

T.C.  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

86855

NEDOKROMİL SODYUMUN ANGIOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ  
ENZİM İNHİBİTÖRLERİNE BAĞLI ÖKSÜRÜĞE ETKİSİ VE  
LOSARTAN ÖKSÜRÜK İLİŞKİSİ

86855

UZMANLIK TEZİ

DR. SAİT KARAKURT

İSTANBUL-MAYIS 1999

T.C. TÜRKİYE KÜLTÜR VE TURİZM BAKANLIĞI  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ



**Eğitimimde ve tezimin her aşamasında değerli katkıları bulunan Doç. Dr. Berrin Ceyhan'a, eğitimimde sağladığı değerli katkılardan dolayı Prof.Dr. Turgay elikel'e, iten yardımlarından dolayı da Seval Acar'a teşekkür ederim.**

**Ayrıca yeni bilgiler edinmemde payı olan herkese teşekkürü borç bilirim.**

**Dr. Sait Karakurt**

## İÇİNDEKİLER

	SAYFA
<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
<b>MATERYEL VE METOD</b>	<b>27</b>
<b>BULGULAR</b>	<b>34</b>
<b>TARTIŞMA</b>	<b>44</b>
<b>ÖZET</b>	<b>48</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>50</b>

## GİRİŞ VE AMAÇ

Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitör (ACEİ ) leri tedavi alanına girdikleri 80'li yılların başından beri sistemik hipertansiyon, kalp yetersizliği ve diyabetik nefropati başta olmak üzere geniş bir kullanım alanı bulmuşlardır. Özellikle kalp yetersizlikli hastalarda yaşam süresini arttırıcı ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılmayı azaltıcı etkileri nedeniyle, ACEİ'lerinin kalp yetersizliğinin tedavisinde vazgeçilmez oldukları bildirilmektedir ( 1 ).

ACEİ'lerinin en sık yan etkisi doza bağlı olarak artan, kadınlarda daha fazla görülen kuru irritasyon öksürüğüdür ve ACEİ'ü kullanan hastaların yaklaşık %15'inde ( %0.2-33 ) görülmektedir ( 2, 3, 4 ). Öksürük gelişen hastaların da yaklaşık %10'u ACEİ'lerini kesmek zorunda kalmaktadırlar ( 3 ).

ACEİ'lerine bağlı öksürüğün, kronik öksürük nedenleri arasında %2'lik paya sahip olduğu belirtilmektedir ( 4 ).

Kalp yetersizliği gibi, ACEİ'lerinin alternatiflerinin olmadığı hastalıklarda, ACEİ'lerine bağlı öksürüğü geçiren ya da azaltan tedavi yöntemleri önem kazanmaktadır ( 5 ).

ACEİ öksürüğü tedavisinde değişik ilaçlar denenmiş ve non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar ( 6, 7 ) ve sodyum kromoglikat ( 8, 9, 10 ) ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

Biz de bu çalışmamızda sodyum kromoglikat grubundan olan nedokromil sodyumun ( Tilade ) ACEİ öksürüğüne etkisini ve angiotensin II reseptör antagonisti losartan ( Cozaar ) ile öksürük arasındaki ilişiyi araştırdık.

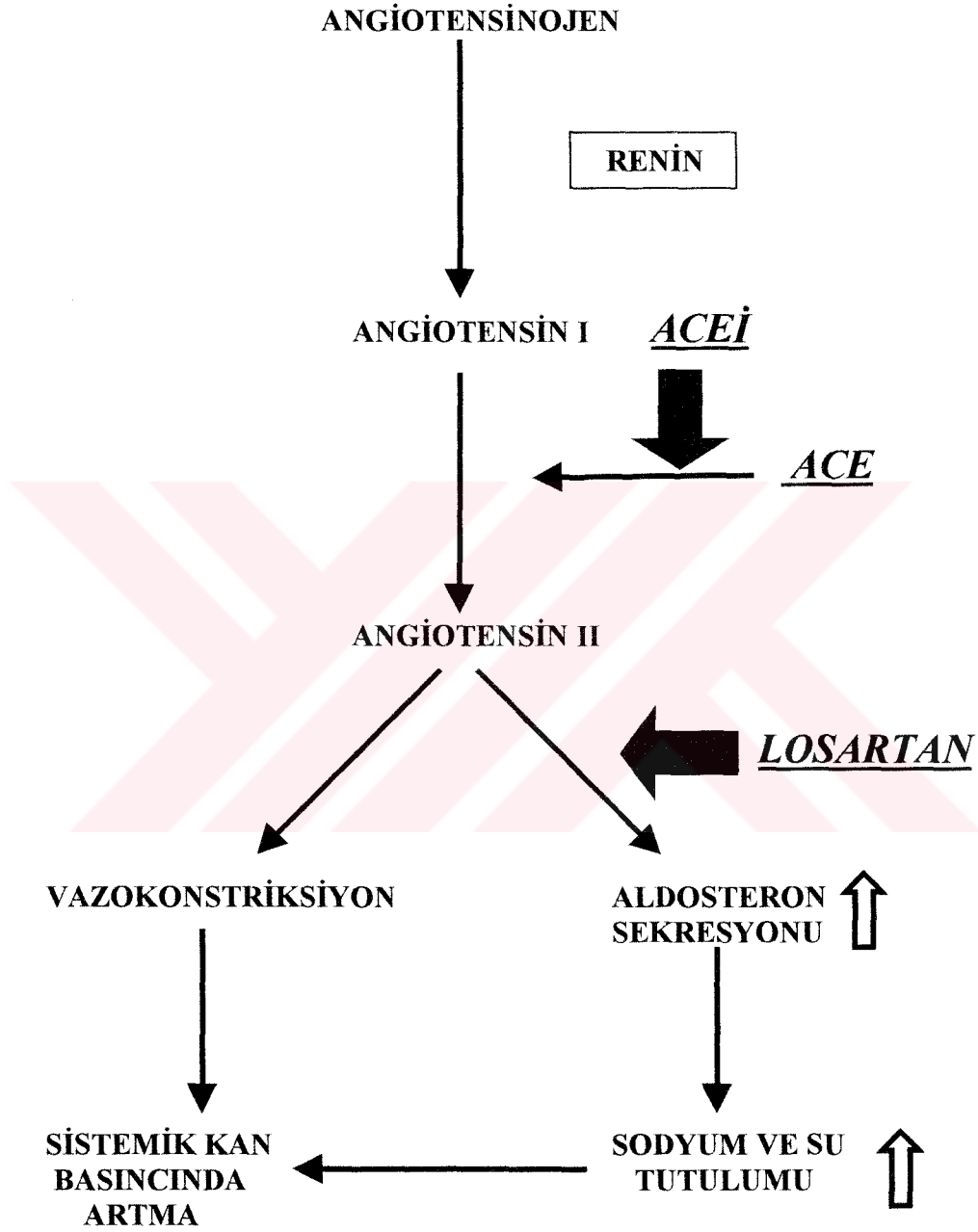
## GENEL BİLGİLER

### RENİN-ANGİOTENSİN-ALDOSTERON SİSTEMİ

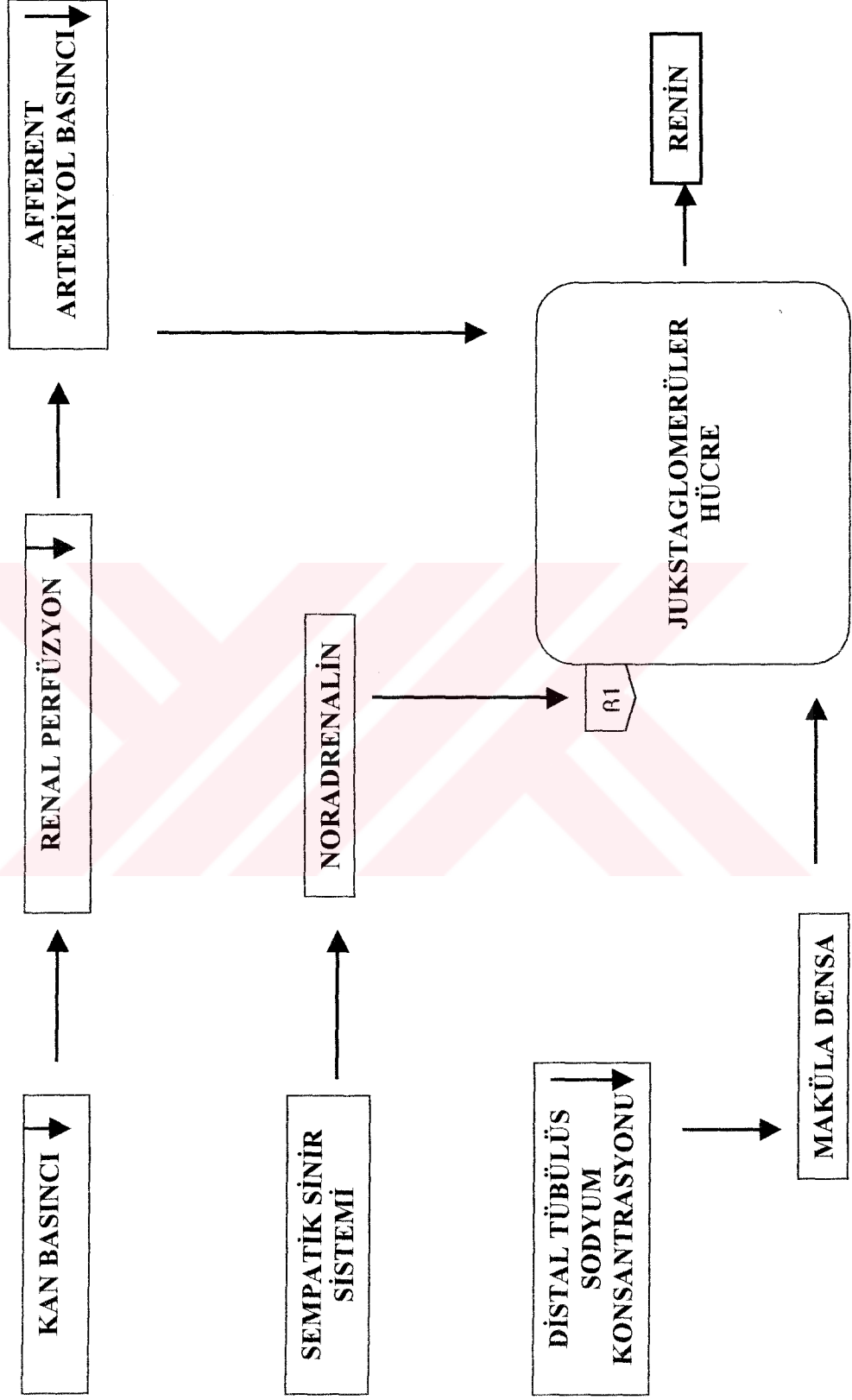
Angiotensinojen primer olarak karaciğerde sentez edilir ve salgılanır ( 11 ). Bir proteaz olan reninin, angiotensinojene etki etmesiyle, inaktif bir dekapeptid olarak kabul edilen angiotensin I oluşmaktadır ( 12 ). Angiotensin I'den de, primer olarak akciğerde, angiotensin dönüştürücü enzim ( ACE )'in etkisiyle hızlı çalışan bir reaksiyonla bir oktapeptid olan angiotensin II oluşmaktadır ( 13 ), ( Şekil 1 ). Angiotensin II oluşumunda hız kısıtlayıcı aşama, plasma renin düzeyidir ( 13 ). Ayrıca angiotensin II'nin birçok dokuda renin ve ACE enzimlerinin aktivitesi dışında da enzimatik olarak oluşabileceği bildirilmektedir ( 13 ). Renin ve reninin inaktif formu olan prorenin primer olarak böbreklerde jukstaglomerüler hücrelerde sentezlenir, depolanır ve salgılanır ( 13 ). Plasmada renine göre yaklaşık 10 kat daha fazla bulunan prorenin, bir proteaz etkisiyle renine dönüşmektedir ( 13 ).

Reninin afferent renal arteriyolün glomerüle girdiği yerde, arteriyolün mediyasında lokalize olan jukstaglomerüler hücrelerden renal arteriyoller dolaşıma verilmesi, ikisi mekanik biri de santral olmak üzere 3 mekanizma tarafından kontrol edilmektedir. Sistemik kan basıncının düşmesi renal perfüzyon basıncını düşürüp, afferent arteriyol basıncının, dolayısıyla da arteriyol duvar geriminin azalmasına neden olarak, mekanik etkiyle jukstaglomerüler hücrelerden renin salgılanmasını uyarmaktadır. İkinci olarak distal tübülüsdeki sodyum konsantrasyonunun azalması, makula densayı uyararak, dolaylı bir şekilde jukstaglomerüler hücrelerden renin salgılanmasına neden olmaktadır. Jukstaglomerüler hücreler üzerindeki  $\beta_1$  adrenerjik reseptörlerin, postgangliyoner sempatik sinir uçlarından salgılanan noradrenalin ile uyarılması da santral mekanizmayla renin salgılanmasına neden olmaktadır ( 13 ), ( Şekil 2 ).

ACE plasmada oldukça büyük, protein yapıda bir enzimdir ve özgül olmayan bir etkiye sahiptir ( 13 ). Bradikinin başta olmak üzere, güçlü vazodilatatör peptitleri inaktive etmektedir ( 14 ). Angiotensin I'in angiotensin II'ye dönüşmesi plazmada yapılmakla birlikte, dönüşüm dokuya bağlı ACE aracılığıyla hızlı olarak ve daha fazla miktarda yapılabilmektedir ( 14 ).



ŞEKİL 1. ACEİ'leri ile losaratannın etki mekanizmaları.



ŞEKİL 2. Renin salgılanmasının kontrolü.

Norepinefrine göre 40 kat daha güçlü bir vazokonstriktör olan angiotensin II, başlıca arteriyelleri, daha az derecede de venleri etkiler ( 1 ). Etkisinin deri ve böbrek damarlarında en belirgin iken, kas ve beyin damarlarında daha az olduğu bildirilmektedir ( 1 ). Proksimal tübülüse etkiyle sodyum tutulumunu arttırmaktadır. Böbreküstü bezine etkiyle aldosteron salgısını artırarak, distal tübülüslerden sodyum ve su tutulumunu, potasyum atılımını attırmaktadır ( 1 ). Ayrıca adrenal medulladan katekolamin salgılanmasını da arttırmaktadırlar ( 1 ). Artmış sempatik uyarı sempatik sinir sistemi gangliyonlarının uyarılmasını da kolaylaştırmaktadır ( 1, 12 ). Orta derecede vagal inhibisyon ve antidiüretik hormon salgılanmasının artırılmasıyla oluşan serbest su tutulumu da angiotensin II'nin etkileri arasında bildirilmektedir ( 1,13 ). Bu mekanizmalarla angiotensin II kan basıncını arttıran bir etki göstermektedir ( Şekil 1 ). Efferent arteriyol ve mezangiyum hücrelerinde çok sayıda bulunan reseptörlerine bağlanan angiotensin II efferent arteriyolde kasılmaya yol açarak ve mezangiyumda matriks miktarını attırarak glomerül basıncını attırmakta ve kendisi büyüme faktörü olduğu gibi, aynı zamanda mezangiyumdan da büyümeyi uyaran insulin-like growth factor I, transforming growth factor I ve platelet derived growth factor, interlökin 6 gibi büyümeyi uyaran faktörlerin salgılanmasına neden olmaktadır ( 14, 15, 16, 17 ). Angiotensin II ve büyümeyi uyaran diğer faktörlerin etkisiyle oluşan damar düz kas ve mezangiyum hücre hipertrofisi ile mezangiyum matriks üretiminin artırılması, yıkılışının azaltılması diyabetik nefropatinin patogeneğinde önemli rol oynamaktadır ( 18 ). Bu durumun da makromoleküllerin mezangiyum hücreleri tarafından tutulumunu artırırken temizlenmesini azalttığı bildirilmektedir ( 14 ).

Angiotensin II de böbreküstü bezinde angiotensin III'e dönüşmektedir ( 13 ). Angiotensin III'ün, angiotensin II'ye göre daha zayıf bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir ( 19 ). Kan basıncını yükseltici etkisi angiotensin II'nin %25'i, böbreküstü bezini uyarıcı etkisi ise %10'u dolayında olduğu bildirilmektedir ( 13, 19 ).

Angiotensin II bağlanarak etkisini gösterdiği reseptörler, tip I ( AT I ) ve tip II ( AT II ) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır ( 20 ). ATI reseptörleri angiotensin II'nin fizyolojik etkilerinin olduğu bilinen organlarda bulunmaktadır ( 21 ). ATI reseptörleri adrenal korteks ve medullada, böbrekte glomerül ve proksimal tübülüslerde, vasküler kaslarda, miyokarda, beyinde sirkümventriküler organda saptanmışlardır ( 21 ). ATI reseptörleri renal medullada interstisyel hücrelerde, kalpte ileti sistemi ve vagal



gangliyonlar civarında, beyinde ise kan-beyin bariyerinin gerisinde birçok yerde özellikle yoğun olarak bulunmaktadır ( 21 ). AT II reseptörlerine ise erişkinlerde böbrek üstü bezinde, kalp ve beyinde rastlanmaktadır ( 21, 22 ). Fetal dokularda da ATI reseptörleri daha yoğun bir şekilde bulunmaktadır ( 22 ). AT II reseptörlerinin uyarılmasının büyüme, gelişme ve bazı patolojik durumlarda antiproliferatif etkisi varken, AT I reseptörlerinin uyarılmasıyla vazokonstriksiyon, sempatik stimülasyon olmakta, noradrenalin salgılanması ile aldosteron, vazopressin, angiotensinojen salgılanması artmakta ve kardiyovasküler hipertrofi oluşmaktadır ( 21, 22 ).

Angiotensin I, II, III özgül olmayan bir proteaz olan, angiotensinaz etkisiyle parçalanmaktadır ( 13 ).

### **ACEİ'LERİ VE LOSARTANIN ETKİ MEKANİZMALARI**

ACEİ'leri 1980 yılından beri tedavide kullanılmaktadırlar ( 1 ).

ACEİ'leri ACE 'i kompetitif olarak inhibe ederek, angiotensin I'in kuvvetli bir vazokonstriktör olan angiotensin II'ye dönüşmesini engellemektedirler. Bunun sonucunda arteriyol dilatasyonu ile sistemik vasküler direnç, sistemik kan basıncı ve sol ventrikül afterload'u azaltılırken, aynı zamanda angiotensine bağlı sempatik stimülasyon ile noradrenalin salgılanması ve aldosteron salgılanması da azaltılmaktadır. Vazopressin salgılanması da ACEİ ile bloke edilmektedir. Ürikozürük etkileri de bulunmaktadır. ACEİ etkisiyle biriken bradikinin vazodilatatör prostaglandin salgılanmasını arttırarak kan basıncını düşürücü etkilere katkıda bulunmaktadır ( 1, 13 ), ( Şekil 2).

Angiotensin II başka enzimatik yollarla da birçok dokuda oluşabileceğinden renin-angiotensin-aldosteron sisteminin etkisinin istenmediği durumlarda reseptör düzeyinde angiotensin II'nin etkisinin bloke edilmesi, etkinlik ve yan etkiler açısından farklı bir seçenek oluşturmaktadır ( 23 ). Bu amaçla geliştirilmiş olan ve bir imidazol türevi olan losartan angiotensin II'nin reseptör düzeyinde kompetitif antagonistidir. Kendisi gibi metaboliti de aktif olan losartan, klinik uygulamada ilk kullanılan angiotensin reseptör antagonisti olmaktadır ( 24 ). Losartanın ilk kez 1989 yılında insanlarda, angiotensin II reseptörlerinin kan basıncını arttırıcı etkisini antagonize ettiğinin, daha sonra da hipertansiyonlu insanlarda kan basıncını düşürdüğünün görüldüğü bildirilmektedir ( 24 ). Bu antagonizma nedeniyle dolaşımdaki angiotensin II düzeyinin yükselmesi renin-angiotensin-aldosteron mekanizmasının

daha etkili bloke edilmesini ve ACE içermeyen yollarla da angiotensin II oluşumunun baskılanmasını sağlamaktadır. Angiotensin II reseptör antagonistleri ile ACEİ'leri arasındaki temel farklılık bradikinin birikimine bağlı etkilerin görülmemesidir. Öksürük için negatif kontrol olarak hidroklorotiyazidin kullanıldığı bir çalışmada, öksürük insidansının, ACEİ'ü lisinopril ile karşılaştırıldığında, angiotensin tip I reseptör antagonisti losartan ile istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük ve hidroklorotiyazid ile aynı düzeyde olduğu bildirilmektedir ( 25, 26 ). Yine losartan 50 mg/gün, lisinopril 10 mg/gün ve metolozone 1 mg/gün ile ACEİ'ü öksürüğü olan hastalarda yapılan bir çalışmada, lisinopril kullananların %97'sinde, losartan kullananların %18'inde ( metolozone'dan farksız ), metolozone kullananların %21'inde öksürük bildirilmektedir ( 27 ) . Yine lisinopril ve losartanın plasebo ile karşılaştırıldığı ACEİ'ü öksürüğü olduğu bilinen hastalarda yapılan bir başka çalışmada da losartan kullananlarda görülen öksürüğün plasebodan farksız, lisinopril kullananlardan ise anlamlı derecede daha az bulunduğu bildirilmektedir ( 28 ). Losartan ile ACEİ'leri gibi antihipertansif etki elde edilirken, ACE dışı mekanizmalarla oluşacak angiotensin II'nin de etkisi bloke edileceğinden daha fazla etki elde edilmesi, bradikinin birikimi olmayacağı için de öksürük yan etkisinin olmaması beklenmektedir ( 23 ).

## **ACEİ'LERİNİN TEDAVİDE ÖNEMİ**

ACEİ'leri kalp yetersizliği, sistemik hipertansiyon ve diyabetik nefropatinin tedavisinde önemli rol oynamaktadırlar.

### **Kalp yetersizliği ve ACEİ'leri**

Kalp yetersizliği nedeniyle kalp debisinde meydana gelen düşme, sempatik sinir sistemi ve renin angiotensin aldosteron sisteminin uyarılmasına neden olarak, kompensasyona yönelik bir dizi mekanizmanın devreye girmesini sağlamaktadır. Bu mekanizmalara bağlı olarak sistemik vasküler direncin ve kalbin ard yükünün bir noktadan sonra uygunsuz bir şekilde artmasıyla, kalp performansının daha da kötüleşmesine neden olan bir kısır döngü başlamaktadır. ACEİ'lerinin bu aşamada, artık zararlı olmaya başlayan patofizyolojik olayları durdurarak hayati bir rol oynadıkları bildirilmektedir ( 1 ).

SOLVD ( Studies of Left Ventricular Disfunction ) çalışmasında, ejeksiyon fraksiyonu %35'in altında olan semptomsuz kalp yetersizlikli hastalarda, enalapril kullanılmasıyla hastaların semptom skorlanmasında ve hastaneye yatırılmalarında plaseboya göre anlamlı azalma saptanmıştır ( 29 ). Aynı araştırma grubunun yaptığı diğer bir çalışmada da fonksiyonel kapasiteleri NYHA ( New York Hearth Association ) II ve III'e uyan düşük ejeksiyon fraksiyonlu konjestif kalp yetersizlikli hastalarda, konvansiyonel tedaviye enalapril eklenmesiyle kalp yetersizliğinden kaynaklanan hastaneye yatırılmalarında ve mortalitede anlamlı (  $p < 0.0001$  ) azalma saptandığı bildirilmektedir ( 30 ).

Fonksiyonel kapasitesi NYHA IV'e uyan kalp yetersizlikli hastalarda dijital + diüretik ile bunlara eklenen enalaprilin karşılaştırıldığı, 6 ay süreli CONSENSUS ( Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study ) çalışmasında, ACEİ eklenmesiyle mortalitede %40 azalma (  $p < 0.001$  ), fonksiyonel kapasitede düzelme (  $p = 0.001$  ) saptandığı bildirilmektedir ( 31 ). ACEİ'lerinin ejeksiyon fraksiyonu % 35'in altında olan hastalarda yaşam süresini uzatıcı etkileri tartışılmaz olduğu kabul edilmektedir ( 1 ).

ATLAS ( Assesment of Treatment with Lisinopril and Survival ) çalışmasında ejeksiyon fraksiyonu  $\leq$  %30 olan kalp yetersizlikli hastalarda, düşük ve yüksek doz lisinopril karşılaştırılmış ve ACEİ dozunu arttırmakla hem mortalitede hem de kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılma oranında anlamlı azalmalar saptanırken, yan etkiler açısından anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir ( 32, 33 ).

ACEİ'leri kalp yetersizlikli hastaların fonksiyonel durumlarını düzeltip egzersiz kapasitelerini arttırmakta, kalp yetersizliği ve diğer kardiyovasküler nedenlerle hastaneye yatırılma sayıları ile yeniden infarktüs ve kararsız angina oranlarını da anlamlı düzeyde azaltmaktadırlar ( 34 ).

SAVE ( Survival and Ventricular Enlargement ) çalışmasında akut miyokard infarktüsü sonrası semptomsuz sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ( ejeksiyon fraksiyonu  $\leq$  %40 ) olan, 150 mg/gün kaptopril kullanan, ortalama 42 ay izlenen hastalarda; kardiyovasküler nedeni ölümlerde %21, ciddi kalp yetersizliğine ilerlemede %37, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılmalarında %22, yeniden geçirilen miyokard infarktüsünde de %25 oranlarında ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma olduğu bildirilmektedir ( 35 ).

AIRE ( Acute Infarction Ramipril Efficacy ) çalışmasında ise miyokard infarktüsünün akut fazında kalp yetersizliği semptom ve bulguları gelişen hastalarda ACEİ'lerinin yaşam süresini belirgin olarak uzattıkları saptanmıştır ( 36 ).

TRACE çalışmasında da akut miyokard infarktüsü sonrasında ejeksiyon fraksiyonu  $\leq$  %35 olan, 3.-7. günler arasında 4 mg/gün trandopril başlanan, 24-50 ay izlenen hastalarda; tekrarlayan akut miyokard infarktüsü oranı azalmamakla birlikte, kardiyovasküler mortalitede, ani ölümlerde ve ciddi kalp yetersizliği gelişmesinde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar saptandığı bildirilmektedir ( 37 ).

Bütün bu nedenlerle ACEİ'leri sistolik sol ventrikül disfonksiyonu olan kalp yetersizliklerinde ilk ilaç, diyastolik sol ventrikül disfonksiyonunda da ilk ilaçlar arasında yer almaktadırlar ( 38 ). Bu hastalarda rahatsız edici düzeyde ACEİ'lerine bağlı öksürük geliştiğinde, öksürüğü geçirecek ya da hastanın tahammül edebileceği düzeye indirecek bir tedavinin uygulanması büyük önem taşımaktadır.

### **Sistemik hipertansiyon ve ACEİ'leri**

Sistemik kan basıncının erişkinlerde 140 / 90 mmHg ve daha fazla olması sistemik hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır ( 39 ). Yüksek kan basıncını tanımlamada objektif ölçüt, kardiyovasküler hastalık riskini ve bunlarla ilgili morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır ( 39 ). Sistemik hipertansiyon toplumda sık görülen ve yüksek morbidite ve mortalitesi olan bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletlerinde 18 yaş ve üzerindeki popülasyonda siyahların %30'unu, beyazların ise %20'sini etkilemekle birlikte, sıklığı yaş ilerledikçe artmakta ve prevalansının 65-74 yaş grubunda %64'e ulaştığı bildirilmektedir ( 40 ).

Sistemik hipertansiyonun tedavisinde birinci basamak ilaçlar arasında yer alan ( 1, 39 ) ACEİ'leri sodyum ve su retansiyonu yapmamaları, sistemik kan basıncı düşmesine bağlı refleks sempatik stimülasyonu engellemeleri, sol ventrikül hipertrofisini engellemeleri, kesildiklerinde ribaund hipertansiyon yapmamaları, lipid parametrelerini etkilememeleri nedenleriyle sistemik hipertansiyon tedavisinde tercih edilmektedirler ( 1 ).

Joint National Committee VI. raporunda, sistemik hipertansiyonlu hastalarda proteinürili diyabetes mellitus ya da kalp yetersizliği ya da sistolik fonksiyon bozukluğuna yol açan miyokard infarktüsü varlığı ACEİ'ü kullanımının zorunlu olduğu endikasyonlar olarak belirtilmektedir ( 39 ).

### **Diyabetik nefropati ve ACEİ'leri**

Diyabetik nefropati tip I ve tip II diabetes mellituslu hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Diabetes mellitus süresine paralel olarak artan diyabetik nefropati riskinin 20-25 yılda en yüksek düzeyine ulaştıktan sonra giderek azaldığı bildirilmektedir ( 41 ). Diabetes mellituslu hastalarda mikroalbuminürinin ortaya çıkması böbrek hasarının kanıtıdır ve bu bulgu ileride böbrek fonksiyonunun kötüleşeceğini habercisi olarak yorumlanmaktadır ( 42, 43 ). Böbrek fonksiyonun bozulmadığı bu aşamada, kan basıncı normal olsa bile antihipertansiflerin özellikle ACEİ'lerinin kullanılması mikroalbuminürinin azaltılması ya da stabilize edilmesini sağladığı bilinmektedir ( 44, 45 ). Mikroalbuminüri diyabetes mellitusun mikroanjyotik komplikasyonları arasındadır ve varlığının Tip II diyabetes mellituslularda artmış kardiyovasküler mortalite ile birlikte olduğu bildirilmektedir ( 41 ). Angiotensin II üretiminin azaltılmasıyla diyabetik nefropati oluşumu ve / ya da gelişiminin azaltılabileceği bildirilmektedir ( 46, 47, 48, 49,50 ).

Gliseminin kontrolü ve protein kısıtlamasıyla hiperfiltrasyonun azaltılması, etkili kan basıncı kontrolü diyabetik nefropati tedavisinde temel faktörler olarak belirtilmektedir ( 51 ). ACEİ'nin sadece kan basıncını düşürerek değil, aynı zamanda angiotensin II ve büyümeyi uyaran diğer faktörlerin etkisiyle oluşan damar düz kas ve mezangiyum hücre hipertrofi ile mezangiyum matriks üretiminin artırılması, yıkılımının azaltılmasını da engelleyerek diyabetik nefropatinin patogenezinde olumlu rol oynamaktadır ( 41, 52 ). Diyabetik nefropatili hastalarda ACEİ'lerinin sistemik kan basıncını düşürücü etkiden bağımsız olarak glomerüler filtrasyon hızındaki yıllık azalmayı yavaşlattığı, albuminüride de azalma sağladığı bildirilmektedir ( 41, 53, 54 ).

Sonuç olarak diyabetes mellituslu hastalarda glukoz metabolizmasını kötü yönde etkilememeleri, kanıtlanmış diyabetik proteinüriyi azaltıcı etkileri, nefron ömrünü uzatıcı bazı kanıtların varlığı, ACEİ kullanımında insüline bağlı glukoz kullanımının artması ACEİ'lerinin diyabetik hastaların tedavisinde önemli rol oynadığını göstermektedir ( 1 ) ve hipertansiyonlu diyabetes mellituslu hastalarda ve diyabetik nefropatilerde ilk seçenek olarak önerilmektedir ( 1, 39, 46, 48 ).

## ÖKSÜRÜK

### Öksürük mekanizması

Reseptörlerin uyarılmasıyla başlayan öksürük ile ilgili afferent yol vagus, glossofarengus, trigeminus ve frenik sinirlerle merkeze taşınmaktadır. Vagus sadece larenks, trakea ve bronşlardan değil aynı zamanda da plevra ve mideden kaynaklanan uyarıları da taşımaktadır. Öksürük reseptörleri en fazla larenksde ve trakeobronşiyal ağacın dallanma noktalarında bulunurken, genelde distal hava yollarında reseptör yoğunluğu azalmakta ve respiratuvar bronşiyolün distalinde sinir uçları bulunmamaktadır ( 55 ). Distal hava yollarında öksürük reseptörleri olmadığından sekresyonlar periferde göllenebilmektedir. Alt solunum yolları dışında öksürük reseptörleri, histolojik olarak sadece farenksde gösterilmiştir ( 56 ). Fakat dış kulak yolu, kulak zarı, paranasal sinüsler, farinks, diyafram, plevra, perikard ve midenin mekanik olarak uyarılmasıyla öksürüğün başlatılabilmesi buralarda da öksürük reseptörlerinin olabileceğini düşündürmektedir ( 57, 58, 59, 60 ). Glossofarengeal sinir farenksden, trigeminal sinir burun ve paranasal sinüslerden, frenik sinir de perikard ve diyaframdan kaynaklanan uyarıları taşımaktadırlar. Öksürük refleksinin efferent yolunda ise kranyal sinirler, frenik sinir, göğüs kafesi kasları ile yardımcı solunum kasları ile ilgili sinirler de olmak üzere çok daha fazla sinir görev almaktadır. Öksürük refleksi ile ilgili santral merkez beyin sapının medulla oblongata bölümünde bulunmaktadır ( 61 ).

Hızlı adapte olan reseptörler ( rapidly adapting receptors, irritan reseptörler ) ve C tipi sinir liflerinin son uçları olmak üzere çeşitli mekanik ve kimyasal irritanlara yanıt veren, havayollarında yüzeyel olarak yerleşmiş olan, iki tip öksürük reseptörü bulunmaktadır ( 4 ). Larenks ve trakeada bulunan reseptörler hem kimyasal hem de mekanik uyarılara duyarlı iken, diğer yerlerdeki reseptörlerin genellikle mekanik uyarılarla uyarıldığı düşünülmektedir ( 55 ). Larinks, trakea ve karinada yoğun olarak bulunan ve trakeobronşiyal ağacın distaline doğru gidildikçe yoğunlukları azalan mekanik reseptörler dokunmaya ve yer değiştirmeye karşı duyarlıyken, primer olarak zararlı gaz ve dumanlarla uyarılan kimyasal reseptörler larinks ve bronşlarda, trakeaya oranla daha yoğun olarak bulunmaktadır ( 55 ). Trakeobronşiyal ağacın distaline doğru gidildikçe mekanik ve kimyasal reseptörlerin duyarlılıkları mekanik reseptörlerde daha belirgin olmak üzere azalır ( 55 ). Öksürük için ana duysal alıcıların hızlı adapte olan reseptörler olduğu, C tipi sinir liflerinin uyarılmasının,

santral yolla miyelinli sinir liflerini etkileyip öksürüğü inhibe edebileceği bildirilmektedir ( 62, 63 ). Capsaicin ile neonatal dönemde C tipi sinir lifleri tahrip edilen ve daha sonra da kükürt dioksit maruz bırakılmış olan ratlarda, C tipi sinir lifleri normal olanlara göre metakolin ile ölçülen hava yolu duyarlılığında, trakea kontraktilesinde ve hava yolu duvarında düz kas kitlesinde artma olduğu gösterilmiştir ( 64 ). Bu bulgular C tipi liflerin kronik bronşit gelişiminde koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir ( 65 ). Yüksek doz capsaicin ile C tipi sinir lifleri son uçları tahrip edilen guinea-piglerde capsaicin ve sitrik asit uyarısına bağlı öksürük refleksinin ortadan kalktığı bildirilmektedir ( 65 ). Bu gözlem C tipi sinir lifleri son uçlarının lokal ya da sistemik olarak uyarılmasının güçlü öksürük yapıcı etki oluşturabileceğini göstermektedir ( 65 ).

Solunum sisteminde yaygın olarak bulunan hızlı adapte olan reseptörlerden kaynaklanan uyarılar vagal miyelinli liflerle hızlı bir şekilde merkeze iletilmektedirler ( 4 ). Farenksdeki hızlı adapte olan reseptörlerden kaynaklanan ve glossofarengal sinirle taşınan uyarılar daha çok inspirasyon eforuna yardımcı olmaktadır ( 4 ). Öksürük reseptörü olarak iş gören miyelinsiz vagus lifleri olan, C tipi sinir liflerinin son uçları bronş ve alveol duvarlarında, epitel hücreleri arasında, kan damarları çevresinde yer almaktadır ( 4, 66 ). C tipi sinir liflerinin içerdiği nöropeptidlerin ( taşikininler, substance P, nörokinin A, calitonin geni ile ilgili peptid gibi ), bu liflerin uyarılmasıyla salınması bir yandan akson refleksi yoluyla bronkokonstriksiyon yapıp yavaş adapte olan gerim reseptörlerini uyararak, bir yandan da doğrudan ya da inflamasyon ve mukus sekresyonunun artmasına bağlı dolaylı olarak hızlı adapte olan reseptörleri uyararak ile de öksürüğe neden olmaktadır ( 67 ). Kan-beyin bariyerini geçemedikleri için periferik etki mekanizmasıyla taşikinin NK2 reseptör antagonistleri guinea piglerde sitrik asit, capsaicin, alerjen uyarısıyla ve kedi trakeasında da mekanik uyarıyla oluşturulan öksürüğü azaltmaktadırlar ( 68 ). Bronş düz kasında bulunan ve Hering-Breuer refleksinden sorumlu yavaş adapte olan akciğer gerim reseptörlerinin uyarılması da öksürük refleksini başlatabilmektedir ( 4 ). Ayrıca, C tipi sinir liflerinin uyarılması öksürük, hava yollarında daralma, mukus sekresyonunda artma ve hava yolu inflamasyonuna neden olmaktadır ( 69 ).

Başka bir deyişle hızlı adapte olan reseptörlerin uyarılması ile impulslar beyin sapına gönderilerek öksürük başlatılırken, C tipi sinir liflerinin son uçlarının uyarılmasıyla, daha çok hava yollarında duysal nöropeptidlerin salgılanması öksürüğe neden olmaktadır.

Öksürük reseptörlerinin duyarlılığının kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu saptanmıştır ( 70, 71 ). İn hale tartarik asit ile öksürük reseptör eşiği de kadınlarda daha düşük bulunmuştur ( 72 ). Viral hastalıklarda öksürük eşiğinin düştüğü ( 73 ), inhale capsaicin ( 74 ) ve nitrik asit ( 75 ) ile ölçülen öksürük duyarlılığının arttığı gösterilmiştir. Düşük doz irritan dumana maruz kalan cam şişe işçilerinde de gösterildiği gibi sürekli irritanlara maruz kalmak hem öksürük, nefes darlığı ve üst solunum yolu ile ilgili semptomlarda artmaya yol açarken, hem de buna paralel olarak capsaicin ile ölçülen öksürük duyarlılığını arttırmaktadır ( 76 ). Astım ( 77, 4 ) ve hava yolu inflamasyonu ( 78 ) da öksürük refleksinin duyarlılığını arttırmaktadır. Atopinin sağlıklı, astımı olmayan kişilerde capsaicin ile araştırılan hava yolu öksürük refleksi duyarlılığında artma yapmadığı bildirilmektedir ( 79 ). ACEİ'ü tedavisinde ( 80, 81, 82, 83 ), gastroözofageal reflüde, öksürük varyant astımda gösterildiği gibi capsaicine duyarlılığın artması yani öksürük eşiğinin düşmesi; çeşitli hastalıklara bağlı kronik prodüktif olmayan öksürüklerde, öksürük ile ilgili afferent sinirlerin duyarlılığında artma olduğunu düşündürmektedir ( 80 ). Bütün bu bulgular kronik prodüktif olmayan öksürükte temel mekanizmanın, öksürük refleksi duyarlılığında artma olduğunu göstermektedir ( 84, 85 ). Başarılı tedaviyle ise öksürük eşiği tekrar yükselmektedir ( 80 ). Capsaicin ile saptanan öksürük refleksi duyarlılığında artma idiyopatik prodüktif olmayan öksürüklü hastalarda saptanan tek fizyolojik anormallik olarak gösterilmektedir ( 80 ). Hızlı adapte olan reseptörler ve C sinir liflerinin inflamatuvar mediyatörlerle upregülasyonu öksürük refleksinin duyarlılığını arttırabilir ( 86 ).

Öksürüğün uyarılması için capsaicin ve vanilloidler, organik asitler ya da distile su kullanılmaktadır ( 87 ). İnsanlarda öksürük refleksini incelemek için genellikle inhale capsaicin kullanılmaktadır ( 85, 81 ). Güvenli ve uygulaması kolay olan capsaicini hastaların iyi tolere ettikleri, dozun artmasıyla birlikte bir yanma duygusu olmakla birlikte, hiç sitrik asitte olduğu gibi boğulma ya da tıkanma duygusu olmadığı; ayrıca inspeksiyon ile farenjit ve larenjit bulgularının da görülmediği bildirilmektedir ( 81 ). Dakika soluk sayısı da test sonucunu etkilememektedir ( 82 ). Ayrıca capsaicin ile doza bağlı ve tekrarlanabilir bir şekilde öksürüğü uyarmanın da mümkün olduğu bildirilmektedir ( 81 ). Uyarılmış öksürüğün farmakolojik inhibisyonunu capsaicin ile kantitatif yapmak mümkün olmaktadır ( 81 ). Capsaicin uyarısının ilk 30 saniyesinde öksürük sayısının en fazla olması ve bu gözlemin



capsaicin konusunda bilgili ( eğitilmiş kişiler ) kişilerde de görülmesi tekrarlayan capsaicin inhalasyonlarında parsiyel taşiflaksi geliştiğini düşündürmektedir ( 81 ). 10µM üzerindeki capsaicin konsantrasyonlarında capsaicine öksürük yanıtı bir plato çizmekte ve bu bulgu capsaicin uyardığı reseptörlerin doymasına bağlanmaktadır ( 81 ). Kırmızı biber ekstresinden hazırlanan capsaicin, hayvanlarda C tipi liflerin afferentlerini ve hızlı adapte olan reseptörleri de uyarak öksürüğe neden olurken ( 88, 89 ), insanlarda da capsaicin inhalasyonu öksürük ve geçici bronkokonstriksiyona neden olmaktadır ( 85, 90 ). Capsaicine bağlı geçici bronkokonstriksiyon ipatropium bromid ile inhibe edilebildiği için kolinerjik reflekse bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir ( 85 ). Uyarılarının iletiminde myelinli liflerin kullanıldığı, hızlı adapte olan reseptörler üzerine etkisi ise tartışmalı bulunmaktadır ( 26 ). İnhalasyon capsaicin özellikle öksürüğün uyarılmasında en duyarlı bölgeler olan larenks, trakea ve ana bronşları etkilemekle birlikte ( 85 ) insanlarda öksürüğü başlatmakta periferik hava yollarında biriken capsaicin, santralde birikenlere göre 4 kat daha etkili olduğu bildirilmektedir ( 82 ). Bu bulgu en azından capsaicine duyarlı sinirlerin yeterli miktarda ve fonksiyonel halde bronş sisteminin periferinde de bulunduğunu göstermektedir ( 90 ).

Bronş hiperreaktivitesinin araştırılması için de metakolin uyarı testi kullanılmaktadır. Metakolin asetil kolin esteraz ile yıkılamayan, asetil kolinden daha stabil, santral ve periferik hava yollarını daraltan, sentetik muskarinik agonisttir. Toz halinde çok su çekici olduğundan ( higroskopik ) kuru ortamda, karanlıkta ve + 4°C'da saklanması gerekmektedir ( 91 ). Metakolin uyarı testi, solunum fonksiyon testleri normal olup, anamnezlerinden bronkospazmları olabileceği düşündüren hastalara uygulanmaktadır ( 92 ). Metakolin uyarı testinin bazal FEV1/ FVC değeri %70'in altında olanlara, yeni üst solunum yolu infeksiyonu geçirenlere, yeni influenza aşısı yapılanlara, yeni bronkodilatatör alanlara, testten önceki 6 saat içinde kafein alanlara ya da soğuk hava soluyanlar, egzersiz yapanlar ile hiperventilasyon yapanlara uygulanmaması önerilmektedir ( 92 ). Metakoline pulmoner fonksiyon yanıtı kümülatif değildir ( 92 ). Normal kişilerde 8 mg/mL ve daha düşük metakolin konsantrasyonlarında metakolin testinin spesifikliği %91 ( normallerin %9'unda pozitif yanıt var ) bulunmuştur. Metakolin konsantrasyonu 25 mg/mL'nin altındayken normallerin %21'inde pozitif yanıt alınmıştır ( 93 ). Bu nedenle 8 mg/mL metakolin konsantrasyonu eşik konsantrasyon olarak kabul edilir. Metakolin uyarı testinin

sensitivitesi stabil astımlılarda %85 ( 94 ), semptomlu astımlılarda ise %100'dür ( 95 ).

Öksürük refleksi, akciğerlerin en önemli savunma mekanizmalarından biridir. Ağız içi maksimum ekspirasyon basıncı 40 cm H<sub>2</sub>O'dan fazla olan hastalarda öksürük refleksinin yeterli olduğu söylenmektedir ( 4 ). Güçlü bir öksürük sırasında toraks içi basıncın 300 mmHg'ya çıkabildiği ( 96 ) ve ekspiriyumdaki hava akım hızının saatte 500 mile ulaşabileceği ( 97 ) bildirilmektedir. Bu önemli savunma mekanizmasının, ACEİ öksürüğünde olduğu gibi bazı durumlarda hastaları sosyal yaşamlarını bozacak derecede rahatsız edebilecek duruma geldiğinde, baskılanması gündeme gelmektedir ( 5 ).

### **Öksürüğün klinik olarak değerlendirilmesi**

Öksürük klinik olarak akut ya da kronik olarak iki bölümde incelenmektedir. 3 hafta ya da daha fazla süren öksürük, kronik öksürük olarak adlandırılmaktadır ( 98, 99 ).

Genellikle geçici bir durum olmakla birlikte, akut öksürüğün yaşamı tehdit edici bir boyuta ulaşabileceği ya da yaşamı tehdit edebilecek bir hastalığın belirtisi olabileceği ya da kronik öksürüğe dönüşebileceği bilinmektedir ( 4 ). Örneğin üst solunum yolu infeksiyonlarında, 48 saat sonra hastaların %83'ünde, 14 gün sonra ise %26'sında öksürük devam etmektedir ( 100 ). Üst solunum yolu infeksiyonlarından sonra artmış hava yolu duyarlılığı olmadan, öksürüğün 8 haftadan daha fazla sürebileceği bildirilmektedir ( 99 ). Klinik olarak öksürüğün ön planda olabileceği pulmoner emboli, yaşlılarda pnömoni, aspirasyon ve kalp yetersizliği de öksürük nedenleri arasında unutulmamalıdır ( 4 ).

Kronik öksürüğün prevalansı, sigara içmeyen erişkinlerde %14-23 olarak bildirilmektedir ( 101 ). Kronik öksürüğün en sık nedenleri arasında kronik sinüzit ve geniz akıntısı ( postnasal drip sendromu ), astım, kronik bronşit, bronşektazi ve gastroözofageal reflü yer almaktadır ( 4 ). Bu dört neden, kronik öksürük nedenlerinin %94'ünü oluşturmaktadır ( 102 ). ACEİ öksürüğü ise kronik öksürük nedenlerinin %2'sini oluşturmaktadır ( 4 ). 65 yaş üzerinde gastroözofageal reflü, postnasal drip sendromunun ardından 2. sıraya yükselmektedir ( 103 )

Kronik öksürüklü hastaların değerlendirilmesinde değişik algoritmeler önerilmektedir (4, 102, 104).

Kronik öksürüğün gün içi zamanlamasının ve öksürüğün ses olarak özelliklerinin tanı açısından yararının olmadığı belirtilmektedir ( 4 ). Anamnezde postnazal drip sendromu, astım, gastroözofageal reflü, kronik bronşit, bronşektazi, ACEİ kullanımı ve kalp yetersizliği yönünden hastaları sorgulayıp, bu hastalıklarla ilgili ip uçlarını yakalamaya çalışmak gerekmektedir ( 4 ). Geniz akıntısı, boğaz temizleme isteği, burun akıntısı ya da tıkanıklığı postnasal drip sendromuna yönlendirirken, hırıltılı solunumun eşlik ettiği nefes darlığı atakları astımı, retrosternal yanma, ağızda acı tat, sürekli regürjitasyon gastroözofageal reflüyü düşündürmektedir ( 103 ). Hastaların az bir kısmında postnasal drip sendromu olduğu halde bunu düşündürecek semptom ve bulgular olmayabileceği ( 101 ) ve bu hastaların %30'unda öksürüğün kuru olduğu ( 55 ) söylenmektedir.

Kronik öksürüklü hastalara öncelikle varsa balgam incelemesinin yaptırılması, akciğer grafisi ve sinüs grafisinin çektilmesi, alerji yönünden de incelemelerinin yapılması gerekmektedir ( 102 ). Sigara içmeyen gençlerde, post nasal drip sendromlularında ve ACEİ kullananlarda akciğer grafisi çekilmesinin ampirik tedavi başlangıcında rutin olarak çekilmemesi önerilmektedir ( 55 ). Bu aşamaya kadar sonuç alınmadıysa metakolin ya da histamin ile spesifik olmayan farmakolojik bronş uyarı testinin yapılması istenmektedir ( 102 ). Bu testler negatifse metakolin testinin giderek doz artırılarak en az 4 kez tekrarlanması önerilmektedir ( 104 ). Yine sonuca ulaşılamadıysa sessiz gastroözofageal reflü olabileceği de düşünülerek sine röntgenografik baryum incelemesi, bu inceleme de yetersiz kalırsa özofagus pH monitorizasyonunun yapılması gerekmektedir ( 102 ). Akciğer grafisi normal olan olgularda fiberoptik bronkoskopi ile patoloji saptanması olasılığı %4 olarak bildirilmiştir ( 98, 102 ). Bu nedenle akciğer grafisi normal olan olgularda kesinlikle, normal olmayan olgularda da tercihan fiberoptik bronkoskopi öncesinde bilgisayarlı akciğer tomografisi çektilmesi gerekmektedir ( 102 ), Tablo 1. Bu aşamada kardiyolojik değerlendirilmelere de başlanması önerilmektedir ( 102 ). ACEİ'ü kullanmayan, sigara içmeyen ve akciğer grafisi normal olan bir hastada, kronik öksürüğün hemen daima postnazal drip sendromu, astım ve / ya da gastroözofageal reflüye bağlı olduğu bildirilmektedir ( 98,102 ).

Kronik sinüzite bağlı post nazal drip sendromu düşünölen hastalarda, anamnez ve başlangıçta çekilen yüz sinüs grafisinin ardından, bir ile üç haftalık ampirik tedaviye alınan yanıtın değerlendirilmesi; ampirik tedaviye yanıt alınamazsa hem tanıyı kesinleştirmek hem de cerrahi olarak düzeltilebilecek sinüs patolojisi olup olmadığını araştırmak için, sinüslerin yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografisinin çekilmesi önerilmektedir ( 104 ). Tedavide nüksü engellemek için üç aya kadar uzatılabilen nazal steroid, bazen ilave olarak nazal ipatropiyum bromid, nazal serum fizyolojik irrigasyonu, oral dekonjestan ilaçlar ve en az üç hafta süreli ağızdaki anaeroblar ve *Hemophilus influenzae*'ya da etkili antibiyotikler ( 103 ) kullanılmaktadır ( 104 ).

Gastroözofageal reflünün hastaların 1/3'ünde reflünün sessiz, yani reflü ile ilgili belirgin semptom olmadan da olabileceği söylenmektedir ( 104 ). Gastroözofageal reflüyü gösteren en iyi laboratuvar testi olan 24 saat özofagus pH monitorizasyonunu yapmadan önce, yine bir ile üç hafta süreli günde 20-80 mg omeprazol, antiasit, gerekirse de 40 mg/gün sisapriden oluşan ampirik tedaviye yanıtın değerlendirilmesi önerilmektedir ( 104 ). Gastroözofageal reflülü hastalarda öksürüğün geçmesinin 5-6 ay kadar sürebileceği belirtilmektedir ( 55 ). Yüksek protein, düşük yağ içeren diyet; alt özofagus sfinkterini gevşeten çay, kahve, alkol, çikolata, nane, asitli içeceklerden kaçınmak; az ve sık yemek yemek, yemek sonrası yatmamaya ve eğilmemeye çalışmak, yatmadan önce bir şey yememek öneriler arasında yer almaktadır ( 103 ).

Astım da tüm yaş gruplarında kronik öksürüğün sık görölen nedenlerinden biridir ve kronik öksürük sıklıkla astımlı hastanın ilk başvuru semptomu olabilir ( 55 ). Hava yolu aşırı duyarlılığı ile birlikte sadece öksürüğü olan astımlılar öksürük varyant astım denen grubu oluşurmaktadırlar ( 105 ). Bu grup astımı olan hastalarda inhale steroidlerin etkisi için sıklıkla 6-8 hafta beklemenin gerekli olduğu bildirilmektedir ( 55 ). Astımlı hastaların öksürüğün nedeninin astım olup olmadığı ile ilgili yapılan çalışmalarda metakolin uyarı testinin negatif prediktif değeri %100, pozitif prediktif değeri ise %60-82 arasında bildirilmektedir ( 103 ). Bir başka deyişle metakolin uyarı testinin negatif çıkması astımı ekarte ettirmez. Metakolin testi pozitif bulunursa, hastaya astım tedavisi başlanması gerekmektedir ( 104 ). Astım tanısı için postnasal drip sendromunda olduğu gibi ampirik tedaviye alınacak yanıt değerlendirilmesi önerilmektedir ( 103 ). Çoğu kalp yetersizlikli hastada, bronş duvarındaki ödemin lokal sinir son uçlarını uyarmasına bağlı olarak metakolin uyarı

testinin pozitif olabileceği de bildirilmektedir ( 104 ). Yine anamnez ve fizik muayene bulgularının bu konudaki ayırıcı tanıya yardım olması beklenmektedir.

Kronik hava yolu inflamasyonu kronik öksürük hastalarının %5'inden sorumlu olduğu bildirilmektedir ( 101 ). Bronşektazi de kronik öksürüğün yaklaşık %4'lük kısmından sorumludur ve yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi ile tanı kesinleştirilmektedir ( 55 ).

İnterstisyel akciğer hastalıklarında akciğer volümlerinin azalması nedeniyle gerim reseptörlerinin uyarılması ( 106 ), sarkoidoz gibi hastalıklarda ek olarak inflamasyon da öksürüğe neden olmaktadır ( 107 ).

Öksürüğü iki ile ondört hafta süren erişkinlerde yapılan bir araştırmada serolojik olarak hastaların % 12.4'ünde *Bordetella pertussis* infeksiyonunun saptandığı bildirilmektedir ( 108 ). Tedavisiz aylarca sürebileceği bildirilen *Bordetella pertussis* infeksiyonuna bağlı öksürüğün, 14 gün eritromisin ya da diğer makrolidler ( 103 ) ya da alternatif olarak trimetoprim sülfametoksazol kombinasyonuna yanıt verdiği bildirilmektedir ( 108 ).

Kronik öksürüğün bir nedeni de sigara içmektir, fakat sigara içenler öksürüklerinin nedenini çok iyi bildiklerinden genellikle yakınmazlar ( 4, 102, 104 ).

Tüm testler negatif bulunursa, hastaya idiyopatik öksürük tanısıyla lidokain nebulizasyonu kullanılabilirliği bildirilmektedir. 3 mL %4 lidokain ve 1 mL serum fizyolojik karışımının, yutma sırasında glottisin refleksi kapanmasını baskıladığı için yemeklerden bir saat önce ya da sonra, günde bir ile dört kez, nebulizasyonla verilmesi ve gerektiğinde bu uygulamanın tekrarlanması önerilmektedir ( 104 ).

Kronik öksürüklü hastaların %73'ünde 1, %23'ünde 2, %3'ünde 3 farklı neden öksürüğe sebep olurken, hastaların sadece %1'inde etyoloji bilinmemektedir ( 102 ). Kronik öksürüklü hastalarda ACEİ kullanımının anamnezde mutlaka sorulması gerekmektedir ( 4, 102 ). ACEİ'ni kestikten sonra 3 ( 104 ) ya da 4 hafta ( 55 ) geçmesine rağmen öksürük kesilmediyse ya da öksürükte belirgin bir azalma olmadıysa, kronik öksürüğün diğer nedenlerinin de araştırılmaya başlanmasının gerektiği bildirilmektedir.

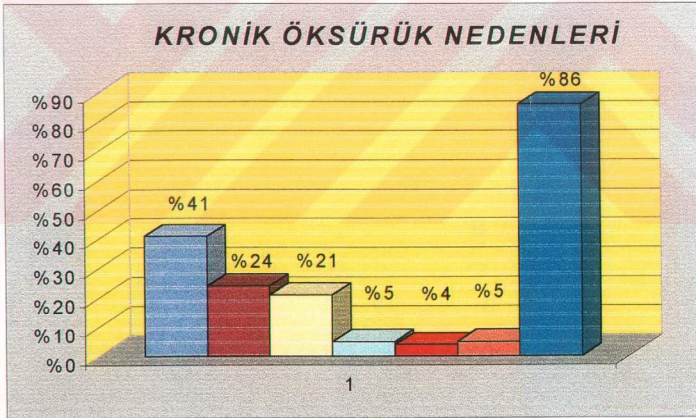
Kronik öksürüğü olan immüno-supresif kişilerde, immünolojik fonksiyonu normal olan kişilerden farklı olarak, akciğer grafisi normal olmasına rağmen akciğer parankim hastalığının olma olasılığını dikkate alarak, pulse oksimetre ile oksijen saturasyonunun değerlendirilmesi ve CD4 hücrelerinin sayılması önerilmektedir. Örneğin AIDS'li hastada oksijen saturasyonu %90 ya da daha fazlaysa ya da CD4

sayısı 200/mL'den fazlaysa klinik olarak önemli fırsatçı akciğer infeksiyonu olasılığının düşük olduğu belirtilmektedir ( 55 ).

**TABLO 1. Kronik öksürük tanısında kullanılan testlerin tanısal değerleri.**

Testler	Sensitivite (%)	Spesifiklik (%)	Pozitif prediktif değer (%)	Negatif prediktif değer (%)
Sinüs grafisi	100	79	57	100
Akciğer grafisi	100	76	36	100
Baryum öğünü	48	76	63	63
Metakolin testi	100	67	60	100
Bronkoskopi	100	92	89	100
Özofagus pH monitörizasyonu	100	100	100	100

Kronik öksürük nedenleri ve oranları 102 hastalık bir çalışmada şu şekilde gösterilmiştir ( 20 ).



**ŞEKİL 3. Kronik öksürük nedenleri.**

- Postnazal drip sendromu
- Astma bronşiyale
- Gastroözofageal reflü
- Kronik bronşit
- Bronşektazi
- Diğer nedenler
- Postnazal drip sendromu + Astım broşiyale + Gastroözofageal reflü

Psikolojik kökenli kronik öksürüğün, genellikle çocuklarda görülen, öksürük karakterinin tanıya yardımcı olamadığı, bir çıkarım tanısı olduğu bildirilmekte ve kısa süreli spesifik olmayan öksürük kesici tedavi ile psikiyatri konsültasyonu önerilmektedir ( 55 ).

Hastaların psikososyal ve fiziksel kapasitelerine kronik öksürüğün etkisini araştıran ve soru formu kullanılarak 39 hastada yapılan bir çalışmada, kronik öksürüğün hastaların yaşam kalitesini psikososyal ve fiziksel yönlerden etkilediği, psikososyal etkilenimin daha ön planda olduğu ve başarılı tedavi ile bu olumsuzlukların düzeldiği bildirilmektedir ( 109 ). Özellikle kadınlarda ve transüretral prostatektomi geçiren erkeklerde daha belirgin olmak üzere, idrar hatta dışkı inkontinansı, terleme, baş dönmesi, kaburga kırıkları, kas ağrıları, konuşma güçlüğü, ses kısıklığı, uykusuzluk, toplum içinde oturamama, yaşam tarzında değişiklikler gibi olumsuzluklar hastalar tarafından ifade edilmektedir ( 109, 103 ).

## ÖKSÜRÜK VE ACEİ'LERİ

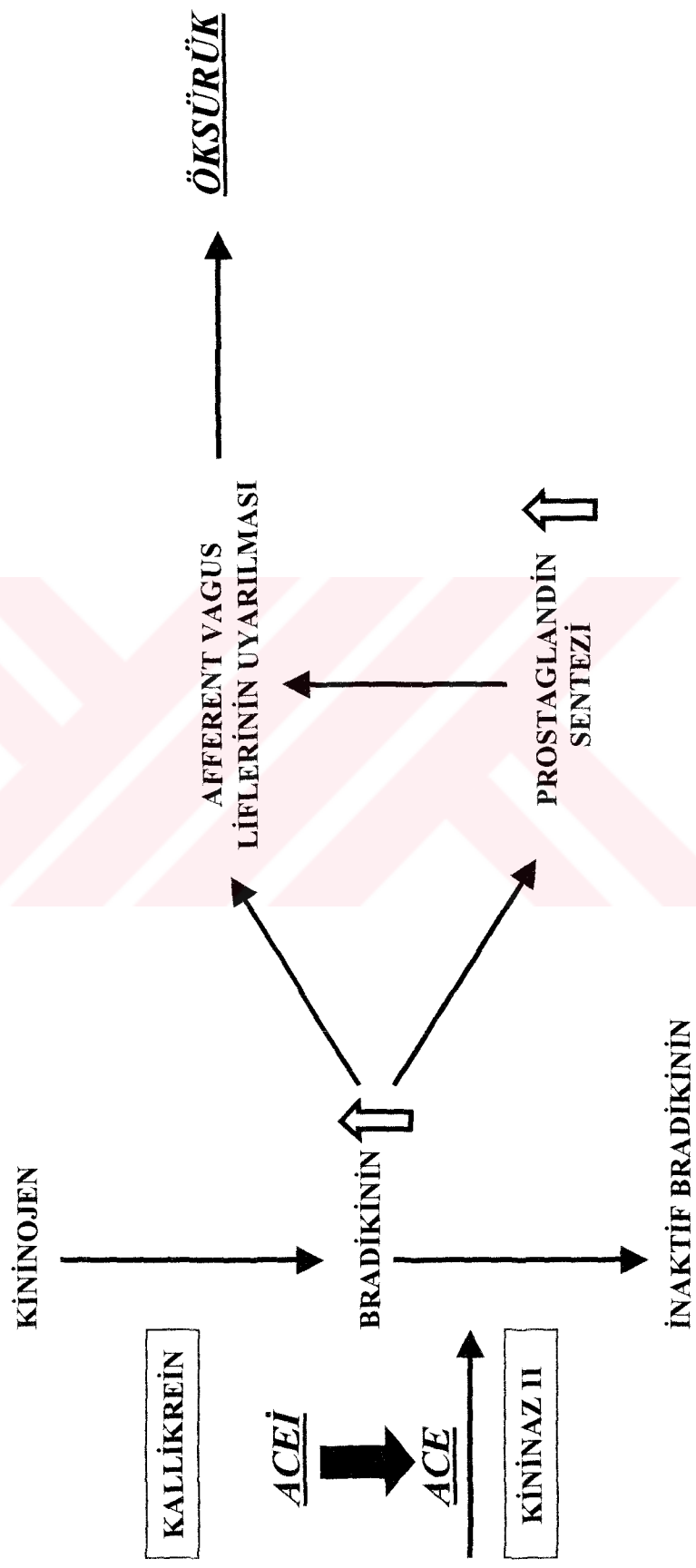
Öksürük ACEİ'lerinin sık görülen yan etkilerindendir. ACEİ kullanan hastaların yaklaşık %15'inde ( %0.2-33 ) (3, 110, 111 ) kadınlarda ( 3, 112 ), postmenapozal dönemde ( 2 ), siyah ( 113 ) ve sarı ırkta ( 113 ) daha sık olmak üzere kuru irritasyon öksürüğü görülmektedir. Öksürük dozla ilgili değildir ve ACEİ'leri ile ilgili bir sınıf etkisi olarak ortaya çıkmaktadır ( 4 ). Öksürük ilk dozu aldıktan birkaç saat sonra gelişebileceği gibi haftalar, aylar sonra da ortaya çıkabilmektedir ve ACEİ kesildikten sonra ise birkaç gün ya da hafta içinde genellikle kaybolmaktadır ( 4, 114 ). ACEİ öksürüğü olan hastalarda bronş hiperreaktivitesinin kontrol grubuna göre daha sık olduğu belirtilmektedir. Bronş hiperreaktivitesi ACEİ öksürüğünde predispozan faktör olabilir. Öksürük gelişecek hastayı önceden tahmin etmek mümkün değildir. ACEİ'ne başlandıktan sonra öksürük gelişen hastalarda, öksürüğün ACEİ'ne bağlı olabileceğini düşünmek gerekmektedir. Tanı ACEİ'nün kesilmesiyle öksürüğün hafiflemesi ya da geçmesiyle kesinleşmektedir. Öksürük gelişen hastaların % 10'u semptom ağırlığına bağlı olarak ACEİ'lerini kesmek zorunda kalmaktadırlar ( 8 ). Kalp yetersizliği ya da diyabetik nefropati gibi ACEİ ile tedavinin sürdürülmesinin daha uygun olduğu hastalarda bu irritasyon öksürüğünün kesilmesi ya da hastanın tolere edebileceği bir düzeye indirilmesi, hastanın tedaviye uyumu açısından önem taşımaktadırlar.

Bradikinin inflamatuvar reaksiyonlarda mast hücreleri tarafından lokal olarak üretilen, plasmada da kininojenden oluşan bir peptiddir ( 26 ). Kininaz II enzimi ise bradikininini parçalamaktadır ( 115 ). Ayrıca bradikininin vazodilatatör prostaglandin sentezini ve salgılanmasını arttırmaktadır ( 115 ). Angiotensin dönüştürücü enzim ( ACE )'in kininaz II gibi davranarak bradikininini parçaladığı bilinmektedir ( 115 ). ACE'in inhibisyonu ile biriken bradikininin ve bradikininin etkisiyle biriken vazodilatatör prostaglandinler afferent vagus liflerini uyararak irritasyon öksürüğüne neden olmaktadır ( 1, 115, 116 ), ( Şekil 4 ). Ayrıca yine ACE tarafından yıkılan substance P'nin, ACEİ'lerine bağlı öksürüğü olanların indüklenmiş balgamlarında, ACEİ'ü kullanan fakat öksürüğü olmayanların balgamlarına göre anlamlı derecede yüksek bulunması nedeniyle substance P'nin ACEİ'ü öksürüğünde rolü olabileceği bildirilmektedir ( 117 ). Bradikinin aynı zamanda güçlü bir bronkokonstriktör etkisi olduğu bilinmektedir ( 118 ). Köpeklerde bradikininin miyelinsiz vagus lifleri olan bronşiyal C tipi sinir liflerinin potent ve selektif uyarıcısı olduğu bildirilmektedir ( 67 ). Astımlı hastalarda bradikininin C tipi liflerin son uçlarını uyararak, akson refleksi yoluyla bronkokonstriksiyona ve öksürüğe yol açtığı gösterilmiştir ( 67 ). Kalp-akciğer transplantasyonu yapılan ve bu sırada da kolinerjik yolları denerve edilen 2 hastada daha sonra ACEİ öksürüğü gelişmesi lokal mekanizmaların geçerli olduğunu düşündürmektedir (118).

Deri altına bradikinin enjeksiyonu ile oluşan ürtiker yanıtı ACEİ vermekle artmaktadır ( 119, 120 ). Bu da ACEİ ile doku bradikinin düzeyinin artmasına bağlanmaktadır. Bradikininin astımlı hastalarda bronkokonstriksiyona yol açtığı gösterilmiştir ( 121, 122, 123 ) ve astımlıların bronkoalveolar lavaj sıvılarında kinin düzeyinde artma saptandığı bildirilmektedir ( 124 ). ACEİ kullanan fakat öksürmeyen kişilere intradermal bradikinin enjeksiyonu ile öksürük oluşturulabilmektedir ( 120 ). Bradikinin guinea pig bronş kasını prostaglandin salınımını artırarak kasmaktadır ( 125 ). Bu reaksiyonu ACEİ potansiyalize ederken NSAID'lar bloke etmektedir ( 126, 22 ).

ACEİ öksürüğü olan 8 hastanın, ACEİ'ü kesildikten sonra 4 hafta süreyle bazal, 3., 7., 14., 28. günlerde, subjektif olarak öksürüğün sıklığı ve ciddiyetini değerlendirmek için visuel analog skala ve anket formunun, objektif değerlendirme için de bradikinin ve substance P'ye deri cevabı ile capsaicin testi kullanılarak izlendiği bir çalışmada, 3. günden itibaren subjektif skorlarda, capsaicin testinde ve





ŞEKİL4. ACEI'ü öksürük ilişkisi.

bradikinine deri yanıtında anlamlı düzelme olurken, substance P'ye deri yanıtının 14. günde anlamlı azaldığı bildirilmektedir ( 127 ).

ACEİ öksürüğü olanlarda inhale capsaicin ile ölçülen öksürük refleksinin duyarlılığında anormal bir artış olduğu bildirilmektedir ( 80, 83, 128, 129 ).

## **ACEİ'LERİNE BAĞLI ÖKSÜRÜĞE ETKİLİ İLAÇLAR**

ACEİ öksürüğünde sulindac ( bir non steroid antiinflamatuvar ilaç ) ( 6, 7 ) ve sodyum kromoglikat ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir ( 8, 9, 10 ).

### **Sulindac**

Bir hafta süreyle verilen 200 mg/gün sulindac ile ACEİ'üne bağlı öksürüğü olan SH hastalarında kan basıncında anlamlı bir değişiklik meydana gelmeden, hem öksürükte hemde capsaicin ile ölçülen artmış öksürük refleksi duyarlılığında azalma bildirilmiştir ( 7 ). Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, bradikinin etkisiyle artan ve duysal sinirleri uyarak öksürüğe neden olan prostaglandinlerin sentezini engelleyerek ACEİ'ü öksürüğünü azaltmaktadır ( 115, 128, 129, 130, 131 ).

Sekiz normal, 10 astımlı, 10 kronik bronşitli hastada capsaicin ile öksürük eşiği saptandıktan sonra; 4 gün 100 mg/gün indometazin, 4 gün 400mg/gün tromboksan sentez inhibitörü verilerek yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, astımlı hastalarda hem indometazin hemde tromboksan sentez inhibitörü ile, kronik bronşitlilerde ise sadece indometazin ile öksürük eşiğinde plaseboya göre anlamlı artma saptanırken, normal kişilerde her iki ilacın da öksürük eşiğini etkilemediği bildirilmektedir ( 132 ).

### **Baclofen**

Gama amino butirik asit ( GABA ) yoğun bir şekilde santral sinir sisteminde, daha az yoğunlukta periferik dokularda bu arada akciğerde de bulunan bir inhibitör nörotransmitterdir ( 133 ). GABA analogu baclofenin hayvan çalışmalarında santral etkiyle öksürüğü inhibe ettiği ( 134 ), etki gücünün kodeine eşit ya da daha fazla olduğu ( 135 ) bildirilmektedir. Yine hayvan çalışmalarında, baklofenin sıçan trakeasında afferent nöronlardan substance P maddesi salınımını baskıladığı da gösterilmiştir ( 136 ). Bu bulgu baklofenin periferik yolla da öksürüğü

baskılabileceğini göstermektedir. Sağlıklı kişilerde GABA analogu baklofenin ( 3x10 mg/gün, 14 gün ) uygulanmasıyla capsaisin ile ölçülen öksürük eşliğinin plaseboya göre anlamlı derecede arttığı bildirilmektedir ( 84 ).

ACEİ öksürüğü olan hastalarda baclofen ile yapılan bir çalışmada semptomatik düzelmelerin 3-6 günde başladığı, 5-14 günde maksimum faydanın sağlandığı bildirilmektedir ( 137 ).

### **Sodyum kromoglikat**

Sodyum kromoglikatın antiinflamatuvar etkisi nedeniyle hafif persistant astımda kullanılabilirliği, astımın tedavisi ve önlenmesi ile ilgili rehberlerde belirtilmektedir ( 138 ).

Sodyum kromoglikat egzersiz ya da antijene yanıt olarak oluşan hem erken hem de geç tipte hava yolu reaksiyonlarını inhibe eden, 2-3 ay düzenli kullanıldıktan sonra histamin ya da metakolinle oluşturulan bronş yanıtını azalttığı gösterilen ve astım bronşiyale tedavisinde 1965 yılından beri profilaktik olarak kullanılan bir mast hücre stabilizatörüdür ( 139 ). Sodyum kromoglikatın köpeklerde vagustaki afferent iletiyi yavaşlatarak öksürüğü azalttığı gösterilmiştir ( 9 ). Sodyum kromoglikat C tipi sinir liflerine etki ederek öksürüğü azaltır ( 86 ). Sodyum kromoglikat C tipi sinir lifleriyle oluşan refleks bronkokonstriksiyonu inhibe etmekte ( 26 ) ve laboratuvar hayvanlarında bradikinine bağlı bronkokonstriksiyonu azalmaktadır ( 26 ).

Sodyum kromoglikatın akciğer kanserli hastaların irritasyon öksürüğünde de etkili olduğu bildirilmektedir ( 68 ).

Sodyum kromoglikat ACEİ'ü öksürüğüne etkili bulunmuştur ve kullanımı önerilmektedir ( 5, 8, 9, 10 ). İn hale sodyum kromoglikat ( 4x 20 mg/gün ) ile ACEİ'üne bağlı öksürüğü olan 10 hastanın ( 8 bay, 2 bayan ) 9'unda hem subjektif öksürük skorlarında düzelmeye, hemde öksürük eşiklerinde anlamlı derecede artma olduğu bildirilmektedir ( 9 ).

### **Nedokromil sodyum**

Nedokromil sodyum da sodyum kromoglikat grubundan fakat antiinflamatuvar aktivitesi sodyum kromoglikattan daha güçlü olan bir pyranoquinoline dicarboxylate'dir ( 140 ). Astım hastalarında antijen uyarımı ile oluşan erken ve geç tipte hava yolu duyarlılığı ( K ) ile soğuk ( 142 ), inhale SO<sub>2</sub> ( 143 ), kirli hava ( 144 ) ve eksersize ( 145 ) bağlı bronkokonstrüksiyonu inhibe etmektedir. Histamin ( 146 )

ve metakoline ( 147 ) bağlı havayolu aşırı duyarlılığını azaltmaktadır. Mast hücreleri stabilizatörüdür ( 148 ). Nedokromil sodyum capsaicin stimölasyonu ile C tipi sinir liflerinde oluşan aksiyon potansiyelini %50 oranında azalttığı gösterilmiştir ( 118 ). Fakat nedokromil sodyum uyarının alınışını ya da aksiyon potansiyelinin oluşumunu engellememektedir ( 118 ).

Uyarılmayan hücrelerde kalsiyumun hücre içine girebilmesi için gerekli olan membran hiperpolarizasyonu, klor kanalları yoluyla hücre içinde klor konsantrasyonunun artırılmasıyla mümkün olmaktadır ve böylelikle hücrelerden mediyatörler salgılanabilmektedir ( 149 ). Ekstrasellüler klor konsantrasyonunu azaltılması, fare mast hücrelerinde antijen uyarısına yanıt olarak histamin salgılanmasını azaltmaktadır ( 150 ). Sodyum kromoglikat ve nedokromil sodyum mast hücrelerindeki klor kanallarını geriye dönüşümlü ve doza bağlı inhibe ederek membran stabilizatörü bir etki oluşturmaktadırlar ( 118 ). Nedokromil sodyumun guinea piglerde bradikinine bağlı vazodilatasyon ve mukoza ödemi ni inhibe ettiği gösterilmiştir ( 151 ). Nedokromil sodyumun havayollarındaki duyarlaşmış C tipi sinir son uçlarından bradikinin ve taşikin in salgılanmasını da engelleyerek duysal sinirlerin aktivasyonunu inhibe ettiği bildirilmektedir ( 118 ). Bu veriler ACEİ öksürüğünde nedokromil sodyumun yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Sigara içmek endojen taşikin in salgılanmasını artırarak havayollarında nörojenik inflamasyona neden olmaktadır ( 152 ). Taşikin inler hava yolu epitelinde lokalize olan nötral endopeptidazlarca parçalanmaktadır ( 152 ). İnflamatuar hücrelerden serbest radikal salınımı nötral endopeptidaz aktivitesini azaltıp inflamasyonun uzun sürmesine neden olmaktadır ( 153 ). Nedokromil sodyumun guinea piglerde sigaraya bağlı mikrovasküler sızıntıyı ve substance P ile histamine karşı aşırı duyarlılığı ( 118 ), insanlarda bronkoalveolar lavaj sıvısında sigara içimine bağlı hücre artışını inhibe etmesi, nedokromil sodyumun antiinflamatuvar etkisini göstermektedir ( 154 ). Ayrıca insan granölösitlerinde lökotrien oluşumunu ( 155 ), eozinofil aktivasyonunu ( 156 ), insan trombosit ve mononükleer fagositlerinin IgE'ye bağlı aktivasyonunu ( 157 ) inhibe etmesi de nedokromil sodyumun antiinflamatuvar etkisinin kanıtları olarak gösterilmektedir. Nedokromil sodyumunun metakoline yanıt olarak ölçülen bronş hiperreaktivitesini düzelttiği ( 158 ) ve gün içi PEF (peak expiratory flow, maksimum ekspiriyum akım hızı ) değişkenliğini azalttığı ( 159 ) da gösterilmiştir. Bu veriler ışığında, nedokromil sodyumun antiinflamatuvar etkisiyle de öksürüğün azaltılmasına katkıda bulunması beklenmektedir.

Nedokromil sodyumun idyopatik öksürükte kullanımı ile ilgili literatürde bilgi yoktur.

Nedokromil sodyumun antiinflamatuvar etkisi nedeniyle hafif persistent astımda kullanılabileceği, astımın tedavisi ve önlenmesi ile ilgili rehberlerde belirtilmektedir ( 138).

Literatürde bildirilmiş tek çalışmada nedokromil sodyumun ACEİ'lerine bağlı öksürükte etkisi gösterilememiştir ( 160 ).

## **KRONİK ÖKSÜRÜĞÜN TEDAVİSİNDE ETKİLİ DİĞER İLAÇLAR**

Kronik öksürüğün tedavisinde ya öksürüğü önleyecek ya da daha etkili yapacak tedavi yöntemleri uygulanmaktadır ( 55 ). Öksürüğü önleyecek spesifik tedavi yöntemleri öksürüğün etyolojisi ve patofizyolojisine yönelikken, spesifik olmayan tedavi yöntemleri ise sadece semptomaya yönelik olarak yapılmakta ve öksürüğün azaltılması amaçlanmaktadır ( 55 ). Spesifik tedavide başarı oranının %84 ile %98 arasında bildirilmektedir ( 98, 99, 100, 161, 162, 163 ). Bu nedenle spesifik olmayan tedavinin rolünün sınırlı olduğu söylenmektedir ( 55 ). Hipertonik tuzlu su, amilorid, inhale terbütalin ve göğüs fizyoterapisinin öksürük etkisini arttırmada başarılı oldukları bildirilmektedir ( 55 ).

Dihidropridin grubu kalsiyum antagonisti nifedipinin, prostaglandin sentezini inhibe ederek ACEİ öksürüğünü inhibe edebileceği bildirilmektedir ( 164 ).

Tromboksan antagonisti picotamidin ACEİ'ü öksürüğünü azaltması, ACEİ'ü öksürüğünde tromboksanın rolü olabileceğini düşündürmektedir ( 165 ).

Lidokain capsaicin ya da sitrik asit uyarısı ile oluşturulan öksürüğü, öksürük refleksinin çıkan kolunda eşiği yükseltip latent periyodu arttırarak ( 166 ), doza bağlı artan bir şekilde ve süreyle inhibe etmektedir ( 81 ). Sodyum kanal blokeri olarak iş gören lokal anestetiklerle ya da potasyum kanal açıcılar gibi iyon kanal modülatörleri ile hava yollarındaki miyelinli ve miyelinsiz tüm duysal sinirleri inhibe etmek mümkün olmaktadır. Özellikle idiyopatik öksürük hastalarında kullanılabileceği bildirilmektedir ( 104 ).

Opiyatlar da C tipi sinir liflerini etkileyerek öksürüğü azaltmaktadır ( 86 ). Fenantren grubu narkotikler ( morfin, kodein ) öksürük merkezinin eşiğini ve latent periyodunu yükselterek öksürüğü kesmektedirler ( 166 ). Kodeinin guinea piglerde, larinksin mekanik stimülasyonu ile oluşturulan öksürüğü, trakea

bifurkasyonunun mekanik stimülasyonu ile oluşturulan öksürüğe göre daha düşük dozda baskıladığı bildirilmektedir ( 167 ). Fakat sedasyon, gastrointestinal motilitenin inhibe edilmesi ve bağımlılık oluşturabilme tehlikesi nedenleriyle güvenli bir seçenek olmadıkları belirtilmektedir ( 166 ).

Antihistaminiklerin capsaicine bağlı öksürük üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada, etanolamin, etilendiamin ve piperidin grubu antihistaminiklerin sedasyon yapıcı etkilerinden ya da ventilasyon üzerine olan etkilerinden bağımsız olarak capsaicine bağlı öksürüğü inhibe ettikleri bildirilmekte ve öksürüğü inhibe edici etki tüm antihistaminiklerle görülmediğinden, bu etkinin histaminden bağımsız olduğu düşünülmektedir ( 168 ).

İpatropium bromid de öksürük refleksini efferent kolunu etkileyerek ve mukosilyer faktörleri düzelterek öksürük kesici etki göstermektedir ( 166 ).

## **MATERYEL VE METOD**

Bu çalışma Nisan 1998 ile Şubat 1999 tarihleri arasında yapılmıştır. Göğüs hastalıkları, İç hastalıkları, Kardiyoloji ve Hipertansiyon polikliniklerinden gönderilen ACEİ'ü kullanımına bağlı öksürük ön tanısı alan 48 hastadan çalışmaya alınma kriterlerine uyan 18 hasta çalışmaya alınmıştır.

### **Çalışmaya alınma kriterleri**

- 1- Yaşları 18-70 arasında olanlar
- 2- ACEİ'ü kullanırken irritasyon öksürüğü gelişen ve ACEİ'ü kesildikten sonra 1 hafta içinde irritasyon öksürüğü azalan ya da geçen ve ACEİ'üne başlandıktan sonra 48 saat içinde irritasyon öksürüğü yeniden gelişen ya da artanlar,
- 3- Son 4 hafta içinde solunum yolu infeksiyonu geçirmemiş olanlar,
- 4- Astım bronşiyalesi olmayanlar,
- 5-Antihistaminik, bronkodilatatör ya da kalsiyum kanal blokeri kullanmayanlar,
- 6- Yazılı onay belgesi verenler.

### **Çalışma şeması**

Hastaların anamnezlerinde özellikle göğüste sıkışma hissi, nefes darlığı, hırıltılı solunum, öksürük, balgam, rinit, geniz akıntısı, alerji yakınmaları ve soy geçmişleri sorgulandı ve fizik muayeneleri yapıldı.

Hastaların, ACEİ'lerini kestikten 1 hafta sonraki görüşmede ise bazal durumlarını belirlemek için solunum fonksiyon testleri yapıp, metakolin ile bronş hiperreaktivitesi araştırıldıktan sonra bronkodilatatör yanıtları saptandı. Hastalarda atopik özelliğin araştırılması için de kan Ig E düzeyi, eozinofil sayısı ölçüldü ve prick deri testleri yapıldı. Daha sonra ise capsaicin ile öksürük eşiklerini saptandı. Antihipertansif gereksinmesi olanlara diğer antihipertansiflerden verildi. IgE'nin normal düzeyi ölçülen yöntemde 0-94 IU/L olarak belirtilirken, eozinofil sayısının mm<sup>3</sup> de 450' nin üzerinde olması da eozinofili ( 169 ) olarak kabul edildi.

Bazal durumları saptanan hastalar 1 hafta süre ile kendilerine daha önce verilmiş olan ACEİ'lerini kullandıktan sonra solunum fonksiyon testleri yapıp, capsaicin ile tekrar öksürük eşikleri kontrol edildi. Hastaların kullandıkları ACEİ'leri değiştirilmedi.

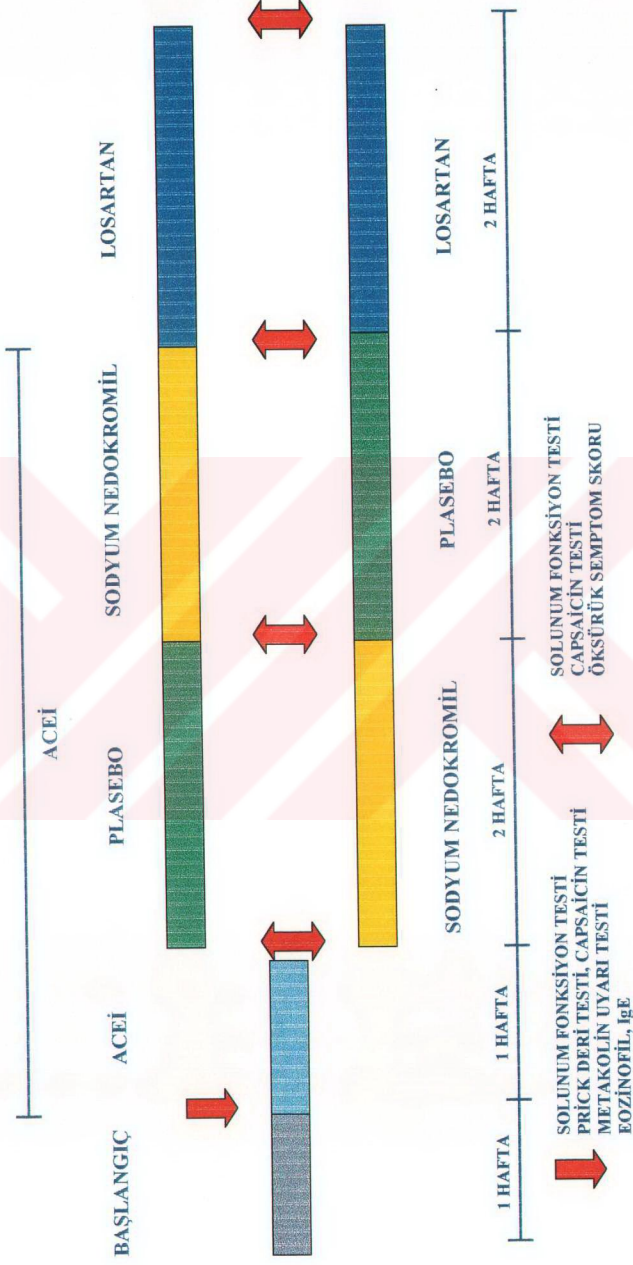
Daha sonra ACEİ'lerini kullanmaya devam eden hastalar, 14 günlük plasebo ve sodyum nedokromil dönemlerine randomize oldular. Bu dönemlerde hastalar ticari olarak her biri 2 mg aktif madde içeren 112 sıklık ölçülü doz basınçlı inhaler formunda satılan sodyum nedokromil inhalerlerini ya da orijinal formundan ayırt edilemeyen plasebo inhalerlerini 8 saat ara ile günde 3 kez ikişer puff ( 3 x 4 mg ) kullandılar. Hastalara inhalerlerin kullanım şekilleri öğretildi ve kullanmaları gözlendi.

Bu dönem sonunda solunum fonksiyon testleri yapıldıktan, capsaicin ile öksürük eşikleri saptandıktan sonra nedokromil sodyum alanlar plasebo, plasebo alanlar ise nedokromil sodyum dönemine geçtiler. Ondört günlük bu dönem sonunda ise hastaların yeniden solunum fonksiyon testleri yapıp capsaicin ile öksürük eşikleri saptandı.

Daha sonra kullandıkları ACEİ'leri kesilerek başlanan angiotensin II reseptör antagonisti losartanı, 14 gün süreyle günde tek doz 10 mg kullandıktan sonra, hastaların yeniden solunum fonksiyon testleri yapıldı ve capsaisin ile öksürük eşikleri ölçüldü.

Hastalar 14 günlük dönemlerde gündüz ve gece öksürük semptomlarının sıklığını, şiddetini ve yaşamlarına etkilerini 0-4 arasında puanlandırarak

## ÇALIŞMA ŞEMASI





değerlendirdikleri bir günlük tuttular ( 26 ). Her bir dönem sonunda gündüz ve gece için ayrı ayrı ortalama puanlar hesaplanarak öksürük semptom skorları saptandı. Böylelikle ilaçların ACEİ öksürüğüne etkinliği araştırılırken, hastaların subjektif yakınmalarıyla, objektif öksürük eşikleri arasındaki ilişkiyi karşılaştırmak mümkün oldu.

Hastaların dönem sonlarındaki solunum fonksiyon testi değerleri, öksürük eşikleri olan capsaicin konsantrasyonları, öksürük semptom skorları ( 170 ) karşılaştırıldı.

**TABLO 2. ÖKSÜRÜK SKORLAMA ÇİZELGESİ**

<b>GÜNDÜZ</b>	<b>GECE</b>
<b>0: ÖKSÜRÜK YOK</b>	<b>0: ÖKSÜRÜK YOK</b>
<b>1: BİR KISA DÖNEMDE ÖKSÜRÜK</b>	<b>1: SADECE UYANINCA ÖKSÜRÜK</b>
<b>2: İKİ KISA DÖNEM YA DA DAHA FAZLASINDA ÖKSÜRÜK</b>	<b>2: BİR KEZ YA DA ERKEN OLARAK ÖKSÜRÜKLE UYANMAK</b>
<b>3: GÜNÜN BÜYÜK BÖLÜMÜNDE AKTİVİTEYİ ENGELLEMİYEN ÖKSÜRÜK</b>	<b>3: ÖKSÜRÜK NEDENİYLE SIK SIK UYANMAK</b>
<b>4: GÜNÜN BÜYÜK BÖLÜMÜNDE AKTİVİTEYİ ENGELLEYEN ÖKSÜRÜK</b>	<b>4: ÖKSÜRÜK NEDENİYLE UYUYAMAMAK</b>

### **İNHALE CAPSAİCİN İLE ÖKSÜRÜK EŞİĞİNİN SAPTANMASI**

#### **Capsaicin uyarı testi**

30.5 mg capsaicin, 1 mL tween 80 ve 1 mL etanol içinde çözündürüldükten sonra, 8 mL serum fizyolojik eklenerek mililitresinde 1000 µmol capsaicin içeren depo solüsyonu hazırlanarak -20°C'da saklandı. Depo solüsyon serum fizyolojik ile sulandırılarak mililitresinde 0.49, 0.98, 1.95, 3.9, 7.8, 15.6, 31.2, 62.5, 125, 250, 500 µmol capsaicin bulunan solüsyonlar elde edildi ( 70 ).

Hastalar önce kontrol solüsyonu olarak serum fizyolojik, daha sonra da burun kapalıyken ağızdan tidal solukla, en düşük konsantrasyondan başlayıp giderek artan konsantrasyonlarda 60 saniyede bir 15 saniye süreyle capsaicin inhale ettiler. İnhalasyondan sonraki 30 saniye içinde 5 ya da daha fazla öksürük oluşturan en düşük capsaicin konsantrasyonu öksürük eşiği olarak tanımlanmaktadır ( 70 ). Dakikadaki soluk sayısının test sonucunu etkilemediği bildirilmektedir ( 171 ).

Nebulizatör outputu 0.21 mL/dak olacak şekilde ayarlandı. Bu şekildeki inhalasyonda inhalasyon partiküllerinin ortalama çapı  $3.6 \pm 3$  olarak bildirilmektedir ( 170 ).

Test sırasında oluşabilecek en önemli yan etki irritasyona bağlı uzun süreli öksürüktür. Beş ya da daha fazla öksürük oluşturan capsaicin konsantrasyonunda testin sonlandırılarak, hastanın öksürük geçinceye kadar laboratuvarında gözlenmesi gerekirse de salbutamol inhalasyonu yapılması planlanmıştır.

#### **Metakolin uyarı testi**

Metakolin uyarı testi için Mediprom ( FDC 88, France ) cihazı kullanıldı. Serum fizyolojik ile sulandırılarak değişik konsantrasyonlarda metakolin solüsyonları hazırlandı. Test sıvısı 1-4  $\mu$  çapında damlacık oluşturan ve 0.13 mL/dakika sıvı tüketecek şekilde kalibre edilmiş jet nebulizatörle verildi. Hastalar burun kapalıyken tidal volumden sonra inspiratuvar kapasiteyi dolduruncaya kadar 5 kez soluk aldılar. Test öncesinde ve her inhalasyondan 2 dakika sonra zorlu vital kapasite manevrası ( FVC ) yaptırılarak bir saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü ( FEV1 ) ölçüldü. Önce serum fizyolojik daha sonra da her defasında 2 kat arttırılan konsantrasyonda metakolin ( 0.125 mg/mL - 16 mg/mL ) içeren solüsyonlar inhale ettirilerek test tekrarlandı. FEV1'de %20 ya da daha fazla azalma elde edilen metakolin dozunda ( PD 20 ) test sonlandırıldı.

FEV1 değeri %20'nin altına inenlere test sonlandırıldıktan sonra 2 puff ( 200  $\mu$ g ) salbutamol inhale ettirildi ve solunum fonksiyon testi yapılarak FEV1 düzelineye ve semptomatik iyileşme sağlanıncaya kadar hasta laboratuvarında gözlem altında tutuldu. Gerektiğinde de salbutamol inhalasyonu tekrarlandı.

### **Bronkodilatatör yanıt**

Bronkodilatatör yanıt 200 µg salbutamol ile bazala göre FEV1'de en az %12 ve 200 mL artış ya da FEF25-75 ( zorlu ekspirasyonun %25-75'i arasındaki akım hızı )'de %25 artış olarak tanımlanmaktadır ( 92 ).

### **Solunum fonksiyon testi**

Solunum fonksiyon testi Sensormedics ( S 5313, Ca, USA ) cihazı ile yapıldı.

### **Prick deri testi**

Test materyeli çeşitli alerjen ekstralarını içeren 5 mL damlalıklı vialler içinde ticari kullanıma sunulmuştur ( Center Laboratories, Port Washington, NY, USA ). Laboratuvarımızda hastalara pozitif kontrol olarak 1/1000 histamin, negatif kontrol olarak da %50 gliserin ile ev tozu akarları (D. farinea, D. pteronyssinus), özel mantar karışımı, özel ağaç karışımı, özel çimen karışımı, epidermis karışımı olmak üzere 6 değişik alerjen uygulandı.

Test materyellerini deriye uygulamak için ticari kullanımda MULTI-TEST ( Lincoln Diagnostics Inc, Decatur, Illinois, USA ) adıyla bulunan, 8 kollu steril, tek kullanımlık aplikatörler kullanıldı. Tercihan kılsız ön kol derisi alkolle temizlenip kuruması beklendikten sonra, kollarına birer damla test materyelleri damlatılmış olan aplikatör, uygun bir basınçla uygulanarak test materyelleri deri içine verildi.

Erişkinlerde pozitif kontrol olan histamine yanıtın hemen daima +++ ( 7-10 mm ), %50 gliserine yanıtın ise daima negatif olması beklenmektedir. Histamin için uygulandıktan 8-10 dakika sonra, negatif kontrol ve alerjen ekstraları için ise uygulandıktan 15-20 dakika sonra reaksiyonlar ölçülmektedir. Pozitif kontrol, kullanılan ilaçlar ya da diğer nedenlerle bozulma olasılığı olan hastanın reaksiyon verme gücünün göstergesi olarak yorumlanmaktadır.

Sonuçlar şu şekilde değerlendirilmesi önerilmektedir:

Negatif: Ürtiker plağı ya da eritem oluşmamışsa, ya da negatif kontrolden büyük olmayan ürtiker plağı ya da eritem.

+ : Negatif kontroldekinden büyük, 5 mm'den küçük ürtiker plağı ya da eritem.

++ : 5-7 mm ürtiker plağı ya da 10 mm'den büyük eritem.

+++ : 7-10 mm ürtiker plağı ya da 20 mm'den büyük eritem. Hafif psödopod ya da kaşıntı olabilir.

++++ : 10 mm'den büyük ya da belirgin psödopodlu ürtiker plağı. Eritem olmayabilir ya da +++ reaksiyondakinden küçük olabilir.

### **İstatistik yöntem**

Sonuçlar, tekrarlanan ölçümler için Anova testi, bu ölçümler arasındaki farkı araştırmak için Student-Newman-Keuls çoklu karşılaştırma testi, eşlendirilmiş ölçümler için t testi ve Fisher'in kesin olasılık testi kullanılarak karşılaştırılmış ve  $p < 0.05$  olan değerler anlamlı kabul edilmiştir.



## BULGULAR

Çalışmaya, Nisan 1997 - Ocak 1999 döneminde İç hastalıkları, Göğüs hastalıkları, Kardiyoloji polikliniklerinden ACEİ öksürüğü ön tanısıyla gönderilen 48 hastadan, çalışmaya alınma kriterlerine uyan 18'i alındı. 10 hasta çalışmaya katılması reddettikleri için, 8 hasta çalışma sırasında kontrollere gelmedikleri için, 8 hasta öksürükleri başka nedenlere bağlandığı için, 4 hasta da astımlı olduklarından çalışmadan çıkarıldı.

İkisi kalp yetersizliği, 2'si diyabetik nefropati, 14'ü de sistemik hipertansiyon tanısıyla ACEİ'ü kullanan, ortalama yaşları  $57 \pm 10.6$  yıl olan 18 bayan hasta çalışmaya alındı. Hastalardan 9'u hiç sigara içmemesine karşın, 6 hasta sigarayı bırakmış, 3 hasta ise halen sigara kullanmaktaydı. Tüm hastaların solunum fonksiyon testleri normal bulundu. Hastaların ortalama FEV1'leri  $2.1 \pm 0.4$  L, ortalama FVC'leri  $2.5 \pm 0.5$  L, ortalama FEV1/FVC oranları  $\%82.5 \pm 7.3$ , ortalama FEF25-75 değerleri ise  $2.1 \pm 0.5$  L/saniye olarak saptandı. Hastaların ortalama mililitrede eozinofil sayıları  $272 \pm 170$ , ortalama IgE düzeyleri ise  $51.9 \pm 44.3$  IU/L olarak bulundu. 16 hastanın akciğer grafileri normal bulundu, 2 hastada ise kardiyomegali saptandı. 3 hastada metakolin testi pozitif bulunurken, 3 hastada eozinofili, 3 hastada Ig E düzeyinde artma, 7 hastada ise prick deri testi pozitif olarak saptandı. Hastaların öksürük eşikleri ( 5 öksürük oluşturan  $\mu\text{M/L}$  olarak ölçülen capsaicin konsantrasyonu ) de  $2.1 \pm 1.5$  olarak bulundu. ( TABLO 3, 5, 6, 7 ). Bir hastada capsaicin ile ölçülen öksürük eşikleri diğer hastalara göre çok yüksek çıktığından bu hastaya ait öksürük eşik değerleri istatistiksel nedenle değerlendirme dışı tutuldu.

Hastaların 3'ü hırıltılı solunumdan, 6'sı burun tıkanıklığı ve geniz akıntısından yakındı. Öz ve soy geçmişlerinde atopi yönünden bir özellik saptanmadı.

Hastaların capsaicin ile ölçülen öksürük eşikleri bazal durumda, yani hiç bir ilaç kullanmazken  $2.1 \pm 1.5$ , sadece ACEİ'ü kullanırken  $1.6 \pm 1$ , plasebo döneminde  $1.6 \pm 1.3$ , nedokromil sodyum döneminde  $1.9 \pm 1.8$ , losartan döneminde ise  $1.5 \pm 0.9$  olarak bulundu. Bu dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ( ŞEKİL 5 ).

Hastaların subjektif öksürük skorları ise plasebo döneminde gündüz  $2.3 \pm 0.6$ , gece  $2 \pm 0.8$ , nedokromil sodyum döneminde gündüz  $2.1 \pm 0.7$ , gece  $1.9 \pm 0.9$ ,

losartan döneminde ise gündüz  $1.9 \pm 0.6$ , gece  $1.7 \pm 0.7$  olarak saptandı. Plasebo, nedokromil sodyum ve losartan dönemlerinde, kendi içlerinde gece ve gündüz öksürük skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Losartan döneminde, plasebo dönemine göre gündüz öksürük skorunda anlamlı derecede düzelme görülmüştür (  $p < 0.001$  ). Yine losartan dönemiyle nedokromil sodyum dönemi karşılaştırıldığında, losartan döneminde gündüz öksürük skoru anlamlı derecede daha iyi olarak bulundu (  $p < 0.05$  ). Gece öksürük skorları karşılaştırıldığında losartan dönemi, plasebo dönemine göre anlamlı derecede daha iyi bulundu (  $p < 0.01$  ). Nedokromil sodyum dönemindeyse hem gündüz hem de gece öksürük skorlarında plasebo dönemiyle karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. ( ŞEKİL 6 ).

Subjektif öksürük skorunda, plasebo ile karşılaştırıldığında nedokromil sodyum döneminde gündüz 12 ( %66.6 ), gece 13 ( %72.2 ) hastada , losartan dönemindeyse gündüz 16 ( %88.8 ), gece ise 12 ( %66.6 ) hastada düzelme saptandı.

Her dönem sonunda subjektif öksürük skorunun yanı sıra, hastalara öksürük açısından kendilerini nasıl hissettikleri sorulduğunda, nedokromil sodyum döneminde 9 hasta ( %50 ), plasebo döneminde 6 hasta ( %33.3 ), losartan dönemindeyse 12 hasta ( %66.6 ) öksürüklerinin daha azaldığını belirttiler. Her 3 dönemde öksürük açısından daha iyi olduklarını belirten hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Nedokromil sodyum döneminde subjektif yanıt alınan 9 hasta ile subjektif yanıt alınamayan diğer 9 hasta karşılaştırıldığında öksürük eşikleri, atopi, metakolin uyarı testi pozitifliği, sigara alışkanlığı yönlerinden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Sigara içen 3 hastadan 1'i, sigara içmeyen 15 hastadan 8'i nedokromil sodyum döneminde öksürüklerinde belirgin azalma olduğunu belirttiler. Sigara içen ve içmeyenler arasında öksürük eşikleri, öksürük skorları ve subjektif yanıtları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Metakolin testi pozitif olan 3 hastadan 2'sinde subjektif yanıt alınıp, öksürük eşiği ile öksürük skorlarında düzelme saptamışken, metakolin testi negatif olan 15 hastadan 7'si öksürüklerinde düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Metakolin testinin pozitifliği nedokromil sodyuma yanıtı istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilememiştir.

Metakolin testi pozitifliği, eozinofili, Ig E düzeyinde yükselme, prick deri testi pozitifliğinden en az biri mevcut olan 10 hastadan 6'sında, bu testlerin tümü negatif olan 8 hastadan ise 3'ünde nedokromil sodyum ile subjektif yanıt alındı (  $p > 0.05$  ).

Hastalarda plasebo, nedokromil sodyum ve losartan dönemlerinde yan etkiye rastlanmadı.



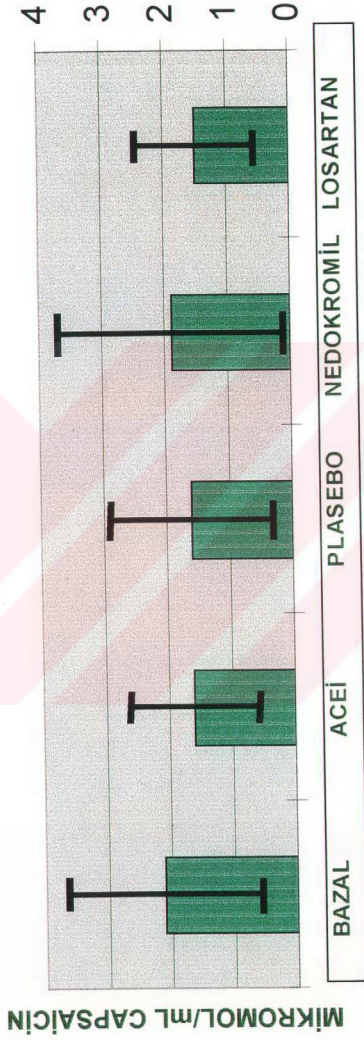
**TABLO 3. Hastaların klinik özellikleri.**

**ACEİ:** Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, **SH:** Sistemik Hipertansiyon, **DN:** Diyabetik Nefropati, **KKY:** Konjestif Kalp Yetersizliği, **KGO:** Kalp Göğüs Oranı, **FEV1:** 1 saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü, **FVC:** Zorlu vital kapasite, **FEF25-75:** Zorlu vital kapasitenin %25-75'i arasındaki akım hızı.

<b>YAŞ ( yıl )</b>		<b>57 ± 10.6</b>
<b>CİNS</b>	<b> bayan  bay</b>	<b> 18  0</b>
<b>SİGARA</b>	<b> içiyor  bırakmış  hiç içmemiş</b>	<b> 3  6  9</b>
<b>ACEİ  kullanma nedeni</b>	<b> SH  DN  KKY</b>	<b> 14  2  2</b>
<b>AKCİĞER GRAFİSİ</b>	<b> normal  KGO ↑</b>	<b> 16  2</b>
<b>FEV1 ( L )</b>		<b>2.1 ± 0.4</b>
<b>FVC ( L )</b>		<b>2.5 ± 0.5</b>
<b>FEV1/FVC ( % )</b>		<b>82.5 ± 7.3</b>
<b>FEF25-75 ( L/sn )</b>		<b>2.1 ± 0.5</b>
<b>METAKOLİN TESTİ</b>	<b> pozitif  negatif</b>	<b> 3  15</b>
<b>EOZİNOFİL ( sayı/mL )</b>		<b>272 ± 170</b>
<b>IgE ( IU/L )</b>		<b>51.9 ± 44.3</b>
<b>PRICK DERİ TESTİ</b>	<b> pozitif  negatif</b>	<b> 7  11</b>
<b>ÖKSÜRÜK EŞİKLERİ  ( µM/L capsaicin)</b>		<b>2.1 ± 1.5</b>

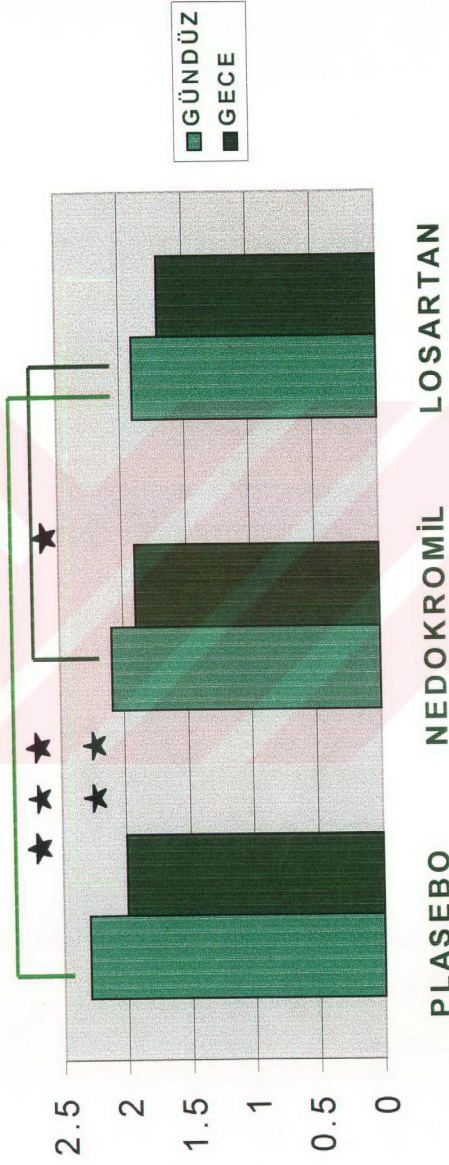


## ÖKSÜRÜK EŞİKLERİ



ŞEKİL 5. Capsaicin ile ölçülen öksürük eşik değerleri.

## ÖKSÜRÜK SKORLARI



ŞEKİL 6. Plasebo, nedokromil sodyum ve losartan alırken hastaların öksürük skorları. ★  $p < 0.05$ , ★★  $p < 0.01$ , ★★★  $p < 0.001$

TABLO 4. Hastaların klinik özellikleri

	İSİM	YAŞ	CİNS	ACEİ KULLANMA NEDENİ	SİGARA ( paket yıl )	AKCİĞER GRAFİSİ	EOZİNOFİL ( sayı/mm3 )	IgE ( IU/L )	METAKOLİN UYARI TESTİ	PRICK DERİ TESTİ
1	N.A.	57	Bayan	Hipertansiyon	10	Normal	300	43.9	Negatif	Pozitif
2	V.A.	61	Bayan	Hipertansiyon	-	Normal	600 ↑	143 ↑	Negatif	Negatif
3	N.E.	73	Bayan	Hipertansiyon	-	Normal	157	7.7	Negatif	Negatif
4	N.K.	68	Bayan	Kalp yetersizliği	-	KGO ↑	300	7.2	Negatif	Pozitif
5	G.K.	65	Bayan	Diyabetik nefropati	-	Normal	100	23.9	Negatif	Negatif
6	H.Ş.	63	Bayan	Hipertansiyon	-	Normal	140	4.7	Negatif	Negatif
7	Ş.Ş.	56	Bayan	Hipertansiyon	8	Normal	200	44.3	Negatif	Negatif
8	N.Ç.	71	Bayan	Hipertansiyon	-	Normal	100	11.2	Pozitif	Negatif
9	Y.Ö.	57	Bayan	Hipertansiyon	-	Normal	200	32.4	Negatif	Pozitif
10	Z.K.	55	Bayan	Hipertansiyon	-	Normal	400	24	Negatif	Negatif
11	Ü.B.	43	Bayan	Hipertansiyon	-	Normal	300	70	Negatif	Pozitif
12	K.L.	39	Bayan	Hipertansiyon	-	Normal	400	65	Negatif	Negatif
13	A.S.	42	Bayan	Hipertansiyon	-	Normal	500 ↑	81	Pozitif	Negatif
14	N.K.	60	Bayan	Diyabetik nefropati	-	Normal	100	47	Negatif	Negatif
15	L.I.	63	Bayan	Kalp yetersizliği	-	KGO ↑	100	34.2	Negatif	Pozitif
16	B.C.	65	Bayan	Hipertansiyon	15	Normal	100	31	Pozitif	Pozitif
17	T.Y.	41	Bayan	Hipertansiyon	-	Normal	300	143 ↑	Negatif	Pozitif
18	G.S.	47	Bayan	Hipertansiyon	-	Normal	600 ↑	121 ↑	Negatif	Pozitif

KGO: Kalp-göğüs oranı

TABLO 5. Hastaların klinik özellikleri

İSİM	FEV1 (L)	FVC (L)	FEV1/FVC (%)	FEF25-75 (L/sn)	ÖK S Ü R Ü K E Ş İ K L E R İ (µM/mL)					
					BAZAL	LOSARTAN				
1	N.A.	2.95	3.74	79	2.56	250	1000	1.95	1000	3.90
2	V.A.	1.82	2.41	76	1.46	1.95	0.98	0.49	7.80	0.49
3	N.E.	2.01	2.33	86	2.48	1.95	1.95	1.95	0.98	0.98
4	N.K.	1.45	1.78	107	1.64	3.90	0.98	1.95	0.98	3.90
5	G.K.	1.99	2.65	75	1.48	0.49	0.49	0.49	1.95	1.95
6	H.Ş.	1.98	2.59	76	1.77	0.49	0.98	0.49	0.49	0.49
7	S.Ş.	2.14	2.55	84	2.41	0.49	0.98	0.49	0.49	0.49
8	N.Ç.	1.27	1.57	81	1.32	0.98	0.98	0.98	0.49	0.49
9	Y.Ö.	2.54	2.90	88	3.37	0.49	0.49	0.49	0.49	0.98
10	Z.K.	2.23	2.85	78	2.25	0.98	0.49	0.49	0.49	0.49
11	Ü.B.	2.60	3.02	86	2.52	1.95	0.98	0.98	0.98	0.98
12	K.L.	2.20	2.70	81	2.31	3.90	1.95	1.95	3.90	1.95
13	A.S.	1.89	2.40	78	2.42	3.90	3.90	3.90	1.95	1.95
14	N.K.	1.65	2.05	80	1.92	0.98	1.05	1.95	3.90	1.95
15	L.İ.	2.02	2.41	83	2.10	3.90	1.95	3.90	1.95	1.95
16	B.C.	1.96	2.12	87	2.20	3.90	3.90	3.90	1.95	1.95
17	T.Y.	1.66	2.12	78	1.98	3.90	1.95	1.95	1.95	1.95
18	G.S.	1.92	2.32	82	2.16	1.95	1.95	0.98	1.95	1.95

TABLO 6. Hastaların klinik özellikleri

İSİM	Ö K S Ü R Ü K S K O R U		S U B J E K T İ F Y A N I T	
	PLASEBO GÜN GECE	NEDOKROMİL GÜN GECE	PLASEBO GÜN GECE	NEDOKROMİL LOSARTAN
1 N.A.	2.14	1.13	1.07	0.64
2 V.A.	2.14	1.57	1.85	0.85
3 N.E.	0.57	0.64	0.28	0.64
4 N.K.	2.00	2.00	0.71	1.10
5 G.K.	2.92	2.92	2.00	2.10
6 H.Ş.	2.30	2.20	2.10	2.00
7 Ş.Ş.	2.00	2.00	1.60	1.20
8 N.Ç.	2.30	2.00	1.80	1.20
9 Y.Ö.	2.85	2.64	2.21	2.64
10 Z.K.	2.35	2.20	2.32	2.40
11 Ü.B.	3.00	2.80	2.00	1.50
12 K.L.	2.42	2.30	1.90	1.60
13 A.S.	2.33	2.10	1.80	1.50
14 N.K.	2.45	2.50	2.20	1.60
15 L.İ.	3.20	2.90	3.10	2.90
16 B.C.	3.10	3.30	2.00	2.10
17 T.Y.	1.80	1.20	1.90	2.00
18 G.S.	2.10	1.10	2.20	2.10

TABLO 7. Hastaların subjektif yanıtları, öksürük skorları ve eşikleri ile bronş hiperreaktiviteleri ve atopi eğilimleri arasındaki ilişki.

İsim	Metakolin	Eozinofli	IgE	Prick test	Subjektif yanıt			Öksürük skoru			Öksürük eşiği			Sigara
					PL	NS	L	PL	NS	L	PL	NS	L	
1	-	-	-	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+	
2	-	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	
3	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	
4	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	
5	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	
6	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	
7	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-	+	
8	+	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	
9	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-	+	-	
10	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	
11	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	
12	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	
13	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	
14	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	
15	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	
16	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	+	
17	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	
18	-	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	

## TARTIŞMA

Çalışmamızda ACEİ'ü öksürüğü olan hastalara uygulanan nedokromil sodyum inhalasyonu ile, hastaların öksürük eşiklerinde, gündüz ve gece öksürük skorlarında, plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme elde edilememiştir. 18 hastadan plasebo döneminde 6 hasta, nedokromil sodyum döneminde 9 hasta, losartan dönemindeyse 12 hasta öksürük yönünden daha rahat olduklarını ifade etmişlerdir.

Bir çalışmada nedokromil sodyum ile aynı gruptan olan sodyum kromoglikat ( 4x 20 mg/gün, inhaler ) ile ACEİ'üne bağlı öksürüğü olan 10 hastanın ( 8 bay, 2 bayan ) 9'unda hem subjektif öksürük skorlarında düzelme, hemde öksürük eşiklerinde anlamlı derecede artma saptandığı bildirilmektedir ( 9 ). Bu arada ACEİ'ü etkisiyle biriken bradikininin, kininlere bağlı olarak artan prostaglandinlerin de hızlı adapte olan reseptörleri uyarmada etkili oldukları bilinmektedir ( 67 ). Köpeklerde de sodyum kromoglikatın hızlı adapte olan reseptörleri inhibe edemediği gösterilmiştir. Bu nedenle sodyum kromoglikatın ACEİ öksürüğünü tam olarak kesememesi, sodyum kromoglikatın hızlı adapte olan reseptörler aracılığıyla myelinli liflerle iletilen uyarıları baskılayamaması ile açıklanabilir. Nedokromil sodyumun özgül olmayan bronş hiperrektivitesini azaltmada, immünolojik olmayan alerjenlerle karşılaşmaya bağlı bronkokonstriksiyonu önlemede, inflamatuvar hücreler üzerine olan etkide sodyum kromoglikattan daha etkili olduğu bildirilmektedir. Nedokromil sodyum capsaicin ile uyarılan C tipi sinir liflerinin uyarıyı almasını ya da aksiyon potansiyelinin oluşumunu etkilemezken, uyarının iletilmesini engellemektedir ( 118 ). Sodyum kromoglikat da capsaicin ile uyarılan C tipi sinir liflerinde uyarının amplitüdünü yani şiddetini azaltmaktadır ( 9 ). Nedokromil sodyum ve sodyum kromoglikatın C tipi sinir lifleri üzerine etkisini karşılaştıran çalışma yoktur ve teorik olarak nedokromil sodyumun da en azından sodyum kromoglikat kadar ACEİ'ü öksürüğüne etkili olması beklenmektedir. Ancak biz çalışmamızda objektif olarak belirgin bir etki gözlemedik.

Nedokromil sodyumun ACEİ'lerine bağlı öksürüğe etkisi ile ilgili literatürde tek bir çalışma ( 160 ) bildirilmiştir. Bu çalışmada, insüline bağımlı diyabetes mellitusu olup, diyabetik nefropatileri nedeniyle ACEİ'ü kullanırken kuru iritasyon öksürüğü gelişen 6 hastaya ( 54-74 yaş, 2 erkek ) 2 hafta süreyle, inhalasyonla 4 x 2

puff ( 16 mg ) nedokromil sodyum verilmiştir. Öksürüğün şiddetinin gündüz ve gece günlük kartla ( diary card visual analogue scale ) takip edildiği çalışmada, hastalardan 1'i şiddetli öksürük nedeniyle 1. haftada çalışmayı bırakmış, 1 hastada hafif derecede düzelme elde edilirken, diğer hastaların öksürüklerinde ise belirgin bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada nedokromil sodyum, diyabetes mellituslu hastalarda ACEİ'lerine bağlı öksürüğün tedavisinde başarısız bulunmuştur. Hastaların hiçbirinde diyabetik nöropati olmadığı ve diyabetlerinin kontrol altında olduğu belirtilerek, hastaların diyabetes mellituslu olmalarının, diyabetes mellitusu olmayanlara göre bir fark oluşturmayacağı belirtilmiştir. Sonuç olarak, sodyum kromoglikatla başarılı sonuçlar ( 5, 8, 9, 10 ) bildirilirken, bu çalışmada nedokromil sodyumun başarısız olması iki ilaç arasındaki farklı farmakolojik özelliklere bağlanmaktadır.

Bizim çalışmamızda ise 18 hastanın sadece ikisinde diyabetik nefropati vardı. Hastaların çoğunun diyabetik nefropatili olamaması, nedokromil sodyumun ACEİ'ü öksürüğünde başarısız olmasında hastaların diyabetes mellituslu olmalarının etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Çalışmamıza katılan diyabetes mellituslu hastaların anamnezlerinde nöropati ile ilgili yakınmalar saptanmadı. Teorik olarak diyabetik nöropati ve / ya da iyi kontrol edilememiş diyabetes mellitus ACEİ'lerine bağlı öksürüğün gelişmesini ve şiddetini etkileyebilir.

Astım ( 4, 77 ) ve hava yolu inflamasyonu ( 78 ) öksürük refleksinin duyarlılığını artırırken, atopinin sağlıklı, astımı olmayan kişilerde capsaicin ile araştırılan hava yolu öksürük refleksi duyarlılığında artma yapmadığı bildirilmektedir ( 79 ). Çalışmamızda da Ig E düzeyi yüksek bulunan ya da eozinofilisi olan ya da prick deri testi pozitif olan hastalar, bu özelliklere sahip olmayan hastalarla karşılaştırıldığında öksürük eşikleri, öksürük skorları ve nedokromil sodyuma yanıtlarında anlamlı fark saptanamamıştır. Bu bulgu atopik kişilerin öksürük refleks duyarlılığının artmadığı gözlemiyle ( 79 ) uyumludur.

Nedokromil sodyumun antiinflamatuvar etkisi nedeniyle hafif persistant astımda, özellikle çocuklarda kullanılması gereken ilk ilaçlardan olduğu, astımın tedavisi ve önlenmesi ile ilgili rehberlerde belirtilmektedir ( 138 ). Nedokromil sodyum astımlı hastalarda hava yolu inflamasyonu ile ilgili klinik belirtilerde düzelmeye neden olduğu, bronş aşırı duyarlılığını azalttığı, maksimum ekspirasyon akım hızındaki diüurnal değişimi azalttığı, kronik semptomların ciddiliği ve sıklığını azalttığı bildirilmektedir ( 172 ). Nedokromil sodyum tedavisinin, 3. günden itibaren



astımın gündüz ve gece semptomlarında, 24. saatten itibaren de astımlı hastalardaki öksürükte istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme sağladığı belirtilmektedir ( 172 ). Nedokromil sodyum steroid dozunu azaltmada etkili bulunmuştur. Ancak literatürde astımlı hastalarda nedokromil sodyumun öksürük eşiğine etkisini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır.

Metakolin uyarı testi hava yolu hiperreaktivitesini göstermektedir ve ACEİ'ü kullanan hastalarda hava yolu duyarlılığında artma ve öksürük eşiklerinde düşme bildirilmektedir. Çalışmamızda sadece 3 ( % 16.6 ) hastada metakolin uyarı testi pozitif bulunurken, ACEİ'ü döneminde bu 3 hastanın öksürük eşiklerinde ise düşme saptanmamıştır. Metakolin uyarı testi pozitif olan 3 hasta ile negatif olan 15 hasta arasında elde edilen subjektif yanıt, öksürük skoru ve öksürük eşikleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta sayısının artırılmasının bu konuda daha sağlıklı değerlendirmeye olanak verebileceğini düşünmekteyiz. ACEİ'lerine bağlı öksürüğün bayanlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir ( 3, 112 ). Bizim çalışmamızda da bu gözleme paralel olarak hastalarımızın tümü bayandı. Öksürük eşisinin saptamakta capsaicin yıllardır güvenle kullanılmaktadır. Biz de sık uygulanan bu methodla bu testi uyguladık ( 70 ). Literatürde kronik öksürük ve ACEİ'ü öksürüğünü değerlendirmede de sıklıkla capsaicin kullanılmaktadır.

Kronik öksürüğü olan hastalarda, kronik öksürüğün başarılı tedavisiyle capsaicin ile ölçülen öksürük duyarlılığında azalma olduğu bildirilmektedir ( 173 ). Örneğin *Trichosporon cutaneum* infeksiyonuna bağlı kronik öksürüğü olanlarda ( 174 ), gastroözofageal reflüye bağlı kronik öksürüğü olanlarda ( 175 ) başarılı tedavi sonrası capsaicin ile ölçülen öksürük eşiklerinde artma saptanmaktadır. ACEİ öksürüğü olan 8 hastanın, ACEİ'ü kesildikten sonra 4 hafta süreyle bazal, 3., 7., 14., 28. günlerde, subjektif olarak öksürüğün sıklığı ve ciddiyetini değerlendirmek için visuel analog skala ve anket formunun, objektif değerlendirme için de bradikinin ve substance P'ye deri cevabı ile capsaicin testi kullanılarak izlendiği bir çalışmada, 3. günden itibaren subjektif skorlarda, capsaicin testinde ve bradikinine deri yanıtında anlamlı düzelme olurken, substance P'ye deri yanıtının 14. günde anlamlı azaldığı bildirilmektedir ( 127 ).

ACEİ öksürüğü olanlarda inhale capsaicin ile ölçülen öksürük refleksinin duyarlılığında anormal bir artış olduğu bildirilmektedir ( 80, 83, 128, 129 ).

Bizim çalışmamızda, ACEİ'ü döneminde hastaların öksürük eşiklerinde bazale göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış, nedokromil sodyum döneminde ise hastaların öksürük eşiklerinde yükselme eğilimi gözlenmekle birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamamıştır. ACEİ'lerini kullanılmadığı losartan döneminde ise hastaların öksürük eşiklerinde bazal duruma ya da diğer dönemlere göre anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Angiotensin reseptör antagonistleri angiotensin reseptörleri hizasında kompetitif olarak angiotensin II'nin reseptörlere bağlanmasını engelleyerek angiotensin II'nin etkisini ortadan kaldırmaktadırlar. Bu antagonizma nedeniyle dolaşımdaki angiotensin II düzeyinin yükselmesi renin-angiotensin-aldosteron mekanizmasının daha etkili bloke edilmesini ve ACE içermeyen yollarla da angiotensin II oluşumunun baskılanmasını sağlamaktadır. Angiotensin II reseptör antagonistleri ile ACEİ'leri arasındaki temel farklılık, özellikle de öksürük başta olmak üzere bradikinin birikimine bağlı etkilerin görülmemesidir. Çalışmamızda da losartan ile öksürük eşğinde plasebo ve nedokromil sodyum dönemine göre anlamlı farklılık saptanmazken, hastaların gece ve gündüz öksürük skorlarında plasebo ile karşılaştırıldığında, gündüz öksürük skorlarında da nedokromil sodyum ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede düzelme saptandı. Bu bulgular losartan döneminde ACEİ'ü kullanılmaması ve bu nedenle bradikinin birikimi olmaması ile açıklanabilir.

Losartan döneminde öksürük skorlarının, nedokromil sodyum döneminden anlamlı derecede daha iyi olması ve ACEİ'nün kullanıldığı nedokromil sodyum dönemi ile plasebo dönemi arasında fark bulunamaması nedenleriyle, günde 3 x 4 mg dozda inhalasyonla uygulanan nedokromil sodyumun ACEİ öksürüğünde etkili olmadığını söyleyebiliriz. Bu bulgularla ve C tipi sinir uçlarının uyarılmasıyla olan öksürükte, sodyum kromoglikat ve nedokromil sodyumun en azından benzer düzeyde bir etkiye sahip olduğunu varsayarsak, ACEİ'ü öksürüğünde hızlı adapte olan reseptörler aracılığıyla myelinli sinir liflerinin kullanılmasının, bilinenden daha önde gelen bir mekanizma olduğu ve nedokromil sodyumun bu mekanizmayı inhibe etmede yetersiz kaldığı düşünülebilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda 3 x 4 mg/gün dozda kullanılan ölçülü doz inhaler nedokromil sodyum, ACEİ'ü öksürüğünde etkili bulunmamıştır. Günde tek doz 10 mg losartanın, bradikinin birikimine bağlı yan etkilerin olmaması nedeniyle ACEİ'lerinin endike olduğu hastalıklarda güvenle kullanılabilceği kanısına varılmıştır.

## ÖZET

Öksürük ACEİ'lerinin sık görülen bir yan etkisidir. Daha önce yapılan çalışmalarda sodyum kromoglikatının ACEİ'ü öksürüğünü önlemede etkili olduğu bildirilmektedir. Biz de bu çalışmada sodyum kromoglikat ile aynı grupta olan nedokromil sodyumun ACEİ'ü öksürüğüne etkisi ile ACEİ'ü öksürüğü olan hastalarda bir angiotensin II reseptör antagonisti olan losartanın etkisini araştırmak istedik.

Çalışma plasebo kontrollü, tek kör, çapraz karşılaştırmalı olarak düzenlenmiştir. Çalışmaya kalp yetersizliği, sistemik hipertansiyon ve diyabetik nefropati tanlarıyla ACEİ kullanırken iritan öksürüğü gelişen, ortalama yaşları  $57 \pm 10.6$  yıl olan 18 bayan hasta alınmıştır. Başlangıçta, ACEİ'ü kullanmadan önce, yapılan solunum fonksiyon testleri normal bulunan, akciğer grafileri 2 hastadaki kardiyomegali dışında normal olan hastalardan, 3'ünde IgE düzeyinde artma, 3'ünde eozinofili, 7'sinde prick deri testi pozitifliği, 3'ünde de metakolin uyarı testi pozitifliği saptanmış ve tüm hastaların capsaicin ile öksürük eşikleri ortalama  $2.1 \pm 1.5 \mu\text{M/mL}$  olarak ölçülmüştür. Beş ya da daha fazla öksürük oluşturan capsaicin konsantrasyonu öksürük eşiği olarak kabul edilmiştir. Bazal incelemeler yapıldıktan sonra ACEİ'ü kullanmaya başlayan hastalar randomize olarak 2'şer hafta süreli nedokromil sodyum ( $3 \times 4 \text{ mg}$  ölçülü doz inhaler ) ve plasebo dönemlerine girmişler, daha sonra da tüm hastaların ACEİ'leri kesilerek hastalar, 2 hafta süreyle  $10 \text{ mg/gün}$  losartan kullanmışlardır. Hastalar bu dönemlerde öksürüklerinin şiddetini 1-4 arasında değişen rakamlar kullanarak ve gündüz ile gece için ayrı ayrı değerlendirilerek bir semptom günlüğü tutmuşlardır. Her dönem sonunda semptom günlüğü değerlendirilerek öksürük skorları hesaplanmış ve öksürük eşikleri ölçülerek solunum fonksiyon testleri yapılmıştır.

Öksürük eşikleri ACEİ'ü kullanırken  $1.6 \pm 1 \mu\text{M/mL}$ , plasebo döneminde  $1.6 \pm 1.3 \mu\text{M/mL}$ , nedokromil sodyum döneminde  $1.9 \pm 1.86 \mu\text{M/mL}$ , losartan döneminde  $1.5 \pm 0.9 \mu\text{M/mL}$  olarak ölçülmüş ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Semptom günlüğünde tuttukları öksürük skorları ise plasebo döneminde gündüz  $2.3 \pm 0.6$ , gece  $2 \pm 0.8$ , nedokromil sodyum döneminde gündüz  $2.1 \pm 0.7$ , gece  $1.9 \pm 0.9$ , losartan döneminde ise gündüz  $1.9 \pm 0.6$ , gece  $1.7 \pm 0.7$

olarak saptanırken nedokromil sodyum ile plasebo dönemleri arasında öksürük skorları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Losartan dönemi , plasebo dönemi ile karşılaştırıldığında gündüz (  $p < 0.001$  ) ve gece (  $p < 0.01$  ) öksürük skorlarında ve nedokromil sodyum dönemi ile karşılaştırıldığında ise gündüz (  $p < 0.05$  ) öksürük skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler saptanmıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda  $3 \times 4$  mg/gün dozda kullanılan ölçülü doz inhaler nedokromil sodyum, ACEİ'ü öksürüğünde etkili bulunmamıştır. Günde tek doz 10 mg losartanın bradikinin birikimine bağlı yan etkilerin olmaması nedeniyle ACEİ'lerinin kullanıldığı endikasyonlarda güvenle kullanılabilceği kanısına varılmıştır.



## KAYNAKLAR

- 1- M Gabriel Khan. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. In Cardiac Drug Therapy. WB Saunders Company Ltd., London, Third edition. 1992; 1-18.
- 2- Gibson GR. Enalapril-induced cough. Arch Intern Med 1989; 149: 2701-2703.
- 3- JL Sebastian, WP McKinney, J Kaufman, MJ Young. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough. Prevalence in an outpatient medical clinic population. Chest 1991; 99: 36-39.
- 4- RS Irwin, J Widdicombe. Cough. In Textbook of Respiratory Medicine WB Saunders Company, USA, Second edition, edit by JF Murray and JA Nadel 1994; Volume 1; 529-544.
- 5- Allen TL, Gore-Harper ML. Cromolyn sodium for ACE inhibitor-induced cough. Ann Pharmacother 1997; 31 ( 6 ): 773-775.
- 6- MG Nichollas, NG Gilchrist. Sulindac and cough induced by converting enzyme inhibitors. Lancet 1987; i: 872.
- 7- JR Mc Even, NB Choudry, RW Fuller. The effect of sulindac on abnormal cough reflex associated with dry cough. J of Pharm Exp Ther 1990; 255: 161-164.
- 8- WL Aldis. Cromolyn for cough due to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. Chest 1991; 100: 1741-1742.
- 9- MR Hargreavers, MK Benson. Inhaled sodium cromoglicate in angiotensin-converting enzyme inhibitor cough. The Lancet 1995; 345: 13-16.
- 10- Hargreaves MR. Sodium cromoglycate: a remedy for ACE inhibitor-induced cough. Br J Clin Pract 1993; 47( 6 ): 319-320.
- 11- DJ Campbell, JF Habener. Angiotensinogen gene is expressed and differently regulated in multiple tissues of the rat. J Clin Invest 1986; 78: 31-39.
- 12- NL Benowitz. Antihypertensive agents. In Basic and Clinical Pharmacology. Edit by BG Catzung. Appleton-Lange, USA, 1992; 139-161.
- 13- JC Garrison, MJ Peach. Renin and angiotensin. In Goodmann and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Pergamon Press, New York, USA, Eighth edition, 749-763.

- 14- LT Skeggs. Historical overview of the renin-angiotensin system. In Hypertension and The Angiotensin System: Therapeutic Approaches. Edit by AE Doyle, AG Bearn, Raven Press, New York, USA, 1984, 31-45.
- 15- Fogo A. Internephron heterogeneity of growth factor and sclerosis. *Kidney Int* 1994; 45: S24-S26.
- 16- Kagami S, Border WA, Miller DE et al. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor- $\beta$  expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994; 93: 2431-2437.
- 17- Moriyama T, Fujibayashi M, Fujiwara Y et al. Angiotensin II stimulates interleukin-6 release from cultured mouse mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 95-101.
- 18- Goodfriend TL, Elliot ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Eng J Med* 1996; 334: 1649- 1654.
- 19- MJ Peach. Renin-angiotensin system: biochemistry and mechanism of action. *Physiol Rev* 1997; 57: 313-370.
- 20- Menard J. Anthology of renin-angiotensin system: A one hundred reference approach to angiotensin II antagonist. *J Hypertens* 1993; 11 ( suppl 3 ): S3-S11.
- 21- Allen Am, Zhuo S, Mendelsohn FA. Localization of angiotensin AT1 and AT2 receptors. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 ( Suppl 11 ): S23-S29.
- 22- Chiu AT. Identification of angiotensin II receptor subtypes. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 165: 196-203.
- 23- Howard LG, Christie N. Angiotensin receptor antagonists and ACE inhibitors. *Aust Fam Physician* 1998; 27: 914-917.
- 24- Goa KL, Wagstaff AJ. Losartane potassium. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of hypertension. *Drugs* 1996; 51: 820-845.
- 25- Ramsay LE, Yeo WW. ACE inhibitors, angiotensin II antagonists and cough. The Losartan Cough Study Group. *J Hum Hypertens* 1995; 9 Suppl 5: S51-S54.
- 26- Lacourciere Y. Effects of modulators of renin-angiotensin-aldosterone system cough. *J Hypertens* 1994; 12 ( 12 ): 1387-1393.

27- Chan P, Tamlusa B, Huang TY, Ko JT, Lin TS, Lee YS. Double-blind comparison of losartan, lisinopril and metolozane in elderly hypertensive patients with previous ACEI-induced cough. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 253-257.

28- Paster RZ, Snavely DB, Sweat AR, Droper RA, Goldberg AI, Soffer BA, Sweet CS. Use of losartan in the treatment of hypertensive patients with a history of cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Clin Ther* 1998; 20: 978-989.

29- The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on mortality and development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Eng J Med* 1992; 327: 685-691.

30- The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survivals in patient with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Eng J Med* 1991; 325: 293-302.

31- Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study ( CONSENSUS ). *N Eng J Med* 1987; 316: 1429-1435.

32- RE Hobbs. Results of the ATLAS study, high or low doses ACE inhibitors for heart failure? *Cleve Clin J Med* 1998; 65: 539-542.

33- M Komajdo, MC Wimart, E Thibout. The ATLAS study (Assesment of Treatment with Lisinopril and survival ); justification and objectives. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87 spec no 2: 45-50.

34- Dzau VJ, Sasamura H, Hein L. Heterogenity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: Physiological and pharmacological implications. *J Hypertens* 1993; 11 ( Suppl 3 ): S13-S18.

35- Preffer MA, Braunwald E, Moye LA et al. for the SAVE investigator. Effect of captopril on mortality and morbidity in patient with left ventricular dysfunction and myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Eng J Med* 1992; 327: 669-677.

36- Acute Infarction Ramipril Efficacy ( AIRE ) Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 324: 821-828.

37- Kober L, Torp-Pederson C, Carlsen JE et al. for the TRACE study group. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Eng J Med* 1995; 333: 1670-1676.

38- The treatment of heart failure. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart J* 1997; 18: 736-753.

39- Joint National Committee. The sixth report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure ( JNC VI ). *Arch Intern Med* 1997; 158.

40- Rosamond LR, Fields LE. Hypertension In *Manuel of Medical Therapeutics* A Little Brown, USA, 26<sup>th</sup> edition, edit by Dunagan WC, Ridner ML 1989; 72-89.

41- Krolewski AS, Warram JH. Natural history of diabetic nephropathy. *Diabet Rev* 1995;3: 446-459.

42- Andersen AR, Chritiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in type I ( IDDM ): An epidemiologic study. *Diabetologia* 1983; 25: 496-501.

43- Weidman P, Boehlen Lm, de Courten M. Effects of different antihypertensive drugs on human diabetic proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 582-584.

44- Mogensen CE, Keane WF, Bennet PH. Prevenson of diabetic renal disease with special reference to microalbūminūria. *Lancet* 1995; 346: 1080-1084.

45- Microalbūminūria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in insūlin-dependent diabetic patients with microalbūminūria. *Diabetologia* 1996; 39: 587-593.

46- Ravid M et al. Long term ronoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insūlin dependent diabetes mellitus: A 7 year follow-up study. *Arc Int Med* 1996; 156. 286-291.

47- Laffel NM, Mc Gill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normrtensive IDDM patients with microalbūminūria. North American Microalbūminūria Study Group. *Am J Med* 1995; 99: 497-503.



48- Ravid M, Savin H, Jutrin I et al. Long term stabilizan effect of angiotensine converting enzyme inhibition on plasma creatinin and on proteinüria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577-581.

49- Lewis EJ, Hunsicker L, Bain R, Rohde R. et al for the Collaborative Study Group. A clinical trial of an angiotensin converting enzyme inhibitor in the nephropathy of insülin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329: 1456-1461.

50- Parving HH, Hommel E, Smidt UM. Protection of kidney function and decrease in albuminüria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy. *Br Med J* 1988. 297: 1086-1105.

51- Mahnensmith RL. Diabetic nephropathy: A comperehensive approach. *Hosp Pract* 1993; 28: 129-148.

52- Rudberg S, Aperia A, Freyschuss U, Persson B. Enalapril reduces microalbüminüria in young normotensive type I diabetic patients irrespective of its hypotensive effect. *Diabetologia* 1990; 33: 470-476.

53- Bjork S, Mulek H, Johnsen SA, Norden G, Aurell M. Renal protective effect of enalapril in diabetic nephropathy. *Br Med J* 1992; 304: 339-343.

54- Kasiske BL, Kalil RSN, Ma JZ et al. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 577-581.

55- Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: A Concensus Panel Report of the American College o Chest Physicians. Edit Irwin RS. *Chest* 1998; 114 Suppl: 133S-174S.

56- Bucher K. Pathophysiology and pharmacology of cough. *Pharmacol Rev* 1958; 10: 43-58.

57- Wolf AP, May M. The tympanic membrane: a source of the cough reflex. *JAMA* 1973; 223: 1969.

58- Coleridge HM, Coleridge JCG, Baker DG, et al. Comparison of effect of histamine and prostaglandin on afferent C-fibre endings and irritan receptors in the intrapulmonary airways. *Med Biol*1978; 99. 291-305.

59- Banyai AL. Fifteen years' experience with carbon dioxide in the management of cough. *Chest* 1947; 13. 1-19.

60- Clerf LJ. Cough as a symptom. *Med Clin North Am* 1947; 31. 1393-1399.

61- Fishman AP. Approach to the patient with respiratory symptoms. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Mc Graw Hill, USA, Third edition. Ed by AP Fishman, JA Elias, JA Fishman, MA Grippi, LR Kasier, RM Senior. 1998; Volume 1: 361-393.

62- Jackson DM, Norris AA, Eady RP. Nedocomil sodium and sensory nerves in the dog lung. *Pulm Pharmacol* 1989; 2: 179-184.

63- Tatar M, Sant'Ambrogio G, Sant'Ambrogio FB. Laryngeal and tracheobronchial cough in anaesthetized dogs. *J Appl Physiol* 1994. 76: 2672- 2679.

64- Long NC, Martin JG, Pantano R, Shore SA. Airway hyperresponsiveness in a rat model of chronic bronchitis: Role of C fibres. *Am J Crit Care Med* 1997; 155: 1222-1229.

65- Karlsson JA. The role of capsaicin sensitive C-fibre afferent nerves in the cough reflex. *Pulm Pharmacol* 1996; 9: 315-321.

66- Lundberg JM, Hokfelt T, Martling CR, Saria A, Cuello C. Substance P-immunoreactive sensory nerves in the lower respiratory tract of various mammals including man. *Cell Tissue Res* 1984; 235: 251-261.

67- PJ Barnes. Asthma as an axon reflex. *Lancet* 1986; i: 242-245.

68- Advenier C, Emonds-Alt X. Tachykinin receptor antagonists and cough. *Pulm Pharmacol* 1996; 9: 329-333.

69- Shore SA, Lilly CM, Gaston B, Drazen JM. Neural networks in the lung. In *Immunopharmacology of the lung*, Academic Press, San Diego, edit by Holgate S, 1995; 123-145

70- M Fujimura, K Kasahara, Y Kamio, M Naruse, T Hashimoto, T Matsuda. Female gender as a determinant of cough threshold to inhaled capsaicin. *Eur Respir J* 1996; 9: 1624-1626.

71- Diczpinigaitis PV, Khalid R. The influence of gender on cough reflex sensitivity. *Chest* 1995; 113: 1319-1321.

72- M Fujimura, S Sakamoto, Y Kamio, T Matsuda. Effect of methacholine-induced bronchoconstriction and procaterol-induced bronchodilatation on cough receptor sensitivity to inhaled capsaicin and tartaric acid. *Thorax* 1992; 47: 441-445.

73- Diczpinigaitis PV, Dobkin JB. Antitussive effect of GABA-agonist baclofen. *Chest* 1997; 111: 996-999.

74- O'Connell F, Thomas VE, Studham JM, Fuller RW, O'Neil TP, Pride NP. Cough sensitivity to inhaled capsaicin during uncomplicated upper respiratory infection( abstract ). *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: A714.

75- Empey DW, Laitinen LA, Jacobs L, Gold WM, Nadel JA. Mechanisms of bronhial hyperreactivity in normal subjects upper respiratory tract infection. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 131-139.

76- Gordon SB, Curran AD, Turley A, Wong CH, Rahman SN, Wiley K, Morice AH. Glass bottle workers exposed to low-dose irritant fumes cough but do not wheeze. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 206-210.

77- Chang AB, Phelan PD, Robertson CF. Cough receptor sensitivity in children with acute and non-acute asthma. *Thorax* 1997; 52 ( 9 ): 770-774.

78- Xiang A, Uchida Y, Nomura A, Iijima H, Zhang MJ, Hasegava S. Effects of airway inflammation on cough response in the guinea pig. *J Appl Physiol* 1998; 85: 1847-1854.

79- Fujimura M, Kasahara K, Yasui M, Myou S, Ishiura Y, Kamio Y, Hashimoto T, Matsuda T. Atopy in cough sensitivity to capsaicin and bronchial responsiveness in young female. *Eur Respir J* 1998; 11 ( 5 ): 1060-1063.

80- O'Connell F, Thomas VE, Pride NB, Fuller RW. Capsaicin cough sensitivity decreases with succesful treatment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 374-380.

81- Midgrein M, Hansson L, Karlson JA, Simonsson BG, Persson GA. Capsaicin-induced cough in humans. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 347-351.

82- Hansson LP, Wollmer P, Dahlback M, Karlsson JA. Regional sensitivity of human airways to capsaicin-induced cough. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1191-1195.

83- Fuller RW, Choudry NB. Incresased cough reflex associated with angiotensin converting enzyme inhibitor cough. *Br Med J* 1987; 295: 1080-1084.

84- Choudry NB, Fuller RW. Sensitivity of cough reflex in patiets with chronic cough. *Eur Respir J* 1992; 5: 296-300.

85- Lennart Hansson, Per Wollmer, Magnus Dahlback, Jan Anders Karlson. Regional sensitivity of human airways to capsaicin-induced cough. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1191-1195.

86- Fox AJ. Modulation of cough and airway sensory fibres. *Pulm Pharmacol* 1996; 9: 335-342.

87- Morice AH. Inhalation cough challenge in the investigation of the cough reflex and antitussives. *Pulm Pharmacol* 1996; 9: 281-284.

88- Armstrong DJ, Luck JC. A comparative study of irritant and type j receptors in the cat. *Respir physiol* 1974; 21. 47-60.

89- Mohammed SP, Higenbottam TW, Adcock JJ. Effects of aerosol-applied capsaicin, histamine and prostaglandin E2 on airway sensory response of anaesthetized cats. *J Physiol* 1993; 469: 51-66.

90- O'Connell F, Springal DR, Haftvani AM, Krausz T, Price D, Fuller RW, Polak JM, Pride N. Abnormal intraepithelial airway nerves in persistent unexplained cough? *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2068-2075.

91- PJ Sterk, LM Fabbri, Ph H Quanjen, DW Cockcroft, PM O'Byrne, SD Anderson, EF Junipar, JL Malo. Airway responsiveness; Standardized challenge testing with pharmacological physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993; 6: Supplement 16; 53-83.

92- AP Fishman. Pulmonary function testing. In: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Mc Graw Hill, USA, Third edition. Ed by AP Fishman, JA Elias, JA Fishman, MA Grippi, LR Kasier, RM Senior. 1998; Volume 1: 533-574.

93- James E Fish. Bronchial challenge testing. In: Practical Pulmonary Function Testing. 1996 American Thoracic Society.

94- RJ Hope, AK Bewtra, NM Nair. Specificity and sensitivity of methacholin inhalation challenge in normal and asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 154.

95- DW Cockcroft, DN Killian, JJA Mellon. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7: 235.

96- Sharpey-Schafer EP. The mechanism of syncope after coughing. *Br Med J* 1953; 2: 860-863.

97- Comroe JH, Jr. Special acts involving breathing. In: Physiology of respiration : an introductory text. 2<sup>nd</sup> ed. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1974; 230-231.

98- Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR. Chronic persistent cough in the adult: The spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123. 413-417.

- 99- Poe RH, Harder RV, Israel RH, Kallay MC. Chronic persistent cough. Experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. *Chest* 1989; 95: 723-788.
- 100- Curley FC, Irwin RS, Pratter MR, et al. Cough and common cold. *Am Respir Rev Dis* 1988;138: 305-311.
- 101- Pratter MR, Bartter T, Akers S, et al. An algorithmic approach to chronic cough. *An Intern Med* 1993; 119: 977-983.
- 102- Patrick h, Patrick F. Chronic cough. Common Medical Problems in Ambulatory Care. In *Medical Clinics of North America* 1995; 79, Number 2 : 361-373.
- 103- RS Irwin. Silencing chronic cough. *Hosp Pract* 1999; 53-60.
- 104- Rosenow EC. Persistent cough: Causes and Cures. *Hosp Pract* 1996; 15: 121-128.
- 105- Johnson D, Osborne LM. Cough variant asthma: a review of clinical literature. *J Asthma* 1991; 28: 85-90.
- 106- Patrick h, Patrick F. Chronic cough. Common Medical Problems in Ambulatory Care. In *Medical Clinics of North America* 1995; 79, Number 2 : 361-373.
- 107- Poe RH, Arter RV, Israel RH, et al. Chronic cough, bronchoscopy or pulmonary function testing? *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 160-162.
- 108- Nennig ME et al. Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population. *JAMA* 1996; 275: 1670-1675.
- 109- French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med* 1998. 158 ( 15 ): 1657-1661.
- 110- Wood R. Bronchospasm and cough as adverse reactions to the ACE inhibitors captopril, enalapril and lisinopril. A controlled retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 264-270.
- 111- H Lunde, T Hedner, O Samuelson. Dyspnoea, asthma and bronchospasm in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br Med J* 1994; 308: 18-21.
- 112- I Os, B Bratland, B Dahlöf. Female preponderance for lisinopril induced cough in hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7: 1012-1015.

113- WJ Elliott. Higher incidence of discontinuation angiotensin converting enzyme inhibitors due to cough in black subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 582-588.

114- V Charlon, S Dollow, J Fidel. Reproducibility angiotensin converting enzyme inhibitor induced cough: double-blind randomised study. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 124-129.

115- Semple PF, Herd GV. Cough and wheeze caused by inhibitors of angiotensin converting enzyme. *N Eng J Med* 1986; 314: 61.

116- NB Choudry, RW Fuller, NB Pride. Sensitivity of human cough reflex: Effect of inflammatory mediators; prostaglandine E2, bradykinin and histamine. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 137-141.

117- Tomaki M, Ichinose M, Miura M, Hirayava Y, Kageyama N, Yamamuchi H, Shirato K. ACE inhibitor-induced cough and substance P. *Thorax* 1996; 51: 199-201.

118- Gabbay E, Small T, Carris PA. Angiotensin converting enzyme inhibitor induced-cough; Lesson from heart-lung transplantation. *Respirology* 1998; 3: 39-40.

119- Fuller RW, Warren JB, Mc Cusker M, Dollery CT. Effect of enalapril on the skin response to bradykinin in man. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 23: 88-90.

120- Ferner RE, Simpson JM, Rawlins MD. Effects of intradermal bradykinin after inhibition of angiotensin converting enzyme. *Br Med J* 1987; 294: 1119-1120.

121- Herxheimer H, Stresemann E. The effect of bradykinin aerosol in guinea pigs and man. *J Physiol* 1961; 158: 38-39.

122- Varonier HS, Panzani R, The effect of inhalation bradykinin on healthy and atopic ( asthmatic ) children. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1968; 34: 88-90.

123- Fuller RW, Dixon CMS, Dollery CT, Barnes PJ. Prostaglandin D2 potentiates airway responsiveness to histamine and methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 252-254.

124- Christiansen SC, Proud D, Cochrane CG. Detection of tissue kallikrein in the bronchoalveolar lavage of asthmatic subjects. *J Clin Invest* 1987; 79: 188-197.

125- Rossoni G, Omini C, Vigano T. Bronchoconstriction by histamine and bradykinin in guinea pigs: relationship to TXA2 generation and effect of aspirin. *Prostaglandins* 1980; 20: 547-557.

126- Christine E Bucknall, J Brian Neilly, Roger Carter, Robert D Stevenson, Peter F Semple. Bronchial hyperreactivity in patients who cough after receiving angiotensin converting enzyme inhibitors. *B Med J* 296: 86-88.

127- Yeo WW, Chadwick IG, Kraskiewich M, Jackson PR, Ramsay LE. Resolution of ACE inhibitor cough: changes in subjective cough and responses to inhaled capsaicin, intradermal bradykinin and substance-P. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 423-429.

128- M Galler, R Backenroth, VW Folkert, D Schlondorff. Effect of converting enzyme inhibitors on prostaglandin synthesis by isolated glomeruli and aortic strips from rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 220: 23-28.

129- HM Coleridge, JCG Coleridge, KH Ginzler, DG Baker, RB Banzet, MA Morrison. Stimulation of "irritant" receptors afferent C-fibres in the lungs by prostaglandins. *Nature* 1976; 264: 451-453.

130- NL Gilchrist, AM Richards, R March, MG Nicholls. Effect of sulindac on angiotensin converting enzyme inhibitor-induced cough. Randomised, placebo-controlled, double blind cross-over study. *J Hum Hypertens* 1989; 3: 451-455.

131- JR McEwan, NB Choudry, RW Fuller. Effect of sulindac on the abnormal cough reflex associated with dry cough. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 255: 161-165.

132- Fujimura M, Kamio Y, Kasahara K, Bando T, Hashimoto T, Matsuda T. Prostanoids and cough response to capsaicin in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1995; 8: 1499-1505.

133- Ong J, Kerr DIB. GABA-receptors in peripheral tissues. *Life Sci* 1990; 46: 1489-1501.

134- Bolser DC, DeGennaro FC, O'Reilly S et al. Peripheral and central sites of action of GABA-B agonists to inhibit the cough reflex in the cat and guinea pig. *Br J Pharmacol* 1994; 113: 1344-1348.

135- Chapman RW, Hey JA, Rizzo CA et al. GABA-B receptors in the lung. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 26-29.

136- Ray NJ, Jones AJ, Keen P. GABA-B receptor modulation of the release of substance P from capsaicin-sensitive neurones in the rat trachea, in vitro. *Br J Pharmacol* 1991; 102: 801-804.

137- Dicipinigitis PV. Inhibition of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough by the GABA agonist baclofen (abstract). *Eur Respir J* 1995; 8: 347S.

138- National Heart, Lung and Blood Institutes. Pocket guide for asthma management and prevention 1998.

139-TW Rall. Drugs used in the treatment of asthma. The methylxanthines, Cromolyn sodium and other agents. In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Pergamon Press, USA, Eight edition. Ed by AG Gillman, TW Rall, AS Nies, P Taylor. 1990; 618-637.

140- Michael F Bone, Michael Kubik, Niall P Keane, Geoffrey D Summers, C Kevin Connolly, P Sherwood Burge, Richard G Dent, Geoffrey W Allen. Nedocromil sodium in adults asthma dependent on inhaled corticosteroids: A double blind, placebo controlled study. *Thorax* 1989; 44: 654-659.

141- Youngchaiyud P, Lee TB. Effect of nedocromil sodium on the immediate response to antigen challenge in asthmatic patient. *Clin Allergy* 1986; 16: 129-134.

142- Juniper EF, Kline PA, Morris MM, Hargrave FE. Airway constriction by isocapnic hyperventilation of cold, dry air: comparison of magnitude and duration of protection by nedocromil sodium and sodium chromoglycate. *Clin Allergy*; 1987: 523-528.

143- Dahl R, Pedersen B. Influence of nedocromil sodium on dual asthmatic reaction after allergen challenge: a double-blind placebo controlled study. *Eur J Respir Dis* 1986; 69 ( Suppl 147 ): 263-265.

144- Robushi M, Vaghi A, Simone P, Bianco S. Prevention of fog-induced bronchospasm by nedocromil sodium. *Clin Allergy* 1987; 17: 69-74.

145- Shaw RJ, Kay AB. Nedocromil, a mucosal and connective tissue mast cell stabiliser, inhibits exercise-induced asthma. *Br J Dis Chest* 1985; 79: 385-389.

146- Dorward AJ, Roberts JA, Thomson NC. Effect of nedocromil sodium on histamine airway responsiveness in grass pollen sensitive asthmatics during the grass pollen season. *Clin Allergy* 1986; 16: 309-315.

147- Crimi E, Brussaco V, Losurdo E, Crimi P. Effect of nedocromil sodium on adenosine and methacholine-induced bronchospasm in asthma. *Clin Allergy* 1987; 17: 135-141.

148- ER Mc Fadden. Corticosteroids and cromolyn sodium as modulators of airway inflammation. *Chest* 1988; 94: 181-184.



149- Romain C, reinsprecht M, Pecht I, Schindler. Immunologically activated chlorid channels involved in degranulation of rat mocosal mast cells. *EMBO J* 1991; 10: 3606-3608.

150- Friis U, Johansen T, Hayes N, Foreman J. IgE-receptor activated Chlorid uptake in reletion to histamine secretion from mast cells. *Br J Pharmacol* 1994; 111: 1179-1183.

151- Alving K, Matran R, Lundberg JM. Effect of nedocromil sodium on allergen, PAF-, histamine- and bradykinin-induced airway vasodilatation and pulmonary obstruction in the pig. *Br J Pharmacol* 1991; 104: 452-458.

152- Dusser D, Djokiç T, Borson D, Nadel J. Cigarette smoke induces bronchoconstrictor hyperresponsiveness to susbtance P and inactivates airways neutral endopeptidase in the guinea pig: possible rol of free radicals. *J Clin Invest* 1989; 84: 900-906.

153- Lei YH, Barnes PJ, Rogers DF. Mechanism and modulation of airway plasma exudation after direct inhalation of cigarette smoke. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 8: 47-52.

154- Dusser DJ, Lacroix H, Desmazes-Dufeu N, Mordelet-Dambrine M, Roisman GL. Nedocromil sodium reduces cigarette smoke-induced bronchoconstrictor hyperresponsiveness to substance P in the guinea pig. *Eur Respir J* 1995; 8: 47-52.

155- Bruijnzeel PLB, Varringa RAJ, Kok PTM, Homelink ML, Kreknet J. Inhibitory effects of nedocromil sodium on the in vitro induced migration and leukotrien formation of human granulocytes. *Drugs* 1989;37 ( Suppl 1 ): 9-18.

156- Moqbel R, Cromwell O, Kay AB. The effect of nedocromil sodium on human eosinophil activation. *Drugs* 1989. 37 ( Suppl 1 ): 19-22.

157- Joseph M, Thorel T, Tsicopulos A, Tonnet AB, Capron A. Nedocromil sodium inhibition of IgE-mediated activation of human mononuclear phagocytes and platelets from asthmatics. *Drugs* 1989. 37 ( Suppl 1 ): 32-36.

158- Orefice U, Struzzo P, Dorigo R, Peratoner A. Long term treatment of sodium chromoglycate, nedocromile sodium and beclomethasone dipropionate reduces bronchial hyperresponsiveness in asthmatic subjects. *Respiration* 1992. 59 ( 2 ): 97-101.

159- Wasserman SI, Findlay SR, Furukawa CT, Gross GN, Henochowitz SI, Hudson LD, Marcoux JP, Myers DJ, Prenner BM, Steinberg P. Asthma symptoms and airway hyperresponsiveness are lower during treatment of sodium nedocromil with regular inhaled albuterol. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95 ( 2 ): 541-547.

160- Puolijoki H, Rekiaro M. Lack of effect of nedocromil sodium in ACE-inhibitor-induced cough. *Lancet* 1995; 345: 394-395.

161- Mello Jc, Irwin Rs, Curley FJ. The predictive values of the character, timing and complications of chronic cough in diagnosis its cause. *Arch Intern Med* 1996; 156: 997-1003.

162- Hoffstein V. Persistent cough in nonsmokers. *Can Respir J* 1994; 1: 40-47.

163- Holinger LD, Sanders AD. Chronic cough in infants and children: an update. *Laryngoscope* 1991; 101: 596-605.

164- Fogari R, Zoppi A, Tettamanti E, et al. Effect of nifedipine and indomethasin on cough induced by angiotensin converting enzyme inhibitors. A double blind, randomized, cross-over study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 670-673.

165- Malini PL, Strocchi E, Zanardi M, et al. Tromboxane antagonism and cough induced by angiotensin converting enzyme inhibitor. *Lancet* 1997; 350: 15-18.

166- Irwin RS, Curley FJ. The treatment of cough: A comprehensive review. *Chest* 1991; 99: 1477- 1484.

167- Takahama K, Wakuda I, Fukushima H, Isohama Y, Kai H, Miyata T. Differential effect of codein on caused by mechanical stimulation of two different sites in the airway of guinea pigs. *Eur J Pharmacol* 1997; 329 ( 1 ): 93-97.

168- McLeod RL, Mingo G, O'Reilly S, Ruck LA, Bolser DC, Hey JA. Antitussive action of antihistamines is independent of sedative and ventilation activity in guinea pig. *Pharmacology* 1998; 57: 57-64.

169- DZ Franklin. Eosinopenia and eosinophilia. In: *Heamatology*, Mc Graw Hill, USA, forth edition, edited by W.J. Williams, E. Beutler, A.J. Erslev, M.A.Lichtman. 1991; 845-849.

170- JY Hsu, RA Stone, RB Logan-Sinclair, M Worsdell, CM Busst, KF Chung. Coughing frequency in patient with persistent cough: Assessment using a 24 hour ambulatory recorder. *Eur Respir J*, 1994; 7; 1246-1253.

171- Maxwell DL, Fuller RW, Dixon CMS. Ventilatory effects of inhaled capsaicin in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 31: 715-717.

172- Creticos PS. Effects of nedocromil sodium on inflammation and symptoms in therapeutic studies. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: s143-s149.

173- O'Connel F, Thomas VE, Pride ND, Fuller RW. Capsaicin cough sensitivity decreases with succesfull treatment of chronic cough. *Am J Respir and Crit Care Med* 1994; 150 ( 2 ): 374-380.

174- Ogawa H, Fujimura M, Amaika s, Nishiura Y, Nakapuro YK, Sugo N, Ando M, Matiuda T. Seasonal chronic cough with sputum eosinophilia caused by *Trichosporon cutaneum*. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116 ( 2 ): 1152-153.

175- Tatar M. The effect of experimental gastro- eosophageal-reflux in anesthetized cats. *Bratisl Lek Listy* 1996; 97 ( 5 ): 284-288.

