFLÜ ÖKSÜRÜĞÜNÜN OLUŞMA MEKANİZMALARI

Yapılan bir çalışmada GÖR'ü olan olguların bronkoalveoler lavaj sıvıları incelendiğinde hava yolunda eozinofil ve mast hücrelerinden zengin bir inflamasyonun olduğu, ama astımdaki gibi bazal membran kalınlaşmasının olmadığı saptanmıştır^[49]. GÖR'ü olan hastalarda öksürüğün nedeninin bu eozinofilik hava yolu infla-

masyonuna bağlı olup olmadığı kesin değildir. Ama mast hücre ve eozinofillerden zengin bu solunum yolu inflamasyonunun astıma benzer tabloya yol açarak klinikte karşımıza çıkması muhtemeldir. Başka bir çalışmada ise bu belirtilen bulgular doğrulanamamıştır^[50]. Yine literatürde bu konuyla alakalı aşağıda öne sürülen değişik mekanizmalar ortaya atılmıştır (Şekil 1).

Pulmoner aspirasyonun rolü var mı?

- Pulmoner aspirasyon ya da özefagusa kaçan gastrik içeriğin özefageo-trakeo-bronşiyal refleksi uyarması mümkündür^[32].

- Ayrıca, asit reflüsü distal özefagustaki vagal reseptörleri aracılığıyla özefageo-trakeo-bronşiyal nöral refleksi uyarak bronşlarda nörojenik inflamasyonu başlatabilir ve bu yolla salınan nöropeptidler doku eozinofilisini uyabilir. Bu şekilde dokuda oluşan inflamasyon da öksürüğü meydana getirebilir^[49].

- GÖR, aspirasyon olmadan üst solunum yolunu (larenks) veya alt solunum yollarını mikro- veya makro-aspirasyon aracılığıyla direkt irrite ederek öksürük refleksini uyabilir^[31].

- Laringoskopi, bronkoskopi ve akciğer grafisi normal olduğunda reflünün özefago-trakeo-bronşiyal refleksi uyarak öksürüğe neden olduğu düşünülmektedir^[3-6].

Olası diğer mekanizmalar:

1. Öksürük eşik değerinin değişmesi,
2. Reflüye bağlı bronşiyal hipersensitivite,
3. Özefageal dismotilite,
4. Otonomik disfonksiyonun da reflü öksürüğünün gelişiminde rolü olabileceğinden bahsedilmektedir^[49,50].

NONASİDİK REFLÜ, REFLÜ ÖKSÜRÜĞÜ YAPAR MI?

Bu fikri ilk defa literatürde Irwin ve arkadaşları ortaya atmışlardır^[3,11,13,50]. Daha sonra Sifrim ve arkadaşları 22 hastayı içeren bir çalışmalarında nonasidik reflü ile öksürük arasında ilişkiyi göstermişlerdir. Öksürük epizotlarının %70'ini reflüden bağımsız, ancak %30'unu ilişkili bulmuşlardır. Bu ilişkili epizotların %49'unun 32'si asit, 17'si ise nonasidik reflü olarak tespit edilmiştir^[47]. Son zamanlarda ise Tutuian ve arkadaşları PPI tedavisine rağmen öksürüğü devam eden 50 hastada MII + pHmetre yöntemiyle asidik olmayan reflünün öksürüğe yol açabildiğini ve bu hastaların cerrahi tedaviden faydalandıklarını göstermişlerdir^[51]. Bu hastaların 13/50 (%26)'sinde nonasidik reflü saptanmış ve bunlar cerrahi tedaviden fayda görmüşlerdir. Nonasidik reflünün sıklığı ve öksürük gibi solunumsal semptomlar üzerine etkisi ise tam olarak bilinmemektedir^[52].

AKCİĞERDE HASTALIK ve/veya REFLÜ ÖZEFAJİTİ OLMADAN, İZOLE GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ ÖKSÜRÜK YAPAR MI?

Kronik öksürük gibi ekstraözefageal semptomlar eroziv reflü hastalığında daha sık görülmektedir^[46,49]. Fakat son zamanlarda sessiz GÖR denilen ya da gastrointestinal sistem bulgusu olmayan GÖR'ün de reflü öksürüğüne yol açabildiği çok sayıda çalışmada bildirilmiştir^[44]. Hatta başka bir çalışmada da; sık görülen GÖR-öksürük birlikteliği akciğer hastalığı ve özefajitten bağımsız bulunmuştur^[53,54].

“Montreal Delphi Consensus Report”a göre reflü öksürüğü olarak kabul edilme kriterleri

Yukarıda anlatıldığı gibi, erişkin pulmonologlar GÖR semptomları olmadan da kronik öksürük meydana gelebileceğine inanırlar ve bu yüzden sıklıkla ampirik antireflü tedaviyi kronik öksürüğü geçirmek için önerirler. Yalnız bu konuda gastroenterologlarla aralarında yoğun bir çelişki mevcuttur. Gastroenterologların oluşturdukları burada bahsedilecek olan Montreal Delphi Konsensus raporuna göre; açıklanamayan laringeal ve solunum sistemi semptomlarının (öksürük vb.) regürjitasyon ya da mide/özefagusta duyulan yanma hissi olmadan oluşamayacağını bildirmektedir^[55]. Bu rapora göre; kronik öksürük semptomunun reflü öksürüğü sayılabilmesi için de aşağıdaki şartların yerine gelmesi konusunda uzlaşmışlardır.

1. Retrosternal yanma ve ağza ekşi su gelmesi,
2. Endoskopik ve histolojik olarak reflü özefajit bulguları,
3. Normal postero-anterior akciğer grafisi,
4. Sigara kullanılmaması,
5. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ilaç kullanımının olmaması,
6. Günlük PEF (peak expiratory flow) değişkenliğinin normal olması,
7. Öksürüğün PNAS, astım ve/veya nonastmatik öksürük (öksürük-varyant astım ve eozinofilik bronşit) spesifik tedavilerine yanıt vermemesi.

REFLÜ ÖKSÜRÜĞÜNDE TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Kronik öksürüğün nedeni bulunduğu halde verilen tedaviye yeterli yanıt alınmadığı her durumda GÖR düşünülmelidir. Verilen ampirik de olsa antireflü tedaviye yanıt alınması, reflü öksürüğünün en kesin tanı koyma yoludur.

Reflü öksürüğünün ilk basamak tedavi yöntemleri arasında postüral ve diyetetik önlemler gelmektedir. Bunlarla beraber ya da sonrasında prokinetik ve antiasitleri içeren medikal tedavi

ikinci kademedede denenmelidir. Eğer bunlarla fayda sağlanamazsa PPI denilen ilaçlar üçüncü basamakta ve son çare olarak denenebilir. Eğer PPI ilaçlarına üç aydan daha fazla ve yüksek dozda yanıt alınamıyorsa, medikal tedavinin başarısız kaldığına hükmedilir ve antireflü cerrahisi mutlaka düşünülmelidir. Aşağıda bu basamaklar biraz daha detaylı olarak anlatılmaktadır (Şekil 2).

1. Beslenme Tarzında Değişiklikler

• Beslenme tekniği: Büyük ve küçük hastalarda az miktarda fakat sık beslenme önemlidir. Bu konularda anne-baba da eğitilmelidir^[33].

• Diyetetik önlemler: Süt çocuklarında besinlerin koyulaştırılması pektin ve pirinç unu (gevreği) ile sağlanabilir^[56]. Örneğin; 15 mL pirinç gevreği 30 mL'lik formülaya katılır. Ayrıca, süt çocuklarında mama kullanılıyorsa keçiyoynuzu (locus bean gum) lifli formüla kullanılabilir. Bazen allerjik enteropatiler GÖR'e yol açabileceğinden whey-bazlı hipoallerjenik veya monomerik formüla da bu hastalarda denenebilir^[57].

• Antireflü diyeti: Proteinden yüksek, yağdan fakir diyet kullanılmalıdır.

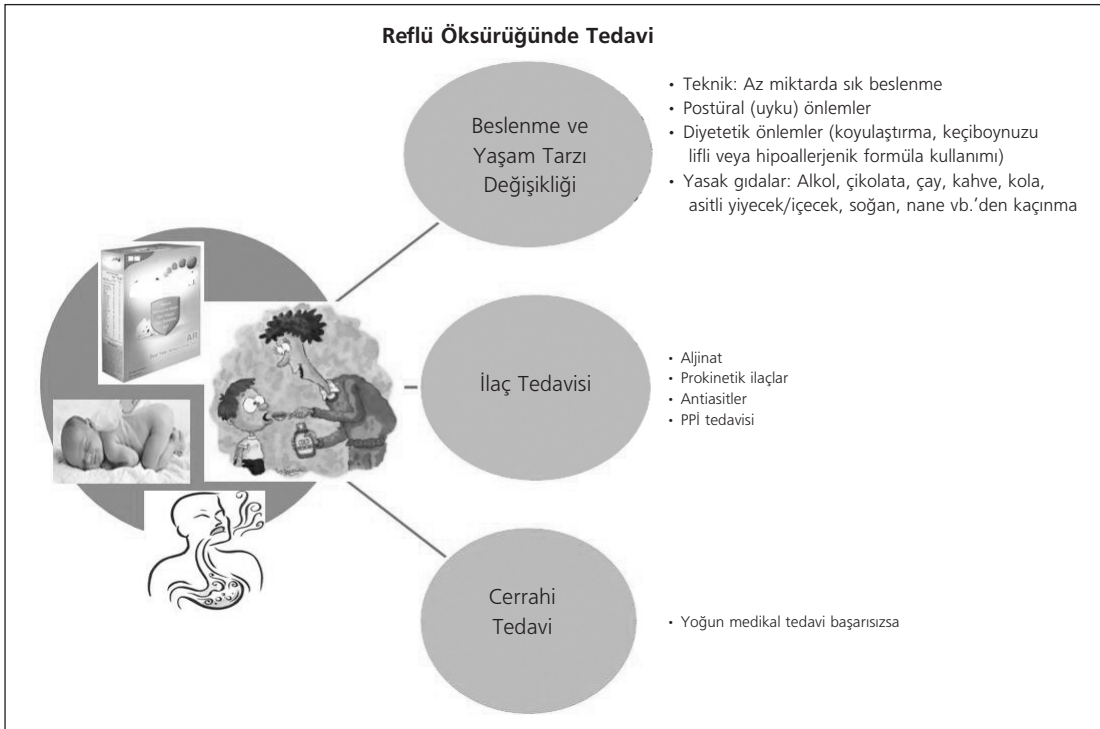
• Obezlere kilo verdirilmelidir.

• Yasak gıdalar: Yaşına göre alkol, çay, kahve, kola, çikolata, asitli yiyecek/içecek, domates, soğan, nane vb.'den uzak durulmalı ya da çocukların diyetinden çıkarılmalıdır.

2. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

• Postüral önlemler: Yüksek yastık vb. kullanılarak çocuğun başını yüksekte tutmak önemlidir. Hastalar sırt üstü yatar şekilde gevşek pozisyonda ve kendini bırakmış bir şekilde (slumped) oturtulmamalıdır^[33].

• Uyku önlemleri: Süt çocukluğu dönemindeki uyku ile ilgili öneriler, Amerikan Pediatri Akademisinin standart önerileri gibidir. Yüz üstü (prone) uyku pozisyonu yalnızca olağan dışı durumlarda düşünülmelidir. Bu durumda da GÖR'e bağlı ölüm ve komplikasyon riskleri uyku pozisyonuna bağlı potansiyel ani bebek ölümü sendromu riskinden yüksek olmalıdır. Yemekten hemen sonra değil, 2-3 saat sonra uyunmalıdır^[33].



Şekil 2. GÖR-ilişkili kronik öksürüğün (reflü öksürüğü) tedavisinde kullanılan yöntemler.

- Aşırı egzersizden sakınılmalıdır.
- Yaşına göre, sigara içimi kesilmelidir.

3. İlaç Tedavisi

Medikal tedaviye yanıt, 1-3 ay arasında değerlendirilir. Literatürde 161-179 gün ya da süt çocuğu ise yürüyene kadar tedavinin devamı gerekir diye bahseden yazarlar mevcuttur. Medikal tedavinin başarısız olması GÖR'ü dışlatmaz, çünkü tedavi yeterince ve uygun dozda verilmiş olmayabilir. Medikal tedavinin %80 kadar hastada başarılı olabildiği gösterilmiştir.

a. Aljinat kullanımı: Son zamanlarda yapılan bir çalışmada omeprazol kadar etkin bulunmasa bile antireflü tedavisinde alternatif ilaçlar arasında olabileceği bildirilmiştir^[58].

b. Asit süpresyonu (antiasitler): Famotidin, simetidin ve ranitidin gibi ilaçlar kullanılabilir^[59].

c. Prokinetik ilaçlar: Sisaprid ve domperidon eşit düzeyde (%65-100 arasında) etkin bulunmuştur. 2000 yılında sisaprid kardiyak yan etkileri (uzamış QT interval, kardiyak aritmi, torsades de pointes ve ani ölüm vb.) nedeniyle İngiltere başta birçok ülkede terk edilmek zorunda kalmıştır^[60]. Domperidon ileri yaşlarda ve önceki çalışmalarda faydalı bulunmakla beraber, ekstrapiramidal belirtileri (okülo-girik kriz vb.) ve yan etkilerine dikkat çekilmektedir^[61]. Aynı şekilde metoklopramid de kısmen faydalı bulunmakla beraber yan etkilerinin önemli olduğuna dikkat çekilmiştir^[33,62]. Prokinetik olarak betanekol ve eritromisini kullananlar da mevcuttur.

d. PPI tedavisi: Reflü öksürüğünde en etkili ilaçlardır. Midenin asit yükü dışında tüm mide sekresyonlarını azaltır. En çok omeprazol, lansoprazol (1-2 mg/kg/gün; 1-2 dozda; yemek öncesi) gibi ilaçlar kullanılır. Ortalama üç ay süreyle yüksek doz (örn. lansoprazol 30-60 mg/gün) kullanımla öksürük kontrol altına alınmaya çalışılır^[58,59,62].

Asidik reflüde çok etkin olmalarına rağmen, PPI zayıf asidik ve nonasidik reflüyü çoğunlukla engellemez. Ayrıca bazı çalışmalarda, asidik

reflü öksürüğünü engellemede de çok başarılı bulunmamıştır. Örneğin; bir çalışmada kronik öksürük ve anormal pHmetre profili saptanan hastaların sadece %35'i PPI tedavisine yanıt vermişlerdir. Diğer faktörlerin varlığı, asit süpresyonuna direnç, kısa tedavi süresi, nonasidik reflü vb. durumlar PPI tedavisindeki başarısızlığın ana nedenleri olarak saptanmıştır^[63]. Bazen kendi başına başarısız olsa bile, prokinetik ilaçlar ve diyet önlemleriyle beraber kullanıldığında etkili olabilmektedir^[64].

Ayrıca, son zamanlardaki derleme ve meta-analiz çalışmalarında önemli yan etkilerine dikkat çekilmektedir. Örneğin; midedeki asit süpresyonuna bağlı akkiz pnömoni oluşumunun artması bunlardan biridir^[65]. Atrofik gastrite yol açtığı ya da sıklığını artırdığı ve dolayısıyla B₁₂ emilimini etkilediği de son zamanlarda bildirilmektedir. Buna karşın bazı yeni çalışmalarda da atrofik gastrite ve B₁₂ emilimiyle ilgili olan bu ilişki doğrulanmamıştır^[66]. Yine nadiren kalça kemiği kırıklarına yol açtığı da bildirilmiştir^[67]. Ayrıca, son zamanlarda asit süpresyonu ve mide üzerine olan etkilerinden dolayı intestinal enterokromafin hücrelerinde hiperplaziye yol açabildiğinden, bunun da ileride karinoid gelişimine yol açabileceğinden bahsedilmektedir^[68].

4. Cerrahi Tedavi

Yoğun medikal tedavi yüksek doz PPI de dahil olmak üzere ilaçlar kullanılıp üç aydan daha fazla devam ettiği halde başarısızsa, bu durumda cerrahi düşünülmelidir^[69].

Antireflü cerrahide açık yerine, laparoskopik ya da minimal invaziv yapılmaya çalışılmalıdır. Cerrahi tedavi özefagus motilitesinin bozulmadığı koşullarda daha başarılıdır. Bu reflü öksürüğünde daha çabuk sürede düzelmeye sağlar. Antireflü cerrahi olarak gastroözefageal fundoplikasyon ± piloroplasti yapılır. Genellikle Toupet yöntemi tercih edilir^[70].

5. Ampirik İlaç Tedavisi

Ampirik tedaviler, kronik öksürük nedeni olarak patojenik triadın (astım, PNAS ve GÖR) düşünüldüğü fakat bronş provokasyon testi ve

24 saatlik özefageal pHmetre ile izleminin yapılamadığı durumlarda önerilir. Astım ve PNAS'lı hastalarda 1-2 hafta içinde, GÖR'de 1-3 ay içinde yanıt alınabilir^[71].

Tedavi Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

Yukarıda bahsedilen beslenme-yaşam tarzı değişiklikleri, medikal ve cerrahi tedavi yöntemleri meta-analizleri içeren Cochrane derlemelerinde irdelenmiştir. 2004 yılındaki Cochrane derlemesinde; hastaya yerken ve uyku esnasında pozisyon vermek faydasız bulunup, reflü-yü tamamen engellemediği bulunmuştur. Fakat gıdaları koyulaştırmak faydalı bulunup yararı gösterilmiştir^[56,72]. Bu koyulaştırmada pektin ya da pirinç unu da kullanılabilir. Bir ölçek mamaya 30 mL pirinç unu katmak (1/1) tam koyulaştırma ise, 15 mL katmak yarı koyulaştırma kabul edilir (1/2) ve hastaya göre bu düzenleme yapılır. Ayrıca, formüle ile beslenmekteyse hipoallerjenik (HA tipi) mama ya da keçiyoynuzu lifli (AR tipi) mamaların da faydası gösterilmiştir^[57,53].

2011 yılı Cochrane derlemesinde ise altı pediatrik çalışmadan bahsedilmekle beraber, sadece bunların biri randomize kontrollü çalışmadır. Buna göre tedavi yöntemleri çok da etkin bulunmayıp özellikle medikal tedavilerin etkilerinin çok artmış olduğundan söz edilmektedir. PPI -infant dahil- çok genç çocuklarda etkin bulunmamıştır^[74]. Diğer tedavileri kıyaslanmanın ise veri yetersizliği nedeniyle imkansız olduğundan bahsedilmektedir.

Sonuç olarak, kronik öksürüğün GÖR'e; asit ya da asit olmayan GÖR'ün de çok sık olmasa da kronik öksürüğe yol açabildiği gösterilmiştir^[15-20]. Yine kronik öksürüğün nedeni bulunduğu halde verilen tedaviye yeterli yanıt alınmıyorsa GÖR akla gelmelidir. Örneğin; nonatopik astımlı hastada verilen astım tedavisine rağmen, öksürük geçmiyorsa GÖR'ün burada katkısı bulunup bulunmadığı değerlendirilmelidir^[75]. Fakat ampirik de olsa, verilen antireflü tedaviye yanıt alınması, en kesin ve basit tanı koyma yoludur. Son olarak vurgulamak gerekirse; son zamanlarda özellikle öksürük kaydeden

cihazlarla yapılan tespitlere göre reflü öksürüğü önceden düşünüldüğü kadar klinikte sık rastlanmaz^[35]. Yine GÖR'ün teşhisinde bugün bazı zorlukların bulunduğu, ayrıca tedavisinin ve halen kullanılan ilaçların yararının tartışmalı olduğu unutulmamalıdır^[74].

KAYNAKLAR

1. Munyard P, Bush A. How much coughing is normal? *Arch Dis Child* 1996;74:531-4.
2. Kwon NH, Oh MJ, Min TH, Lee BJ, Choi DC. Causes and clinical features of subacute cough. *Chest* 2006;129:1142-7. doi: 10.1378/chest.129.5.1142
3. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:1S-23. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.1S
4. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:260S-83S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
5. Taşbakan MS, Erdiç M. Gastroesophageal reflux related chronic cough. *Türkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics* 2009;2:21-6.
6. Irwin RS, Madison JM. Anatomical diagnostic protocol in evaluating chronic cough with specific reference to gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2000;108 (Suppl 4a):126S-30S.
7. Dockery DW, Gold DR, Rotnitsky A. Effects of age, sex and race on prevalence of respiratory symptoms among children. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:A23.
8. Leonard GS, Houthuijs D, Nikiforov B, Kotelchuck M. Over-the counter medication use among US preschool age children. *JAMA* 1994;272:1025-30.
9. Luyt DK, Burton PR, Simpson H. Epidemiological study of wheeze, doctor diagnosed asthma, and cough in preschool children in Leicestershire. *Br Med J* 1993;306:1386-90.
10. Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. Cough and cold medication use by US children, 1999-2006: results from the slone survey. *Pediatrics* 2008;122: e323-9. doi: 10.1542/peds.2008-0498
11. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):80S-94S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.80S
12. Pratter MR. Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl):59S-62S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.59S

13. Irwin RS. *Introduction to the Diagnosis and Management of Cough: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest 2006;129:25-7. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.25S
14. Hart JJ. Pediatric gastroesophageal reflux. *Am Fam Physician* 1996;54:2463-72.
15. Borrelli O, Marabotto C, Mancini V, Aloï M, Macrì F, Falconieri P, et al. Role of gastroesophageal reflux in children with unexplained chronic cough. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:287-92. doi: 10.1097/MPG.0b013e318216e1ad
16. Pearson JP, Parikh S, Orlando RC, Johnston N, Allen J, Tinling SP, et al. Review article: reflux and its consequences--the laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations. Conference held in conjunction with the 9th International Symposium on Human Pepsin (ISHP) Kingston-upon-Hull, UK, 21-23 April 2010. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(Suppl 1):1-71. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04581.x.
17. Lazenby JP, Harding SM. Chronic cough, asthma, and gastroesophageal reflux. *Curr Gastroenterol Rep* 2000;2:217-23.
18. Anissa S, Akkari K, Riahi K, Miled I, Benzarti S, Chebbi MK. Clinical and phmetric evaluation of gastroesophageal reflux impact on upper airways in adult. *Tunis Med* 2012;90:243-7.
19. Andze GO, Brandt ML, St Vil D, Bensoussan AL, Blanchard H. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in 500 children with respiratory symptoms: the value of pH monitoring. *J Pediatr Surg* 1991;26:295-9; discussion 299-300.
20. Tutuian R, Castell DO. Reflux monitoring: role of combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005;15:361-71. doi:10.1016/j.giec.2004.10.002
21. 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;39:1117-25.
22. Ravelli AM, Panarotto MB, Verdoni L, Consolati V, Bolognini S. Pulmonary aspiration shown by scintigraphy in gastroesophageal reflux-related respiratory disease. *Chest* 2006;130:1520-6. doi: 10.1378/chest.130.5.1520
23. Monés J. Diagnostic value of potent acid inhibition in gastro-oesophageal reflux disease. *Drugs* 2005;65(Suppl 1):35-42.
24. Zoumalan R, Maddalozzo J, Holinger LD. Etiology of stridor in infants. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007;116:329-34.
25. Koufman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991;101(4 Pt 2 Suppl 53):1-78.
26. Kim GH. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Korean J Gastroenterol* 2008;52:69-79.
27. Eastburn MM, Katelaris PH, Chang AB. Defining the relationship between gastroesophageal reflux and cough: probabilities, possibilities and limitations. *Cough* 2007;3:4. doi:10.1186/1745-9974-3-4.
28. Pauwels A, Blondeau K, Dupont L, Sifrim D. Cough and gastroesophageal reflux: from the gastroenterologist end. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:135-8.
29. Labenz J. Facts and fantasies in extra-oesophageal symptoms in GORD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:893-904. doi:10.1016/j.bpg.2010.08.012
30. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, Connor FL, Gaffney JT, Garske LA. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ* 2006;332:11-7. doi: 10.1136/bmj.38677.559005.55
31. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, Spiegel JR, Iannuzzi RA, Crawley JA, et al. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope* 2006;116:254-60. doi: 10.1097/01.mlg.0000192173.00498.ba
32. Stein MR. Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness. *Am J Med* 2003; 115(Suppl 3A):S55-S59S.
33. Craig WR, Hanlon-Dearman A, Sinclair C, Taback S, Moffatt M. Metoclopramide, thickened feedings, and positioning for gastro-oesophageal reflux in children under two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD003502. doi: 10.1002/14651858.CD003502.pub2
34. Blondeau K, Mertens V, Dupont L, Pauwels A, Farré R, Malfroot A, et al. The relationship between gastroesophageal reflux and cough in children with chronic unexplained cough using combined impedance-pH-manometry recordings. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Oct 22. [Epub ahead of print]. doi: 10.1002/ppul.21365
35. Chang AB, Connor FL, Petsky HL, Eastburn MM, Lewindon PJ, Hall C, et al. An objective study of acid reflux and cough in children using an ambulatory pHmetry-cough logger. *Arch Dis Child* 2011;96:468-72.
36. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54:710-7.
37. Dettmar PW, Strugala V, Fathi H, Dettmar HJ, Wright C, Morice AH. The online cough clinic: developing guideline-based diagnosis and advice. *Eur Respir J* 2009;34:819-24. doi: 10.1183/09031936.00126908
38. Bernztein R, Grenoville M. Chronic cough in pediatrics. *Medicina (B Aires)* 1995;55:324-8.

39. Holinger LD. Chronic cough in infants and children. *Laryngoscope* 1986;96:316-22.
40. Thomson F, Masters IB, Chang AB. Persistent cough in children: overuse of medications. *J Paediatr Child Health* 2002;38:578-81.
41. Khoshoo V, Edell D, Mohnot S, Haydel R Jr, Saturno E, Kobernick A. Associated factors in children with chronic cough. *Chest* 2009;136:811-5. doi: 10.1378/chest.09-0649
42. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Cox NC, Seymour GJ, Chang AB. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest* 2006;129:1132-41. doi: 10.1378/chest.129.5.1132
43. Asilsoy S, Bayram E, Agin H, Apa H, Can D, Gulle S, et al. Evaluation of chronic cough in children. *Chest* 2008;134:1122-8. doi: 10.1378/chest.08-0885.
44. Kutlu A. Chronic Cough and Gastroesophageal Reflux. *Türkiye Klinikleri Aile Hekimliği Özel Dergisi* 2012;3:33-6.
45. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. One-year follow-up of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. *Pediatric Practice Research Group. Pediatrics* 1998;102:67.
46. Laukka MA, Cameron AJ, Schei AJ. Gastroesophageal reflux and chronic cough: which comes first? *J Clin Gastroenterol* 1994;19:100-4.
47. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005;54:449-54.
48. Chang AB, Connor FL, Petsky HL, Eastburn MM, Lewindon PJ, Hall C, et al. An objective study of acid reflux and cough in children using an ambulatory pHmetry-cough logger. *Arch Dis Child* 2011;96:468-72. doi:10.1136/adc.2009.177733.
49. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:160-7.
50. Qiu Z, Yu L, Xu S, Liu B, Zhao T, Lü H, et al. Cough reflex sensitivity and airway inflammation in patients with chronic cough due to non-acid gastro-oesophageal reflux. *Respirology* 2011;16:645-52. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.01952.x.
51. Tutuiian R, Mainie I, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Nonacid reflux in patients with chronic cough on acid-suppressive therapy. *Chest* 2006;130:386-91. doi: 10.1378/chest.130.2.386
52. Thilmany C, Beck-Ripp J, Griese M. Acid and non-acid gastro-esophageal refluxes in children with chronic pulmonary diseases. *Respir Med* 2007;101:969-76. doi:10.1016/j.rmed.2006.09.006
53. Weinberger M. Gastroesophageal reflux disease is not a significant cause of lung disease in children. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004;26:197-200.
54. Chang AB, Cox NC, Faoagali J, Cleghorn GJ, Beem C, Ee LC, et al. Cough and reflux esophagitis in children: their co-existence and airway cellularity. *BMC Pediatr* 2006;6:4. doi: 10.1186/1471-2431-6-4
55. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
56. Miyazawa R, Tomomasa T, Kaneko H, Arakawa H, Shimizu N, Morikawa A. Effects of pectin liquid on gastroesophageal reflux disease in children with cerebral palsy. *BMC Gastroenterol* 2008;8:11-7. doi: 10.1186/1471-230X-8-11
57. Orizio P, Cinquini M, Minetti S, Alberti D, Paolo CD, Villanacci V, et al. Chronic cough and eosinophilic esophagitis: an uncommon association. *Case Rep Gastroenterol* 2011;5:497-501. doi: 10.1159/000331510
58. Pouchain D, Bigard MA, Liard F, Childs M, Decaudin A, McVey D. Gaviscon® vs. omeprazole in symptomatic treatment of moderate gastroesophageal reflux. a direct comparative randomised trial. *BMC Gastroenterol* 2012;12:8. doi: 10.1186/1471-230X-12-18
59. Miner PB Jr, Allgood LD, Grender JM. Comparison of gastric pH with omeprazole magnesium 20.6 mg (Prilosec OTC) o.m. famotidine 10 mg (Pepcid AC) b.d. and famotidine 20 mg b.d. over 14 days of treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:103-9.
60. Maclennan S, Augood C, Cash-Gibson L, Logan S, Gilbert RE. Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;:CD002300. doi: 10.1002/14651858.CD002300.pub2
61. Pritchard DS, Baber N, Stephenson T. Should domperidone be used for the treatment of gastro-oesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:725-9.
62. Tighe MP, Afzal NA, Bevan A, Beattie RM. Current pharmacological management of gastro-esophageal reflux in children: an evidence-based systematic review. *Paediatr Drugs* 2009;11:185-202. doi: 10.2165/00148581-200911030-00004.
63. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, Richter JE. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3131-8.
64. Ndraha S. Combination of PPI with a prokinetic drug in gastroesophageal reflux disease. *Acta Med Indones* 2011;43:233-6.
65. Gregor JC. Acid suppression and pneumonia: a clinical indication for rational prescribing. *JAMA* 2004;292:2012-3.

66. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep* 2010;12:448-57. doi: 10.1007/s11894-010-0141-0
67. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53.
68. Diamanti A, Noto C, Magistrelli A, Perotti G, Panetta F, Diomedi-Camassei F, et al. Association between gastroesophageal reflux and endobronchial carcinoid: a case report. *Thorac Cardiovasc Surg* 2011;59:186-8. doi: 10.1055/s-0030-1250427
69. Fass R. Therapeutic options for refractory gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27(Suppl 3):3-7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07064.x
70. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Hila A, Highland KB, Adams DB, et al. Fundoplication eliminates chronic cough due to non-acid reflux identified by impedance pH monitoring. *Thorax* 2005;60:521-3.
71. Roorda AK, Marcus SN, Triadafilopoulos G. Algorithmic approach to patients presenting with heartburn and epigastric pain refractory to empiric proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci* 2011;56:2871-8. doi: 10.1007/s10620-011-1708-9
72. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004823. doi: 10.1002/14651858.CD004823.pub2
73. Borrelli O, Salvia G, Campanozzi A, Franco MT, Moreira FL, Emiliano M, et al. Use of a new thickened formula for treatment of symptomatic gastroesophageal reflux in infants. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:237-42.
74. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD004823. doi: 10.1002/14651858.CD004823.pub3
75. Yüksel H, Yılmaz O, Kirmaz C, Aydoğdu S, Kasirga E. Frequency of gastroesophageal reflux disease in non-atopic children with asthma-like airway disease. *Respir Med* 2006;100:393-8.