

Öksürükle Seyreden Astım

Cough Variant Asthma

Dr. Deniz KÖKSAL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Öksürükle seyreden astım (ÖSA) tüm dünyada kronik öksürüğün en sık nedenlerinden birisidir. Klasik astımdan farklı olarak ÖSA'da tek semptom öksürüktür. Fizik muayene bulguları ve solunum fonksiyon testleri normal sınırlardadır. Bronş provokasyon testinde bronş aşırı duyarlılığı tespit edilir. Histopatolojik bulgular klasik astım gibi olup, hava yolu düz kasında mast hücre infiltrasyonu, eozinofilik inflamasyon, subepitelyal fibrozis ve hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) mevcuttur. Tedavi klasik astım tedavisinden farklı değildir ve kombine inhaler steroidler ve bronkodilatörler kullanılır. ÖSA'nın önemli bir özelliği öksürüğün bronkodilatör tedaviye yanıt vermesidir. İntermittant öksürüklü olgularda sadece kısa etkili bronkodilatörler yeterli iken, öksürük sürekli ise inhaler steroidlerin düzenli kullanılması gerekir. Tedaviye yanıt alınmaması durumunda, lökotrien reseptör antagonistleri, teofilin ve/veya sistemik steroidler tedaviye eklenebilir. ÖSA'nın doğal seyri değişkendir. Bir kısım hasta ileri tedaviye gerek kalmaksızın düzelerken, hastaların yaklaşık üçte birinde klasik astım gelişir. ÖSA tedavisinde kullanılan inhaler steroidler, öksürük semptomunu kontrol altına almanın yanı sıra klasik astım bulgularının gelişmesini önleyebilir.

Anahtar Kelimeler: Astım, öksürük, tedavi

SUMMARY

Cough variant asthma (CVA) is one of the most common etiology of chronic cough worldwide. Distinctly from classical asthma, cough is the sole symptom of CVA. Physical examination findings and pulmonary function tests are within normal ranges. Bronchial hyperresponsiveness is documented on bronchoprovocation tests. Histopathological findings are similar to classical asthma with mast cell infiltration of airway smooth muscle, eosinophilic inflammation, subepithelial fibrosis and airway remodelling. The treatment of CVA is not different from classical asthma and combined inhaler steroids and bronchodilators are used. An important characteristic of CVA is the resolution of cough with bronchodilator therapy. Bronchodilators are usually enough for intermittent cough, while inhaler steroids are required for persistent cough. In case of inadequate response to therapy, leukotriene receptor antagonists, theophylline and/or systemic steroids are used as add on therapy. The natural course of CVA is variable. While some of the patients get better without any further therapy, almost one third of patients developed classical asthma. The inhaler steroids used for treatment of CVA not only control cough symptom but also they may prevent the development of classical asthma symptoms.

Keywords: Asthma, cough, treatment

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Prof. Dr. Deniz KÖKSAL
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

e-posta: dckoksal@gmail.com

DOI: 10.5152/gghs.2015.057

Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2015; 3 (2): 246-249

GİRİŞ

Sigara içmeyen, çevresel iritan maddelere maruz kalmayan, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE) inhibitörü kullanmayan kişilerde, sekiz haftadan uzun süren öksürük "kronik öksürük" olarak tanımlanır⁽¹⁾. Astım, kronik öksürüğün en sık (%24-29) nedenlerinden biridir ve öksürüğe sıklıkla nefes darlığı ve hırıltılı solunum eşlik eder⁽²⁻⁴⁾. Ancak bazen tek semptom öksürük olabilir ki bu tablo "Öksürükle seyreden astım (ÖSA)" olarak tanımlanır. İlk olarak 1979 yılında, Corrao ve arkadaşları⁽⁵⁾, sekiz haftadan uzun süren öksürük yakınması olan ancak nefes darlığı ve hırıltılı solunumu olmayan, solunum fonksiyon testleri normal olan ve bronş provokasyon testi (BPT) pozitif bulunan bir hasta grubuna dikkati çekmiş ve bu klinik tabloyu ÖSA olarak tanımlamıştır. ÖSA'lı olguların büyük oranda atopik oldukları bilinmektedir⁽⁶⁾.

Fizyopatogenez

Öksürükle seyreden astımlı hastalar, öksürük semptomu ön planda olan klasik astımlı hastalardan farklıdır. ÖSA'da, kronik öksürük tek bulgudur. Öksürük refleksi ölçen deneysel çalışmalarda, klasik astımlı hastaların öksürük refleksi sağlıklı kontrollerle benzer bulunurken, ÖSA'lı hastalarda öksürük refleksi duyarlılığının arttığı saptanmıştır⁽⁷⁻⁹⁾. Bradikinin, taşikinin ve prostoglandin gibi inflamatuvar mediyatörlere karşı duyarlılık artışının yanı sıra, bronş düz kasının kasılması öksürük reseptörlerini fiziksel olarak da uyarır. Bu nedenle, ÖSA'da bronkodilatörlerin antitüsif etkinliği vardır⁽¹⁰⁾. İlginç olarak ÖSA'da öksürük refleksi artarken, inhale metakoline karşı bronş duyarlılığı, klasik astımlı hastalara göre daha düşüktür⁽⁶⁾. Bu durum da nefes darlığı ve hırıltının daha az olmasını açıklayabilir.

Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde ÖSA bulguları, klasik astımdan farklı bulunmamıştır. ÖSA'lı hastaların balgam, bronkoalveoler lavaj (BAL) ve bronş mukoza örneklerinde eozinofilik inflamasyon olduğu gösterilmiştir⁽¹¹⁾. Klasik astım, ÖSA ve kontrol grubunu olgularını içeren bir çalışmada, serum eozinofilik katyonik protein düzeyi (ECP), BAL sıvısı ve bronş mukozası örneklerinde eozinofil düzeyi klasik astım ve ÖSA olgularında kontrol olgulara göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur⁽¹²⁾. ÖSA'lı olgularda ekspirasyon havasında nitrik oksit (NO) düzeylerini inceleyen çalışmalarda, NO düzeyleri klasik astımda olduğu gibi yüksek bulunmuştur⁽¹³⁾. Ayrıca yine klasik astım olgularında olduğu gibi, hava yolu düz kasında mast hücre infiltrasyonu, subepitelyal fibrozis ve hava yolu yeniden yapılanması (remodelling) ile ilgili bulgular saptanmıştır^(14, 15). Bilgisayarlı tomografi ile yapılan çalışmalarda, ÖSA'da klasik astıma benzer şekilde hava yolu duvar kalınlaşması olduğu gösterilmiştir⁽¹⁶⁾.

Tanı

Öksürüğün tek semptom olması ve klasik astım semptomlarının olmaması nedeniyle ÖSA tanısı zordur. Öksürük, bronşite veya postnazal akıntıya bağlanabilir ve hastalar sıklıkla geç tanı alırlar. Fizik muayene ve solunum fonksiyon testi bulguları normaldir. Bu durumda bronş provokasyon testi (BPT), bronş aşırı duyarlılığını göstermek amaçlı yapılabilir. Bronş aşırı duyarlılığı, klasik astıma göre daha hafiftir⁽⁶⁾. Öksüren bir hastada BPT ile bronş aşırı duyarlılığının gösterilmesi ÖSA tanısını desteklese de kesin tanı, anti-astmatik tedavi ile öksürüğün geçmesi sonrası konur⁽¹⁷⁾. BPT'nin negatif olması ise kronik öksürüklü bir hastada astım tanısını dışlayabilir. Sonuç olarak; ÖSA için tanı kriterleri 3 başlık altında toplanabilir: 1) Başka bir nedene bağlı olmayan kronik öksürük olması, 2) BPT'nin pozitif olması, 3) Klasik astım tedavisine yanıt alınmasıdır.

Ayrıncı tanı

Öksürükle seyreden astım ayrıncı tanısında yer alan en önemli iki klinik tablo, klasik astım ve non-astmatik eozinofilik bronşit (NAEB)'tir. Hava yolu inflamasyonunun non-invazif yöntemlerle değerlendirilebilme-ye başlanmasından sonra, 1989 yılında tanımlanan NAEB, sigara içmeyen kişide steroid tedaviye yanıt veren kronik öksürük, normal havayolu fonksiyonları ve balgam eozinofilisi (>%3) ile karakterizedir (18). Solunum fonksiyon testleri normal sınırlardadır, bronş provokasyon testi negatiftir. Kapsaisine karşı artmış öksürük duyarlılığı vardır. Öksürük kortikosteroid tedaviye iyi yanıt verir. Kronik öksürüklü hastalarda yürütülen ve hava yolu inflamasyonunu da değerlendiren çalışmalarda, hastaların %10-30'unda NAEB olduğu gösterilmiştir⁽¹⁹⁻²¹⁾. Klasik astım, ÖSA ve NAEB temel klinik özellikleri ve birbirinden farklılıkları Tablo 1'de özetlenmektedir⁽²²⁾. ÖSA ayrıncı tanısında yer alan diğer bir durum "atopik öksürük" tür. İzole bronkodilatör tedaviye yanıt vermeyen kronik öksürüğü olan hastada, solunum fonksiyon testleri normaldir, bronş aşırı duyarlılığı yoktur, eozinofilik inflamasyon ve atopi eşlik eder⁽²³⁾.

Tedavi

Öksürükle seyreden astım tedavisi klasik astım tedavisinden farklı değildir⁽¹⁷⁾. İnhaler bronkodilatörler ve kortikosteroidler kullanılır. Semptomları aralıklı olan hafif olgularda gereken durumlarda kısa etkili β_2 -agonistler kullanılabilir. Semptomlar sürekli ise inhaler steroidler tedavide kullanılmalıdır. Kombine bronkodilatörler ve inhaler steroid tedavi kullanıldığında, tedavinin 1. haftasında öksürük belirgin azalır⁽²⁴⁾. Ancak sadece inhaler steroid tedavi kullanılırsa,

Tablo 1. Öksürükle seyreden astımda ayırıcı tanı.

	Klasik astım	ÖSA	NAEB
Semptomlar	Dispne, öksürük, hırıltılı solunum	Sadece öksürük	Öksürük*
Atopi	Sık	Sık	Genel popülasyona benzer
Hava yolu duyarlılığı	Var	Var	Yok
Öksürük refleksi duyarlılığı	Normal	Normal veya artmış	Artmış
Bronkodilatör yanıtı	İyi	İyi	Yok
Kortikosteroid yanıtı	İyi	İyi	İyi
Balgam eozinofilisi	Genellikle	Genellikle	Her zaman
Bronş biyopsisinde eozinofili	Sıklıkla	Sıklıkla	Çok sık
Hava yolu düz kas lifleri arasında mast hücreleri	Var	Var	Yok

*Üst solunum yolu semptomları sıklıkla eşlik eder. ÖSA: öksürükle seyreden astım; NAEB: non-astmatik eozinofilik bronşit

tamamen düzleşme 8 haftayı bulabilir⁽²⁵⁾. İnhaler steroidlerin önemli bir dezavantajı, tedavinin kendisinin ÖSA'da öksürüğü arttırabilmesidir. Bu durum ölçülü doz inhaler içindeki itici gaz veya kuru toz inhaler içindeki yardımcı maddelere bağlı olabilir ve preparatın değiştirilmesi gerekebilir^(26, 27).

Kombine inhaler bronkodilatör ve steroid tedaviyle düzleşmeyen hastalarda, klasik astımda olduğu gibi basamak çıkılarak tedaviye lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) veya oral teofilin eklenebilir. Ancak ilaç tedavisini arttırmadan önce diğer olası nedenler, inhalerin düzgün kullanılmaması, eşlik eden gastroözofageal reflü, sinüzit gibi durumlar da düşünülmalıdır. LTRA, hava yolundaki öksürük reseptörleri duyarlılığını ve balgam eozinofilisini azaltır^(28, 29). İnhaler steroid tedaviye yanıt alınmıyorsa hava yolu inflamasyonunun değerlendirilmesi uygun olur. BAL'da veya indükte balgamda eozinofili olması daha agresif antiinflamatuvar tedavi gerektiren hastaları belirler⁽³⁰⁾. Ciddi öksürük varsa ve inhaler tedaviye yanıt gecikiyorsa oral steroid tedavi 1-2 hafta süreyle verilebilir⁽¹⁷⁾.

Doğal seyir

Öksürükle seyreden astım'da tek semptom olan öksürük, allerjen maruziyeti veya üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası başlayabilir. ÖSA'nın doğal seyri değişkendir. Hastaların önemli bir kısmında klasik astım semptomları gelişirken, bir kısım hasta ileri tedaviye gerek kalmaksızın düzleşir. Dört yıllık retrospektif yürütülen bir çalışmada 42 ÖSA tanılı hasta takip edilmiş, hastaların 7'si remisyonuna girerken, 13 hastada klasik astım gelişmiştir⁽³¹⁾. ÖSA'lı 28 olgunun 5 yıl boyunca takip edildiği bir diğer çalışmada, olgu-

ların %35'inde klasik astım geliştiği görülmüştür⁽³²⁾. Yine ÖSA tanılı 41 hasta, inhaler kortikosteroid alan ve almayan olmak üzere iki gruba ayrıldığında, inhaler kortikosteroid kullananların %7,4'ünde, kullanmayanların %35,7'sinde klasik astım geliştiği görülmüştür. Tek değişkenli analiz yapıldığında, bronş duyarlılığı daha fazla, kan eozinofil düzeyi daha yüksek olanlarda ve inhaler kortikosteroid kullanmayanlarda, astım gelişme riskinin arttığı saptanırken; çok değişkenli analizde astım gelişimi açısından anlamlı olan tek faktör, bronş duyarlılığının daha fazla olması olarak belirlenmiştir⁽³³⁾.

SONUÇ

Öksürükle seyreden astım, öksürüğün tek semptom olduğu bir astım tipidir. Hastalarda hava yolu obstruksiyonu yoktur. BPT'de bronş aşırı duyarlılığı tespit edilir. Histopatolojik bulgular klasik astım gibi olup eozinofilik inflamasyonu hakimdir. Tedavi klasik astım tedavisinden farklı olmayıp kombine inhaler steroidler ve bronkodilatörler kullanılır. ÖSA'nın önemli bir özelliği öksürüğün bronkodilatör tedaviye yanıt vermesidir. İntermitant öksürüklü olgularda sadece kısa etkili bronkodilatörler yeterli iken, öksürük sürekli ise inhaler steroidlerin düzenli kullanılması gerekir. Tedaviye yanıt alınmaması durumunda, LTRA, teofilin ve/veya sistemik steroidler tedaviye eklenebilir. ÖSA'nın doğal seyri değişkendir. Bir kısım hasta ileri tedaviye gerek kalmaksızın düzleşirken, hastaların yaklaşık üçte birinde klasik astım gelişir. Kullanılan inhaler steroidler, öksürük semptomunu kontrol altına almanın yanı sıra klasik astım bulgularının gelişmesini önleyebilir.

KAYNAKLAR

1. 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 1): 1S-23S.
2. Irwin RS, Curley FJ, French CL. *Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy*. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 640-7.
3. Pratter MR, Bartter T, Akers S, DuBois J. *An algorithmic approach to chronic cough*. Ann Intern Med 1993; 119: 977-83.
4. McGarvey LP, Heaney LG, Lawson JT, Johnston BT, Scally CM, Ennis M, et al. *Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol*. Thorax 1998; 53: 738-43.
5. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. *Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma*. N Engl J Med 1979; 300: 633-7.
6. Niimi A. *Cough and Asthma*. Curr Respir Med Rev 2011; 7: 47-54.
7. Fujimura M, Sakamoto S, Kamio Y, Matsuda T. *Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in normal and asthmatic subjects*. Eur Respir J 1992; 5: 291-5.
8. Doherty MJ, Mister R, Pearson MG, Calverley PM. *Cap-saicin responsiveness and cough in asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 2000; 55: 643-9.
9. Ohkura N, Fujimura M, Nakade Y, Okazaki A, Katayama N. *Heightened cough response to bronchoconstriction in cough variant asthma*. Respirology 2012; 17: 964-8.
10. Fujimura M, Kamio Y, Hashimoto T, Matsuda T. *Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in patients with only chronic nonproductive cough: in view of effect of bronchodilator therapy*. J Asthma 1994; 31: 463-72.
11. De Diego A, Martínez E, Perpi-á M, Nieto L, Compte L, Macián V, et al. *Airway inflammation and cough sensitivity in cough-variant asthma*. Allergy 2005; 60: 1407-11.
12. Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Tanaka E, Murayama T, Kuze F. *Eosinophilic inflammation in cough variant asthma*. Eur Respir J 1998; 11: 1064-9.
13. Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, McClean P, Gutierrez C, Zamel N, et al. *Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough*. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1810-3.
14. Niimi A, Matsumoto H, Minakuchi M, Kitaichi M, Amitani R. *Airway remodeling in cough-variant asthma*. Lancet 2000; 356: 564-5.
15. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. *Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma*. N Engl J Med 2002; 346: 1699-705.
16. Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, Nakano Y, Mishima M, Minakuchi M, et al. *Airway wall thickness in asthma assessed by computed tomography. Relation to clinical indices*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1518-23.
17. Dicipinigaitis PV. *Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2006; 129(1 Suppl): 75S-9S.
18. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. *Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma*. Lancet 1989; 1: 1346-8.
19. 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: 406-10.
20. Carney IK, Gibson PG, Murree-Allen K, Saltos N, Olson LG, Hensley MJ. *A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough*. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 211-6.
21. Ayik SO, Başoğlu OK, Erdinç M, Bor S, Veral A, Bilgen C. *Eosinophilic bronchitis as a cause of chronic cough*. Respir Med 2003; 97: 695-701.
22. Brightling CE. *Cough due to asthma and nonasthmatic eosinophilic bronchitis*. Lung 2010; 188 (Suppl 1): S13-7.
23. Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y, Nishi K. *Comparison of atopic cough with cough variant asthma: is atopic cough a precursor of asthma?* Thorax 2003; 58: 14-8.
24. Irwin RS, French CT, Smyrniotis NA, Curley FJ. *Interpretation of positive results of a methacholine inhalation challenge and 1 week of inhaled bronchodilator use in diagnosing and treating cough-variant asthma*. Arch Intern Med 1997; 157: 1981-7.
25. Cheriyan S, Greenberger PA, Patterson R. *Outcome of cough variant asthma treated with inhaled steroids*. Ann Allergy 1994; 73: 478-80.
26. Shim CS, Williams MH Jr. *Cough and wheezing from beclomethasone dipropionate aerosol are absent after triamcinolone acetonide*. Ann Intern Med 1987; 106: 700-3.
27. Antoniu SA, Mihaescu T, Donner CF. *Pharmacotherapy of cough-variant asthma*. Expert Opin Pharmacother 2007; 8: 3021-8.
28. Dicipinigaitis PV, Dobkin JB, Reichel J. *Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma*. J Asthma 2002; 39: 291-7.
29. Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Matsuoka H, Yamaguchi M, et al. *Clinical, physiological and anti-inflammatory effect of montelukast in patients with cough variant asthma*. Respiration 2012; 83: 308-15.
30. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. *Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma*. Lancet 1999; 353: 2213-4.
31. Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Tabuena R, Yamaguchi M, et al. *Prognosis of cough variant asthma: a retrospective analysis*. J Asthma 2006; 43: 131-5.
32. Nakajima T, Nishimura Y, Nishiuma T, Kotani Y, Funada Y, Nakata H, et al. *Characteristics of patients with chronic cough who developed classic asthma during the course of cough variant asthma: a longitudinal study*. Respiration 2005; 72: 606-11.
33. Fujimura M, Nishizawa Y, Nishitsuji M, Nomura S, Abo M, Ogawa H. *Predictors for typical asthma onset from cough variant asthma*. J Asthma 2005; 42: 107-11.