

## **KRONİK ÖKSÜRÜK**

Oturum Başkanları

Tanım ve sınıflama

Gastroözefageal reflü ve kronik öksürük

İbrahim HIZALAN-Ülkü Yılmaz TURAY

Günseli KILINÇ

Oğuzhan OKUTAN

## TANIM VE SINIFLAMA

### Günseli KILINÇ

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Öksürük hastaların birinci basamak hekimlere en sık başvuru nedenlerinden biridir.8 haftadan uzun süren öksürük kronik olarak sınıflandırılır ve belirli bir nedene bağlanmaksızın birçok kişiyi ilgilendiren bir sorun olarak göğüs hastalıkları uzmanını ilgilendirir. 2006 yılı başında öksürük tanı ve tedavi konsensusu ACCP-American College of Chest Physicians tarafından yeniden yayınlanmıştır ve buradaki tüm bilgiler bu görüş doğrultusundadır.

Kronik öksürük yakınması olan ve akciğer grafisi normal , sigara ve angiotensin konverting enzim(ACE) inhibitörü kullanmayan hastalarda astım, gastroözofageal reflü-GER,postnazal akıntı sendromu veya yeni adı ile üst havayolu öksürük sendromu-UACS(upper airway cough syndrome) ve nonastmatik eozinofilik bronşit(NEAB) birlikte veya tek başına düşünülmelidir (Kanit B).Tüm bu patolojiler hiçbir klinik bulgu vermeksizin tek başına öksürük semptomuna yol açabilir. Bu sık rastlanan durumlar yanında akut ve kronik bronşit, soğuk algınlığı, bronşektazi , postinfeksiyöz durumlar, bronş tümörü, disfaji sonucu gelişen aspirasyonlar, ACE inhibitörü ile oluşan öksürük ,interstisyel akciğer hastalığı,çevresel ve mesleki hastalıklar, tüberküloz gibi hastalıklar da öksürüğe yol açabilir. Ayrıca immünyetmezlik durumları, periton dializi, seyrek rastlanılan birtakım durumlar ve bazen de nedeni açıklanamayan idiyopatik öksürük ile karşılaşılabilir. İdiyopatik öksürük tanısı ancak tüm nedenler dışlanarak konulabilir. Geniş bir tanisal analiz yapıldıktan ve uygun tedavi protokolleri sonrası halen çözüm üretilemeyen olgularda idiyopatik öksürük düşünülmelidir.

Kronik öksürüğü olan hastada inisyel değerlendirme ayrıntılı ve dikkatli sorgulama ve sonrasında clubbing,nazal polip,geniz akıntısı oronazal bulguları, havayolu obstrüksiyonu bulguları olup olmadığı değerlendirilir. Akciğer grafisi ve ,spirometrik analiz ve bronkodilatör reversibilite testi, bir seri peak flowmetre sonucunun değerlendirilmesi, tam kan sayımı ve eozinofil miktarı;gerekli durumlarda metakolin provokasyon testi, prick testler, sinus radyolojisi, 24-saat özofagus pH monitirizasyonu, bronkoskopik yöntemlere başvurulabilir. Bazen tedavi yöntemleri de tanıya ulaşmada yardımcı olabilir. Özellikle postviral ve GER ye bağlı öksürüğün aylarca tedavi gerektirdiği akılda bulundurulmalıdır. Kronik öksürük yaşam kalitesini çok olumsuz etkileyebilir ve gene psikojenik öksürük tanısına ancak tüm araştırmalar sonucu varılabilir .

## GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ VE KRONİK ÖKSÜRÜK

### Oğuzhan OKUTAN

Gata Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği

Öksürük sağlıklı kişilerde pek görülmez. Ancak ortaya çıktığında ve özellikle kalıcı olduğunda büyük bir klinik öneme sahiptir. Öksürük önemli bir defans mekanizması olmakla beraber, infeksiyonların yayılışında ciddi bir faktör ve bazı hastalıklarda da en sık rastlanan semptom olabilmektedir.

Öksürüğe genel olarak baktığımızda;

- 1979'da ABD'de 13 milyon hasta öksürük nedeniyle doktora başvurmuş.
  - En sık ikinci yakınma.
  - Tüm yaş gruplarının sorunu.
  - Pediatrist, aile hekimi/pratisyen, iç hastalıkları, allerji ve göğüs hastalıkları uzmanları.
  - Öksürük
    - Non-smoker erişkin popülasyonun 14-23%'ünde persistan öksürük bildirilmekte
    - smokerlarda, günde ortalama yarım paket içenlerin 25%'inde ve 2 paketten fazla içenlerin en az 50%'inde görülmektedir.
  - ABD'de yılda \$600 milyon öksürük ve tedavisi için harcanmaktadır.
  - Sürekli öksürük halsiz düşmeye yol açabilir ve hastanın yaşam kalitesini bozabilir.
  - Birçok değişik hastalık korkusu ile (ör. kanser, verem, AIDS vs.) doktor doktor gezdirebilir.
  - Üst veya alt solunum yolu enfeksiyonundan sonra haftalarca devam edebilir.
- Bazı hastalıklardan sonra 2 aya kadar normalde olabilir

### ANATOMİ VE FİZYOLOJİ

İstemsiz öksürük tamamı ile vagus ve dallarının innerve ettiği yapılardan başlatılmakta ve bu bölgelerin irritasyonu öksürüğe yol açmaktadır. Bunun tek istisnası istemli öksürüktür. Öksürüğün meydana gelişini anlamak için önce öksürük refleksini başlatan reseptörleri gözden geçirelim.

## Öksürük Refleksinin Reseptörleri

Öksürüğü başlatan en duyarlı bölgeler larinks ve trakeobronşial ağacın özellikle karina ve bronş dallanma yerleridir. İn hale edilen materyal genellikle bu noktalara çarpmaktadır. Öksürük uyarılarının çok çeşitlilik göstermesi nedeniyle reseptörlerin polimodal, yani çeşitli kimyasal ve farmakolojik mediatörler ve mekanik uyarılara cevap verme özelliğinde olduğu düşünülmektedir.

Larinks ve Farinks: Laringeal mukozadaki reseptörler mekanik ve kimyasal uyarılar ile aktive olurlar. Bu reseptörlerin bağlı olduğu sinirler superior laringeal sinir vasıtasıyla vagus'a ulaşır. Bu reseptörler hızlı adapte olan "irritan" reseptörlerdir. Farinks başlıca glossofaringeal sinir tarafından innerve edilmesine karşın, superior laringeal sinir'in (vagus kaynaklı) küçük bir faringeal dalı öksürükte rol oynamaktadır. Farinks de bulunan irritan reseptörler glossofaringeal sinire ulaşmakta ve bu nedenle öksürükte rol oynamamaktadırlar.

Trakeobronşial ağaç: Trakea ve büyük bronşlarda irritan reseptörler bulunmaktadır. Bu reseptörler lümen içi irritanlara duyarlıdırlar ve hava yollarının dallandığı bölgelerde yoğunlaşmıştır.

Vagal afferent miyelinsiz C-liflerinin reseptörleri bronşial ve alveoler duvarlarda bulunur. İrritan reseptörleri uyarıcı faktörler bunları da aktive eder, ancak öksürüğe yol açmazlar. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, C-liflerinin reseptörlerinden uyarıldığı zaman taşikinin salındığı ve mukozadaki postkapiller venüllerden damar dışına plazma çıkışına neden olduğu belirlenmiş ve bu şekilde interstisyel hacmin artması ile hızlı adapte olan reseptörlerin uyarıldığı ve C-liflerinin reseptörlerinin dolaylı olarak öksürüğe yol açtığı gösterilmiştir. Buna karşın, Hering-Breuer refleksinden sorumlu olan yavaş adapte olan gerilim reseptörlerinin ise öksürüğü artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle öksürüğün başlangıç komponenti olarak alınan derin bir solunum bu reseptörleri uyaracak ve böylece ekspiratuar eforun daha güçlü olmasını sağlayacaktır. Ancak bu reseptörler kimyasal ve mekanik uyarılar ile oluşan öksürükten doğrudan sorumlu değildirler. Sonuçta öksürük bir kaç refleksin etkileşimiyle ortaya çıkmaktadır. Bu durum öksürüğün farklı şartlarda ve farklı kişilerdeki çeşitliliğini açıklayabilir. Solunum yolları dışında dış kulak yolu ve kulak zarı, paranazal sinüsler, farinks, diafragma, plevra, perikard, ve mide'nin mekanik uyarılmasının da öksürüğe neden olduğu bildirilmiştir.

Bir defans mekanizması olarak öksürüğün iki ana fonksiyonu vardır:

1. Alt solunum yoluna yabancı materyalin girmesini önlemek,
2. Alt solunum yollarından yoğun sekresyon ve yabancı materyali temizlemek.

Öksürük yetersiz kaldığında atelektazi, gaz alış-verişinde anormallikler, pnömoni ve bronşektazi gibi hastalıklar ortaya çıkabilir. Öksürükte yüksek bir hava akım hızı ve yüksek lineer akıma ulaşmak amaçlandığı için öksürüğün etkinliği hava yolu kesit sahasının küçük olması ile ilişkilidir (Hız= Akım/Kesit saha). Ekspiratuar akım hızlarının veya dinamik olarak komprese olan hava yollarının azalması öksürüğün etkinliğini azaltmaktadır. Ekspiratuar kaslar toraks içi basıncı yükselten en önemli faktör olarak görülmektedir.

## ÖKSÜRÜKTE TANISAL DEĞERLENDİRME

Öksürük refleksinin afferent yolunun lokalizasyonlarını değerlendirme esası üzerine oturtulmuş kronik öksürüklü hastaların sistematik olarak incelendiği çeşitli tanısal protokoller

Öksürüğe değişik anatomik lokalizasyonlardaki hastalıklar neden olmakta ve akciğer hastalıkları gibi akciğer dışı nedenler de öksürüğe yol açmaktadır.

1. Sigara veya ACEI (angiotensin converting enzim inhibitörü) kullanımına bağlı öksürük bunların kesilmesinden 4 hafta sonra düzelir. Bu nedenle eğer akciğer grafisinde patoloji bulunmuyorsa bu 4 haftalık süre geçmeden ileri laboratuvar incelemeye gerek olmayabilir. ACEI alımından kısa bir süre sonra öksürük ortaya çıkan hastalarda ilacın kesilmesi ile bir cevap elde edilinceye kadar akciğer grafisi de çekilmeyebilir. ACEI dışında diğer ilaçların yol açtığı öksürükte ise bu ilaçların akciğerdeki hastalığı provoke etmeleri söz konusudur (örn; nitrofurantion, yağlı oral, nazal veya göz ilaçları gibi). ACEI dışındaki ilaçlar ile oluşan öksürükte akciğer grafisinde patoloji bulunmaktadır. Bu nedenle akciğer grafisinde anormallik olduğu zaman ACEI dışındaki ilaçlardan şüphe edilmelidir.
2. Akciğer grafisinin normal ya da eski veya öksürük ile ilgili olmayan bir anormallik göstermesi, ayırıcı tanı ve laboratuvar isteklerinin belirlenmesi için önemlidir. Grafi normal iken PNA (Postnazal akıntı), astma veya GÖR (Gastroözefageal reflü) düşünülmeli, anormallik varsa bronş ca, sarkoidozis veya bronşektazi düşünülmelidir. Bu nedenle kronik öksürük yakınması olan hastaların çoğuna herhangi bir tedavi verilmeden önce akciğer grafisi çekilmelidir. Ancak, PNA olan, non-smoker yada gebelerde tedaviye başlamadan veya ACEI kesilmesinin sonucunu görmeden önce rutin olarak akciğer grafisi çekilmesine gerek yoktur.
3. Akciğer grafisinde anormallik yoksa bronkoskopinin tanısal değeri düşüktür. Bu nedenle bronkoskopi rutin olarak yapılmamalıdır. Akciğer grafisinde anormallik olduğunda ya da normal olmasına karşın PNA, astma ve/veya GÖR'de tedaviye rağmen öksürük devam ediyorsa broskopi yapmak uygun olur.
4. Öksürüğe neden olan sinüzit'i araştırmak için rutin olarak CT incelemesinin yapılması önerilmemektedir. CT yerine 4 yönlü sinüs grafisi yeterli olabilir.
5. PNA'da öksürük nonproduktif (kuru) ise olguların %30, produktif ise %60'ında sinüzit bulunmaktadır. Bu nedenle produktif öksürüğü olan PNA'lı hastalarda 4 yönlü sinüs grafisi çekilmelidir.
6. Anamnez ve fizik muayene doğru olarak astma tanısını koymada her zaman güvenilir olmadığı için, öksürük nedeni olarak astmanın olup olmadığını belirlemede rutin tanısal testler olan SFT, reversibilite, PEF takibi ve provokasyon testleri de önerilmektedir.

7. GÖR tanısı için tetkikler üst gastrointestinal yakınmaları olmayan hastalarda da önerilmektedir (sessiz reflü).
8. Öksürük nedeni olarak GÖR'yü belirlemede en iyi test 24 saatlik özofageal pH takibi olup, gastroenterologlar tarafından özofajit için kullanılan diğer konvansiyonel yöntemler bu hastalarda hatalı olarak normal bulunabilir. Bu yüzden, konvansiyonel incelemeler normal sınırlarda ve pH takibinde reflüye bağlı öksürük şüphesi yoksa ancak bu sonuçlar o zaman normal
9. Baryumlu özofagus grafisi öksürük nedeni olarak GÖR tanısında özofageal pH takibinde daha az duyarlı ve daha az spesifik test olduğundan bu konuda nadiren tek başına yardımcı olabilir.
10. Sol ventrikül yetmezliğine bağlı akciğer konjesyonu ve çeşitli nöromusküler hastalıklar sonucu oluşan faringeal disfonksiyon sonrası aspirasyon, prospektif çalışmalarda kronik öksürük nedeni olarak %3'den daha az görülmüştür. Bu nedenle klinik olarak özel durum olduğunda non-invazif kardiyak incelemeler ve baryumlu videofloroskopi erken dönemde yada sık rastlanan öksürük nedenlerinin ileri araştırmaları yapıldıktan sonra geç dönemde yapılmalıdır.
11. Kronik öksürük nedenini belirlemede tanısız testler mutlaka yardımcı olurken, kesin tanı şüphesiz spesifik bir tedavi ile öksürük yakınmasının ortadan kalkması ile konur. Muhtemel neden birden fazla düşünüüyorsa tedaviler de eşzamanlı olarak uygulanır ve sorun çözülür.
12. Kronik öksürük nedenlerini ortaya çıkarmada ampirik tedavinin rolü çok ayrıntılı olarak araştırılmamıştır. Ancak, PNA, astma ve/veya GÖR olasılığı bulunduğu ve bronş provokasyon testi veya 24 saatlik pH takibi yapılamıyorsa ampirik tedavi düşünülebilir. Sigara içmeyen, ACEI kullanmayan ve akciğer grafisi normal olan kronik öksürüklü bir hastada bu hastalıkların (PNA, astma, GÖR) bulunma olasılığı vardır.
13. Ampirik tedavide olası potansiyel hatalara düşmemek için göz önünde bulundurulması gereken noktalar aşağıda sıralanmıştır;
  - a. Öksüren bir hastada aynı anda birden fazla neden bulunabilir.
  - b. Kısmen etkili olan tedavi rejimi başka tedaviler ilave edilirken kesilmemelidir.
  - c. Astma için kullanılan inhale ilaçlar bazen öksürüğü kötüleştirebilirler.
  - d. Tüm antihistaminikler aynı değildir ve histamine bağlı olmayan nedenlerle oluşan PNA tedavisinde yeni ve nispeten non-sedatif antihistaminikler etkili değildir.
  - e. GÖR'de 2-3 ay yoğun medikal tedavi ile öksürük düzelmeye başlar ortalama 5-6 ayda kaybolur.
  - f. GÖR tedavisinde tek başına H2 antagonistlerin kullanılması GÖR'nün oluşturduğu öksürüğün tedavisinde yeterli değildir.
  - g. GÖR nedeniyle öksüren hastalarda en yoğun tıbbi tedavi ile düzelmeye yeterli olmayabilir. Tedavi rejiminin yeterliliği tedavi sırasında 24 saatlik özofageal pH takibi yapılarak belirlenebilir.

### **GASTROÖZEFAGEAL REFLÜ VE KRONİK ÖKSÜRÜK**

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

GÖR multifaktöryel bir hastalık olarak kabul edilmektedir. 1940'lı yıllarda reflünün özofagusun mekanik bozuklukları sonucu ortaya çıktığı kabul edilirken 1960'lı yıllarda alt özofagus sfinkter ön plana çıktı. 1980'li yıllarda ise geçici alt özofagus sfinter relaksasyonu önem kazanmıştır. GÖR'nün ortaya çıkmasından sorumlu tutulan mekanizmalar Tablo 1'de görülmektedir.

**Tablo 1:** Gastroözefageal reflünün ortaya çıkmasında sorumlu tutulan mekanizmalar.

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

Öksürük doktora başvurularda ilk sıraları bulunmaktadır. Genel olarak baktığımızda postnazal akıntı %41-58, astım %24-59, GÖR ise %21-41 olarak bildirilmektedir. Kronik öksürüğü olan hastaların %6-10'unun da GÖR bağlı özofagus semptomları görülürken, %43 oranında klinik olarak sessiz olabilmektedir.

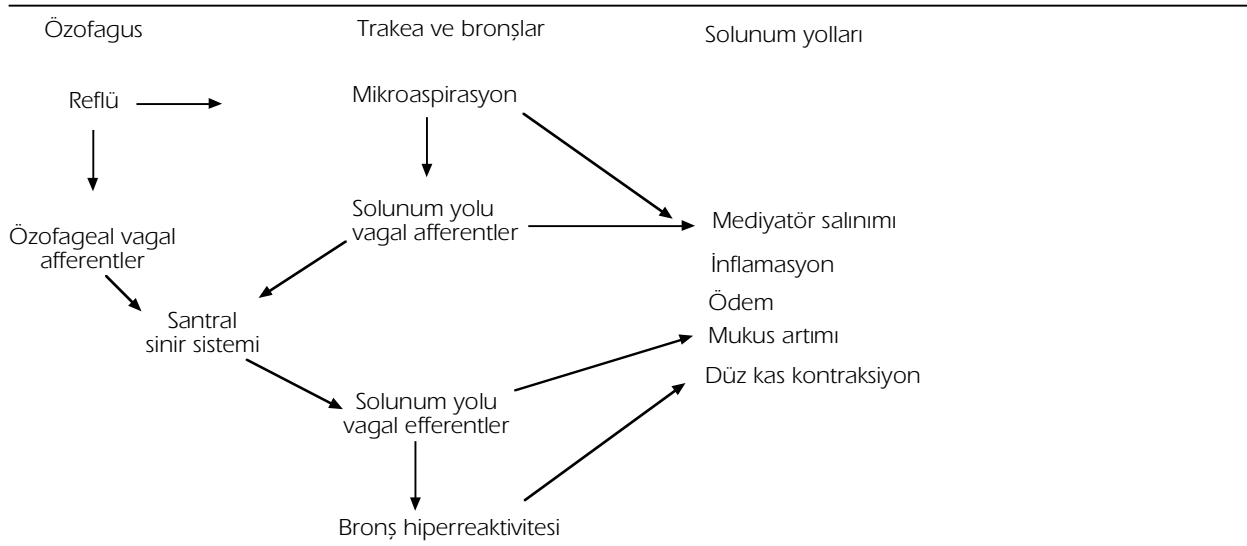
Kronik öksürüğü olan kişilerde;

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

GÖR bir çok pulmoner hastalığın tetikleyicisi veya sebebi olabilir. Öksürük de özefagus ve akciğerler arasındaki ilişki değişik mekanizmalar ön plana çıkmaktadır. Patofizyolojik mekanizmalarda

- Vagus aracılıklı refleks
- Lokal anoksal refleks
- Artmış havayolu duyarlılığı
- Mikroaspirasyon
- Nörojenik inflamasyon

etkili olduğu düşünülmektedir. Bu fizyopatolojik mekanizma Şekil 1'de görülmektedir.



**Şekil 1:** GÖR de havayolu etkileşiminin mekanizması

GÖR'de klinik belirtiler iki grupta incelenebilir. Bunlar Tablo II'de görülmektedir.

**Tablo II:** GÖR de klinik belirtiler

Özofageal bulgular	
Yanma	
Regürjitasyon	
Ağrı	
Geğirme	
Özofagus dışı bulgular	
Pulmoner	KBB
Astım	Horlama
Aspirasyon pnömonisi	Larenjit
Kronik bronşit	Farenjit
Pulmoner fibrosis	Kronik öksürük
Kronik öksürük	Globus sensation
	Disfoni
	Sinüzit
	Subglottik stenoz
	Larinx ca.
Diğer	
Göğüs ağrısı	
Dental erozyon	

## Tanı

GÖR tanısında kullanılan bir çok laboratuvar yöntemi olmakla birlikte biz en çok yardımcı olan yaklaşımlardan biri anamnezdır. Hastadan alınacak ayrıntılı bir anamnez bir çok laboratuvar tetkikinin gereksiz yere yapılmasını önleyecektir. GÖR tanısında kullanılan yöntemleri

- Radyolojik incelemeler
- Endoskopi
- Özefagus manometresi
- Bernstein testi (asit infüzyon testi)
- İzotop testleri
- Intraözefageal 24 saatlik pHmetri olarak sayabiliriz.

## Gör tedavisine yaklaşım

GÖR de tedavi klinik tablonun derecesine göre ayarlanmaktadır. Sosyal ve ilaç tedavisine yanıt alınamayan hastalarda cerrahi yaklaşım bir seçenek olarak kullanılmaktadır. Tedavi prensipleri Tablo III'de görülmektedir. İlaç tedavisinde özellikle doz artırımı ile tedaviye yanıt arasında pozitif ilişki vardır. Kronik öksürük gibi klinik belirtilerde yüksek doz proton pompa inhibitörleri yüksek dozda uzun süre kullanılması gerekebilmektedir.

**Tablo III:** GÖR'de tedavi yaklaşımı

- 
- Sosyal önlemler
    - o Yatarken yatak başının yükseltilmesi
    - o Beslenmenin düzenlenmesi (öğle yemeğinin ana öğün olması, sık ve az yenilmesi, yemekten sonra 2-3 saat yatmama, özellikle geceleri alt özofagus sfinkter basıncını azaltan yiyecek, içecek ve ilaçlardan sakınma)
    - o Obez olgularda kilo verilmesi
    - o Karnı sıkıca saran giysilerin giyilmemesi
    - o Eşlik eden hastalıkların (uyku apnesi sendromu vb) araştırılması
  - Tıbbi tedavi
    - o Antiasit/aljinik asit,
    - o Prokinetik ajanlar (sisaprid, metaklopramid, betanekol vb)
    - o H2 reseptör blokerleri (famotidin, ranitidin vb)
    - o Proton pompa inhibitörleri (omeprazol, lansaprazol vb)
  - Antireflü cerrahisi
    - o Tedaviye yanıt vermeyen olgularda
- 

## KAYNAKLAR

1. Kartaloğlu Z, Okutan O, İvan A. Öksürük . Tüberküloz ve Toraks 2001;49:525-39.
2. Loudon RG, Spohn SK. Cough frequency and infectivity in patients with pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1969;99:109-11.
3. Coleridge HM, Coleridge JCG. Reflexes evoked from tracheobronchial tree and lungs. In: Cherniack NS, Widdicombe JG, eds. Handbook of Physiology. Section 3: Respiration. Vol 2. Control of Breathing. Bethesda, American Physiological Society, 1986, pp.395-429.
4. Irwin RS, Widdicombe J, Phil D. Cough. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of Respiratory Medicine, 2d Ed. Philadelphia, Saunders 1994, pp:529-44.
5. Consensus Panel on Managing Cough as a Defense Mechanism and as a Symptom. Chest 1998;114(suppl):133s-181s
6. Widdicombe JG. Afferent receptors in the airway and cough. Respir Physiol 1998;114:5-15.
7. Hanacek J, Davies A, Widdicombe JG. Influence of lung stretch receptors on the cough reflex in rabbits. Respiration 1984;45:161-8.
8. McCool FD, Leith DE. Pathophysiology of cough. Clin Chest Med. 1987;8:189-95.
9. Hogan WJ. Gastroesophageal reflux disease (reflux esophagitis). In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. Gastrointestinal disease pathophysiology diagnosis management. 4nd ed. WB Saunders Company: Philadelphia 1989;34:594-616.
10. Ayık SÖ, Erdinç M. Gastroözofageal Reflü Hastalığı ve Kronik Öksürük Toraks Dergisi, 2003;4:191-197
11. Bor S. Gastroözofageal reflü hastalığı. Actual Medicine 2001;9:53-6.
12. Bradley LA, Richter JE, Pulliam TJ et al. The relationship between stress and symptoms of gastroesophageal reflux: the influence of psychological factors. Am J Gastroenterol 1993;88:11-9.
13. Bor S. Gastroözofageal reflü sendromu etiopatogenezinde özofagus epitel direncinin önemi. Güncel Gastroenteroloji 1997;1:171-83.
14. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. Chest 1998;114:133S-181S