

# Kronik Öksürüğün Tanı ve Tedavisi

## Diagnosis and Treatment of Chronic Cough

Emine Argüder

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara

### ÖZET

Sekiz haftadan uzun süren öksürüğe kronik öksürük denir. Göğüs hastalıkları polikliniklerinde sık karşılaşılan, çoğu kronik akciğer hastalıklarında ve bazı akciğer dışı hastalıklarda görülen bir semptomdur. Kronik öksürüğün en sık nedenleri arasında üst hava yolu öksürük sendromu (ÜHÖS), astım ve gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) yer alır. Kronik öksürüğün bazen birden çok nedeni olabilir ve birçok sistemi ilgilendirebilir. Dolayısıyla mutlaka sistematik tanısal yaklaşım gerektirir. Bununla birlikte yaşam kalitesini bozan bu durumun yeterli tedavisi yapılmalıdır. Ancak bazı hastalarda tanı koymada güçlükler yaşanabilir. Kronik öksürük yakınmasıyla başvuran her hastada öncelikle detaylı anamnez alınmalı, fizik muayene yapılmalı ve akciğer grafisi çekilmelidir. Öyküde sigara içimi, çevresel toz ya da alerjenlere maruziyet, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü kullanımı varsa, kaçınılması sağlanmalıdır. Maruziyet kesildikten sonra kısmen ya da tamamen düzelmiş öksürüğün, kesilen tetikleyiciye bağlı geliştiği söylenebilir. Eğer akciğer filmi anormal ise ileri tanısal incelemeler planlanmalıdır. Balgam incelemeleri, toraks BT, bronkoskopi ve ilgili kardiyak incelemeler yapılmalıdır. Bronkoskopi özellikle neoplastik hastalıklarda ve aktif inflamatuvar akciğer hastalıklarında yardımcıdır. Akciğer filmi normale ÜHÖS, GÖRH, kronik bronşit ya da eozinofilik bronşit olasılığı yüksektir.

**Anahtar Kelimeler:** kronik, öksürük, astım, ÜHÖS (üst hava yolu öksürük sendromu), GÖRH (gastroözofageal reflü hastalığı), bronşit

### ABSTRACT

Chronic cough is defined as the cough that lasts more than 8 weeks. It is a symptom that is encountered frequently in chest diseases clinics, mostly in association with chronic lung diseases and also in some other diseases. The most common causes of chronic cough are upper airway cough syndrome (UACS), asthma and gastroesophageal reflux disease (GERD). Sometimes chronic cough may have more than one cause and it may concern many systems. For that reason systematic diagnostic approach is a must. Besides, this state which is lowering the quality of life should be sufficiently treated. However, difficulties for diagnosing may be experienced in some patients. For all patients presenting with chronic cough detailed history, physical examination and chest X-ray should be obtained primarily. In patient's life if there is smoking, environmental exposure to dust or allergens, use of ACE inhibitors, they should be avoided. If the cough has stopped partially or fully when the exposure is avoided then it can be stated that the cough was triggered by the avoided condition. If chest X-ray is abnormal, further diagnostic studies should be planned. Sputum examinations, chest tomography, bronchoscopy and necessary cardiac investigations should be obtained. Bronchoscopy is especially helpful in neoplastic diseases, and active inflammatory lung diseases. If chest X-ray is normal, diagnosis of one of UACS, GERD, chronic bronchitis or eosinophilic bronchitis is likely.

**Keywords:** chronic, cough, asthma, UACS (upper airway cough syndrome), GERD (gastroesophageal reflux disease), bronchitis

Öksürüğün üç ile sekiz hafta arasında sürmesi subakut öksürük olarak tanımlanırken, sekiz haftadan uzun sürmesine kronik öksürük denir. Kronik öksürük, göğüs hastalıkları polikliniklerinde sık karşılaşılan, çoğu kronik akciğer hastalıklarında ve bazı akciğer dışı hastalıklarda görülebilen bir semptomdur. En sık rastlanılan nedenleri arasında üst hava yolu öksürük sendromu

(ÜHÖS), astım ve gastroözofageal reflü yer alır.<sup>1-3</sup> Kronik öksürüğün %39-75'inde tek bir neden saptanır ama bazen birden fazla neden etiolojide rol alabilir (Tablo I).<sup>4,5</sup>

Öksürük, solunum sistemine yabancı ve zararlı maddelerin alınmasını engelleyen ve fazla sekresyonların akciğerlerden atılmasını sağlayan, kompleks bir savunma mekanizmasıdır.

**Alındığı tarih:** 17 Kasım 2011; **Kabul tarihi:** 18 Şubat 2012

**Yazışma adresi (Address for correspondence):** Emine Argüder, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü 06800 Ankara; E-posta: drgullu2000@gmail.com

© 2012 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2012;14(3):117-126 doi: 10.5505/solunum.2012.52207

Solunum Dergisi'ne [www.solunum.org.tr](http://www.solunum.org.tr) adresinden ulaşabilirsiniz.

**Tablo I.** Kronik öksürük nedenleri**A. Üst solunum sistemi kaynaklı**

- Üst hava yolu öksürük sendromu (alerjik rinit, non-alerjik rinit, vazomotor rinit, kronik sinüzit, postinfeksiyöz öksürük, ...)
- Vokal kord disfonksiyonu
- Tümörler
- Yabancı cisim

**B. Alt solunum sistemi kaynaklı**

- a. Hava yolu hastalıkları
  - Astım
  - Kronik bronşit/KOAH
  - Eozinofilik bronşit
  - Bronşektazi
  - Kistik fibrozis
  - Trakeomalazi
  - Sık aspirasyon
- b. Parankimal hastalıklar
  - Kronik interstisyel akciğer hastalıkları
  - Amfizem/KOAH
  - Sarkoidoz
  - Pulmoner enfarkt
- c. Tümörler
  - Bronkojenik karsinom
  - Alveoler hücreli karsinom
  - Benign hava yolu tümörleri
  - Mediastinal tümörler
- d. Yabancı cisimler
- e. Kronik enfeksiyonlar
  - Tüberküloz
  - Fungal enfeksiyonlar

**C. Solunum sistemi dışı kaynaklı**

- GÖRH
- ACE inhibitörü kullanımı
- Kardiyovasküler hastalıklar
- Orta kulak patolojileri
- Nörojenik (vagal hasar)
- Psikojenik

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, GÖRH: gastroözefageal reflü hastalığı, ACE: anjiyotensin dönüştürücü enzim

Kimyasal ve mekanik reseptörlerinin uyarılmasıyla başlar. Solunum yollarında üç tip reseptör bulunur. Bunlar miyelinli yavaş uyum sağlayan gerilim reseptörleri, miyelinli hızlı uyum sağlayan gerilim reseptörleri ve miyelinsiz C lif reseptörleridir. Hızlı uyum sağlayanlar nazofarenksten bronşlara kadar olan bölgede yer alırlar ve hava yollarının gerilmesi ya da kollapsı, kimyasal iritanlar ve gazlar ile uyarılırlar. Miyelinsiz C tipi sinir lifleri ise bütün solunum sisteminde bulunur ve kimyasal uyarılara duyarlıdır. Yavaş uyum sağlayanlar öksürüğü başlatmada direkt olarak etkin değildirler ancak ekspiratuar kasları etkileyerek öksürük refleksi etkilerler. Ayrıca öksürük reseptörleri timpanik membranda, dış kulak yolunda, özofagusta, midede ve plevrada da bulunur. Öksürük reseptörlerinden kalkan uyarılar afferent sinirler aracılığıyla medulla oblongatada bulunan öksürük merkezine iletilir. Burada değerlendirilen uyarılar afferent sinirler (n. vagus, n. frenikus, n. interkostalis, n. lumbalis, n. fasialis) ile

effektör organlara iletilir.<sup>5-7</sup> Nervus vagus başta larenks olmak üzere, proksimal trakeobronşiyal ağacı, orofarenksin alt kısmını, küçük bronşyolları, timpanik membranı, dış kulak yolunu, özofagusu, mideyi ve plevrayı innerve eder. Bunların dışında paranazal sinüslerden trigeminal sinir, farenksten glossofarengeal sinir, diyafram ve perikarddan frenik sinir aracılığıyla öksürük refleksi iletilir.<sup>7,8</sup>

Öksürük refleksi uyarı faktörün lokalizasyonu öksürük paternini belirler. Larenksten uyarı başladığı zaman derin inspirasyon olmadan öksürük ortaya çıkarken, trakeobronşiyal alandan kaynaklanan uyarılarda derin bir inspirasyon sonrasında öksürük gelişir. Seri şekilde gelişen öksürük refleksi inspiratuar, kompresif, ekspiratuar ve geriye dönüş fazlarından oluşur. Derin inspirasyonu takiben kapalı glottise karşı güçlü bir ekspirasyon, hemen sonrasında zorlayıcı hava akımı ile glottisin açılması ile ekspirasyonla sonlanır. Trakea ve larenksin noktasal stimülasyonu, ekspiratuar refleks olarak bilinen kısa ancak güçlü ekspiratuar çabaya neden olur. Postnazal dripteği boğaz temizleme hareketi ise *huff* olarak adlandırılır ve tam bir öksürükten çok, bir ekspiratuar refleksten kaynaklanır.<sup>5,6,9,10</sup>

Öksürük değerlendirilirken mutlaka süresi, balgamlı olup olmadığı, gün içinde ortaya çıkış saatleri, şiddeti, tetikleyici faktörler ve eşlik eden diğer yakınmalar sorgulanmalıdır. Öksürük şiddetinin objektif değerlendirilmesinde ve hava yolu inflamasyonunun gösterilmesinde inhale kapsaisin öksürük provokasyon testi (İKÖPT) uygundur. Kapsaisin, kırmızı biberin içindeki maddelerden biridir. Kapsaisin miyelinsiz yavaş C liflerini uyarak öksürüğe neden olur. Sigara içenlerde ve obstrüktif hava yolu hastalıklarında, özellikle de öksürükle seyreden astımda, kapsaisine karşı artmış bir duyarlılık söz konusudur.<sup>11,12</sup> Kronik ve tekrarlayıcı özellik gösteren öksürük hem yaşam kalitesini bozar hem de çeşitli komplikasyonlara yol açabilir (Tablo II).<sup>5</sup>

**ÜST SOLUNUM SİSTEMİ KAYNAKLI ÖKSÜRÜKLER****Üst Hava Yolu Öksürük Sendromu (ÜHÖS) (Postnazal Drip, Rinosinüzit)**

ÜHÖS kronik öksürüğün en sık nedenidir. Daha önce postnazal drip sendromu olarak bilinirken yakın zamanda oluşturulan kavramda ÜHÖS'nin tanımlama için daha uygun olacağı belirtilmiştir.<sup>13</sup> Postnazal akıntı burundan ya da paranazal sinüslerden sekresyonun farenkse drene olmasıdır.<sup>1-3,13</sup> ÜHÖS'de öksürük üst solunum yollarında, hipofarenks ve larenkte bulunan öksürük refleksinin afferent yolağının sekresyon ile mekanik olarak uyarılmasıyla gelişir. Ayrıca postnazal akıntının aspire edilmesi sonucunda alt solunum yollarından da öksürük kaynaklanabilir.<sup>9,13</sup>

ÜHÖS'nin semptom ve bulguları non-spesifiktir. ÜHÖS'nin indüklediği öksürüğün ayırıcı tanısında alerjik rinit, pereniyal non-alerjik rinit, postenfeksiyöz rinit, bakteriyel sinüzit, alerjik fungal sinüzit, anatomik anormalliğe bağlı rinit, fiziksel ya da kimyasal iritanlara bağlı rinit, mesleki rinit, medikamentoza riniti ve gebelik riniti gibi çok sayıda rinosinüzal hastalık vardır. GÖRH sıklıkla üst solunum yolu semptomları ile ortaya çıkarak ÜHÖS'yi taklit edebilir.<sup>13</sup> Yapılan prospektif çalışmalarda sinüzitin %8-64, pereniyal ve alerjik olmayan rinitin %37, alerjik rinitin

**Tablo II.** Öksürüğün komplikasyonları**Solunumsal**

Pnömotoraks  
Subkütan amfizem  
Pnömomediastinum  
Larengeal hasar

**Kardiyovasküler**

Aritmi  
Bilinç kaybı  
Subkonjonktival hemoraji

**Santral sinir sistemi**

Senkop  
Baş ağrısı  
Serebral hava embolisi

**Musküloskeletal**

İnterkostal kas ağrısı  
Rektus abdominis kas rüptürü  
Serum kreatin kinazda yükseklik  
Servikal disk prolapsusu

**Gastrointestinal**

Özofagus perforasyonu

**Diğer**

Sosyal etkilenme  
Depresyon  
Üriner inkontinans  
Cerrahi yara iyileşmesinin zorlaşması  
Peteşi  
Purpura

%23, postinfeksiyöz rinitin %6, vazomotor rinitin %2, çevresel iritanların %2 oranında ÜHÖS'ye neden olduğu görülmüştür.<sup>1</sup>

ÜHÖS'de hastalar sıklıkla boğaz temizleme şeklinde olan öksürükten yakınır. Klinik olarak ÜHÖS tanısı büyük oranda hastanın boğazına bir şeylerin aktığını hissetmesi, burun akıntısı ve sık boğaz temizleme öyküsüne dayanır. Bu hastalar bazen horlama ya da hırıltılı solunumdan ve yatar pozisyonda semptomların artmasından yakınabilir. ÜHÖS'de orofarenks muayenesinde kaldırım taşı görüntüsü olabilir. Bazen de sekresyon bulunmasına karşın mukozal bulgular dikkate değer olmayabilir. Paranasal bilgisayarlı tomografi (BT) sinüslerin doluluğunu, mukozal kalınlaşmayı ve hava-sıvı seviyesini gösterebilir. Mevsimsel alerjik rinit tanısında ise cilt testi yardımcı olabilir. Hastaların küçük bir kısmında ÜHÖS'yi düşündürecek semptom ya da bulgu yoktur.<sup>13-15</sup>

Yetişkinlerde ÜHÖS'ye neden olan bir durumun ya tek başına ya da öksürüğün diğer sık nedenleri ile birlikte öksürüğe yol açtığı gösterilmiştir. ÜHÖS'ye ait semptom ve bulguların non-spesifik olması nedeniyle anamnez ve fizik muayene ile kesin tanı konulamaz. Ayrıca, postnazal akıntının miktarını ölçen ya da öksürüğe yol açtığını direkt olarak kanıtlayan objektif bir test yoktur. Bu nedenle ÜHÖS'nin tetiklediği öksürüğün kesin tanısını koymak için, semptomlar, fizik muayene ve radyografik bulgular ile tedaviye alınan yanıtı içeren kriterler göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>13-15</sup>

ÜHÖS'de nedene yönelik tedavide tüm kategorilerde amaç nedenden kaçınma, inflamasyonu azaltma ya da bloke etme, in-

feksiyonu tedavi etme ve varsa yapısal bozuklukları düzeltmeyi kapsar.<sup>13</sup> ÜHÖS'ye bağlı kronik öksürük düşünülen hastada ampirik tedavi olarak birinci jenerasyon antihistaminik + dekonjestan (A/D) yani deksbromfeniramin maleat/azatadin maleat + psödoefedrin başlanmalıdır. Uygulanan tedavi ile öksürükte düzelme olması, öksürüğün nedeninin ÜHÖS'ye bağlı geliştiğini göstermede esastır. ÜHÖS'ye bağlı kronik öksürük düşünülen ancak birinci kuşak A/D'ye yanıt alınmayan olgularda sinüsler BT ile değerlendirilmelidir.

Alerjik rinit (AR), IgE aracılı spesifik antijenle tetiklenen aşırı sekresyonun görüldüğü, toplumda yaygın görülen ve ÜHÖS'ye neden olan bir durumdur. Dış ortam alerjenleri (polenler) ile mevsimsel ya da iç ortam alerjenleri (akar, küf mantarı, hamamböceği) ile pereniyal olarak gelişebilir. Tedavide esas antijenden kaçınmadır ancak bu her zaman mümkün olmayabilir. AR'nin tetiklediği öksürükte ilk aşamada nazal kortikosteroidler (KS), nazal kromolin, nazal antihistaminikler, oral antihistaminikler ya da oral lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) tercih edilebilir. Uzun vadede ise uygun olgularda alerjen desensitizasyonu uygulanabilir.<sup>14-16</sup>

Non-alerjik pereniyal rinit, vazomotor rinit ve eozinofili ile birlikte nonalerjik rinit (NARES) olarak iki grupta incelenir. Vazomotor rinit sıcaklık ile nem değişiklikleri, yemek yeme ya da alkol alımı ile ilişkili olabilen, ince, su gibi sekresyonla karakterizedir. Otonomik imbalanstan kaynaklandığı ileri sürülmektedir.<sup>16</sup> Vazomotor rinite bağlı öksürüğün tedavisinde, antikolinerjik etkilerinin daha fazla olmalarından ötürü eski kuşak antihistaminiklere ek olarak dekonjestanlar genellikle etkili olur. Ayrıca bu durumda nazal ipratropium bromür kullanılabilir.<sup>3,13,16</sup> NARES vazomotor rinite benzer semptomlarla ortaya çıkar. Ancak burun ve göz kaşıntısı ile aşırı lakrimasyon da sık görülür. Tanısı, alerji (cilt testi negatif) ve astım olmadan nazal sekresyonda eozinofilinin gösterilmesine dayanır.<sup>13</sup>

Postinfeksiyöz ÜHÖS'de yakın zamanlı bir üst solunum yolu infeksiyonu öyküsü vardır. İnatçı, kuru öksürükle karakterizedir. Nefes darlığı ya da hırıltılı solunum eşlik edebilir ve hava yolunda geri dönüşlü obstrüksiyon bulunabilir. Viral üst solunum yolu infeksiyonunun tetiklediği bronşiyal aşırı duyarlılık sonucu bronş provokasyon testinde (BPT) geçici pozitiflik görülebilir. Ancak bu durum astım değildir. Viral infeksiyonların yanı sıra mikoplazma, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR), *Chlamydia* ve *Bordetella pertussis*'in kataral evresinde kronik öksürük olabilir.<sup>13,17</sup> Postenfeksiyöz ÜHÖS'ye bağlı kronik öksürükte eski kuşak A/D kombinasyonunun etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>3</sup> Buna karşılık yeni kuşak antihistaminiklerin (terfenadin/loratidin + psödoefedrin) öksürüğün tedavisinde etkili olmadıkları gösterilmiştir.<sup>18-20</sup>

Kronik sinüzit, produktif öksürüğe yol açabilmekle birlikte bazen klinik olarak sessizdir ve kuru öksürükle karşımıza çıkar. Kronik sinüzitle uyumlu bulgular varlığında, tanısız değerlendirilmede paranasal BT, nazal endoskopi, alerjik ve immünolojik testlerin yapılması önerilmektedir. BT ile incelemede mukozal kalınlaşma, sinüslerin doluluğu ve hava-sıvı seviyesinin görülmesi bakteriyel infeksiyon varlığını destekler ve antibiyotik gereksinimini gösterir. Ancak mukozal kalınlaşmanın tek başına infeksiyonu göstermediği bilinmelidir.<sup>21,22</sup> Kronik bakteriyel sinüzitin en sık nedenleri arasında *Staphylococcus aureus*, koagülöz

negatif stafilokok, anaerobik bakteriler, hemofilus influenza, *Moraxella* kataralis ve çeşitli gram negatif basiller yer almaktadır.<sup>23</sup>

Kronik sinüzitin tedavisi henüz net değildir. Kısa süreli oral antibiyotiklerin etkinliğini gösteren randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Bakteriyel infeksiyonların rolü ve antibiyotik tedavisinin önemi tartışmalı olmakla birlikte, en az 3 hafta süren, *Haemophilus influenza*, oral anaeroblar ve streptokokal pnömöniye karşı etkili olan antibiyotik seçilmelidir. Tedavide kullanılan antibiyotikler arasında amoksisilin, amoksisilin/klavulanat, II.-III. kuşak sefalosporinler (sefuroksim aksetil, sefprozil, sefiksime), makrolidler (klaritromisin, azitromisin), kinolonlar (levofloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin) yer alır. Antibiyotik tedavisinin yanı sıra en az 3 hafta süren, günde iki kez eski kuşak A/D kombinasyonu, 5 gün günde 2 kez nazal dekonjestan ve nazal kortikosteroid (KS) kullanımı önerilmektedir. Bu tedaviyle öksürük kaybolursa nazal KS kullanımı 3 ay sürdürülmelidir. Medikal tedaviye yanıt alınmayan durumlarda cerrahi tedavi yönünden değerlendirme gerekebilir. Alerjik fungal sinüzit ise alerjik bronkopulmoner mikozisin rinosinüslerde görülen şeklidir. Total IgE sıklıkla yüksektir ve dermatojenöz mantarlara karşı cilt testi pozitif bulunur. Tedavide fungal müsinin cerrahi olarak çıkarılması ve sonrasında etkilenen sinüslerin drenajı gerekir.<sup>13,22-24</sup>

Kimyasal ya da fiziksel iritanlara bağlı olarak gelişen rinitin tedavisinde maruziyetten kaçınılması, ortam havalandırmasının iyileştirilmesi, filtre kullanımı ve bazı durumlarda maske takılması yer alır. Rinitis medikamentosa ise nazal konjesyonu akut olarak düzeltene nazal ajanların uzun süreli kullanımında ortaya çıkmaktadır. Bu durumda kişinin bu ilacı kesmesi tedavi edici olacaktır.<sup>13</sup>

### Vokal kord disfonksiyonu (VKD)

Erişkinlerde VKD epizodik ve istemsiz olarak vokal kordların inspiryum sırasında daralmasına neden olarak nefes darlığı, stridor, disfoni ve öksürük yakınmalarına neden olur. Altta yatan mekanizmanın ekstratorasik hava yolunun aşırı duyarlılığından kaynaklandığı düşünülmektedir. VKD'li erişkinlerin %50'si inatçı öksürükten yakınmaktadır. Tanı, semptomatik epizot sırasında laringoskopik muayenede vokal kordlarda addüksiyonun görülmesi ya da salinle hava yolu provokasyonu sırasında %25'ten fazla inspiratuar akımda azalma olması ile konur. Tedavi glottal konstriksiyonu azaltmaya yönelik konuşma uygulamalarına dayanır.<sup>25,26</sup>

### Diğer nedenler

Üst solunum sistemi kaynaklı kronik öksürük nedenleri arasında tümörler, yabancı cisim ve orta kulak patolojileri de yer alır. Bunların tanısı dikkatli bir kulak burun boğaz muayenesi ile konabilmektedir.

## ALT SOLUNUM YOLU KAYNAKLAI ÖKSÜRÜKLER

### Astım

Astım kronik öksürüğün ikinci en sık nedenidir.<sup>1-3</sup> Sigara içmeyen erişkinlerde sıklığı %24-29 arasında değişmektedir.<sup>16</sup>

Astım genellikle gece ortaya çıkan öksürük, nefes darlığı ve hırıltılı solunum ile görülmesine karşılık bazen karşımıza tek başına öksürükle de çıkabilir.<sup>27</sup> Astımın %57 oranında tek başına öksürük semptomuyla başladığı gösterilmiştir.<sup>28</sup> Öksürük varyant astımda (ÖVA) ise, kronik öksürük tek bulgudur ve bronkodilatör tedaviye yanıt vardır. Astımlı hastaların öksürük refleksi her zaman artmış olmaz ama ÖVA'da artmış öksürük refleksi mevcuttur.<sup>29</sup> ÖVA'da öksürük reseptörlerinin bradikinin, taşikinin ve prostoglandinler gibi inflamatuvar mediyatörlere karşı duyarlılığı artar. Ayrıca bronş düz kasının kasılmasıyla öksürük reseptörleri fiziksel olarak da uyarılır. Bu nedenle bu grup hastalarda beta-adrenerjik bronkodilatörler antitüsif olarak etki gösterirler.<sup>30</sup> ÖVA'da balgamda ve bronşiyal biyopside eozinofil hakimiyeti, bazal membranda kalınlaşma ve bronşiyal aşırı duyarlılık vardır.<sup>31</sup>

Tipik astım semptomları bulunmayan hastalarda öksürüğün nedeninin astıma bağlı olduğunun söylenmesi, bu hastaların fizik muayene ve spirometri bulgularının tamamen normal olabilmesi nedeniyle zordur. ÖVA'da öksürük refleksinde aşırı duyarlılık görülmesine karşılık tipik astımın tersine inhale metakoline karşı daha az duyarlılık bulunur. Fizik muayene ve spirometri normal olduğunda BPT ile bronşiyal aşırı duyarlılık gösterilirse astım tanısı konur. BPT'nin yapılamadığı durumda astıma bağlı öksürüğün kesin tanısı anti-astmatik tedaviye alınan yanıtla konur. Ancak tedaviye yanıt alınmasının non-astmatik eozinofilik bronşiti ekarte edemeyeceği unutulmamalıdır. BPT'nin negatif olmasının astımı dışlamadaki değeri daha yüksektir. Eğer geri dönüşlü hava yolu obstrüksiyonu varsa astım için uygun tedaviye başlanmalıdır.<sup>17,27,32,33</sup>

ÖVA'da hava yolu düz kasında mast hücre infiltrasyonu, subepitelyal tabakada kalınlaşma ve *remodelling* görülür. Genel olarak tedavi yaklaşımı tipik astım formundakine benzerdir. Hastaların büyük bir bölümü inhale KS ve bronkodilatörle tedavi olur. Bronkodilatör tedaviyle semptomlar 1 hafta sonra düzelmeye başlarken, öksürüğün inhale KS ile tam düzelmesi 8 haftayı bulur. Bazı ÖVA'lı hastalarda inhale KS kullanımı sonrası aerosol içeriği nedeniyle ilaca bağlı olarak öksürük artabilir. Bu durumda cihaz değiştirilmeli ve öksürüğün diğer nedenleri tekrar gözden geçirilmelidir.<sup>17</sup> İnhalasyonla KS'ye yanıt alınamayan olgularda, hava yolundaki inflamasyonun şiddeti indüklenmiş balgamda ya da BAL'da eozinofili varlığı değerlendirilerek daha agresif antiinflamatuvar tedaviler (yüksek doz inhale KS / 1-2 hafta süreyle oral KS) denenebilir.<sup>34</sup>

LTRA'lar inhale KS'ye dirençli ÖVA'lı hasta grubunda öksürükte anlamlı düzelmeler sağlayabilir. Bunu, hava yolunda gelişen inflamasyon ortamındaki öksürük reseptörlerini düzenlemede daha etkin olması ile gerçekleştirir. Ancak bu ajanların tek başına mı yoksa inhale KS ile kombine verilmesi mi gerektiği sorusu henüz tam olarak yanıtlanmamıştır. İnhalasyonla KS ile bronkodilatör kombinasyonu alan hastalarda yeterli yanıt alınmadığında tedaviye LTRA eklenebilir.<sup>17</sup> Beta-2 agonist klenbuterol ile montelukastın antitüsif etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada, eşit antitüsif etki gözlenmiştir.<sup>35</sup> Bunlara ek olarak astıma bağlı öksürükte inhale terbütalin, metaproterenol, teofilin, nedokromil sodyum, azelastin hidroklorid, ikinci kuşak antihistaminikler ve suplastast tonsililate (TH-2 sitokin inhibitörü) kullanılabilir.<sup>17</sup>

## Kronik Bronşit/Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

Kronik bronşit, özellikle kış aylarında olmak üzere, yılda en az 3 ay süren ve ez az iki yıldır devam eden öksürük ve eşlik eden balgam çıkarma, olarak tanımlanır. Sigara içen kişilerde bu durum, ilerleyici geri dönüşümlü olmayan hava yolu darlığı gelişiminin belirtisi olabilir. Kronik bronşitte öksürüğe bronşiyoler inflamasyon ve mukus hücrelerinde hiperplazi sonucunda üretilen aşırı balgam neden olur.<sup>36</sup>

Kronik bronşitte özellikle sabahları olan öksürük ve gri renkli balgam çıkarma tipiktir. Produktif öksürük, üst solunum yolu infeksiyonları ve toz ya da dumana maruziyetle artar. Ancak bu durumlarda bronşektazi ya da ÜHÖS gibi nedenlerin ekarte edilmesi gerekir. Olası bir endobronşiyal lezyonun da ekarte edilmesi önemlidir.<sup>5</sup> Eğer solunum testi parametrelerinde obstrüksiyon gelişimini destekleyen bulgu varsa ( $FEV_1/FVC < \%70$ ,  $FEV_1 < \%80$ ) hasta KOAH olarak değerlendirilebilir.<sup>37</sup>

Kronik bronşitin tedavisinde öncelikle neden olan iritanların ortamdaki uzaklaştırılması ve sigaranın kesilmesi önerilir. Sigara kesildiğinde öksürükte genellikle 4-5 hafta içinde azalma görülür. Sigara bırakma tedavisinde günümüzde nikotin replasman tedavileri, bupropion ve vareniklin kullanılmaktadır. KOAH geliştikten sonra ise temel tedavide amaç yine öncelikle sigaranın bırakılması, sonra da obstrüksiyon derecesine göre bronkodilatör tedavi düzenlenmesinden oluşur. KOAH alevlenmelerinde inflamasyonun baskılanması için antibiyotik, mukolitik, inhale KS ve beta-2 kombinasyonu eklenebilir. Antitüsif ilaç kullanımı önerilmez.<sup>37</sup>

## Bronşektazi

Bronşektazide öksürük, bronşlarda aşırı sekresyon üretimine, bozulmuş klirens ve tekrarlayan infeksiyonlara bağlı olarak gelişir. Hastalar genellikle günde 30 ml ya da daha fazla balgam çıkarırlar. Bazen ateş, hemoptizi ya da kilo kaybı da görülebilir. Bronşektazinin başlangıç aşamalarında sadece persistan produktif öksürük olabilir. Bronşektazi ayrıca ÜHÖS, rinosinüzit, astım, GÖRH ve kronik bronşitle birlikte bulunabilir.<sup>38,39</sup>

Bronşektazide en sık rastlanılan patojenler *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Özellikle ilerlemiş olguların akciğer filmlerinde genellikle alt loblarda bronşiyal duvar kalınlığında artış izlenirken, YRBT kesitlerinde bronşektazinin erken değişiklikleri olan intrapulmoner hava yollarında duvar kalınlaşmaları, dilatasyon, distorsiyon, mukus plakları ve bronşiyolitiz bulguları saptanabilir.<sup>40</sup>

İnfekte bronşektazi dönemlerinde oluşan kronik öksürük yorgunluğa neden olduğu için bu dönemde öksürüğün rahatlatılması önemlidir. Bronşektazi sırasında gelişen öksürük inhale beta-2 agonistlerin mukosilyer klirensi artırıcı etkisiyle kontrol edilebilir. Hava yollarındaki sekresyonun postür al drenajla temizlenmesi ve aralıklı antibiyotik tedavisi gerekebilir. Antitüsif ilaçların tedavide yeri yoktur.<sup>38</sup>

## Eozinofilik Bronşit

Eozinofilik bronşit, astım semptomları olmadan balgamda eozinofilinin eşlik ettiği öksürükle karakterize bir durumdur.<sup>41</sup> Etiyolojisi net değildir ancak astımdaki gibi mesleki ya da çevresel etkenlerin rol oynaması söz konusu olabilir.<sup>42</sup> Öksürüğün sık

görülen nedenleri arasında yer alır. Yapılan bir çalışmada kronik öksürükle başvuran hastaların %13,2'sinde neden olduğu gösterilmiştir. Bu hasta grubunun %30'unda öksürüğe balgam eşlik etmektedir.<sup>43</sup> Astımdaki gibi hava yolunda eozinofilik inflamasyon olmasına karşılık hava yolu aşırı duyarlılığı yoktur. Tanı, öksürüğün diğer nedenlerinin klinik, radyolojik ve fonksiyonel değerlendirmeye dışlanıp, hava yolundaki inflamasyonun balgamdaki eozinofili ile gösterilmesi sonucunda konur.<sup>44</sup> Balgam elde edilmesinin mümkün olmadığı durumda hipertonic salinle balgam indüksiyonu ya da bronşiyal lavajla inflamasyon gösterilebilir.<sup>45</sup> Ekshalasyon havasında nitrik oksit (NO) ölçülmesi hava yolu inflamasyonunu göstermede indüklenmiş balgama alternatif bir testtir. Non-astmatik eozinofilik bronşitte de NO seviyeleri genellikle yüksek bulunmuştur.<sup>46</sup> Eozinofilik bronşitte kapsaisin karşı artmış öksürük duyarlılığı vardır. İmmünopatolojik bulgular astım ile benzerlik gösterir.<sup>31</sup>

Kronik öksürükle başvuran, akciğer filmi ve spirometrik testleri normal olan, bronş aşırı duyarlılığı olmayan hastalarda non-astmatik eozinofilik bronşit düşünülmelidir. Tanı, mutlaka balgamda ya da bronşiyal lavajda eozinofili varlığının gösterilip, KS tedavide yanıt alınmasıyla doğrulanmalıdır. Hastalığın seyrini değerlendiren 52 hastalık bir çalışmada, 1 yıl sonrasında hastaların %9'unda astım geliştiği, %66'sında hastalık semptomlarının ve hava yolu inflamasyonunun sebat ettiği, sadece 1 hastada KS almadan balgam eozinofilisinin düzelmesi ile tam düzelmeye sağlandığı, %16'sında ise sabit hava yolu obstrüksiyonu geliştiği gösterilmiştir.<sup>47</sup>

Tedavide temel yaklaşım, alerjen ya da mesleki maruziyet varsa bu maruziyetlerden kaçınma ve antiinflamatuvar tedavidir. Genellikle inhale KS'ye yanıt alınır ama doz ve tedavi süresi kişiye göre değişmektedir. Bu durum geçici ya da epizodik olabildiği gibi, tedavi edilmezse persistan hale dönebilir ve bu durumda hastalar sıklıkla uzun süreli KS tedavisine gereksinim gösterebilirler. KS tedavi sonrasında hastalarda klinik düzelmeye balgam eozinofilisinde de düzelmeye eşlik eder. Oral KS kullanımı gereksinimi ise çok nadirdir.<sup>31,43</sup>

## Diğer Nedenler

Solunum sistemi kaynaklı kronik öksürüğün diğer nedenleri arasında tüberküloz, kistik fibrozis, kronik interstisyel akciğer hastalıkları, sarkoidoz, bronkojenik karsinom, alveoler hücreli karsinom, benign hava yolu tümörleri, mediastinal tümörler, yabancı cisim, sık aspirasyon ve pulmoner enfarkt yer alır.

## SOLUNUM YOLU DIŞI KAYNAKLI ÖKSÜRÜKLER

### Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Gastroözofageal reflü (GÖR) mide içeriğinin özofagusu geçmesine, gastro-özofageal reflü hastalığı (GÖRH) ise bu içeriğin özofagusta hasar oluşturmaya denir. GÖRH, kronik öksürüğün sık rastlanılan nedenleri arasında yer alır.<sup>48</sup> Sağlıklı kişilerde fizyolojik olarak yemek sırasında ya da sonrasında günde yaklaşık 50 kez GÖR olabilir ancak herhangi bir semptomla yol açmaz. GÖRH semptomla ya da doku hasarı ile karşımıza çıkan bir durumdur. Uzayan GÖR özofajit, Barrett's özofagus, özofageal ülserasyon, striktür ya da kanamaya yol açabilir.<sup>49</sup> Bazen

özofagusu ait tipik retrosternal yanma ve regürjitasyon bulguları ile bazen de gastrointestinal sisteme ait bulgu vermeden öksürük, larenjit, otit, sinüzit, horlama gibi ekstraözofageal semptom ve bulgularla ortaya çıkabilir.<sup>48,50,51</sup>

GÖRH prevalansı, yapılan çalışmalarda %5-41 olarak bildirilmiştir. Bu oran yıllar içinde hastalıkla ilgili farkındalığın artmasıyla artış göstermiştir.<sup>1,50,52</sup> Hastalar genellikle retrosternal yanma ve ağza acı su gelmesi gibi tipik yakınmalarla, olguların yaklaşık %40'ı ise tek başına öksürük yakınmasıyla başvurmaktadır.<sup>51</sup> GÖRH'nin öksürüğe neden olduğunda %75 oranında gastrointestinal sisteme ait semptom vermediği görülmüştür.<sup>50</sup>

GÖRH'de öksürük refleksinin afferent yolağı, aspirasyon olmadan üst solunum yolunun ya da mikro/makro aspirasyon nedeniyle alt solunum yolunun irritasyonu ile uyarılması sonucunda öksürük gelişebilir. Bununla birlikte GÖRH özofago-bronşiyal öksürük refleksini uyararak kronik öksürüğe neden olabilir. Bu nöral mekanizmanın uyarılmasında reflünün sadece distal özofagus içine olması yeterlidir.<sup>53</sup> Reflü içeriğinin, asidite dışında öksürük gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.<sup>5</sup> Ayrıca, GÖRH ile birlikte veya tek başına özofagus motilite bozuklukları da kronik öksürüğü olanlarda sık bildirilmiştir.<sup>54</sup> Öte yandan öksürük de GÖR'ü indükleyerek kısır döngüye neden olabilmektedir.<sup>5</sup>

Kronik öksürüğün GÖR ile ilişkili olduğunu düşündüren klinik özellikler arasında kronik öksürüğün bulunmasına karşın, çevresel irritanlara maruz kalmamak, sigara içmiyor olmak, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanmıyor olmak, akciğer filminde öksürüğe neden olabilecek patoloji bulunmaması, semptomatik astımın dışlanması (astım tedavisi ile öksürüğün düzelmemesi/metakolin provokasyonunun negatif olması), öyküde retrosternal yanma, ağza acı su gelmesi, yemeklerden hemen sonra öksürük ataklarının artması sayılabilir. Yakınmalar yemekle ve vücut pozisyonu ile ilgilidir.<sup>51</sup> GÖR'ü göstermede 24 saatlik pH monitörizasyonu altın standarttır. Daha çok klinik olarak GÖRH ile uyumlu ancak ampirik medikal tedaviye yanıt alınmayan hastalarda yapılması önerilir. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi GÖRH'nin bulgusu olan özofajiti göstermede en duyarlı tanısal yöntemdir.<sup>50</sup> GÖR larenksi irrite ettiğinde laringoskopi sırasında larengeal ödem ve eritem görülebilir. Aritenoidlerin ve interaritenoid mukozanın kırmızı renge dönmesi posterior larenjit için tipiktir.<sup>55</sup> Bronkoskopi, hava yollarına olan aspirasyonun değerlendirilmesinde (subglottik stenoz, hemorajik trakeobronşit, subsegmental bronşiyal eritem) yardımcı olabilir. Bu bulguların hiçbirinin bulunmaması, GÖRH'de öksürüğün nedeninin özofago-bronşiyal refleks olduğunu gösterir.<sup>50</sup>

Hastanın klinik özellikleri GÖRH'yi düşündürüyorsa, ampirik olarak antireflü medikal tedaviye başlanmalıdır.<sup>48,50</sup> GÖRH'ye bağlı öksürüğün tedavisinde temel hedef, hastalığa neden olan durumun ortadan kaldırılması, özofagusta gelişen inflamasyonu düzeltmek ve tekrar oluşumunu engellemektir. Hastanın yaşam tarzında yapacağı değişiklikler tedavinin önemli bir parçasıdır. Diyet ile midede asit salımına neden olan ve alt özofagus sfinkter basıncını azaltan gıdalardan (kahve, mayalı-alkollü içecekler, asitli içecekler, baharatlı ve kızartılmış yiyecekler) ve ilaçlardan (teofilin, kalsiyum kanal blokerleri, trisiklik antidepresanlar gibi) kaçınılması, yatmadan önce yemek yenilmemesi, alkol ile sigara kullanılmaması, yatak başının yükseltilmesi, dar kemer kullanılması

maması ve fazla kilo varlığında kilo verilmesi tedavide alınacak ilk önlemlerdir.<sup>51</sup> Bunların yanı sıra mide asidini baskılayan tedaviler uygulanır. Bu iki tedavi yaklaşımına yanıt alınmadığındaysa, prokinetik tedaviler eklenir. Tedavi yanıtı 1-3 ay içinde değerlendirilmelidir.<sup>50</sup> Medikal anti-reflü tedavisinde, öksürüğün düzelmesinden sonra en az 3 ay daha tedaviye devam edilmesi ve ilaçların tedrici olarak azaltılıp kesilmesi gerekir.<sup>56</sup> Yoğun medikal tedaviye karşın yakınmaları devam eden hastalarda endoskopik ya da cerrahi yöntemler uygulanabilir.<sup>50,57</sup>

### Laringofaringeal Reflü

Laringofaringeal reflü (LFR) GÖRH'nin ekstraözofageal varyantıdır. Mide içeriğinin önce farinkse oradan larinkse geçişi nedeniyle ortaya çıkar. Kronik öksürük, horlama, disfoni, boğaz temizleme, boğaz ağrısı, globus faringeus, postnazal akıntı, laringospazm ve disfaji ile karşımıza çıkabilir. Her ne kadar semptomlar non-spesifik olsa da tanıda kullanılan laringoskopi bulguları (ödem, eritem, ventriküler daralma, psödosulkus ya da postkrikoid hiperplazi) ile tanı konulur. Tanıda kullanılan faringeal pH monitörizasyonunun tanıya katkısı tartışmalıdır. LFR'den şüphelenilen hastalara günde 2 kez 2 ay süreyle PPI tedavisi uygulanır.<sup>58-61</sup>

### Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörüne Bağlı Öksürük

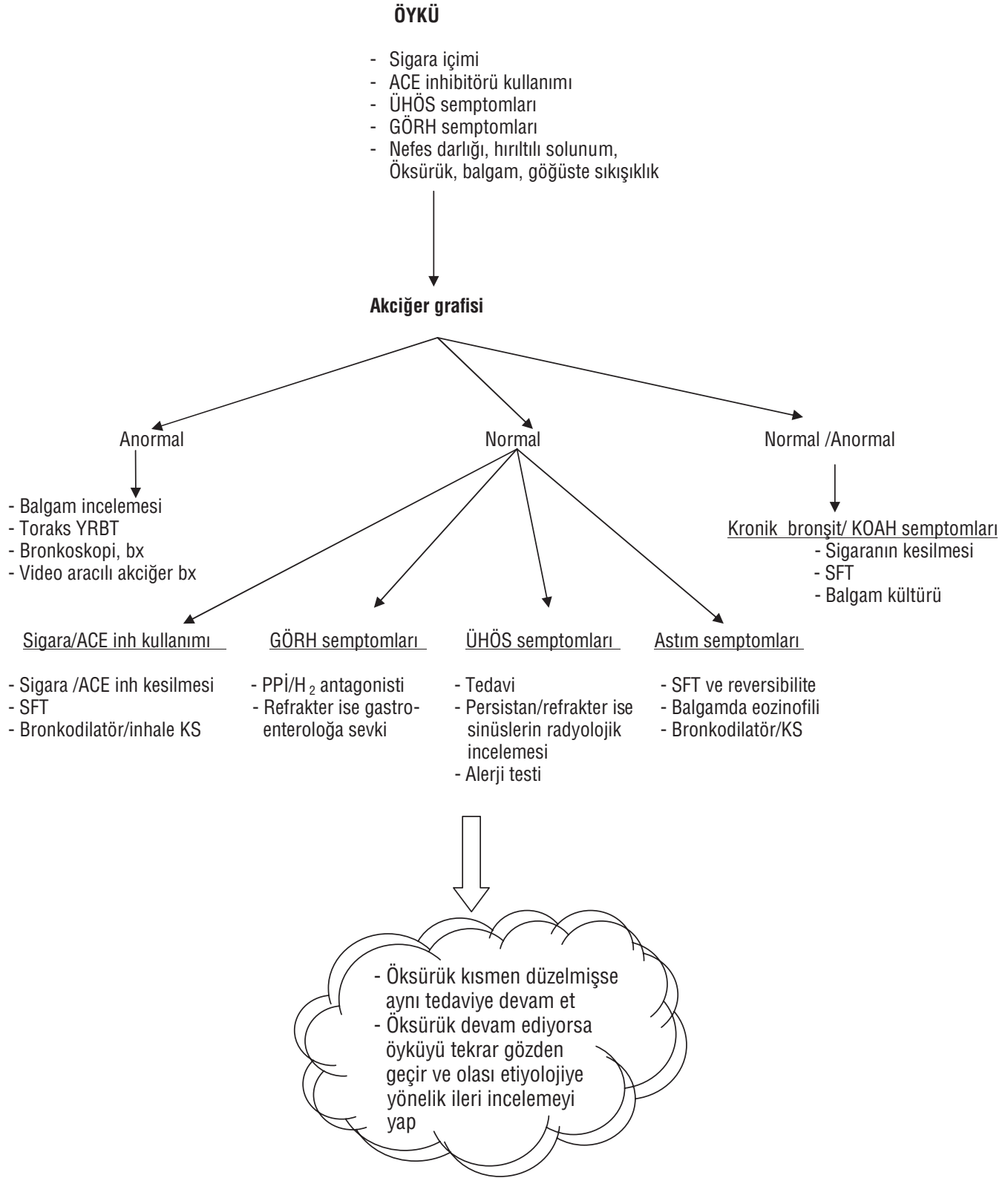
ACE inhibitörleri hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavisinde sık kullanılırlar ve yaklaşık %2-33 oranında öksürük gelişimi bildirilmiştir. Öksürük tipik olarak kuru öksürük niteliğindedir ve genellikle boğazda gıcıklanma ile ilişkilidir. ACE inhibitörlerinin bradikinin, substans P ve prostoglandin birikimine neden olup öksürük reseptörlerini doğrudan duyarlı hale getirerek öksürük oluşturduğu düşünülmektedir. Öksürük, ilacı aldıktan birkaç saat sonra gelişebildiği gibi günler ya da aylar sonra da ortaya çıkabilir. İlacın kesilmesinden 1-4 hafta sonra öksürükte düzelmeye beklenir. Nadiren 3 aya kadar uzayabilir. İlacın kesilmesiyle öksürüğün düzelmesi tanıyı kesinleştirir. ACE inhibitörleri ile öksürük gelişen hastalarda kapsaisine artmış duyarlılık gösterilmiştir. Tedavide en iyi yaklaşım ACE inhibitörünün kesilip alternatif bir tedaviye başlanmasıdır. ACE inhibitörünün kesilmesinin uygun olmadığı durumlarda öksürüğü rahatlatmak için inhale kromolin, teofilin, baklofen, indometasin gibi farmakolojik ajanlar kullanılabilir.<sup>62,63,64</sup>

### Psikojenik Öksürük

Kronik öksürüğün bütün nedenlerinin araştırılmasına karşın altta herhangi bir patoloji bulunmadığında, öksürük, psikojenik olarak kabul edilip ona yönelik tedavi uygulanmalıdır. Psikojenik nedenli öksürük çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür. Uygulanan psikiyatrik ya da davranışsal tedavi yöntemleriyle tedavisi başarısız olan öksürük, nedeni bilinmeyen öksürük olarak değerlendirilebilir.<sup>65</sup>

### Diğer Nedenler

Solunum sistemi dışı kaynaklı kronik öksürük nedenleri arasında ayrıca nörojenik (vagal hasar), sık aspirasyon, sol kalp yetmezliği ve aort anevrizması yer alır.



ACE: anjiyotensin dönüştürücü enzim; ÜHÖS: üst hava yolu öksürük sendromu; GÖRH: gastroöfageal reflü hastalığı; YRBT: yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi; KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı; bx: biyopsi; SFT: solunum fonksiyon testleri; ACE inh: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; PPI: proton pompası inhibitörleri; KS: kortikosteroid;

**Şekil 1.** Kronik öksürüğe tanısal yaklaşım ve tedavi

## ANTİTÜSİFLER VE ENDİKASYONLARI

Kronik öksürüğün nedenlerinden astım, ÖVA ve eozinofilik bronşitte genellikle inhaler KS'ye yeterli yanıt alınırken diğer nedenlere yönelik tedavide her zaman sonuç yüz güldürücü olmayabilir. Kronik öksürüğün tedavisi, yaşam kalitesi üzerindeki etkisi ve vücutta oluşturabileceği komplikasyonlar nedeniyle önemlidir. Bu durumlarda spesifik tedaviye ek olarak antitüsif tedaviler önerilmiştir. Ancak bu tedavi yöntemi, mukus üretiminin olduğu KOAH ve bronşektazi gibi durumlarda mukus birikimini artırıp enfeksiyona yol açabilir. Günümüzde antitüsif etkili santral (morfin, kodein, dekstrometorfan) ve periferik (moguistin ve levodropipizin) etkili ajanlar mevcuttur. Santral etkili ajanların öksürüğü baskıladıkları dozda önemli yan etkiler ortaya çıkabilir. Yavaş salımlı morfinin inatçı öksürüğün kontrolünde iyi tolere edildiği gösterilmiştir.<sup>66</sup> Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji (ACCP) önerilerinde, akut ya da kronik bronşitte periferik etkili antitüsiflerin kısa süreli olarak öksürüğü rahatlatmak için kullanılabilirliği belirtilmiştir.<sup>67</sup>

## SONUÇ

Kronik öksürük, nedenleri birçok sistemi ilgilendirdiği için mutlaka sistematik tanısal yaklaşım gerektirir (**Şekil 1**). Bununla birlikte yaşam kalitesini bozan bu durumun yeterli tedavisi yapılmalıdır. Ancak bazı hastalarda tanı koymada güçlükler yaşanabilir. Örneğin, öksürük varyant astımlılarda bronko-konstriksiyon olmadan ya da GÖRH'ye bağlı öksürükte reflü semptomları olmadan karşımıza çıkabilir. Yapılan bütün araştırmalara karşın kronik öksürüğün nedeni yaklaşık %7 oranında bulunamamaktadır. Bu hastalarda ayrıntılı incelemenin yanı sıra ampirik tedavilere yanıt alınmadığında öksürük, idiyopatik öksürük olarak kabul edilir.<sup>6,68</sup>

Kronik öksürük yakınımasıyla başvuran her hastada öncelikle ayrıntılı anamnez alınmalı, fizik muayene yapılmalı ve akciğer grafisi çekilmelidir. Öyküde sigara içimi, çevresel toz ya da alerjenlere maruziyet, ACE inhibitörü kullanımı araştırılmalı ve potansiyel bir tetikleyici varsa kaçınılması sağlanmalıdır.<sup>1,69-71</sup> Maruziyet kesildikten sonra öksürük kısmen ya da tamamen düzelmişse öksürüğün kesilen tetikleyiciye (sigara, ACE inhibitörü vb.) bağlı olarak geliştiği söylenebilir.<sup>1,70</sup> Eğer akciğer filmi anormal ise gerekli ileri incelemeler planlanır. Balgam incelemeleri, toraks BT, bronkoskopi ve gerekli görüldüğünde invaziv olmayan kardiyak incelemeler yapılmalıdır. Bronkoskopi özellikle neoplastik hastalıklarda ve aktif inflamatuvar akciğer hastalıklarında yardımcıdır. Akciğer filmi normalse ÜHÖS, GÖRH, kronik bronşit ya da eozinofilik bronşit olasılığı yüksektir.<sup>72</sup>

## KAYNAKLAR

1. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000;343:1715-1721.
2. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, Pistolesi M, Chung KF, Widdicombe J, et al. ERS Task Force. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004;24:481-92.

3. Pratter MR. Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):59S-62S.
4. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998;114(2 Suppl Managing):133S-181S.
5. Chung KF, Widdicombe JG. Causes and treatment of acute and chronic cough. Mason: Muray and Nadel's textbook of Respiratory Medicine. 5th ed. Philadelphia. Saunders, an imprint of Elsevier. 2010:628-646.
6. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008;371:1364-74.
7. Widdicombe JG. Neurophysiology of the cough reflex. *Eur Respir J* 1995;8:1193-1202.
8. Simpson CB, Amin MR. Chronic cough: state-of-the-art review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:693-700.
9. Macedo P, Saleh H, Torrego A, Arbery J, MacKay I, Durham SR, et al. Postnasal drip and chronic cough: An open interventional study. *Respir Med* 2009;103:1700-1705.
10. Tatar M, Hanacek J, Widdicombe J. The expiration reflex from the trachea and bronchi. *Eur Respir J* 2008;31:385-390.
11. Türktaş H, Kalyoncu AF, Gemicioğlu B, Yorgancıoğlu A, Erdinç M, Bavbek S ve ark. Astımda tanıya yönelik pratik uygulama kılavuzu. *Toraks Dergisi* 2003;4:1-9.
12. Blanc FX, Macedo P, Hew M, Chung KF. Capsaicin cough sensitivity in smokers with and without airflow obstruction. *Respir Med* 2009;103:786-790.
13. 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.
14. Bousquet J, Schünemann HJ, Zuberbier T, Bachert C, Baena-Cagnani CE, Bousquet PJ, et al. In collaboration with the WHO Collaborating Center of Asthma and Rhinitis (Montpellier). Development and implementation of guidelines in allergic rhinitis – an ARIA-GA2LEN paper. *Allergy* 2010;65:1212-1221.
15. Kaliner MA, Berger WE, Ratner PH, Siegel CJ. The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106(2 Suppl):S6-S11.
16. Tran NP, Vickery J, Blaiss MS. Management of rhinitis: allergic and non-allergic. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:148-156.
17. Dicpinigaitis PV. Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):75S-79S.
18. Gaffey MJ, Kaiser DL, Hayden FG. Ineffectiveness of oral terfenadine in natural colds: evidence against histamine as a mediator of common cold symptoms. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:223-228.
19. Berkowitz RB, Tinkelman DG. Evaluation of oral terfenadine for treatment of the common cold. *Ann Allergy* 1991;67:593-597.
20. Berkowitz RB, Connell JT, Dietz AJ, Greenstein SM, Tinkelman DG. The effectiveness of the non-sedating antihistamine loratadine plus pseudoephedrine in the symptomatic management of the common cold. *Ann Allergy* 1989;63:336-339.
21. Aygun N, Zinreich SJ. Radiology of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. Flint: Cummings Otolaryngology: Head & Neck Surgery, 5th ed. Philadelphia. Mosby. 2010:662-681.
22. Pearlman AN, Conley DB. Review of current guidelines related to the diagnosis and treatment of rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16:226-30.
23. Merino LA, Ronconi MC, Hreňuk GE, de Pepe MG. Bacteriologic findings in patients with chronic sinusitis. *Ear Nose Throat J* 2003;82:798-800, 803-804, 806.
24. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, Ponikau J, Buzina W, Kita H, et al. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope* 2009;119(9):1809-18.
25. Gibson PG, Vertigan AE. Speech pathology for chronic cough: a new approach. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:159-162.



26. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax* 2006;61:1065-1069.
27. Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Yamaguchi M, Matsuoka H, et al. Features of cough variant asthma and classic asthma during methacholine-induced bronchoconstriction: a cross-sectional study. *Cough* 2009;5:3.
28. Osman LM, McKenzie L, Cairns J, Friend JA, Godden DJ, Legge JS, et al. Patient weighting of importance of asthma symptoms. *Thorax* 2001;56:138-142.
29. Doherty MJ, Mister R, Pearson MG, Calverley PM. Capsaicin responsiveness and cough in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000;55:643-649.
30. Fujimura M, Kamio Y, Hashimoto T, Matsuda T. Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in patients with only chronic non-productive cough: Effect of bronchodilator therapy. *J Asthma* 1994;31:463-472.
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;15:682-686.
32. Nobata K, Fujimura M, Tsuji H, Ishiura Y, Myou S, Nakao S, et al. Longitudinal changes of pulmonary function and bronchial responsiveness in cough-variant asthma treated with bronchodilators alone. *Allergy Asthma Proc* 2006;27(6):479-85.
33. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, 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;161:309-329.
34. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. Non-eosinophilic, corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 1999;353:2213-2214.
35. Kita T, Fujimura M, Ogawa H, Nakatsumi Y, Nomura S, Ishiura Y, et al. Antitussive effects of the leukotriene receptor antagonist montelukast in patients with cough variant asthma and atopic cough. *Allergol Int* 2010;59:185-192.
36. Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion, exacerbations and natural history of COPD. *Exp Lung Res* 2005;31(Suppl 1):63-65.
37. Gold PM. The 2007 GOLD Guidelines: a comprehensive care framework. *Respir Care*. 2009;54(8):1040-9.
38. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010;65(Suppl 1):i1-58.
39. Rosen MJ. Chronic cough due to bronchiectasis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):122S-131S.
40. Roberts HR, Wells AU, Milne DG, Rubens MB, Kolbe J, Cole PJ, et al. Airflow obstruction in bronchiectasis: Correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. *Thorax* 2000;55:198-204.
41. Brightling CE. Cough due to asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis. *Lung* 2010;188(Suppl 1):S13-7.
42. Lemiere C, Efthimiadis A, Hargreave FE. Occupational eosinophilic bronchitis without asthma: an unknown occupational airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:852-853.
43. Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:406-410.
44. Brightling CE. Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):116S-121S.
45. Keatings VM, Evans DJ, O'Connor BJ, Barnes PJ. Cellular profiles in asthmatic airways: a comparison of induced sputum, bronchial washings, and bronchoalveolar lavage fluid. *Thorax* 1997;52:372-374.
46. Brightling CE, Symon FA, Birring SS, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Comparison of the immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax* 2003;58:528-532.
47. Berry MA, Hargadon B, McKenna S, Shaw D, Green RH, Brightling CE, et al. Observational study of the natural history of eosinophilic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 2005;35:598-601.
48. Pacheco-Galván A, Hart SP, Morice AH. Relationship between gastro-oesophageal reflux and airway diseases: the airway reflux paradigm. *Arch Bronconeumol* 2011;47:195-203.
49. Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Pathogenesis of chronic persistent cough associated with gastroesophageal reflux. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:160-167.
50. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):80S-94S.
51. 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;1:1-57.
52. Pavord ID, Chung KF. Management of chronic cough. *Lancet* 2008;371(9621):1375-1384.
53. Kollarik M, Brozmanova M. Cough and gastroesophageal reflux: insights from animal models. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:130-134.
54. Kastelik JA, Redington AE, Aziz I, Buckton GK, Smith CM, Dakkak M, et al. Abnormal oesophageal motility in patients with chronic cough. *Thorax* 2003;58:699.
55. Ahmed TF, Khandwala F, Abelson TI, Hicks DM, Richter JE, Milstein C, et al. Chronic laryngitis associated with gastroesophageal reflux: prospective assessment of differences in practice patterns between gastroenterologists and ENT physicians. *Am J Gastroenterol* 2006;101:470-478.
56. Hrelja N, Zerem E. Proton pump inhibitors in the management of gastroesophageal reflux disease. *Med Arh* 2011;65:52-55.
57. Gao X, Wang ZG, Wu JM, Ji F, Zhang CC, Ning YC, et al. Radiofrequency treatment on respiratory symptoms due to gastroesophageal reflux disease. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:1006-1009.
58. Barry DW, Vaezi MF. Laryngopharyngeal reflux: More questions than answers. *Cleve Clin J Med* 2010;77:327-334.
59. Jonaitis L, Pribuisiene R, Kupcinskas L, Uloza V. Laryngeal examination is superior to endoscopy in the diagnosis of the laryngopharyngeal form of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:131-137.
60. Lee BE, Kim GH, Ryu DY, Kim DU, Cheong JH, Lee DG, et al. Combined dual channel impedance/pH-metry in patients with suspected laryngopharyngeal reflux. *J Neurogastroenterol Motil* 2010;16:157-165.
61. Ulualp SO, Toohill RJ, Shaker R. Outcomes of acid suppressive therapy in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:16-22.
62. Kloth N, Lane AS. ACE inhibitor-induced angioedema: a case report and review of current management. *Crit Care Resusc* 2011;13:33-37.
63. Dicipinigitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):169S-173S.
64. Maden E, Özer F. ACE inhibitörü kullanıma bağlı kronik öksürük. *Türkiye Klinikleri J Allergy-Special Topics* 2009;2(1):35-38.
65. Irwin RS, Glomb WB, Chang AB. Habit cough, tic cough, and psychogenic cough in adult and pediatric populations: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):174S-179S.
66. Chung KF. Currently available cough suppressants for chronic cough. *Lung* 2008;186(Suppl 1):S82-S87.
67. Bolser DC. Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:238S-249S.
68. Xie S, Macedo P, Hew M, Nassenstein C, Lee KY, Chung KF. Expression of transforming growth factor-beta (TGF-beta) in chronic idiopathic cough. *Respir Res* 2009;10:40.

69. Vegter S, de Jong-van den Berg LT. Misdiagnosis and mistreatment of a common side-effect--angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69:200-203.
70. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al. American College of Chest Physicians (ACCP). Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(Suppl):1S-23S.
71. Tofts RP, Ferrer G, Oliveira E. Q: How should one investigate a chronic cough? *Cleve Clin J Med* 2011;78:84-85, 89.
72. Chung KF, Bolser D, Davenport P, Fontana G, Morice A, Widdicombe J. Semantics and types of cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22(2):139-142.