

Öksürükle Seyreden Astım

Cough Variant Asthma

Dr. Fatma Merve TEPETAM

SBÜ, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Öksürük, hastaları tıbbi yardım almaya yönlendiren en yaygın şikayet olup, klinik başvuru şikayetlerinin %11.7'sini oluşturmakta ve hastaların günlük aktivitelerini olumsuz etkilemektedir. Sekiz haftadan uzun süren kronik öksürük, eozinofilik ve noeozinofilik olarak iki grupta kategorize edilebilir. Kortikosteroid duyarlı eozinofilik hava yolu hastalıkları ile ilişkili olan grupta astım, nonastmatik eozinofilik bronşit (NAEB) ve atopik öksürük (AC) ve öksürük varyant astım (CVA) bulunmaktadır. Astımın nefes darlığı, hırıltı gibi semptomlar ve değişken hava akımı kısıtlaması varlığı ile ayrımı yapılabilir. Fizik muayene bulguları ve akciğer radyolojisi normal olan diğer eozinofilik kronik öksürük nedenlerinin ayrımında bronşiyal hiperreaktivite (BHR) varlığı AC ve NAEB'i dışlatırken, CVA'ı destekler ama şart değildir. CVA'nın esas tanısal özelliği β_2 -agonist gibi bronkodilatörlerle öksürük şikayetinin azalmasıdır. Bronkokonstrüksiyon göstergesi olan bronkodilatör yanıt varlığı ile karakterize olan CVA'nın %30-40'ının astıma dönüşebilmesi şaşırtıcı değildir. CVA'da tedavi yaklaşımı astımda olduğu gibidir. İntermittan öksürüğü olan hastalarda kısa etkili β_2 -agonistler yararlı olabilir. Persistan öksürüğü olan hastalarda inhale kortikosteroid (İKS) ilk seçenek ilaç olmalıdır. Tedavinin yeterli olmadığı durumlarda astımda olduğu gibi bronkodilatörler, lökotrien reseptör antagonistleri veya oral teofilin eklenebilir.

Anahtar Kelimeler: Astım, atopik öksürük, bronşial hiperreaktivite, öksürük varyant astım, nonastmatik eozinofilik bronşit.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Fatma Merve TEPETAM
SBÜ, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İmmünoloji ve Alerji Kliniği, İstanbul
e-posta: fatmamervealan@hotmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2020.023

SUMMARY

Cough is the most common complaint that prompts patients to seek medical help, accounting for 11.7% of clinical admission complaints and adversely affecting patients daily activities. Chronic cough lasting longer than 8 weeks can be categorized into two groups as eosinophilic and noneosinophilic. The group associated with corticosteroid-sensitive eosinophilic airway diseases includes asthma, non-asthmatic eosinophilic bronchitis (NAEB) and atopic cough (AC) and cough variant asthma (CVA). Asthma can be distinguished by symptoms such as shortness of breath, wheezing, and the presence of variable airflow obstruction. To distinguish the other eosinophilic chronic cough causes which have normal physical examination findings and normal lung radiology, presence of bronchial hyperreactivity (BHR) excludes AC and NAEB, supports CVA but not necessarily. The main diagnostic feature of CVA is the reduction of cough complaints with bronchodilators such as β_2 -agonist. It is not surprising that 30-40% of CVA, which is characterized by the presence of bronchodilator response, which is an indicator of bronchoconstriction, can develop asthma. The treatment approach in CVA is the same as in asthma. Short-acting β_2 -agonists may be useful in patients with intermittent cough. In patients with persistent cough, inhaled corticosteroid (IKS) should be the first-line drug. In cases where treatment is not sufficient, bronchodilators, leukotriene receptor antagonists or oral theophylline may be added, as in asthma.

Keywords: Asthma, Atopic cough, bronchial hyperreactivity, cough variant asthma, non-asthmatic eosinophilic bronchitis.

GİRİŞ

Öksürük, hastaları tıbbi yardım almaya yönlendiren en yaygın şikayet olup, klinik başvuru şikayetlerinin %11.7'sini oluşturmakta ve hastaların günlük aktivitelerini olumsuz etkilemektedir⁽¹⁾. Süresine göre üç kategori olarak sınıflandırılabilir: akut öksürük (< 3 hafta), subakut öksürük (üç-sekiz hafta) ve kronik öksürük (> 8 hafta). Kronik öksürük prevalansını tahmin etmek zordur çünkü nedeni tesbit etmede farklı stratejiler kullanılmaktadır, sıklıkla kabul edilen Amerikan Koleji Göğüs Doktorları (ACCP)'nin de önerdiği, anatomik teşhis protokolü (ADP), yani altta yatan etyolojiyi gösteren alternatif terapötik çalışma ve test serilerini içeren kombine yaklaşımdır⁽²⁾. Chung ve Povard⁽³⁾ kronik öksürüğü gastroözofageal reflü (GER), postnazal geniz akıntısı (PND; üst solunum yolu öksürük sendromu) veya rinosinüzit gibi kortikosteroid dirençli olan ve astım veya öksürükle seyreden astım (CVA), non astmatik eozinofilik bronşit (NAEB) ve atopik öksürük (AC) gibi kortikosteroid duyarlı eozinofilik hava yolu hastalıkları olarak sınıflandırmıştır⁽⁴⁻⁸⁾. Kronik öksürüğün etyolojisinden sorumlu en sık üç neden; postnazal geniz akıntısı (PNDS; üst solunum yolu öksürük sendromu) gastroözofageal reflü (GER) ve öksürükle seyreden astım (CVA) olup, tüm olguların %90'ından sorumludur^(9,10). Kortikosteroid yanıtı olan eozinofilik hava yolu hastalıkları ile ilişkili olan astım, CVA, NAEB ve AC'ün ayrı hastalıklar mı yoksa aynı hastalığın farklı ciddiyetteki formları mı olduğu net değildir. Astım

çoğunlukla nefes darlığı ve/veya vizingin eşlik etmesiyle kolaylıkla ayrılabilir.

Ancak astımda öksürük semptomu üç kategoride incelenmektedir⁽¹¹⁾.

1. CVA: Vizing ve nefes darlığı olmaksızın sadece öksürük semptomunun olduğu astım.
2. Öksürük predominant astım: esas olarak öksürük semptomunun baskın olduğu vizing ve/veya nefes darlığının eşlik ettiği astım⁽¹²⁾.
3. İnhal kortikosteroid ve β_2 -agonist gibi standart tedavi sonrası diğer semptomların kontrol altına alınabilmesine rağmen öksürük şikayetinin devam ettiği astım tipidir.
 - Lökotrien reseptör antagonistleri, H1 reseptör antagonistleri veya tromboksan sentez inhibitörleri veya reseptör antagonistleri gibi antimediyatör ilaçlara yanıt alınan tip^(13,14).
 - GER'nün eşlik ettiği fenomen öksürük-reflü kendiliğinden kalıcı pozitif feed back siklusü ile açıklanabilen durum⁽¹⁵⁾.

Ayrırcı Tanı

Eozinofilik hava yolu inflamasyonu ile ilişkili kronik öksürük nedenlerinin ayrırcı tanısında bronşiyal hiperreaktivite (BHR) varlığı AC ve NAEB'i dışlatırken, CVA'ı destekler ama şart değildir. CVA'nın esas tanısal özelliği β_2 -agonist gibi bronkodilatörlerle öksürük

şikayetinin azalmasıdır. Bronkodilatör yanıt AC'de yoktur ancak NAEB'in bronkodilatör yanıtının olup olmadığı net değildir⁽¹⁶⁾. Bronkoalveolar lavaj (BAL) ve indükte balgamda eozinofili NAEB için tanısal kriter iken CVA'da da görülebilir ancak tanı kriteri değildir⁽¹⁷⁾. Atopik durumla ilişkili olan AC'de ise indükte balgamda eozinofili görülebilmeye rağmen BAL'da eozinofili olmadığı gibi NAEB ve CVA'nın aksine herhangi bir remodeling göstergesi yoktur^(2,18,19). Bronkokonstrüksiyon göstergesi olan bronkodilatör yanıt varlığı ile karakterize olan CVA'nın %30-40 astıma dönüşebileceğinin gösterilmesi sürpriz olmamakla birlikte, remodeling sürecine katkı yapan periferik eozinofilik hava yolu inflamasyonu ile karakterize olan NAEB'in ise %15'inin persistan hava akımı kısıtlanmasına, %10'unun ise astıma, gelişebileceği gösterilmiştir⁽²⁰⁾. Sonuç olarak CVA'nın da dahil olduğu eozinofilik hava yolu inflamasyonu ile ilişkili kronik öksürük nedenlerinin prognozları farklı olduğundan mutlaka ayırıcı tanı yapılmalıdır (Şekil 1).

Patogenez

CVA'da eozinofiller, balgamda, BAL'da ve bronşiyal mukoza hücrelerinde artmıştır ve hastalığın ciddiyeti ile korelasyon gösterir. Santral hava yollarının mukozal biopsi örnekleri ile periferik hava yollarından elde edilen BAL ve akciğer parankimindeki eozinofil düzeylerinin, astım ve CVA'da benzer düzeyde olduğu gösterilmiştir^(6,8). Sadece eozinofillerin değil balgamda eozinofil katyonik protein (ECP), IL-8, IL-5 ve IL-10 düzeylerinin de astımla benzer olduğu farklı çalışmalarca gösterilmiştir^(21,22). Ayrıca, CVA'lı hastaların mukoza biyopsilerinde doku değişikliği olarak astıma benzer şekilde subepitelial kalınlaşma, goblet hücre hiperplazisi ve vasküler proliferasyon olduğu gösterilmiştir⁽²³⁻²⁵⁾. Astımla ortak bu patofizyolojik değişiklikler, bizlere CVA'da da erken antiinflamatuvar tedavi başlanmasının önemini vurgulamaktadır. Ancak bu durumun, uzun süren öksürük şikayetinin mekanik bir sonucu olabileceği, nonastmatik öksürük durumlarında da benzer patolojik değişikliklerin görülebileceği belirtilmiştir^(25,26). Artmış histamin, prostaglandin D2 ve E2, sistenil lökotrienler gibi inflamatuvar mediatörler⁽¹⁴⁾, kapsain reseptör Transient Reseptör Potansiyel Vanilloid 1 (TRPV-1) aktivasyonunun artması⁽²⁷⁾, TRPV-1'i aktive edebilen hava yolu sıvısının pH'nın azalmasıyla öksürük gelişiminde rol alabileceği gösterilmiştir⁽²⁸⁾.

Tomografiyle yapılan bir çalışmada, klasik astımın özelliği olan peribronşiyal duvar kalınlaşması, CVA hastalarının kesitlerinde de gösterilmiştir⁽²⁹⁾. Bu

durum yukarıda bahsedilen remodeling belirtilerini yansıtabilir. Ancak akciğer biopsi çalışmalarında astımatik olmayan kronik öksürük durumlarında da daha düşük derecelerde de olsa peribronşiyal kalınlaşmaların olabileceği gösterilmiştir^(25,26).

Fizyolojik Özellikler

CVA'da akciğer fonksiyon testleri normal veya normale yakın FEV₁, PEF değerleri gösterir, ancak sağlıklı populasyon, infeksiyon sonrası öksürük durumundaki spirometrik değerlerle karşılaştırıldığında hafif düşük kalabilir⁽³⁰⁾. Hafif günlük PEF değişkenliği veya dalgalanmaları öksürük semptomuyla paralellik gösterebilir, ancak astımda gözlemlendiğinden daha az derecedir⁽³¹⁾.

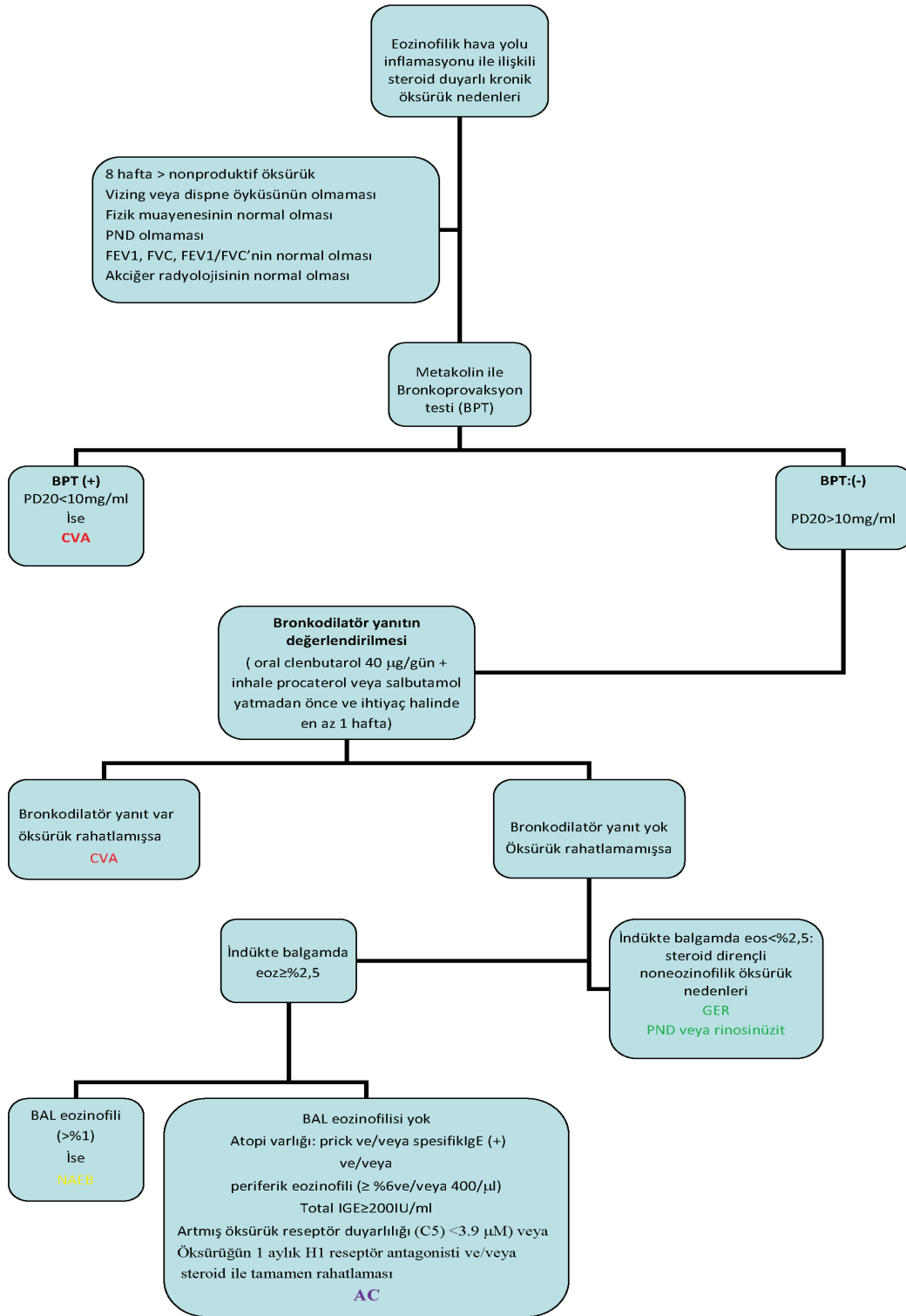
CVA bronkodilatör yanıtı olan tek öksürük nedenidir⁽³²⁾. Bu durum bize CVA'da bronkokonstrüksiyondan kaynaklanan bir öksürük olduğunu gösterse de bronkokonstrüksiyon ile öksürük arasındaki neden sonuç ilişkisi hala tam olarak aydınlatılmamıştır.

Bazal FEV₁ normal veya neredeyse normal olup, β_2 -agonist sonrası reverzibilite astıma oranla daha düşüktür, ancak bu demek değildir ki CVA astımın da daha hafif bir formudur aksine CVA'yı yönetmek karakteristik semptomu vizing olan astımı yönetmekten daha zordur.

Küçük hava yollarının fonksiyonunu yansıtan maksimum ekspratuvar orta akım hızının (MMEF) BHR'si ve eozinofilik hava yolu inflamasyonu için FEV₁'den daha iyi bir prediktör olduğu gösterilmiştir^(33,34). En son yapılan bir çalışmada CVA'yı diğer öksürük nedenlerinden ayırmada MMEF için kestirim noktası %66.2 (sensitivite: %67.2; spesifite: 78.3) olarak belirlenmiştir⁽³⁵⁾.

CVA'da BHR'si astımdakine benzerdir veya daha hafiftir. BHR'sini değerlendirmede bronkokonstrüktör olarak metakolin veya histamin kullanılmaktadır, FEV₁'de %20 düşme gözlenen metakolin dozu (PD20) astımda çoğunlukla 8 mg/mL (sensitivite %100) alınırken CVA'da bu değer 10 mg/mL'dir. Ayrıca, bronkoprovakasyon testi sırasında plato varlığı (bazale göre FEV₁'de %20 den fazla düşme gözlendikten sonra takipeden iki veya üzeri basamakta FEV₁'de %5'in altında düşme gözlenmesi) CVA veya hafif astım lehinedir^(36,37). Bazı hastaların ise metakolin sensitivitesi normal (PD20 > 16 mg/mL) olmasına rağmen sadece öksürük şikayeti olabilmektedir bu durum küçük hava yolu obstrüksiyonu, dinamik hiperinflasyon, air trapping ile açıklanabilir ve bu hastalarda ekspiryum sonu pozitif basınç (PEEP)'in arttığı gözlenmiştir. Bu

Şekil 1. Japon Öksürük Araştırma Topluluğuna göre eozinofilik hava yolu ile ilişkili steroid duyarlı kronik öksürük nedenlerinde ayırıcı tanı⁽⁵⁰⁾. Algoritma.



AC: Atopik öksürük, BAL: Bronkoalveolar lavaj, CVA: Öksürük varyant astım, GER: gastroözafageal reflü, NAEB: Nonastmatik eozinofilik bronşit, PND: Postnazal geniz akıntısı, PD20: FEV₁'de %20 düşme gözlenen metakolin konsantrasyonu.

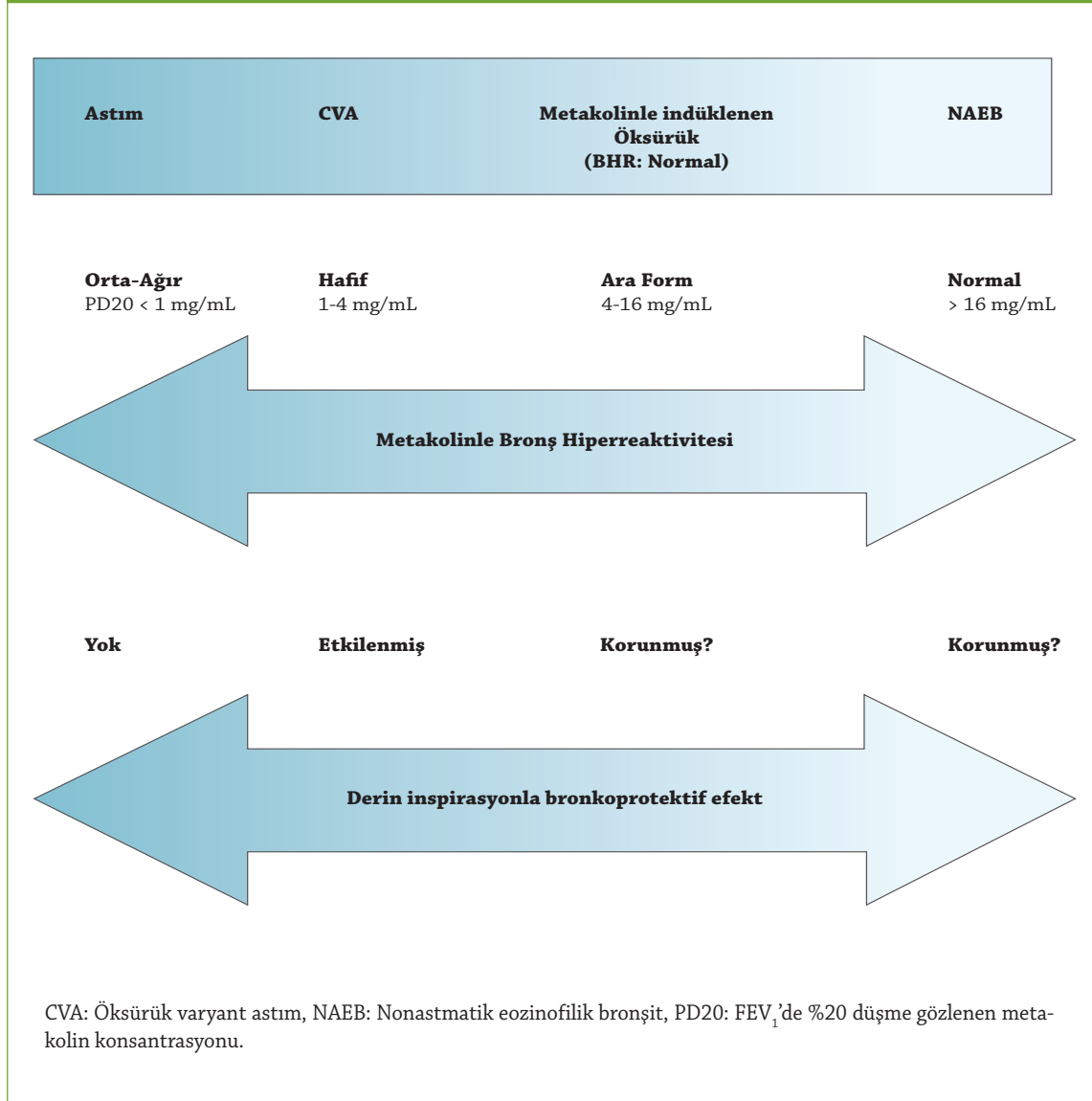
durum metakolinle indüklenen öksürük olarak ifade edilmektedir^(38,39). Ayrıca, inhale edilen konstruktör ajanların oluşturduğu bronkonstrüksiyon, derin inspirasyon manevrasıyla sağlıklı kişilerde önlenirken; bu bronkoprotektif efekt astımda azalmış, CVA'da da etkilenmiş olup metakolinle indüklenen öksürük ve NAEB gibi diğer öksürük nedenlerinin ayırımında kullanılabilir (Şekil 2)⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

Çoğunlukla kapsaisin inhalasyonu ile değerlendirilen öksürük reseptör duyarlılığı CVA'da sağlıklı popülasyona göre azalmış veya normal olabildiği gibi tedaviyle de değişebilir. Öksürük hipersensitivitesi CVA'da bu yüzden biraz karışıklık gösterse de artık

son çalışmalarda kapsaisin duyarlılığının normal limitler içerisinde olması CVA için tanı kriterleri arasında yer almaktadır^(43,44).

FENO'in tanısız olarak kullanılabilirliğinin araştırıldığı metaanalizde CVA için sensitivitesinin %72, spesifitesinin ise %85 olduğu görülmüştür, NAEB için FENO'in tanı koymada pek yeri olmadığı gösterilmiştir⁽⁴⁵⁾. En son yapılan bir çalışmada CVA'mı diğer öksürük nedenlerinden ayırmada FENO'in kestirim noktası 24 ppb (sensitivite: %69.6 spesifite: %72.9) olduğu gösterilmiştir. Alerjik rinitin eşlik etmediği CVA'da ise kestirim noktası 33.5 ppb olarak belirlenmiştir⁽³⁵⁾.

Şekil 2. Eozinofilik hava yolu hastalıklarının bronş hiperreaktivitesi ve bronkoprotektif etki durumları⁽⁴²⁾.



Eozinofilik hava yolu inflamasyonu ile ilişkili kronik öksürük nedenlerinin klinik ve patofizyolojik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir⁽⁴⁶⁾.

Tanı

Japon öksürük araştırma toplumu tarafından oluşturulan CVA tanı kriterleri birçok yazar tarafından kabul görmüştür. Bu kriterler şu şekilde sıralanabilir⁽⁴⁷⁾.

- Sekiz haftadan uzun süren izole nonproduktif öksürük.
- Vizing veya dispne öyküsünün olmaması ve göğüs fizik muayenesinin normal olması.
- Öksürüğe neden olan postnazal akıntının bulunmaması.
- FEV₁, FVC, FEV₁/FVC düzeylerinin normal limitler içinde yer alması.
- BHR varlığı (PD20 < 10 mg/mL).

- Öksürük refleks duyarlılığının normal sınırlarda olması (C5 > 3.9 mmol/L).
- Toraks radyolojisinde öksürüğü açıklayacak anormal bir bulgunun olmaması.
- Bronkodilatör tedaviyle öksürüğün rahatlaması.

Eğer tüm bu kriterleri sağlıyorsa CVA tanısı doğrulanır, bazılarını karşılamıyorsa aşağıdaki kriterlerden hepsi sağlanmalıdır.

- Sekiz haftadan uzun süren vizingin eşlik etmediği öksürük, oskultasyonda da vizing duyulmaması.
- Üst solunum yolu infeksiyonunun olmaması.
- Bronkodilatör tedaviyle öksürük şikayetinin rahatlaması (oral clenbutamol 40 µg/gün + inhale pro-caterol veya salbutamol yatmadan önce ve ihtiyaç halinde en az bir hafta).

Tablo 1. Eozinofilik havayolu inflamasyonu ile ilişkili kronik öksürük nedenlerinin klinik ve patofizyolojik özellikleri⁽⁴⁶⁾.

| | Klasik astım | CVA | NAEB | AC |
|---|--------------------------------|----------------|-------------------------------------|----------------|
| Semptomlar | Öksürük, nefes darlığı, vizing | Sadece öksürük | Öksürük ± üst solunum yolu semptomu | Sadece öksürük |
| Atopi | %60-80 | %40-80 | %20-70 | %40-50 |
| Değişken hava akımı kısıtlanması | + | ± | - | - |
| BHR | + | + | - | - |
| Öksürük hipersensitivitesi | → / ↑ | → / ↑ | ↑ | ↑ |
| Bronkodilatör yanıtı | + | + | Bilinmiyor | - |
| Kortikosteroid yanıtı | + | + | + | + |
| H1 Antagonist yanıtı | ± | ± | Bilinmiyor | + |
| Akciğer fonksiyonlarında hızlı düşüş | + | + | + | - |
| Klasik astıma progresyon | Uygulanamaz | %30 | %10 | Nadiren |
| İndükte balgamda eozinofil (> 3%) | Genellikle | Genellikle | Genellikle | Genellikle |
| FENO | ↑ | ↑ | ↑ | → |
| Mukoza eozinofil | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| BAL eozinofil | ↑ | ↑ | ↑ | → |
| Hava yolu düz kaslarında mast hücreleri | ↑ | → / ↑ | → | bilinmiyor |
| Subepitelyal kalınlaşma | + | + | + | bilinmiyor |
| Vasküler proliferasyon | + | + | + | bilinmiyor |

AC: Atopik öksürük, BAL: Bronkoalveolar lavaj, CVA: Öksürük varyant astım, NAEB: Nonastmatik eozinofilik bronşit.

Bronkodilatör tedavi yanıtının şu şekilde değerlendirilmesi önerilir:

“Mükemmel”: Öksürük şikayeti tamamen geçerse.

“İyi”: Uyku ve günlük yaşam kalitesi iyileşirse.

“Oldukça iyi”: Öksürüğün frekansında ve şiddetinde hafif azalma.

“Kötü”: Öksürük değişmese.

Bronkodilatör tedavi sonrası “mükemmel” veya “iyi” olarak değerlendirilirse tedaviye yanıt alındığı düşünülmür⁽⁴⁸⁾.

Tedavi ve Prognoz

CVA’da tedavi yaklaşımı astımda olduğu gibidir. İntermittan öksürüğü olan hastalarda kısa etkili β_2 -agonistler yararlı olabilir. Persistan öksürüğü olan hastalarda aynı astımdaki gibi eozinofilik hava yolu inflamasyonu ve remodeling olabileceğinden inhale kortikosteroid (İKS) ilk seçenek ilaç olmalıdır. İKS seçiminde, süre ve doz ayarlanması astımdakine benzer olarak yapılabilir. Erken İKS tedavisini CVA’ın astıma ilerlemesini durdurduğu görülmüştür⁽⁴⁹⁾. Tedavinin yeterli olmadığı durumlarda astımda olduğu gibi bronkodilatörler, lökotrien reseptör antagonistleri veya oral teofilin eklenebilir⁽⁵⁰⁾. Yeterli tedaviyle (bronkodilatör, İKS veya montelukast) CVA’dan astım gelişimi %10’larda iken, tedavisiz bu oranın %30’lara çıktığı gözlenmiştir^(51,52). Dikkate alınması gereken bir durum da tedavide kullanılan inhaler ilaçların kendisi de öksürüğü artırabilir, bu durum inhaler içindeki itici gaz veya kuru toz içindeki yardımcı maddelere bağlı olabilir, ki bu durumlarda preparatın değiştirilmesi faydalı olabilir.

Liu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada BHR ile indükte balgamda eozinofil, IL5, IL10 arasında korelasyon görmüşlerdir. CVA’da eozinofil düzeyi İKS te-

davisinden altı ay sonra düşerken, astımda bu 12 ay sürmektedir; IL 5 ise CVA’da İKS tedavisinden üç ay sonra, astımda altı ay sonra düşmektedir⁽⁵³⁾.

Yıllık FEV₁ değişikliği CVA için (-90 ile +30 mL/yıl arasında; ortalama -29 mL/yıl), AC için (-21 mL/yıl), sağlıklı bireylerde ise (-28 mL/yıl) olduğu rapor edilmiştir^(54,55). CVA’lı hastaların İKS tedavisiyle üç yıl takip edildikleri bir çalışmada iki grup karşılaştırılmış (hafif: son bir yılda günlük aktiviteleri veya uykuyu engelleyen üç veya daha az epizodik öksürük; kontrolü zor: son bir yılda benzer epizodların dört ve üzeri olması). Bu çalışmada yıllık FEV₁ değişikliğinin, kontrolü zor olan öksürük grubunda daha fazla olduğu, aynı zamanda tedavi için gereken İKS dozunun da kontrolü zor olan grupta daha fazla olduğu tesbit edilmiş (Tablo 2)⁽⁵⁵⁾.

ACCP’nin önerdiği algoritmayla son yıllarda yapılan çalışmalarda kronik öksürükte %40 civarındaki hasta tedaviye refrakter özellik gösterebilmektedir⁽⁵⁶⁾. Bu durumun larengeal hipersensitivite ve nöropatik ağrı olduğu gibi duyuşal sınırlarda hipersensitivite ile açıklanabileceği düşünülmüştür. Nöropatik ağrı da kullanılabilen gabapentin, pregabalin veya P2X3 iyon kanalı reseptör antagonistleri gibi ilaçlarla ilgili çalışmalar tedaviye refrakter kronik öksürük tedavisinde ümit vaat etmektedir⁽⁵⁷⁾.

SONUÇ

CVA klasik astımın hafif formuyla benzer patofizyolojik özelliklere sahiptir. Ana patolojik mekanizma BHR olup, asıl tanı kriteri bronkodilatör tedavi sonrası öksürük şikayetinde azalmadır. CVA’nın çoğunluğunun astıma dönüşme potansiyelinden dolayı İKS tedavisi başlanması klasik astım gelişiminin önlenmesi için çok önemlidir. Tedaviyle düzelle sağlanamazsa aynı astımda olduğu gibi basamak çıkılıp diğer bronkodilatör ilaçlar eklenebilir.

Tablo 2. Öksürük varyant astımın üç yıllık takip sonrasında akciğer fonksiyonlarındaki değişiklikler⁽⁵⁵⁾.

| | Hafif Öksürük | Kontrolü Zor Öksürük | P değeri |
|---|---------------|----------------------|----------|
| Bazal FEV ₁ (L) | 2.78 ± 0,77 | 2.09 ± 0.28 | 0.186 |
| Bazal % FEV ₁ | 97.5 ± 17.1 | 94.0 ± 9.6 | 0.850 |
| Üç yıl sonra FEV ₁ (L) | 2.77± 0.83 | 1.90 ± 0.31 | 0.089 |
| Üç yıl sonra % FEV ₁ | 99.3 ± 18,2 | 88.9 ± 12.9 | 0.345 |
| Yıllık FEV ₁ değişikliği (mL) | -2 ± 36 | -62.3 ± 5 | 0.014 |
| Final İKS dozu (µg/d) (flutikazon ve eş değeri) | 143 ± 140 | 400 ± 163 | 0.033 |

KAYNAKLAR

1. Yamada T, Yoshimura M, Nago N, et al. What is the common diseases and common health problems? - the use of ICPC in the community-based project - (abstract in English). *Jpn J Prim Care* 2000; 23: 80-9.
2. American College of Chest Physicians. Diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 1-292.
3. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008; 371: 1364-74.
4. Niimi A. Geography and cough aetiology. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 383-7. doi:10.1016/j.pupt.2006.10.014.
5. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008 Apr 19; 371(9621): 1364-74. doi:10.1016/S0140-6736(08)60595-4.
6. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989; 1: 1346-8.
7. Brightling CE, Ward R, Goh KL, et al. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 406-10.
8. Fujimura M, Ogawa H, Yasui M, Matsuda T. Eosinophilic tracheobronchitis and airway cough hypersensitivity in chronic non-productive cough. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 41-7.
9. French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1657-61.
10. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 640-647.
11. Niimi A. Cough variant asthma: A major cause of chronic cough. *Clin Pulm Med* 2008; 15: 189-96.
12. Laloo UG, Barnes PJ, Chung KF. Pathophysiology and clinical presentations of cough. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 91-6.
13. Xiang A, Uchida Y, Nomura A, et al. Involvement of thromboxane A(2) in airway mucous cells in asthma-related cough. *J Appl Physiol* 2002; 92:763-70.
14. Birring SS, Parker D, Brightling CE, et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 15-9.
15. Jinnai M, Niimi A, Takemura M, et al. Gastroesophageal reflux-associated chronic cough in an adolescent and the diagnostic implications: A case report. *Cough* 2008; 4: 5. doi:10.1186/1745-9974-4-5.
16. 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.
17. Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: Clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002; 57: 178-82.
18. Kohno S, Ishida T, Uchida Y, et al. The Japanese Respiratory Society guidelines for management of cough. *Respirology* 2006; 11: 135-86.
19. Asthma Workgroup of Chinese Society of Respiratory Diseases (CSR), Chinese Medical Association. The Chinese national guidelines on diagnosis and management of cough (in Chinese). *Chin J Tuberc Respir Dis* 2009; 32: 407-13.
20. Niimi A, Matsumoto H, Mishima M. Eosinophilic airway disorders associated with chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 114-20.
21. De Diego A, Martinez E, Perpina M, et al. Airway inflammation and cough sensitivity in cough-variant asthma. *Allergy*. 2005; 60: 1407-11. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2005.00609.
22. Liu M, Liu K, Zhu N, et al. Inflammatory mediators in induced sputum and airway hyperresponsiveness in cough variant asthma during long-term inhaled corticosteroid treatment. *Mediators of Inflammation*. 2012; 2012: 403868. DOI: 10.1155/2012/403868
23. Niimi A, Matsumoto H, Minakuchi M, et al. Airway remodeling in cough-variant asthma. *Lancet* 2000; 356: 564-5.
24. Niimi A, Chung KF. Airway inflammation and remodelling changes in patients with chronic cough: do they tell us about the cause of cough? *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 441-6. doi:10.1016/j.pupt.2004.09.004.
25. Niimi A, Torrego A, Nicholson AG, et al. Nature of airway inflammation and remodeling in chronic cough. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 565-70. doi:10.1016/j.jaci.2005.07.010.
26. Irwin RS, Ownbey R, Cagle PT, et al. Interpreting the histopathology of chronic cough: A prospective, controlled, comparative study. *Chest* 2006; 130: 362-70.
27. Groneberg DA, Niimi A, Dinh QT, et al. Increased expression of transient receptor vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1276-80. doi:10.1164/rccm.200402-174OC.
28. Niimi A, Nguyen LT, Usmani O, et al. Reduced pH and chloride levels in exhaled breath condensate of patients with chronic cough. *Thorax* 2004; 59: 608-12.
29. Niimi A, Matsumoto H, Amitani R, 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.
30. Niimi A, Amitani R, Suzuki K, et al. Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J* 1998; 11: 1064-9.
31. Sano T, Ueda H, Bando H. A preliminary study of PEF monitoring in patients with chronic cough. *Lung* 2004; 182: 285-95.
32. 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.
33. Malerba M, Radaeli A, Olivini A, et al. Association of FEF25-75% impairment with bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in subjects with asthma-like symptoms. *Respiration* 2016; 91: 206-214.
34. Tepetam FM, Duman D, Kocak N, et al. The prevalence of 2 agonist response in patients with non-asthmatic eosinophilic bronchitis (NAEB) and spirometric differences among eosi-

- nophilic airway disorders associated with corticosteroid responsive chronic cough. *WIMJ*. Doi: 10.7727/wimj.2017.039.
35. Chen LC, Zeng GS, Wu LL, et al. Diagnostic value of FeNO and MMEF for predicting cough variant asthma in chronic cough patients with or without allergic rhinitis. *Journal of Asthma* 2019. DOI:10.1080/02770903.2019.1694035.
 36. Sterk PJ, Daniel EE, Zamel N, Hargreave FE. Limited bronchoconstriction to methacholine using partial flow-volume curves in nonasthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 272-7.
 37. Allergy Frontiers: Clinical Manifestations editör: Ruby Pawankar, Stephen T. Holgate, Lanny J. Rosenwasser Volume 2009; 3: 338.
 38. Loughheed MD, Fisher T. Physiology of cough in asthma: Mechanical responses to high-dose methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A343.
 39. Loughheed MD, Dostaler SM, Fisher T. Methacholine-induced dynamic hyperinflation and gas trapping: A variant of cough variant asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 5764.
 40. Moore BJ, Verburgt LM, King GG, Pare PD. Effect of deep inspiration on methacholine dose-response curves in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1278-81.
 41. Burns CB, Taylor WR, Ingram RH Jr. Effects of deep inhalation in asthma. Relative airway and parenchymal hysteresis. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1590-6.
 42. Loughheed MD, Turcotte SE, Fisher T. Cough Variant Asthma: Lessons Learned from Deep Inspiration. *Lung* (2012) 190:17-22 DOI 10.1007/s00408-011-9348-6.
 43. Dicipinigitis 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.
 44. 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.
 45. Song WJ, Kim HJ, Shim JS, et al. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 701-9.
 46. Niimi A, Matsumoto H, Mishima M. Eosinophilic airway disorders associated with chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 114-20.
 47. Ichinose M, Sugiura H, Nagase H, et al. Japanese guidelines for adult asthma 2017. *Allergology International* 2017; 66: 163-189. DOI: 10.1016/j.alit.2016.12.005
 48. Magni C, Chellini E, Zanasi A. Cough variant asthma and atopic cough. *Multidisciplinary Respirator Medicine* 2010; 5: 99-103. DOI: 10.1186/2049-6958-5-2-99.
 49. Niimi A. Cough and asthma. *Current Respiratory Medicine Reviews* 2011; 7: 47-54. DOI: 10.2174/157339811794109327.
 50. Kohno S, Ishida T, Uchida Y, et al. Committee for the Japanese Respiratory Society Guidelines for Management of Cough, The Japanese Respiratory Society guidelines for management of cough. *Respirology* 2006; 11(Suppl 4): 135-86.
 51. Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, et al. Prognosis of cough variant asthma: A retrospective analysis. *J Asthma* 2006; 43: 131-5. doi:10.1080/02770900500498477.
 52. Nakajima T, Nishimura Y, Nishiuma T, 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. doi:10.1159/000087459.
 53. Liu M, Liu K, Zhu N, Xia J, Chen X. Inflammatory mediators in induced sputum and airway hyperresponsiveness in cough variant asthma during long-term inhaled corticosteroid treatment. *Mediators of Inflammation*. 2012; 2012: 403868. DOI: 10.1155/2012/403868.
 54. Fujimura M, Nishizawa Y, Nishitsuji M, et al. Longitudinal decline in pulmonary function in atopic cough and cough variant asthma. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 588-94.
 55. Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, et al. Longitudinal changes in pulmonary function in cough variant asthma (abstract). *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: A508 [abstract issue].
 56. Haque RA, Usmani OS, Barnes PJ. Chronic idiopathic cough: A discrete clinical entity? *CHEST J* 2005; 127: 1710-3.
 57. Ryan NM, Vertigan AE, Birring SS. An update and systematic review on drug therapies for the treatment of refractory chronic cough *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2018 Vol. 19, No. 7, 687-711 <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1462795>.