

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK ÖKSÜRÜĞÜ OLAN HASTALARDA METAKOLİN BRONŞ
HİPERREAKTİVİTESİ VE İNFLAMATUAR BİYOMARKERLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Çiğdem ÖZBEY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Figen ATALAY**

ZONGULDAK

2013

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK ÖKSÜRÜĞÜ OLAN HASTALARDA METAKOLİN BRONŞ
HİPERREAKTİVİTESİ VE İNFLAMATUAR BİYOMARKERLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Çiğdem ÖZBEY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Figen ATALAY**

ZONGULDAK

2013

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Kronik Öksürüğü Olan Hastalarda Metakolin Bronş Hiperreaktivitesi ve İnflamatuvar Biyomarkerlerin Karşılaştırılması

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Çiğdem ÖZBEY

Tez Savunma Tarihi : 29/03/2013

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Figen ATALAY

Prof. Dr. Figen ATALAY
Jüri Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Tacettin ÖRNEK
Üye

Yrd. Doç. Dr. Fatma ERBOY
Üye

UYGUNDUR
12/07/2013

Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım başta değerli tez hocam Prof. Dr. Figen ATALAY olmak üzere Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Yrd. Doç. Dr. Tacettin ÖRNEK'e, Prof. Dr. Meltem TOR'a, Prof. Dr. Remzi ALTIN'a, Yrd. Doç. Dr. Fatma ERBOY'a, Yrd. Doç. Dr. Bülent ALTINSOY'a, Yrd. Doç. Dr. Hakan TANRIVERDİ'ye;

Tez çalışmamın istatistiksel değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim görevlisi Çağatay BÜYÜKUYSAL'a; Tezimin hazırlanması sırasındaki desteklerinden dolayı Fatma PAŞAOĞLU ve Songül KARAMAN'a;

Birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Suna AKBULUT, Uzm. Dr. Hüseyin ADIYAMAN, Uzm. Dr. Murat ALTUNTAŞ, Uzm. Dr. Olgun KESKİN, Uzm. Dr. Cevahir ÇEVİK, Uzm. Dr. Fırat UYGUR, Uzm. Dr. Ayşegül TOMRUK ERDEM, Dr. Nurcan TÜRKOĞLU, Dr. Elif PEYNİR, Dr. M. Ömer SOYLU'ya;

Göğüs hastalıkları kliniği sekreter, hemşire ve personellerine;

Dostluğu bana her zaman güç veren Dr. Nergis AKGÜN'e

Hayatım boyunca her konuda destek olan sevgili annem, ablam ve varlığını hep hissettiğim rahmetli babama sonsuz teşekkürler.

Dr. Çiğdem ÖZBEY

Zonguldak, 2013

ÖZET

Özbey Ç, Kronik Öksürüğü Olan Hastalarda Metakolin Bronş Hiperreaktivitesi ve İnflamatuvar Biyomarkerlerin Karşılaştırılması. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak 2013.

Kronik öksürük sık karşılaşılan ve göğüs hastalıkları polikliniklerine en başta gelen başvuru nedenlerinden birisidir. Hemen hemen bütün akciğer problemleri kronik öksürüğe yol açabildiği gibi, bazı akciğer dışı durumlar da etyolojide rol oynayabilir. Kronik öksürüğün en sık üç nedeni postnazal akıntı sendromu (PNAS), astım ve gastroözofageal reflü (GÖR)'dür. Astıma bağlı öksürük nedenlerini, diğer nedenlerden ayırabilmek amacıyla bronş hiperreaktivitesini değerlendirmek üzere bronş provokasyon testleri (BPT) yapılır. Metakolin, bronş provokasyon testlerinde sık kullanılan bir uyarandır. Bu çalışmada da kronik öksürüğü olan olgularda metakolin ile yapılan bronş hiperreaktivitesi ile yine aynı olgularda inflamatuvar biyomarker düzeylerinin karşılaştırılması amaçlandı. Çalışmaya Mayıs 2012-Şubat 2013 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi (BEU) Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne kronik öksürük yakınması ile başvuran 18 yaş üzerindeki 55 olgu ile öksürük yakınması olmayan 20 sağlıklı gönüllü alındı. Her iki grubun da akciğer grafileri ve spirometrik ölçümleri normaldi. Tüm olgulara BPT yapıldı. Aynı zamanda olgulardan serum total immünglobulin E (IgE), eozinofilik katyonik protein (ECP), serum beyaz küre (WBC) sayısı, eozinofil düzeyi, C-Reaktif Protein (CRP) ve sedimentasyon ölçümü için venöz kan alındı. Kronik öksürüklü olgularımız etyolojilerine göre değerlendirildiklerinde %38,2 oranında PNAS, %34,5 GÖR, %5,4 oranında ise astım saptandı. Metakolin bronş hiperreaktivitesi, kronik öksürüklü olguların 3'ünde pozitif saptanmış olup, kontrol grubunda pozitif çıkan olgu yoktu; ancak pozitiflik oranı da düşük bulunduğu için istatistiksel anlamlılık izlenmedi. Ayrıca hasta grubundaki BPT negatif saptanan 6 olgumuzun son 1 ay içerisinde inhale kortikosteroid kullandığı öğrenildi. BPT'nin astım düşünülen olgularda negatif çıkması, inhale kortikosteroid kullanımının bronş hiperreaktivite testlerinde yalancı negatif sonuç vermesi ile, veya kronik öksürük yakınması ile başvuran ve klinik olarak astım tanısı konulan hastalarda gerçek tanının astım ile karışabilen başka durumlar olmasıyla açıklanabilir. Çalışmamızda her iki grupta incelediğimiz inflamatuvar biyomarker düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir; ancak son yıllarda önemi artan bu konuyla ilgili daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Öksürük, Metakolin, İnflamasyon

ABSTRACT

Özbey Ç, Comparing the inflammatory biomarkers and methacholin bronchial hyperreactivity in patients with chronic cough. Bülent Ecevit University, Faculty Of Medicine, Thesis of Department of Chest Diseases, Zonguldak, 2013.

Chronic cough is a common symptom and is one of the primary reasons for referral to the policlinics of respiratory diseases. Almost all of the pulmonary problems can cause chronic cough, and also some extrapulmonary events can take place in etiology. The most frequent three causes of chronic cough is postnasal drip syndrome, asthma and gastroesophageal reflux. Bronchial Provocation Tests (BPT) are performed to assess the bronchial hyperreactivity and differentiate cough secondary to asthma from other reasons. Methacholin is a stimulant used frequently in bronchial provocation tests. In this study we planned to compare the bronchial hyperreactivity to methacholin and inflammatory biomarkers in patients suffering chronic cough. 55 patients over 18 years old referring to Bulent Ecevit University Medical Faculty Health Practice and Research Center Respiratory Diseases Polyclinic with complaint chronic cough and also 20 healthy volunteers between May 2012-February 2013 were included. Chest x-ray and spirometric analysis of both groups were found normal. BPT was performed to all of the participants. Also venous blood sample was collected from all patients for analysis of total serum immunoglobulin E (IgE), eosinophilic cationic protein (ECP), serum white blood cell count (WBC), eosinophil , C-reactive protein (CRP) and sedimentation. Patients were evaluated for etiologic causes and postnasal drip syndrome was found in %38,2 of patients, gastroesophageal reflux was found in %34,5 of patients and asthma was found in %5,4 of patients. Bronchial hyperreactivity to methacholin was found positive in 3 of patients suffering chronic cough, there was no positive test result in control group, the positivity ratio was also lower and no statistically importance was found. Also 6 cases having negative BPT result in chronic cough group had used inhaled corticosteroid for the last month and 3 of them also had clinical asthma diagnosis. Low positivity of BPT in patients suspected about asthma may be explained with false negative BPT results with use of inhaled corticosteroids or other possible causes interfere with asthma in cases with chronic cough and clinical asthma symptoms. There was no statistically important difference was found for inflammatory biomarkers in both groups; but as it has more significance recently, we believe that comprehensive studies are needed for this.

Key Words: Cough, Methacholin, Inflammation

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL DİZİNİ.....	x
TABLO DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Öksürük	2
2.1.1. Öksürük tanım ve önemi.....	2
2.1.2. Öksürük refleksinin anatomisi ve nörofizyolojisi	3
2.1.3. Öksürüğün fizyolojisi	7
2.1.4. Öksürüğün fizyopatolojisi.....	7
2.1.5. Akciğer dışı hastalıklara bağlı öksürük	8
2.1.6. Akciğer hastalıklarına bağlı öksürük.....	8
2.1.7. Öksürük komplikasyonları.....	9
2.1.8. Öksürük tanı ve yönetimi.....	9
2.2. Postnazal Akıntı Sendromu (Üst Hava yolu Öksürük Sendromu).....	12
2.3. Gastroözofageal Reflü'ye Bağlı Öksürük	13
2.4. Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri Kullanımına Bağlı Öksürük.....	15
2.5. Postenfeksiyöz Öksürük.....	15
2.6. Astımda Öksürük.....	16
2.7. Öksürükle Seyreden Astım (ÖSA).....	17
2.8. Non Astmatik Eozinofilik Bronşit (NAEB)	17
2.9. Kronik Bronşit/Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	19
2.10. Psikojenik Öksürük	19
2.11. Diğer Nedenler.....	19
2.12. Bronş Hiperreaktivitesi.....	22
2.12.1. Havayolu aşırı cevaplılığının mekanizmaları	23

2.12.2. Bronş provokasyon testleri	25
2.12.3. Bronş hiperreaktivitesinde ayırıcı tanı.....	29
2.13. Kronik Öksürük ve İnflamatuvar Biyomarkerler.....	31
2.13.1. Eozinofil sayımı	31
2.13.2. Eozinofil katyonik protein	33
2.13.3. Total IgE	33
2.13.4. C-Reaktif Protein	34
2.13.5. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)	35
3 .GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Çalışma Protokolü.....	37
3.1.1. Çalışmaya alınma kriterleri.....	38
3.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri	38
3.2. Solunum Fonksiyon Testleri.....	38
3.3. Metakolin Bronş Provokasyon Testi.....	39
3.4. Sedimentasyon Ölçümü.....	39
3.5. Serum CRP Ölçümü	40
3.6. Serum Total IgE Ölçümü.....	40
3.7. Serum ECP Ölçümü	40
3.8. Serum Eozinofil Düzeyi Ölçümü.....	40
3.9. Serum WBC Düzeyi Ölçümü	41
3.10. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Hesaplanması	41
3.11. İstatistiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ	55
7. KAYNAKLAR.....	56
8. EKLER	72
Ek 1: Etik Kurul.....	72

KISALTMALAR LİSTESİ

ABPA	: Allerjik bronkopulmoner aspergillozis
ACEİ	: Anjiotensin konverting enzim inhibitörü
BHR	: Bronş hiperreaktivitesi
BPT	: Bronş provokasyon testi
CRP	: C-Reaktif protein
ECP	: Eozinofilik katyonik protein
EDN	: Eozinofil derive nörotoksin
EpDRF	: Epitel derived relaksasyon faktör
EPO	: Eozinofil peroksidaz
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
FEF 25-27	: Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı
FEV1	: 1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm
FVC	: Zorlu vital kapasite
GM-CSF	: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör
GÖR	: Gastroözofageal reflü
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünglobulin
IIA	: İrritanla indüklenen astım
IL	: İnterlökin
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LT	: Lökotrien
MBP	: Major basic protein
NAEB	: Non astmatik eozinofilik bronşit
NEP	: Nöral endopeptidaz
ÖSA	: Öksürükle seyreden astım
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PC	: Provokatif konsantrasyon
PD	: Provokatif doz
PEF	: Peak ekspiratuar flow

PG	: Prostaglandin
PNAS	: Postnazal akıntı sendromu
PPI	: Proton pompa inhibitörü
RADS	: Reaktif hava yolu disfonksiyon sendromu
RAR	: Rapidly adapting stretch receptors
SAR	: Slowly adapting stretch receptors
SFT	: Solunum fonksiyon testi
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
TNF	: Tümör nekroz faktör
TX	: Tromboxan
ÜHÖS	: Üst hava yolu öksürük sendromu
ÜSYE	: Üst solunum yolu enfeksiyonu
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
WBC	: Serum beyaz küre

ŞEKİL DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Kronik öksürük için tanı algoritması	20

TABLO DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Öksürük refleksinin anatomisi.....	4
Tablo 2: Öksürüğün etyolojilerine göre sınıflandırılması.....	12
Tablo 3: MPT öncesi tüketilmemesi gereken ilaç ve gıdalar	26
Tablo 4: Metakolin doz protokolleri için önerilen dilüsyon şemaları (100 mg'lık flakonlar için):.....	27
Tablo 5: Eozinofilik akciğer hastalıklarının sınıflandırılması.....	32
Tablo 6: Değişik yaşlarda CRP düzeyleri	35
Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı özellikleri	42
Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarının spirometrik ölçüm değerleri	42
Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunda ilk başvurudaki ön tanımlar	43
Tablo 10: Hasta ve kontrol gruplarındaki inflamatuvar biyomarkerlerin düzeyleri.....	43
Tablo 11: Hasta alt gruplarındaki inflamatuvar biyomarkerlerin düzeyleri	44
Tablo 12: Klinik olarak astım ön tanımlı olgular ile kronik öksürüğü olan diğer olgularda BPT	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Öksürük, hava yollarının açık tutulması, yabancı maddelerin solunum sisteminden uzaklaştırılması, hava yollarında biriken sekresyonun dışarı atılması gibi önemli fonksiyonları olan bir harekettir. Çok sayıda nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir. Süresine göre değerlendirildiğinde akut, subakut ve kronik öksürük olarak 3'e ayrılır. Sekiz haftadan uzun süren öksürük, kronik öksürük olarak isimlendirilir. Kronik öksürük; inatçı, kişileri rahatsız eden, tanı ve tedavide problem olan bir semptomdur. Doktora başvuru nedenleri arasında ilk sıralarda yer alan bir şikayettir. Kronik öksürüklü hastalara sistematik tanısal algoritma ile yaklaşıldığında %88-100'ünde neden saptanabilmekte ve %84-98'i başarı ile tedavi edilebilmektedir (1).

Astım, kronik öksürüğün sık rastlanan sebeplerinden biridir ve astımdaki bronşial hiperreaktiviteyi değerlendirmek ve kronik öksürük nedenleri arasında ayırıcı tanıya gidebilmek amacıyla bronş provokasyon testleri yapılır. BPT yapılırken bazı indirekt ve direkt uyarılar kullanılabilir. Metakolin, hava yollarında direkt etki ile kasılma yapan bir ajandır.

Günümüzde kronik öksürük olgularının da dahil olduğu bazı hava yolu hastalıklarında inflamatuvar belirteçlerin artışına yönelik çalışmalar önem kazanmaktadır. Bu sayede hem kronik öksürük ile seyreden hastalık patogenezi aydınlatılmaya çalışılmakta, hem de olası antiinflamatuvar tedavi planlanması açısından çalışmalar yürütülmektedir.

Biz de çalışmamızda kronik öksürük olgularında bronş provokasyon testi pozitifliğini ve bu olgularda inflamatuvar biyomarker düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Öksürük

2.1.1. Öksürük tanım ve önemi

Öksürük, yabancı maddelerin alt solunum yollarına oturmasını, bronş ve akciğer sekresyonlarının birikmesini önleyen bir savunma mekanizmasıdır. Öksürük, beklenen amacı sağladığı takdirde etkili ve yararlıdır. Ancak, özellikle kronik ve tekrarlayan öksürük, beklenen amacı sağlamadığı gibi birçok komplikasyona yol açmakta ve en önemlisi de yaşam kalitesini bozmaktadır (2). Öksürük insanların en sık tıbbi yardım için başvurduğu semptomdur (3). Tek yakınma olarak kronik öksürük, göğüs hastalıkları hekimlerine yönlendirme nedenlerinin %10-38'ini oluşturmaktadır (4).

Son 30 yıl içinde yapılan çalışmalarda öksürük mekanizması anlaşılmaya başlanmış ve ilk kez Irwin ve arkadaşlarının tanımladığı “anatomik diagnostik protokol” ile tanı ve tedavi daha başarılı hale gelmiştir (1). Kronik nonproduktif öksürük etyolojisini saptamada kullanılan “anatomik diagnostik protokol -1981”e göre kronik öksürük; organizmada belirli anatomik bölgelerde bulunan, öksürük bölgeleri olarak da anılan, öksürük reseptör ve afferent sinir ağının bulunduğu lokalizasyonlara ait patolojiler sonucu gelişmektedir. Öksürük bölgeleri yoğun olarak larenks, trakea ve bronşlarda, daha düşük oranlarda ise paranazal sinüs, burun, farenks, plevra, mide, dış kulak yolu, diyafragma ve perikardda tanımlanmaktadır (5). Kronik öksürüklü hastalara sistematik tanısal yaklaşım uygulandığında olguların %88-100'ünde neden saptanabilmekte ve %84-98'i başarıyla tedavi edilmektedir (1).

Öksürük; aspirasyon, partiküler madde inhalasyonu, patojenler, birikmiş sekresyonlar, postnazal akıntı, inflamasyon ve inflamasyonla ilişkili mediatörlerin sonucu olarak ortaya çıkar. Yaşlılar, yenidoğanlar, akciğer transplantasyonu olanlar ve paralizisi veya nöromusküler bozukluğu olan hastaların öksürük refleksi daha zayıftır ve akciğer infeksiyonları ve aspirasyon pnömonisine daha duyarlıdırlar (6,7). Öksürüğün prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte tüm yaş gruplarında %3-40 gibi populasyonun geniş bir oranında bulunduğu belirtilmektedir (8).

Yapılan bir çalışmada öksürüğün, genel toplumun %7'sinde günlük aktiviteleri en az 1 hafta etkilediği saptanmıştır (9).

2.1.2. Öksürük refleksinin anatomisi ve nörofizyolojisi

Öksürük; trakeobronşial mukosilier aktivitenin yetersiz olduğu durumlarda ortaya çıkan refleks bir temizleme mekanizmasıdır. Larenks, trakea ve büyük bronşları; mukus, zararlı maddeler, yabancı cisim ve enfeksiyöz mikroorganizmalardan temizleyen faydalı bir reflekstir (10). Öksürük hızlı ve patlayıcı bir hareket olup, havayollarında oluşan hava akımı sonucu, solunum yollarında bulunan sekresyonlar ve yabancı cisimler dışarı atılmaktadır (6).

Öksürüğün oluşumu afferent ve efferent kol olarak iki ana kola ayrılabilir. Afferent kol öksürüğün solunum merkezini uyarması, efferent kol ise solunum merkezinin, solunum kaslarını, larenksi ve pelvik kasları uyarması ile bu oluşumda rol alır. Bu iki kolun iki yönlü olarak bir feed-back döngüsü içinde çalıştığı düşünüüyorsa da, bu henüz tam anlamıyla açığa çıkarılmış değildir. Öksürük oluşumunda rol alan reseptörlerin vagusun afferent sinir uçlarından oluştuğu ve bu reseptörlerin havayollarının mukoza ve submukozası arasında yerleştiği bilinmektedir (11-13). Öksürük reseptörleri, serebral korteks ve öksürük merkezine giden vagus ve superior laringeal sinirler aracılığıyla öksürük afferentleri ile bağlantı kurar. Afferent uyarılar vagus, glossofarengial ve trigeminal sinirler yoluyla tractus solitarius çekirdeğine, oradan medulla oblongatadaki öksürük merkezine gider. Santral öksürük merkezi daha sonra kaslara verilen cevabı düzenler. Efferent uyarı beyin sapında ambigius ve retroambigius çekirdeğinde yerleşmiştir, frenik ve diğer spinal motor sinirler ile solunum kaslarına doğru aşağı iner. Bronşial düz kasları innerve eden vagal efferentler konstriksiyona neden olur ve öksürük meydana gelir (14).

Öksürüğün anatomik olarak reflekslere bağlı olduğu bilinmektedir. Bunlar; öksürük refleksi adıyla anılarak Tablo 1'de sıralanan şekliyle *5 yapı taşı halinde* bulunmaktadır (15):

1. Öksürük reseptörleri
2. Afferent sinirler (vagus, trigeminal, glossofarengal, frenik)
3. Medullada solunum merkezinden farklı öksürük merkezi
4. Efferent sinirler (vagus, interkostal, fasiyal, lumbal, hipoglossal)
5. Efektör organlar (diyafragma, interkostal ve abdominal kaslar, larenks kasları, trakea, bronşlar, üst hava yolları ve yardımcı solunum kasları)

Tablo 1: Öksürük refleksinin anatomisi

Reseptörler	Afferent Sinirler	Öksürük Merkezi	Efferent Sinirler	Efektör Organlar
Larenks, trakea, bronşlar, kulak kanalı, plevra ve mide	Vagus	Medullada solunum merkezinin yakınında yer alır. Daha yüksek merkezlerin kontrolündedir	Vagus, frenik, interkostal ve lumbal	Larenks ve bronş kasları; diyafragma; interkostal, karın ve lumbal kaslar
Burun ve paranasal sinüsler	Trigeminal			
Farinks	Glossofaringeal		Trigeminal, fasiyal, hipoglossal ve aksesuar	Üst solunum yolu ve yardımcı solunum kasları
Perikardiyum, diyafragma	Frenik			

Bu refleksin reseptör bölümü üzerinde çalışmalar yapılmış olmakla beraber elde edilen veriler henüz yeterli düzeyde değildir. İnsanlarda yapılan deneysel çalışmalar klinik önemi olan kimyasal ve mekanik reseptörler olmak üzere iki tip reseptör olduğunu göstermiştir (16). Larenks ve trakeadaki reseptörler hem kimyasal hem mekanik uyarılara duyarlı iken, diğer yerlerdeki reseptörlerin genellikle mekanik uyarılara duyarlı olduğu düşünülmektedir (6). Mekanik reseptörler dokunmaya, kimyasal reseptörler ise daha çok zararlı gaz ve dumanlara duyarlıdır (16). Uyarılar sürekli olduğunda hem mekanik hem de kimyasal reseptörlerin duyarlılığı azalmaktadır. Mekanik reseptörler buna daha hızlı adapte olur. Bu nedenle endotrakeal olarak entübe edilen hastalar, bir süre sonra tolerans gelişimi nedeniyle öksürmezler.

Öksürük reseptörlerinin duyarlılığının kadınlarda erkeklere oranla daha fazla olduğu saptanmıştır (17,18).

Tüm koruyucu refleks mekanizmaları arasında sadece öksürük refleksi istemli olarak kontrol edilebilmektedir. Öksürük, yüksek merkezlerden gelen afferentlerle

istemli olarak başlatılabilir, ertelenebilir ya da tutulabilir (19). Fakat larenks yabancı cisim ile stimule ediliyorsa larengeal ekspiratuar refleks gelişir ve bu istemli bir kontrol altında değildir.

Solunum yollarında üç tip afferent sinir ucu vardır (20):

1. Myelinli hızlı uyum sağlayan akciğer gerilim reseptörleri veya iritan reseptörler (rapidly adapting stretch receptors) (RAR)
2. Myelinli yavaş uyum sağlayan akciğer gerilim reseptörleri (slowly adapting pulmonary stretch receptors) (SAR)
3. Myelinsiz C lif reseptörleri

Hızlı adapte olan reseptörler (RAR)

Bu reseptörler trakeobronşial havayolları boyunca dağılmış olan miyelinli vagal afferent liflerin mukozadaki sonlanmalarıdır. Bu sonlanmalar epitelyumun kolumnar hücreleri arasından mukoza yüzeyine uzanırlar ve yoğun olarak bifurkasyon bölgelerinde bulunurlar, uyarana hızlı adapte olurlar (4-18m/sn) (21). RAR' lar normal solunumda inaktiftirler. Ancak soluk hacmi veya akım hızı artışında ve akciğerin havalanma azlığı (deflation) sırasında uyarılırlar (21-23). Pek çok "direkt" kimyasal uyarana RAR'lar duyarsızdır. Ancak, mukus sekresyonu veya ödemden kaynaklanan bronkospazm veya obstruksiyona sebep olan uyarılar tarafından aktive edilirler (24-27). Amonyak, sigara dumanı ve toz gibi iritan maddelerle uyarılarak öksürüğe neden olurlar. Bu nedenle "iritan reseptörleri" olarak da adlandırılırlar (21,28). En önemli uyarılma nedeni, bronkokonstriksiyona bağlı sekonder etkilerdir (21,29).

Yavaş adapte olan reseptörler (SAR)

Bu reseptörler iletici havayollarının membranöz posterior duvarında düz kas içinde lokalize olur ve kasın boyundaki değişikliğe çok yavaş adapte olurlar. SAR'lar, inspirasyon esnasında akciğere uygulanan mekanik güçlere karşı oldukça duyarlıdır. SAR aktivitesi inspirasyon esnasında artar ve ekspirasyonun hemen öncesinde zirve yapar (20). SAR'lardan başlayan afferent impulslar, santral sinir sistemine iletilerek inspirasyonun inhibisyonu ve ekspirasyonun uzaması gibi solunumsal ve otonomik sinir

sistemi refleks cevapları oluşturur (23). SAR'lar Hering Brouer inflasyon refleksinden sorumludur ve solunum paternini ayarlarlar. Ekspiratuar kaslar üzerine stimülatör etkisinden dolayı öksürükte indirekt rol oynar ve öksürüğü artırır. Öksürüğün başlangıç komponenti olan inspiratuar eforda alınan derin soluk bu reseptörleri uyarır ve sonraki ekspiratuar eforun çok kuvvetli oluşmasını sağlar. Ama direkt olarak kimyasal ve mekanik uyarılara cevap vermezler. Bloke olmaları öksürüğün kuvvetini ve sıklığını azaltır (22-24). Ayrıca SAR'ların uyarılmaları havayolu düz kas tonusunu, trakeal ve sistemik vasküler direnci azaltır (30,31). Kolinerjik impulsları inhibe ederek, santral sinir sistemi aracılığıyla öksürüğü artırabilir. Pozitif havayolu basıncı da SAR'ların aktivitelerini artırarak öksürüğü etkiler (32).

C Lif reseptörleri

Havayolları ve akciğerleri çevreleyen afferent sinirlerin çoğunluğu miyelinsiz C-lifleridir (33). Bunların öksürüğe neden olup olmadıkları tartışmalı ise de bronşlardaki ve alveollerdeki C-liflerinin öksürük oluşturduğu gösterilmiştir (22,23). Pulmoner ve bronşiyal C-liflerinin aktiviteleri kardiyopulmoner fonksiyonların regülasyonunda önemlidir ve aktivasyonları vasküler yola bağlıdır. Çapları 0.4-1.2 mm, ileti hızları yavaştır. (0.5-2 m/sn.)

C-lifleri, hava yolu savunma reflekslerinde önemli role sahiptir. Hava yolu vagal afferent C-lifler, iletim hızlarının yanında mekanik uyarı ve akciğer havalanmasına karşı göreceli duyarsızlıklarıyla da RAR'lar ve SAR'lardan ayrılırlar (20,24,33,34). Polimodaldirler ve bu nedenle hem mekanik (RAR'lardan daha yüksek eşik değerde) ve kimyasal uyarıyla, hem de fizyolojik stresle uyarılırlar. Hiperinflasyon, eksojen ve endojen maddelerle (kapsaisin, bradikinin, asit, serotonin, vs) uyarılırlar ve pulmoner kemorefleks oluştururlar (30). Sağ atriuma enjekte edilen maddeler 1-2 sn.'de pulmoner C-liflerini uyarırken, bronşiyal C-lifleri bronşiyal artere verilen maddelerle uyarılırlar (23).

Farklı klinik patolojilere bağlı gelişen öksürüğün hangi mekanizmalarla ortaya çıktığı net olarak bilinmemekle birlikte patolojik öksürükten başlıca 2 mekanizma sorumlu tutulmaktadır.

Bunlar:

1- Duyu sinir uçlarındaki reseptörlerin (RAR ve miyelinsiz C-lif) sekresyon, yabancı cisim, tümör, vb. ile direkt uyarılması.

2- Reseptör duyarlılığının artması (Anjiotensin-konverting enzim inhibitörleri (ACEİ) kullanımı, viral enfeksiyonlar, gastroözofageal reflü (GÖR), öksürükle seyreden astım, idiyopatik öksürük, vb.)

2.1.3. Öksürüğün fizyolojisi

Öksürük paternine göre refleks uyarının lokalizasyonu belirlenebilmektedir. Larenksten uyarı başladığında derin inspirasyon olmadan öksürük ortaya çıkmakta, trakeobronşiyal ağaçtan uyarı başladığında ise derin bir inspiyum sonrası öksürük oluşmaktadır (29).

Fizyolojik olarak öksürüğün 3 aşaması vardır (37);

1. İspiratuar faz: Solunum kaslarının uzatılması için gereken havanın vücuda alınmasından ibarettir. İnhale edilen hacim vital kapasiteye kadar artabilir. Bu birinci süreç statik akciğer elastik özelliğini artırıp hava yolu sürtünme direncini azaltarak maksimum ekspiratuar akımı sağlar.

2. Kompresif faz: Ekspiratuar kasların izometrik kontraksiyonu ile intratorasik basıncın (erişkinlerde 300 mmHg) artırılması için glottisin çok kısa bir süreliğine (200 milisaniye) kapanmasından oluşur. Ekspiratuar kasların aktif kapanmasıyla devam eder ve glottisin açılması ile sona ermektedir. İnratorasik basınç etkili bir öksürüğü sağlayacak akımı oluşturacak şekilde artar ancak etkili bir öksürük için şart değildir. Çünkü ekspiratuar kaslar glottis açırken bile intratorasik basıncı artırabilirler.

3. Ekspiratuar faz: Bu faz glottisin açılmasıyla başlar Yetişkinde 30-50 ms süren supramaksimal ekspiratuar akım (12L/sn), 200-500 ms süren düşük ekspiratuar akımla (3-4 L/sn) takip edilir.

2.1.4. Öksürüğün fizyopatolojisi

Bir defans mekanizması olarak öksürüğün 2 ana fonksiyonu vardır:

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

Öksürük yetersiz kaldığında atelektazi, gaz alışverişinde anormallikler, pnömoni ve bronşiektazi gibi hastalıklar ortaya çıkabilir. Öksürükte yüksek bir hava akım hızı ve yüksek lineer akıma ulaşmak amaçlandığı için öksürüğün etkinliği hava yolu kesit sahasının küçük olması ile ilişkilidir (hız= akım/kesit saha). Ekspiratuar akım hızlarının veya dinamik olarak komprese olan hava yollarının azalması öksürüğün etkinliğini azaltmaktadır. Ekspiratuar kaslar toraks içi basıncı yükselten en önemli faktör olarak görülmektedir (36).

2.1.5. Akciğer dışı hastalıklara bağlı öksürük

Birçok hastalıkta öksürüğün etkinliği azalmaktadır. Kostokondrit, multipl kot fraktürleri, akut batında ve toraks veya üst batin operasyonlarından sonra ağrı nedeniyle inspiratuar ve ekspiratuar eforlar kısıtlanmaktadır. Solunum kaslarının paralizi veya zayıflığına neden olan spinal kord yaralanmaları, Guillain-Barré sendromu, amyotrofik lateral skleroz, musküler distrofi, polimiyelit, miyastenia gravis ve diğer nöromusküler hastalıklarda teorik olarak öksürük etkilenir. Ancak, sağlıklı ve kürar enjekte edilmiş olgularda progresif ekspiratuar kas zayıflığı oluşturulması çalışmalarında, ekspiratuar kas zayıflığının başlıca etkisinin öksürüğe bağlı dinamik kompresyonu azalttığı, ekspiratuar akım hızlarını ise azaltmadığı görülmüştür (37-39). Ekspiratuar kasların paralizi veya zayıflığı olan servikal spinal kord hasarlı hastalarda öksürük bozulur ve hava yollarından sekresyonların temizlenmesi güçleşir. Bu hastalardaki ekspiratuar basınçlar yalnızca 8 ile 36 cm H₂O arasındadır (normalde 100 cmH₂O) (40).

Santral sinir sistemi hastalığı veya genel anestezi nedeniyle şuuru kapalı hastalarda öksürük refleksinin santral depresyonu sözkonusudur.

2.1.6. Akciğer hastalıklarına bağlı öksürük

Sekresyon yapımının arttığı ya da ekspiratuar akım hızlarının azaldığı akciğer hastalıklarında öksürük görülmektedir. Bronşiyal astımda bu faktörlerin her ikisi de bulunmaktadır. İnflamasyon, ödem ve düz kas kontraksiyonu hava yollarını daraltır ve hem inspiratuar hem de ekspiratuar akım direnci artar. Bu hastalarda yapışkan sekresyon hava yolu lümenini tamamen tıkayabilir (6,41).

Kronik bronşit, amfizem, bronşiektazi ve nadir bir hastalık olan trakeobronkomegalide trakea, ana bronşlar ve lob bronşlarının orantısız olarak artmış dinamik kompresyonu nedeniyle ekspiratuar akım hızları ileri derecede azalabilir (42).

Sakküler ve variköz bronşiektazili hastalarda öksürük postüral drenaj olmaksızın sekresyonları çıkarmada yeterli değildir. Çünkü bronşiektazik segmentlerin kör keseciklerinde hava akımı yoktur ve bu kesecikler dinamik kompresyon altındaki santral hava yollarının distalindedirler. Düşük akciğer volümlerindeki öksürük (eşit basınç noktası teorisine göre), daha küçük hava yollarında dinamik kompresyona neden olacağı için, sakküler bronşiektazili hastalarda düşük akciğer volümlerinde meydana gelen öksürüğün daha etkili olabileceği öne sürülmüştür (41).

Santral obstrüksiyonlu toraks içi lezyonlarda ekspiratuar akım hızı azaldığından öksürük etkin olmayabilir. Bu duruma dıştan bası yapan kitleler, endobronşiyal lezyonlar, bronşiyal strüktür, yabancı cisim ve hatta küçük bir trakeostomi tüpü bile neden olabilir.

2.1.7. Öksürük komplikasyonları

Güçlü bir kas aktivitesi ile öksürük sırasında intratorasik basınçlar 300 mmHg'ya, ekspiratuar akım hızı 28000 cm/saniye veya 500 ml/saate kadar çıkabilir (43). Bu durumda bazı komplikasyonlar görülebilir. En sık görülen komplikasyonlar; baş ağrısı, kot kırığı, yorgunluk, bayılma, uykusuzluk, ses kısıklığı, kas-iskelet sisteminde ağrı, aşırı terleme ve inkontinanstır (44,45).

2.1.8. Öksürük tanımı ve yönetimi

Öksürük, bir semptom olmasına rağmen, tüm belirtilerde olduğu gibi aslında bir tanı aracıdır. Dolayısıyla hasta hikayesi alınırken öksürüğün süresi, karakteri (balgamlı olup olmadığı, gün içerisindeki saatlere göre değişimi, vb.), tetikleyen faktörler ve eşlik eden diğer şikayetler de sorgulanmalıdır. Süresine dayanarak öksürük 3 kategoriye ayrılabilir: 3 haftadan kısa süreli ise akut; 3 ila 8 hafta arası ise subakut; 8 haftadan uzun sürerse kronik öksürük olarak adlandırılır (46).

Akut Öksürük: Üç haftadan kısa süren öksürüktür. Birinci basamak sağlık kurumlarına tek başına en sık başvuru nedenidir (47). En sık sebebi üst solunum yolu

enfeksiyonudur (ÜSYE) (48). Tedavi edilmeyen soğuk algınlığında öksürük görülme sıklığı ilk 48 saatte %83 iken, 14. günde %26'ya iner (49). Üst solunum yollarında postnazal akıntı, boğazın temizlenmesi, ya da her ikisi ile öksürük refleksinin uyarılması sonucu öksürüğün ortaya çıktığı düşünülmektedir (49,50). Sağlıklı kişilerde ÜSYE ilişkili akut öksürük genellikle hastaneye yatış nedeni değildir. Ancak astım ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) gibi eşlik eden hastalığı olan hastalarda viral ÜSYE en yaygın yatış nedenidir (51,52). Bu grup hastalarda influenza ve respiratuar sinsisyal virus (RSV) enfeksiyonu ile ilişkili komplikasyonlar nedeni ile öksürük yaygın bir semptomdur. Semptomatik ÜSYE erişkinlerde 2-5 kez/yıl, okul çocuklarında 7-10 kez/yıl görülür (51). ÜSYE olgularının %40-50'sinde öksürük mevcuttur (53). 16-64 yaş arası kadınların ÜSYE nedeniyle pratisyen hekimlere başvurma oranı erkeklerin neredeyse 2 katıdır. Bu durum öksürük refleksinin duyarlılığındaki cinsiyet farklılığı ile ilgili olabilir. 0-4 yaş grubunun ÜSYE nedeni ile pratisyen hekime başvuru oranı ise erişkin başvuru oranından 4 kat fazladır (3).

Bununla birlikte akut öksürük; pnömoni, sol kalp yetmezliği, pulmoner emboli, ciddi astım atağı, ciddi KOAH alevlenmesi gibi yaşamı tehdit eden nedenlere de bağlı olabilir. Bundan dolayı Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları'nın 2006 yılında yayınladıkları kılavuzda, öksürüğü süresine göre sınıflarken hayatı tehdit edip etmediğine göre de alt gruplara ayırarak sorgulamanın doğru olacağını vurgulamışlardır (54).

Subakut Öksürük: Üç-8 hafta devam eder. Subakut öksürüklü hastaların yönetiminde ilk adımın, öksürüğün önceki belli bir solunum enfeksiyonunu takip edip etmediğini belirlemek olması önerilmektedir. Eğer subakut öksürük yapı olarak enfeksiyonu takiben görünmüyorsa kronik öksürük gibi değerlendirilmelidir. Bu olguların çoğunda öksürük mekanizması muhtemelen persistan postnazal drip, üst havayolu irritasyonu, hipersekresyon veya azalmış klirensle bağlı mukus birikimi, geçici olabilen veya astım alevlenmesi ile ilişkili olabilen bronşiyal aşırı duyarlılıktır. ÜSYE ile başlayan ve 3-8 hafta süren öksürükte akla gelmesi gereken en sık durumlar, postenfeksiyöz öksürük, bakteriyel sinüzit ve astımdır (55).

Kronik Öksürük: Sekiz haftadan uzun süren öksürüktür. Hayat kalitesini bozan, kişiyi oldukça rahatsız eden ve toplumda sık rastlanan bir semptomdur. Öksürüğe neden olacak yüzlerce hastalık bulunmaktadır. Santral sinir sistemi hastalıkları, baş boyun bölgesi hastalıkları, akciğer parankim hastalıkları, intratorasik havayolu hastalıkları,

mediastinal hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, üst gastrointestinal sistem hastalıkları, plevra ve diyafragmayı etkileyen hastalıklar bunlardan bazılarıdır (56). Öksürük refleksinin anatomik lokalizasyonları saptanarak bu hastalıklara tanısal yaklaşımda bulunulabilmektedir.

Çocuklarda kronik öksürüğün en sık nedenleri üst hava yolu viral enfeksiyonları, astım ve öksürükle seyreden astımdır (cough variant asthma). Soğuk algınlığı ve astımla ilişkisiz, ev içi rutubet, hava kirliliği ve sosyo-ekonomik durum gibi çevresel faktörler çocukların yaklaşık %10'unda kronik öksürüğe yol açmaktadır (8,57). Diğer önemli bir neden ev içi ortamında sigara içimidir. Yapılan bir çalışmada anne ve babanın her ikisinin ev içinde sigara içmesiyle 11 yaşın altındaki çocukların %50'sinde kronik öksürük olduğu gösterilmiştir (58).

Yetişkinlerde kronik öksürüğün en sık nedenleri PNAS, astım ve GÖR'dür (8,16,59). Astım, PNAS ve GÖR, "patojenik triad" olarak adlandırılır ve yetişkin hastalarda görülen kronik öksürüğün %93'ünden sorumludur. Sigara içmeyen, ACEİ kullanmayan ve akciğer grafisi normal kişilerdeki kronik öksürük yakınmasının tamamına yakını bu patojenik triada bağlı gelişmektedir (16,8,59,60). Akciğer grafisi normal olan yetişkinlerde kronik öksürüğün diğer nedenleri ACEİ kullanımı, postenfeksiyöz öksürük ve nadir görülen psikojenik öksürüktür. Anormal akciğer grafisine sahip hastalarda kronik öksürüğün başlıca nedenleri; kronik bronşit, bronşiektazi, akciğer kanseri, sarkoidoz, interstisyel akciğer hastalıkları, tüberküloz ve sol kalp yetmezliği olup bu hastalarda öksürük hemen daima hastalık döneminde görülür (16,59,61).

Aktif sigara içicilerde kronik öksürük insidansı, hiç içmeyenlere veya sigarayı bırakanlara oranla 3 kat daha fazladır (62).

Tablo 2: Öksürüğün etyolojilerine göre sınıflandırılması

<p>I-Yaygın nedenler</p> <p>A-Rinosinüzit sonrası kronik üst havayolu öksürük sendromu (önceden postnasal drip sendromu olarak adlandırılırdı)</p> <p>B-Soğuk algınlığına bağlı öksürük</p> <p>C-Astım</p> <p>D-Gastroözofageal reflü</p> <p>E-Bronşit</p> <p>1)Akut bronşit</p> <p>2)Kronik bronşit</p> <p>3)Kronik bronşit akut alevlenmesi</p> <p>4)Astmatik olmayan eozinofilik bronşit</p> <p>F-Bronşiektaziye bağlı</p> <p>1)Kistik fibrozis</p> <p>2)Mikobakterium avium-intracellulare kompleks infeksiyonu</p> <p>3)Nonbronşektazik süpüratif havayolu hastalığı</p> <p>a-İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili olan</p> <p>b-Bronşiyolit</p> <p>c-Diğer süpüratif havayolu hastalıkları</p> <p>G-Postinfeksiyöz hastalık</p> <p>1)Boğmaca infeksiyonu</p> <p>H-Akciğer tümörleri</p> <p>1)Primer maligniteler</p> <p>2)Primer benign tümörler</p> <p>3)Metastatik tümörler</p> <p>İ-Oral-farengeal disfajiye bağlı yiyecek veya sıvı aspirasyonuna bağlı öksürük</p> <p>J-Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanımına bağlı öksürük</p> <p>K-Alışkanlık ve psikojenik öksürük</p> <p>L-İnterstisyel akciğer hastalıklarına bağlı öksürük</p> <p>1)Sarkoidoz</p> <p>2)Hipersensitivite pnömonisi</p> <p>M-Öksürüğün mesleki ve çevresel nedenleri</p> <p>N-Tüberküloz ve diğer infeksiyonlara bağlı öksürük</p> <p>O-Peritoneal diyaliz ilişkili öksürük</p> <p>II-Bağıışıklığı baskılanmış hastalarda öksürük</p> <p>III-Yaygın olmayan nedenler</p> <p>IV-Açıklanamayan öksürük (önceden idiyopatik öksürük olarak adlandırılırdı)</p>
--

2.2. Postnazal Akıntı Sendromu (Üst Hava yolu Öksürük Sendromu)

Postnazal akıntı sendromu bir grup hastalıkla birlikte görülmektedir. Bu hastalıkların sonuçta postnazal akıntı yaparak mı, yoksa üst hava yolunda inflamasyon veya irritasyon yaratıp öksürük reseptörlerini uyarak, postnazal akıntıdan bağımsız veya ona ek olarak mı öksürük oluşturdıkları tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle Öksürük Rehberleri Hazırlama Komitesi bu sorulara yanıt verecek yeni veriler bulunana kadar PNAS yerine “Üst Hava Yolu Öksürük Sendromu (ÜHÖS)” tanımının kullanılmasını önermiştir.

ÜHÖS'te öksürük refleksi arkının üst solunum yollarına yerleşik reseptörlerinin mekanik irritasyonu söz konusudur. Hipofarenks ve larenkste yerleşmiş öksürük reseptörlerinin burun ve sinüslerden buraya akan sekresyonlarca direkt fiziksel uyarı veya kimyasal irritasyon yoluyla uyarıldığı düşünülmektedir. ÜHÖS olan hastalarda üst hava yolunda öksürük refleksinin normal sağlıklı kişilere göre daha duyarlı olduğu ve bunun da öksürük ortaya çıkışına katkıda bulunduğunu gösteren veriler mevcuttur (63).

Başlıca nedenleri; allerjik ve nonallerjik rinit, çevresel iritanlar, vazomotor rinit ve sinüzittir. Hasta postnazal akıntı, boğazı temizleme gereksinimi, burun akıntısı ve tıkanıklığı, yüz üzerinde ağrı tanımlar. Fizik muayenede; farenkste ödem, arka farenks mukozasında parke taşı görünümü ve nazofarenksten aşağıya doğru giden mukoid ya da mukopürülan sekresyon tespit edilebilir. Ne yazık ki, bu semptom ve bulguların birçoğu GÖR hastalığında da görülebildiğinden kesin tanı tedaviye yanıt alınması ile veya diğer ayrı tetkiklerle konur (6,8,16,60).

Bu sendrom birçok nedene bağlı olarak geliştiğinden tedavi bu nedenlere yönelik olmalıdır. Örneğin allerjik rinit, nonallerjik rinit, vazomotor rinit; intranasal kortikosteroid, antihistaminik-dekonjestan veya tek başına dekonjestanla tedavi edilirler. Rinitli olgularda en az 3 ay süreli intranasal kortikosteroid kullanılır. Allerjik rinitte yeni kuşak antihistaminikler, 1. jenerasyon antihistaminiklerden çok daha etkilidirler. Vazomotor rinit ipratropium bromüre (antikolinergik ajan) iyi yanıt verir. Sinüzit, uygun antibiyotik, antihistaminik ve dekonjestan kombinasyonu ile tedavi edilir (6,16).

2.3. Gastroözofageal Reflü'ye Bağlı Öksürük

Gastroözofageal reflü, mide ve barsak içeriğinin (asit, pepsin, pankreas ve safra sekresyonları) zorlama olmaksızın özefagusa geçmesi olayıdır. Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ise haftada bir veya daha fazla pirozis ya da regürjitasyonun varlığıdır.

Sağlıklı insanda günde yaklaşık 50 kez beslenme sırasında ve sonrasında reflü olabilir ancak bu hastalığa yol açmaz. Ne zaman zeminde fizyolojik bir bozukluğa yol açarsa o zaman semptom vermeye başlar. Kronik öksürük şikayeti olan hastaların %5-41'inde neden GÖR'dür (64).

Öksürük bazen GÖRH'nin tek bulgusu olabilir. Sessiz GÖRH'ye bağlı öksürüklü olgunun klinik özellikleri şunları içermelidir (65):

1. *En az iki aydır öksürük yakınması olmalı,*
2. *İmmünyetmezlikli olmamalı,*
3. *Akciğer grafisi normal olmalı,*
4. *Sigara ve çevresel faktörler dışlanmalı,*
5. *ACEİ kullanmıyor olmalı,*
6. *Semptomatik astım dışlanmalı,*
7. *Postnazal akıntı sendromu dışlanmalı,*
8. *“Sessiz sinüzit” dışlanmalı,*
9. *Eozinofilik bronşit dışlanmalıdır.*

GÖR'de öksürüğün patofizyolojik mekanizması tam açık değilse de özofageal içeriğin larenks ve trakeobronşa mikroaspirasyonu ve/veya daha sıklıkla özofagus distalinde öksürük refleksinin afferent yolunun uyarılması ile öksürük olduğu belirtilmektedir (8,60).

Öksürüğü olan bir hastada reflü semptomları bulunuyor ve öksürük allerjik bir nedene bağlanamıyorsa, gece gelen öksürük ve astım krizleri belirginse ve hastada medikal tedaviye yeterli yanıt alnamıyorsa, etyolojide GÖRH düşünülmelidir. GÖRH'nin öksürüğe sebep olmasında öne sürülen ikinci olası mekanizma ise, reflü olduğunda özofagustaki irritasyonun embriyolojik olarak özofagus gibi ön barsaktan oluşmuş olan bronşlarda refleks yolla spazm ve sekresyon artışına yol açması ve bu şekilde öksürük krizini başlatmasıdır. Bronkoskopi, aspirasyonla uyumlu solunum yolu bulguları gösterebilir (subglottik stenoz, hemorajik trakeobronşit ve subsegmental bronşlardaki eritem). Toraks görüntüleme yöntemleri ile geniş spektrumlu parankim anormallikleri kanıtlanabilmektedir (66). Tanıda, anormal reflünün neden olduğu solunumsal problemleri olan olguları saptamak için, üst özofageal sfinkterin 2 cm. yukarısına kateter yerleştirilerek yapılan farengeal pH metri önerilmektedir (67). Bu yöntemle göre öksürük dahil solunumsal yakınması olanların %70'inde farengeal reflü vardır (68). Öksürüğün sık rastlanan diğer nedenlerinin dışlandığı olgularda yüksek doz proton pompa inhibitörü (PPI) ile ampirik tedaviyi takiben öksürüğün iyileşmesi tanıyı desteklemektedir. Çift doz ampirik tedavi en az üç ay sürdürülmelidir. Ampirik tedavinin başarısız olduğu durumlarda, tedaviye yanıtın iyi olmadığı olguları ayırt etmek ve uygun ilaç dozunu doğrulamak için pH metri uygulanması önerilmektedir (67,69).

İki aydan uzun süreli öksürüğü olan, ACEİ ve sigara kullanmayan, ÜHÖS ve astım tedavisine yanıt vermeyen hastalarda ampirik GÖR tedavisine başlanmalıdır. Tedavide PPI ve prokinetik ajanlar kullanılabilir. Medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda fundoplikasyon gibi cerrahi yöntemler kullanılabilir (70).

2.4. Anjiotensin Konverting Enzim İnhibitörleri Kullanımına Bağlı Öksürük

ACEİ, hipertansiyon ve konjestif kalp yetmezliği tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçları kullananların %5-35'inde uzun süren kuru öksürük şikayeti olmaktadır (71,72). Bu etki doz bağımlı değildir. İlacın alımını takip eden saatler, haftalar veya aylar içinde herhangi bir zamanda öksürük başlayabilir (73). Öksürük, nonproduktiftir ve boğazda hassasiyet, kaşınma ve irritasyon ile birlikte görülür (16). Öksürüğün mekanizması açık değildir, muhtemelen ortama salınan bradikinin, substans-P, tromboksan gibi mediatörlerin öksürük refleksini uyarmasıyla ilişkili olduğu sanılmaktadır (6,16). ACEİ kullanımının, kininaz II aktivitesinde süpresyona ve bunun sonucu olarak da bronşlarda kinin, substans P ve prostaglandinlerin toplanmasına yol açtığı ileri sürülmüştür. Özellikle prostaglandin E1, bronş epiteli altındaki miyelinsiz C fibrillerini uyarak öksürük oluşmasına yol açabilmektedir (74). Öksürüğün ACEİ'ye bağlı olup olmadığını test eden herhangi bir tetkik yoktur. Sulindak, indometazin, nifedipin ve inhaler sodyum kromoglikat bazı hastalarda bu tip öksürüğü azaltabilirse de en başarılı tedavi ACEİ'nin kesilmesidir. İlaç kesildikten yaklaşık 3-4 hafta sonra öksürük düzelir (6).

2.5. Postenfeksiyöz Öksürük

Akut üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu geçirdikten sonra 3 haftadan daha uzun süren öksürüğü olan ve akciğer grafisi normal olan bir hastadaki öksürüğe postenfeksiyöz öksürük ismi verilir (16). Kronik öksürük nedenleri içerisinde %11-25 oranında paya sahiptir (6). Öksürük mekanizması havayolu inflamasyonuna bağlıdır (16). Boğmaca ve mikoplazma enfeksiyonları kronik öksürüğün sık saptanan enfeksiyöz nedenleridir (74). Postenfeksiyöz öksürük kendiliğinden geçer. Ancak, inatçı durumlarda, kısa süreli

oral veya inhaler steroidler veya ipratropium bromür tedavisi ile yanıt alınabilir. Boğmacada makrolidler enfeksiyonun yayılımını azaltır.

2.6. Astımda Öksürük

Bronşiyal astım, havayollarında kendiğilinden veya tedavi ile geri dönebilen obstrüksiyon, inflamasyon ve çeşitli uyarılara karşı aşırı duyarlılık ile karakterize bir akciğer hastalığıdır. Yapılan çalışmalarda astım, sigara içmeyen ve kronik öksürüğü olan hastaların %24-29'unda etyolojik neden olarak saptanmıştır (75-77). Astımdaki öksürük genellikle nöbetler halinde olup buna nefes darlığı ve hırıltılı solunum eşlik eder. Bazı astım hastalarında sadece öksürük tek başına belirti olarak karşımıza çıkabilir, bu klinik tabloya öksürük varyant astım veya öksürükle seyreden astım (ÖSA) ismi verilmiştir (78). Tedavisi astım tedavisinden farklı değildir.

Astımda öksürüğün oluş mekanizması, inflamatuvar süreçlerin öksürük refleksini oluşturan afferent sinirlerini stimüle etmesiyle ilişkilidir (16).

Kronik öksürük yakınması bulunan olgularda öksürüğün astım ile ilişkili olup olmadığını saptamak için solunum fonksiyon testleri (SFT), reversibilite testi, günlük PEF ölçümleri uygulanır. En değerli tanı yöntemi bronş provokasyon testidir. Testin astım tanısında pozitif tahmin gücü %60-88, negatif tahmin gücü ise %100'dür. Yani kronik öksürüğü olan hastalarda bronş aşırı cevaplılığının pozitif olması astım tanısını desteklerken, testin negatif olması ile astım tanısı dışlanır. Metakolin ile yapılan provokasyon testinde klasik astımlılar ile öksürük varyant astımlılar arasında farklar izlenmiştir. Öksürük varyant astımda metakoline aşırı cevaplılık ve metakolinin uyardığı wheezing'in klasik astımlı olgulara göre daha az bulunduğu, oysa öksürük gelişmesinin daha fazla olduğu saptanmıştır (66).

Astıma bağlı kronik öksürük, inhaler kortikosteroid ve bronkodilatör (beta₂ agonistler) kombinasyonu ile tedavi edilir. İnhaler steroid ve beta agonist tedavisini takiben en az 1 hafta sonra öksürükte kısmi de olsa bir düzelme görülür, öksürüğün ortadan kalkması 8 haftayı bulabilir. Bazen oral steroid eklenmesi gerekebilir. Ayrıca tedavide oral lökotrien inhibitörlerinin de anlamlı yeri vardır (79). Bronşiyal astımlı bir hastada bronkodilatör ve inhaler kortikosteroid ile öksürük yakınması düzelmiyor ise başka neden araştırılmalıdır (16).

2.7. Öksürükle Seyreden Astım (ÖSA)

Öksürükle seyreden astım, öksürüğün tek semptom olduğu astım olarak kabul edilmektedir (78). 1979 yılında wheezing veya dispne olmaksızın kronik öksürükle seyreden 6 olguda normal solunum fonksiyon testlerine karşın metakoline karşı bronş hiperreaktivitesi (BHR) gösteren ve bronkodilatör tedavi ile yakınmaların gerilediği izlenen olgular astımın bir varyantı olarak değerlendirilmiş ve öksürükle seyreden astım (“cough variant asthma”) olarak tanımlanmıştır (78,80). Öksürük, astım öksürüğüne benzer şekilde noktürnal ataklar ile seyredebilir, şiddeti gün içerisinde değişkenlik gösterebilir, soğuk, egzersiz, parfüm ve sigara dumanı ile uyarılabilir. Hastaların solunum fonksiyon testleri normaldir ve nonspesifik BHR söz konusudur. Bronkodilatör tedavi ile semptomlar gerilemektedir (81).

Tipik astım semptomları bulunmayan hastalarda öksürüğün nedeninin astıma bağlı olduğunun söylenmesi, bu hastaların fizik muayene ve spirometri bulgularının tamamen normal olabilmesi nedeniyle zordur. ÖSA’da öksürük refleksinde aşırı duyarlılık görülmesine karşılık tipik astımın tersine inhale metakoline karşı daha az duyarlılık bulunur. Bu varyant formda öksürüğün patogenezi net olarak aydınlatılamamıştır. ÖSA, balgam, bronkoalveolar lavaj ve bronş biyopsi örneklerinde klasik astım ile benzer oranlarda eozinofil, ECP, interlökin (IL)-5, IL-8 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) düzeylerinin artması ile karakterizedir. Eozinofilden zengin inflamasyon, astımlı hastalardaki kadar şiddetli olmasa da subepitelial tabaka kalınlaşmasına yol açmaktadır (82).

Günümüzde tüm tanımlamalara karşın ÖSA tanısı yeterince konulamamaktadır. Astım, tanı konulmamış öksürüklerin %24’ünde neden olarak bildirilmekte ve bu grubun da %28’inde tek semptom olarak öksürük görülmektedir (77). Diğer kronik öksürük nedenleri dışlandıktan sonra hasta astım tedavisinden fayda görüyor ise ÖSA tanısı için daha değerlidir (82).

2.8. Non Astmatik Eozinofilik Bronşit (NAEB)

Kronik öksürük yakınması ile başvuran hastalarda %10-15’inin nedeninin NAEB olduğu bildirilmiştir (83). İlk kez 1989 yılında Gibson tarafından uzun süre devam eden öksürük

şikayetiyle doktora başvuran erişkin hastalarda ortaya çıkan, belirgin bir havayolu obstrüksiyon bulgusu saptanmayan ve balgamda eozinofili ile giden hastalık “astım dışı eozinofilik bronşit” olarak tanımlanmıştır (84). Etiyolojisi net değildir ancak astımdaki gibi mesleksi ya da çevresel etkenlerin rol oynaması söz konusu olabilir (85). Astıma benzer şekilde balgamda eozinofili olmasına rağmen havayolu obstrüksiyonu ve bronş hiperreaktivitesi izlenmez. Eozinofilik bronşitli hastalarda astıma benzer küçük havayolu değişikliklerinin olduğu, fakat büyük havayolu duvar kalınlığının normal olduğu gösterilmiş ve bunun eozinofilik bronşitte inhale metakoline normal yanıtı açıklayabilecek özelliklerden biri olduğu belirtilmiştir (86). NAEB’deki havayolu değişiklikleri astıma benzerdir. İkisinde de balgam, BAL ve biyopsi materyalinde eozinofili, bronş bazal membranında kalınlaşma, balgamda sistenil lökotrienlerde ve ECP’de artış mevcuttur. (87-90). Farklı olarak NAEB’de balgamda histamin ve prostaglandin D2 seviyesi astıma göre yüksektir. Bu yükseklik NAEB’deki bronş yüzeyindeki mast hücrelerine bağlanmıştır. Hastanın öksürüğü, az miktarda balgamın eşlik ettiği, çevresel uyaranlara ve inhale allerjenlere maruz kalındığında artan özelliktedir (85).

Eozinofilik bronşitli hastalar genellikle orta yaşta, sigara ve atopi öyküsü olmayan, tek şikayeti kronik öksürük olan kişilerdir. Tanı, kronik öksürüğün diğer sebeplerinin klinik, radyolojik ve fizyolojik ölçümler (spirometre ve metakolin provokasyon testi) ile ekarte edilmesi, indükte balgamda veya bronş lavajında artmış eozinofil (>%3) oranının gösterilmesi ve öksürüğün inhale ve/veya oral kortikosteroid tedavisine cevap vermesiyle konur. Hastalarda günlük peak ekspiratuar flow (PEF) değişkenliği yoktur (84).

Tedavide temel yaklaşım, allerjen ya da mesleksi maruziyet varsa bu maruziyetlerden kaçınma ve antiinflamatuvar tedavidir. Genellikle inhale kortikosteroide yanıt alınır ama doz ve tedavi süresi kişiye göre değişmektedir. Bu durum geçici ya da epizodik olabildiği gibi, tedavi edilmezse persistan hale dönebilir ve bu durumda hastalar sıklıkla uzun süreli kortikosteroid tedavisine gereksinim gösterebilirler. Kortikosteroid tedavi sonrasında hastalarda klinik düzelmeye balgam eozinofilisinde de düzelmeye eşlik eder. Oral kortikosteroid kullanım gereksinimi ise çok nadirdir (83,91).

2.9. Kronik Bronşit/Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Kronik bronşit, özellikle kış aylarında olmak üzere, *yılda en az üç ay süren ve ez az iki yıldır devam eden öksürük ve eşlik eden balgam çıkarma* olarak tanımlanır. Sigara içen kişilerde bu durum, ilerleyici geri dönüşümsüz hava yolu darlığı gelişiminin belirtisi olabilir. Öksürük nedeniyle doktora başvuranların yaklaşık %5’inde görülmektedir (81). Kronik bronşitte öksürüğe bronşiyoler inflamasyon ve mukus hücrelerinde hiperplazi sonucunda üretilen aşırı balgam neden olur (92). Özellikle sabahları olan öksürük ve gri renkli balgam çıkarma tipiktir. Eğer solunum testi parametrelerinde obstrüksiyon gelişimini destekleyen bulgu varsa hasta KOAH olarak değerlendirilebilir (93).

Kronik bronşitin tedavisinde öncelikle neden olan iritanların ortamdaki uzaklaştırılması ve sigaranın kesilmesi önerilir. Sigara kesildiğinde öksürükte genellikle 4-5 hafta içinde azalma görülür. KOAH geliştikten sonra ise temel tedavide amaç yine öncelikle sigaranın bırakılması, sonra da obstrüksiyon derecesine göre bronkodilatör tedavi düzenlenmesinden oluşur. KOAH alevlenmelerinde inflamasyonun baskılanması için antibiyotik, mukolitik, inhale kortikosteroid ve beta-2 kombinasyonu eklenebilir. Antitüsif ilaç kullanımı önerilmez (93).

2.10. Psikojenik Öksürük

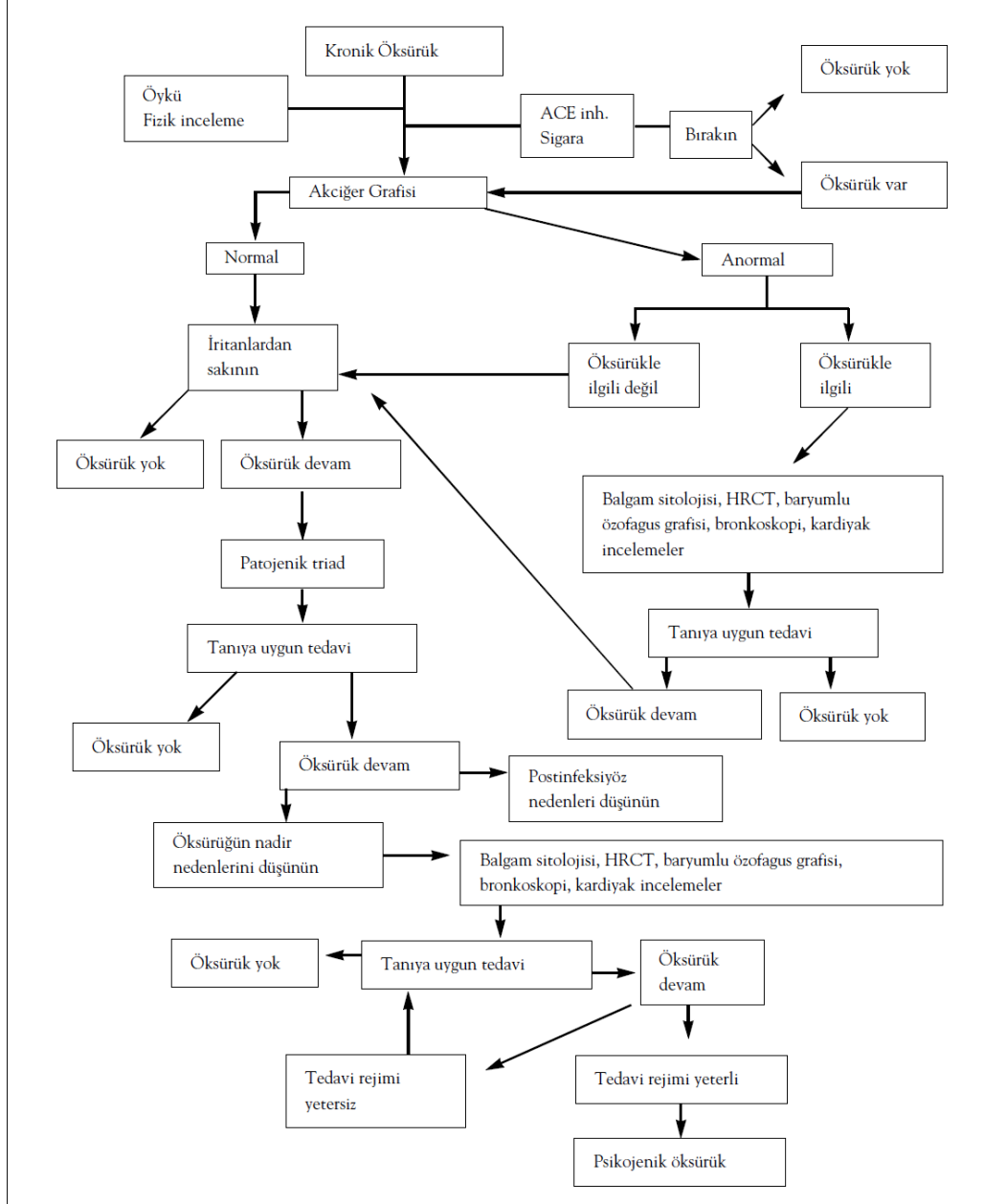
Kronik öksürüğün bütün nedenlerinin araştırılmasına karşın altta herhangi bir patoloji bulunmadığında, öksürük, psikojenik olarak kabul edilip ona yönelik tedavi uygulanmalıdır. Psikojenik nedenli öksürük çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür. Uygulanan psikiyatrik ya da davranışsal tedavi yöntemleriyle tedavisi başılamayan öksürük, nedeni bilinmeyen öksürük olarak değerlendirilebilir (94).

2.11. Diğer Nedenler

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

Kronik Öksürük Sistemik Tanısal Yaklaşım

Şekil 1: Kronik öksürük için tanı algoritması (95,96)



Kronik öksürük nedeninin saptanmasında önerilen tanı algoritması, Şekil 1’de gösterilmiştir (95,96). Bu yaklaşım uygulandığında kronik öksürüğün nedeni %88-100 oranında saptanabilir.

1. Kronik öksürük yakınması olan hastalar, sigara öyküsü ve ACEİ gibi kronik öksürük nedeni olabilecek ilaçların kullanımını açısından sorgulanır. Ülkemiz gibi tüberkülozun sık görüldüğü ülkelerde kronik öksürük yakınması olan tüm olgularda posterior-anterior akciğer grafisi başlangıçta rutin olarak çekilmelidir. Eğer hasta sigara veya ACEİ kullanıyorsa ve akciğer grafisi normal ise, sigara veya ACEİ kullanımını kesilerek 4 hafta beklenir. Bu süreden önce başka bir inceleme yapılmasına gerek yoktur.

2. Normal akciğer grafisine sahip olgular kronik öksürüğe yol açabilecek irritanlara maruz kalma açısından değerlendirilmeli ve irritanlar ile temastan kaçınılmalıdır. İritanlar ile temas varsa ileri bir inceleme yapmadan önce temasın kesilmesinin ardından 4 hafta beklenmelidir.

3. Akciğer grafisi normal ise veya grafide eski ya da kronik öksürük ile ilişkili olmayan bir anormallik saptanırsa, etyolojide öncelikle “patojenik triad” düşünülmelidir. Eğer PNAS düşünülüyorsa, ilk yapılacak tanısal inceleme SFT’dir. PNAS düşünülen olgularda ise allerji testi ve sinüs grafileri öncelikle yapılmalıdır. Sinüs tomografisinin rutin kullanımı önerilmemektedir. Buna karşın özellikle produktif öksürüğü olan PNAS’lı hastalarda dört yönlü sinüs grafileri çekilmelidir. Astım tanısı; SFT, PEF izlemi, reversibilite testi veya bronş provokasyon testi ile doğrulanmalıdır. Astım düşündüren yakınmaları olan hastalarda yukarıda belirtilen test sonuçlarının astım tanısı açısından negatif olduğu durumlarda eozinofilik bronşit düşünülmeli ve gerekli balgam incelemesi yapılmalıdır.

4. GÖR için tanısal testler üst gastrointestinal sistem yakınması olan hastalarda başlangıçta önerilmemektedir. 24 saatlik özofageal pH izlemi GÖR tanısında en ideal testtir.

5. Ampirik tedaviler, kronik öksürük nedeni olarak patojenik triadın düşünüldüğü ve bronş provokasyon testi ve 24 saatlik pH izleminin yapılamadığı durumlarda önerilmektedir. Ampirik tedaviye yanıt, astım ve PNAS’lı hastalarda 1 hafta içinde, GÖR tanı hastalarda ise 1-3 ay içinde alınabilir.

6. Kronik öksürüğün nedeni patojenik triad değilse, hastalar kronik öksürüğün diğer nedenleri açısından araştırılır. Bu hastalarda balgam incelemeleri, bilgisayarlı tomografi, bronkoskopi ve kardiyak incelemeler yapılır. Bronkoskopinin kronik öksürük tanısındaki değeri düşüktür.

7. Anormal akciğer grafisine sahip hastalarda olası nedeni saptamak amacı ile balgam incelemeleri, bilgisayarlı tomografi, bronkoskopi ve kardiyak incelemeler yapılır. Bu hastalarda patojenik triadın da kronik öksürük nedeni olabileceği unutulmamalıdır.

8. Kronik öksürüğün birden fazla nedene bağlı olarak oluşabileceği bilinmelidir. Tedaviye tam yanıt alınmadığı durumlarda, hastada kronik öksürüğün olası diğer nedenlerinin varlığı da araştırılmalıdır.

9. Yapılan incelemeler ve tedaviler ile yeterli sonuç alınamayan olgularda, psikojenik öksürük düşünmeden önce, tedavi rejimlerinin yeterli olup olmadığı değerlendirilmelidir

2.12. Bronş Hiperreaktivitesi

Havayolu duyarlılığı konstriktör bir ajana maruziyet sonrası bronşun daralma kapasitesini yansıtırken, bronş hiperreaktivitesi olarak da adlandırılan havayolu aşırı duyarlılığı ise bu kapasitenin abartılı olarak gerçekleşmesidir. Eğer bu uyaran kimyasal ya da fiziksel bir uyaran ise nonspesifik aşırı duyarlılık, allerjenlerle uyarılma ise spesifik aşırı duyarlılık olarak adlandırılır (97). Bronşiyal aşırı duyarlılık metakolin veya histamin inhalasyonu sonrasında yapılan spirometrik ölçüm yöntemine dayanan provokasyon testiyle ortaya konabilir. Bu yöntemde inhale edilen maddenin konsantrasyonu giderek artırılır ve 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) değerinde %20 azalmaya yol açan konsantrasyon 8 mg/ml'nin altındaysa bronşiyal aşırı duyarlılık olduğu söylenir. Sağlıklı insanlarda FEV1'de %20 azalma olması için 10mg/ml'nin üzerinde bir konsantrasyona ulaşılması gerekmektedir. Negatif test aşırı cevaplılık olmadığını gösterir ama yalancı pozitiflik oldukça sıktır. Farklı uyaranlara karşı gelişen anormal ve abartılı havayolu cevabı astım patofizyolojisinin temel özelliğidir ve tüm hastalarda havayolu aşırı duyarlılığı mevcuttur. Bununla birlikte BHR olan her hasta astım semptomu göstermez (98). Toplum tabanlı çalışmalar gösteriyor ki, hem çocuklarda hem erişkinlerde astım prevalansı BHR prevalansına göre 2-3 kat daha düşüktür (99). Ancak BHR olan hastalar, astım gelişimi için risk altındadır (100). Bu gözlemler astım ve BHR'nin

aynı olay olmadığını göstermiştir. BHR, astım dışında, KOAH, allerjik rinit, alt veya üst solunum yolu enfeksiyonları sonrasında da görülebilir (101).

2.12.1. Havayolu aşırı cevaplılığının mekanizmaları

Bronş hiperreaktivitesinin ortaya çıkış mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Havayolu düz kas kontraktilitesi ve fenotipindeki değişikliklere ve bronş duvarındaki inflamatuvar patolojilere bağlı olarak düz kas kontraksiyonu ile hava yollarında aşırı daralma görülebilir.

BHR gelişimi atopi ile ilişkilidir ancak tek başına atopi varlığı BHR'yi açıklamaz (102). Humoral ve nöral değişiklikler, hava yolu çapında daralma, duvar kalınlığında, damarlanmada ve hava yolu geçirgenliğinde artış BHR'ye neden olan diğer faktörlerdir (103). Tüm bu faktörler kronik inflamasyonla ilişkilidir. İnflamatuvar hücrelerden salınan mediyatörler damar geçirgenliğinde artışa, mukozal ödeme, bronş düz kas hipertrofisine ve subepitelyal fibrozise yol açar. Bronş duvarında oluşan bu değişiklikler duvar kalınlaşması ve lümen daralmasıyla sonuçlanır. Hava yolundaki hafif daralmalar dirençte belirgin artışa neden olarak akım hızında azalmaya neden olur (104).

Bronşiyal hiperreaktivitenin gelişmesinde rol alan faktörler ve mekanizmalarla ilgili çeşitli hipotezler mevcuttur;

1- Hava yolu inflamasyonu: Hava yolları, değişik uyarılara yanıt olarak çapını değiştirebilen dinamik yapılardır (105). Astımda hava yollarındaki reaktivite değişikliklerinin en geçerli nedeni kronik hava yolu inflamasyonudur. Allerjenle karşılaşma sonucu mast hücresi, bazofil ve makrofajlardan salınan mediyatörler direkt ve akut bronkokonstrüksiyonun yanında kapiller permeabiliteyi artırır ve ödem, mukus artışı, mukosilyer transportun azalmasına neden olurlar. Salınan mediyatörlerin kemotaktik ve kemokinetik etkileri ile eozinofil, lenfosit ve nötrofillerin oluşturduğu sekonder bir reaksiyon ve bu hücrelerin enzimatik yıkımı ile hava yolu epitel hasarı gelişir. Bu reaksiyonlarda araşidonik asit metabolitleri olan kontraktil prostaglandinler de (PGD₂: prostaglandin D₂, LT: lökotrienler, PAF: platelet aktive edici faktör, TXA₂: tromboksan A₂) rol oynar. Araşidonik asit metabolitleri, astımda erken ve geç fizyolojik etkilerin çoğundan sorumludur. Hem

erken hem geç inflamatuvar yanıtın BHR'ye neden olduğu düşünülmektedir. Sonuçta geçici veya süregelen hava yolu duyarlılık artışı esas olarak inflamasyona bağlı gelişir (106).

2- Nörolojik anormallikler: Beta adrenerjik reseptör fonksiyon defektleri, artmış alfa adrenerjik cevap ve kolinerjik aktivitenin katkıları da BHR'nin patogeneğinde tartışılmıştır. Metakolin, kolinerjik BHR'ye neden olmaktadır. Aferent sinir sonlanmalarındaki inflamatuvar değişiklikler buralardaki reseptörleri uyarır. Astımda soğuk hava, egzersiz gibi indirekt uyaranlara karşı BHR saptanır. Nonadrenerjik-nonkolinerjik inhibitör sinir sistemindeki veya nonadrenerjik-nonkolinerjik eksitatuvar sinir sistemindeki anormalliklerin ve hava yolu epitel hasarına bağlı olarak Epitel Derived Relaksasyon Faktör (EpDRF) ve nöral endopeptidazların (NEP) kaybının da BHR'yi arttırdığı bilinir. Bronş epiteli ile yüzeyin çıplak kalması ve neticede duysal sinir uçlarının açığa çıkması sonucu görülen lokal akson refleksinin de astımda BHR'ye katkısı bilinmektedir (106).

3- Humoral mediyatörler: Geçici bronkokonstrüksiyona neden olan histamin, asetilkolin, sisteinil lökotrienler, TXA2, PAF, LTB4 gibi proinflamatuvar mediyatörler; aktive eozinofillerin salgıladığı ECP, major basic protein (MBP) gibi epitel hasarına yol açan mediyatörler ile epitel hasarı gelişir. Epitel hasarı sonucu EpDRF ve NEP azalmasının BHR'ye katkısı bulunmaktadır (106).

4- Bronşiyal mikrovaskülarite ve artmış hava yolu geçirgenliği: Vasküler dolgunluk ve ödeme bağlı gelişen mukozal ve submukozal kalınlaşma obstrüksiyon oluşturarak veya hava yolu düz kas konstrüktif uyaranların etkisini artırarak BHR'ye yol açabilir. Astımda elektron mikroskopik incelemelerde hava yollarında sıkı bağlantıların kaybına bağlı permeabilite artışı saptanmıştır. Alt solunum yolu infeksiyonları sırasında görülen artmış hava yolu cevaplılığı, hava yolu permeabilitesinin artışı sonucu inhale gazların daha kolay bir şekilde düz kas ve sinir uçlarını etkileyerek bronkokonstrüksiyona neden olması ile açıklanmaktadır (106).

5- İnhibitör mekanizmaların kaybı: Koruyucu mekanizmaların kaybının BHR'ye katkısı olduğu düşünülmektedir. Sağlam bronş epitelinden salgılanan EpDRF ve NEP, histamin ve metakolinle oluşan bronkokonstrüksiyonu önler. Astımlılarda bu koruyucu mekanizmaların da kaybı söz konusudur (106).

6-Atopi: Artmış serum total IgE düzeyleri hastalarda astım semptomları olsun veya olmasın, havayolu aşırı duyarlılığı ile yakından ilişkili gözükmektedir. Bu ölçüm bireyin duyarlı olduğu spesifik allerjenler hakkında hiçbir bilgi sağlamamasına rağmen total IgE seviyelerinde yükselmeler allerjik sensitizasyon varlığını gösterir. Yeni Zelanda’da çocuklarda yapılan bir çalışmada tanılı astım prevalansında serum IgE düzeyi anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Hatta astım tanısı olmayan çocuklarda artan IgE düzeylerine göre BHR prevalansı ve derecesindeki artış şu şekilde sonuçlanmıştır (107):

- IgE düzeyi 32 IU/mL altında olanlarda BHR %1
- IgE düzeyi 100-315 IU/mL arasında olanlarda BHR %12
- IgE düzeyi 315 IU/mL üzerinde olanlarda BHR %30 sıklıkta bulunmuştur.

2.12.2. Bronş provokasyon testleri

Bronş provokasyon testleri, astımı düşündüren semptomları ve öyküsü olan, ancak SFT ile hava yolu tıkanıklığı gösterilemeyen olgularda havayolu aşırı duyarlılığını saptamak amacıyla uygulanan, tanıya yardımcı bir testtir (108-110). BPT, ayrıca astımın şiddetini belirleme, tedaviye yanıtın gösterilmesi, meslek astımı tanısını belirleme, astımı diğer hastalıklardan ayırt etmek amacıyla da kullanılır. Kronik öksürük ayırıcı tanısında astıma bağlı kronik öksürük olgularını ayırt etmede yine önemli bir testtir. Havayolu aşırı duyarlılığının ölçümü genellikle standardize edilmiş metakolin ya da histamin inhalasyonu ile gerçekleştirilir. (82,111). Metakolin ve histamin direkt etkiyle havayolunda kasılma yapar. Direkt uyarılda havayolu düz kas hücreleri, bronş endotel hücreleri ve mukus yapan hücreler uyarılır.

Metakolin Provokasyon Testleri (MPT): Metakolin (acetyl-beta-methylcholine chloride), bir asetilkolin türevidir olup, bronkoprovokasyonda sık kullanılır (112). Kolinesteraz enzimi ile yavaş olarak metabolize edilir. Etkileri, atropin ya da benzeri antikolinergik ajanlarla bloke edilebilir (82). MPT’nin kesin ve göreceli kontrendikasyonları bulunmaktadır.

1) Mutlak kontrendikasyonlar

- 1) Ciddi hava yolu darlığı (FEV₁ < beklenenin %50 ya da <1000 ml)
- 2) Son 3 ay içinde geçirilmiş kalp krizi ya da beyin-damar hastalığı
- 3) Kontrolsüz tansiyon yüksekliği (sistolik basınç >200 veya diastolik basınç >100 mmHg)
- 4) Bilinen arteriyal anevrizmalar
- 5) Teste uyumu bozabilecek her türlü ortopedik özürlü.

2) Görece kontrendikasyonlar

- 1) Orta derecede hava yolu darlığı (FEV₁ beklenenin <%60 ya da <1.5 L)
- 2) Test yapılırken hasta uyumunun sağlanamaması
- 3) Test yapılırken bronkospazmın ortaya çıkması
- 4) Gebelik ve emzirme
- 5) Bazı kas hastalıklarının tedavisinde kullanılan kolinesteraz inhibitörü grubundan bir ilacı alınması (örn. Myastenia gravis'te)
- 6) Son iki ay içinde geçirilmiş üst solunum yolu infeksiyonu öyküsü
- 7) İlaç tedavisi gerektiren epilepsi varlığı.

Tablo 3: MPT öncesi tüketilmemesi gereken ilaç ve gıdalar

	Son dozdan sonra teste kadar geçmesi gereken en kısa zaman
İlaçlar	
✓ Kısa etkili bronkodilatörler (salbutamol, terbutalin)	8 saat
✓ Orta etkili bronkodilatörler (ipratropium)	24 saat
✓ Uzun etkili bronkodilatörler (formoterol, salmeterol, tiotropium)	48 saat (tiotropium 1 hafta olabilir)
✓ Oral bronkodilatörler (beta2 agonist tabletler, teofilinler)	12-48 saat
✓ Hidroksizin, setirizin	3 gün
✓ Lökotrien reseptör antagonistleri	24 saat
Gıdalar	
✓ Kahve, çay, kolalı içecekler, çikolata	Test günü

Metakolin solüsyonunun hazırlanması: Metakolin, kuru toz şeklinde bulunur. Derin dondurucuda saklanmalıdır. Steriliteye dikkat edilerek %0.9'luk NaCl ile sulandırılmalı ve 4°C'de saklanmalıdır. Saklama ömrü 0.3 mg/ml üzerindeki konsantrasyonlar için 3 aydır. Solüsyonlar kullanımdan 30 dakika önce buzdolabından çıkarılarak oda ısısına gelmeleri sağlanmalıdır.

Tablo 4: Metakolin doz protokolleri için önerilen dilüsyon şemaları (100 mg'lık flakonlar için):

Metakolin dozu	Eklenen %0,9'luk NaCl	Elde edilen solüsyon
A. İki dakika inhalasyon yöntemi 100 mg 3 ml A solüsyonu 3 ml B solüsyonu 3 ml C solüsyonu 3 ml D solüsyonu 3 ml E solüsyonu 3 ml F solüsyonu 3 ml G solüsyonu 3 ml H solüsyonu 3 ml I solüsyonu	6.25 ml 3 ml 3 ml 3 ml 3 ml 3 ml 3 ml 3 ml 3 ml 3 ml	A= 16 mg/ml B= 8 mg/ml C= 4 mg/ml D= 2 mg/ml E= 1 mg/ml F= 0,5 mg/ml G= 0,25 mg/ml H= 0,125 mg/ml I= 0,0625 mg/ml J= 0,031 mg/ml
B. Beş nefes dozimetre yöntemi 100 mg 3 ml A solüsyonu 3 ml B solüsyonu 3 ml C solüsyonu 3 ml D solüsyonu	6,25 ml 9 ml 9 ml 9 ml 9 ml	

5 nefes dozimetre tekniği protokolü: Bu yöntem ilk kez National Institute of Health (NIH)'in Allerji ve İnfeksiyon Hastalıkları Birimince 1975 yılında standardize edilmiştir;

- ✓ Hasta rahat bir şekilde oturtulur.
- ✓ Hastanın bazal FEV1 değeri belirlenir ve FEV1'deki %20 azalmaya göre hedef FEV1 değeri (FEV1x 0.8) hesaplanır.
- ✓ Tidal solunumda ekspiryum sonunda hastaya nebulizatörden yavaş ve derin nefes alması söylenir. İnhalasyon başlar başlamaz dozimetre çalıştırılır. Hastaya inhalasyonu tamamladıktan sonra 5 sn kadar nefesini tutması söylenir.

- ✓ Yukarıdaki manevra hastaya 5 kez yaptırılır. Bu 5 manevra toplam 5 dakikadan uzun sürmemelidir.
- ✓ 5. inhalasyondan 30-90 sn sonra FEV1 ölçülür. Kabul edilebilir kalitede bir ölçüm yapılmaya çalışılmalıdır. Bu nedenle ölçüm 3-4 kez tekrarlanabilir ve en yüksek değer alınır. Ancak ölçüm tekrarı en fazla 3 dakikalık sürede tamamlanmalıdır. Metakolinin kümülatif etkisini belli bir düzeyde tutma açısından birbirini izleyen iki konsantrasyon arasındaki süre 5 dakikayı aşmamalıdır.
- ✓ FEV1'deki düşme bazal değerinin %20'sinin altında ise nebulizatör haznesi boşaltılarak, bir sonraki konsantrasyona geçilir.
- ✓ FEV1'deki düşme bazal değerinin %20'si ve üzerinde ise test sonlandırılır ve hastaya kısa etkili beta mimetik inhale ettirilir. 10 dakika beklendikten sonra tekrar ölçüm yapılır ve FEV1'deki düzelme görüldükten sonra hasta gönderilir.

Metakolin Provokasyon Testinin Yorumlanması: FEV1'de %20 veya daha fazla düşme oluşturan doz Provokatif Doz (PD20) veya Provokatif Konsantrasyon (PC20) olarak kabul edilir. Bu konsantrasyon normal insanlarda 10 mg/ml'nin üzerindedir. Astımlıların %95'inde 8 mg/ml'nin altında bulunur. Bu testler inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilir. İnflamasyon ne kadar yoğunsa PD20 veya PC20 o kadar düşüktür. Sonuçlar başlangıç FEV1 değerinden “%” azalma olarak kaydedilir. Her basamak için ve pozitif testte kısa etkili beta mimetik verildikten sonra kaydedilmelidir. Eğer en yüksek konsantrasyona rağmen FEV1'de %20'nin altında düşme olduysa “PC20: 16 mg/ml” olarak kaydedilir. PC20 > 16 mg/ml ise hasta çok büyük olasılıkla astım değildir. PC20 < 1 mg/ml ise hastada astım tanısı kuvvetle düşünülür. Hastada semptom yok ve PC20=1-16 mg/ml ise birkaç olasılık akla gelmelidir:

- ✓ Hastanın hafif persistan astımı vardır, ama semptomlarını algılayamıyordur.
- ✓ Hasta egzersiz veya inhalasyon provokasyonu sonrasında nefes darlığı hisseder ama bunun normal olduğunu düşündüğü için bildirmez.
- ✓ Hasta bronkospazma yol açan tetikleyicilerle daha önce hiç karşılaşmamıştır.
- ✓ Bu hafif hiperreaktivite üst solunum yolu infeksiyonu veya sigara içimi gibi başka faktörlere bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir.

✓ Hastanın subklinik bir astımı vardır ve zaman içinde bu klinik astıma dönüşebilir (semptomu olmayıp bronş provokasyon testinde hiperreaktivitesi saptanan hastaların %15-45'inde 2-3 yıl içinde astım gelişir).

Ancak testin pozitiflik derecesi ile astım şiddeti arasında bir korelasyon bulunmamaktadır (113).

2.12.3. Bronş hiperreaktivitesinde ayırıcı tanı

Bronşiyal hiperreaktivite ve öksürük denildiğinde ilk akla gelmesi gereken hastalık astım ve alt grupları olmaktadır. Ancak, bu klinik tabloyu taklit eden başka hastalıklar da olabileceği unutulmamalı ve ayırıcı tanıda göz önünde tutulmalıdır. Bu noktada, astımın öksürük varyantıyla karışabilen bir klinik tablo olan nonastmatik eozinofilik bronşitten söz etmek gerekecektir. Bu hastalık genellikle atopik kişilerde kronik non produktif öksürükle ortaya çıkmakta ve balgamda eozinofili, hava yollarında enflamasyon ile karakterize olmaktadır. Ancak bu hastalarda bronşiyal aşırı duyarlılık bulunmamaktadır. Bir başka örnek, etyolojisi genellikle viral enfeksiyon olan ve öksürükle seyreden akut bronşittir. Bu hastalarda havayolu hiperreaktivitesi bulunabilmektedir. Ancak bu aşırı duyarlılık hali genellikle 6 hafta içinde normale dönmektedir (114). Bronşiyal hiperreaktiviteye öksürük şikayetinin eşlik ettiği klinik tablolar arasında reaktif havayolu disfonksiyonu sendromu (RADS) ve irritanlar tarafından indüklenen astım (IIA) mutlaka incelenmesi gereken antitelere aittir. Genel olarak tek bir kez maruziyet olduğunda RADS, birden fazla maruziyet sonunda tablo gelişmişse IIA ifadeleri kullanılmaktadır. Bu iki durumda da inhale edilen irritan maddeler uzun süren bronşiyal hiperreaktiviteye ve hava akımı obstrüksiyonuna neden olabilmektedir. Söz konusu gaz, aerosol veya partikül şeklindeki maddeye tek bir kez kaza ile maruz kalınması bile yeterli olabilmekte, dakikalar veya saatler içinde astım benzeri semptomlar ve bronşiyal aşırı cevaplılık başlayarak uzun süre devam edebilmektedir (115,116).

Ayırıcı tanıda önemli yeri olan bir diğer hastalık grubu eozinofilik akciğer hastalıklarıdır. Genel olarak bu grup hastalıklar primer ve sekonder olarak sınıflanmaktadır. Primer eozinofilik hastalıklara örnek olarak; idiyopatik kronik

eozinofilik pnömoni, idiyopatik akut eozinofilik pnömoni, Churg-Strauss sendromu ve hipereozinofilik sendrom verilebilir. Sekonder eozinofilik akciğer hastalıklarıyla nispeten daha sık karşılaşılmakta olup etyolojik faktör olarak; enfeksiyonlar (fungal, parazitik, mikobakterial, viral), ilaç reaksiyonları, madde inhalasyonları (kokain, vs), alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), kollogen doku hastalıkları ve maligniteler (akciğer kanseri, lenfoproliferatif kanserler, vs.) sayılabilir. Bu grup hastalıkların bir kısmında bronşiyal hiperreaktivite olabilir (117).

GÖR hastalığında da bronşiyal hiperreaktivite olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu olaydan 3 mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir; birincisi; gastrik içeriğin trakeaya mikroaspirasyonu ile oluşan bronkospazmdır. İkinci sorumlu tutulan mekanizma ise gastrik içeriğin distal ösafagus ucundaki reseptörleri uyararak vagal yolla bronkospazm yapmasıdır. Bu konuda yapılan pek çok çalışma olayın bir reflüden ziyade vagal refleks olduğu doğrultusundadır. Özofagus ve bronş dalları aynı embriyonik kökenden olup, benzer otonomik inervasyonu gösterirler. Bir köpek deneyinde Mansfield ve Stein özofageal asit verimi ile havayolu rezistansında artış olduğunu, ancak bilateral vagotomi ile bunun kaybolduğunu saptamışlardır (118). Wright ve arkadaşlarının yaptığı klinik bir incelemede ise, astımlı 136 olguya intraözofageal asit infüzyonu yapıldığında, köpeklerdekine benzer şekilde hava yolu rezistansının arttığı ve bu etkinin atropin ile önceden bir tedavi uygulanması durumunda azaldığı gözlenmiştir (119). Bu iki çalışma reflüde bronkospazm oluşmasında vagal refleksin önemini vurgulamaktadır. Reflüde bronkospazm oluşturduğu düşünülen üçüncü mekanizma ise bronş hiperreaktivitesinin artmış olmasıdır. Herve ve arkadaşlarının çalışmasında özofagusa asit infüzyonu yapıldığında, metakolin ile bronş provokasyon testinde FEV1'de %20'lik düşme yapan dozun daha düşük olduğu bulunmuştur (120). Her üç mekanizmanın da reflüde bronkospazmdan ayrı ayrı veya beraberce sorumlu olduğu düşünülmektedir.

2.13. Kronik Öksürük ve İnflamatuvar Biyomarkerler

2.13.1. Eozinofil sayımı

Eozinofiller kemik iliğinden kaynaklanan oldukça spesifikleşmiş granülositik efektör hücrelerdir (121). Periferik lökositlerin %1-3'ünü oluşturur ve kan dolaşımında nispeten düşük oranlarda bulunur. Periferik kanda, total lökositlerin %3'ünden fazlasını ya da 300/mm³'den fazlasını eozinofillerin oluşturması eozinofili olarak adlandırılır (122). Eozinofiller, yaklaşık 12-17 µm çapındadır. Bilobüle çekirdekler ve pembe sitoplazmik granüller gibi karakteristik morfolojik özelliklere sahiptir. Dolaşımında yaklaşık 8-12 saat kalan eozinofiller uyarılmadıklarında dokularda 8-12 gün yaşayabilir. Kemik iliği ve kan damarları dışında timus, alt gastrointestinal sistem, overler, uterus, dalak ve lenf nodlarında da görülürler (121,123,124).

Eozinofillerin çoğalması, olgunlaşması ve kemik iliğinden salınımları granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), IL-3, IL-5 ve transkripsiyon faktör GATA-1 tarafından uyarılır. Eozinofillerin büyüme regülatörleri T hücreleri, mast hücreleri, stromal hücreler ve eozinofillerin kendileri tarafından üretilir ve sekrete edilir. Kemik iliğinden salınımları özellikle IL-5 ve eotaksin ile regüle edilir. IL-16, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), CCL-5 (RANTES), CCL11 (eotaksin), CCL24 (eotaksin-2), CCL26 (eotaksin-3) ve PAF gibi sitokin ve kemokin ligandlar eozinofil migrasyonu ve kemotaksisini indükler. Transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), İnterferon- α (IFN- α), IFN- γ ve diğer hücre yüzey inhibitör reseptörleri gibi negatif regülatörler ile eozinofil gelişimi ve fonksiyonu kontrol edilmektedir. TGF- β , matür eozinofillerde apoptoza yol açar. Solubl IFN- γ , eozinofil migrasyonunu engeller (121,123,124).

Eozinofiller glukokortikoid reseptörlerine sahiptir. Eozinofillerde yer alan glukokortikoid reseptör sayısı, bu hücrelerin glukokortikoidlere yanıtları ile ilişkilidir (121,123,124).

Eozinofiller hematopoetik büyüme faktörleri, kemotaktik ve lökosit-aktive edici peptidler, vazoaktif mediatörler ve profibrotik-anjiyogenik moleküller içeren proinflamatuvar mediatörler ve sitokinlerden zengin bir kaynaktır. Eozinofiller ayrıca sisteinil lökotrienler ve prostaglandinler gibi çeşitli lipid mediatörler sentezler.

Bunlara ek olarak, eozinofiller ECP, MBP1 ve MBP2, eozinofil peroksidaz (EPO), Charcot-Leyden kristal protein ve eozinofil-kaynaklı nörotoksin (EDN) de dahil olmak üzere pek çok hücre spesifik temel proteinler üretirler.

Allerjik hastalıklarda rol oynayan LTC4 ve PAF gibi lipid yapısında düzenleyici faktörler eozinofillerin membran kökenli molekülleridir. LTC4 ve PAF havayolu düz kas kontraksiyonu, mukus salgısı artışı, vasküler permeabilite değişiklikleri, eozinofil ve nötrofil infiltrasyonu artışından sorumludur (123).

Astım hastalarının bronşlarında, allerjik rinit hastalarının burun salgısında, atopik dermatitlilerin derisinde eozinofil ve ECP düzeyleri artmıştır (124). Eozinofili, astım için destekleyici bir bulgudur ancak spesifik değildir (122). Astımlı hastalarda periferik kanda yüksek düzeyde eozinofil olması Church-Strauss Sendromu, bronkopulmoner aspergilloz veya poliarteritis nodosa'nın eşlik ettiğini düşündürmelidir (125).

Tablo 5: Eozinofilik akciğer hastalıklarının sınıflandırılması (126):

<i>1- Primer Eozinofilik Akciğer Hastalıkları</i>
a) Akciğerle Sınırlı
-Kronik Eozinofilik Pnömoni
-Akut Eozinofilik Pnömoni
b) Sistemik
-Churg Strauss Sendromu
-Hipereozinofilik Sendrom
<i>2- Sekonder Eozinofilik Akciğer Hastalıkları</i>
a) Enfeksiyöz nedenler
b) İlaçlar
c) Astım/atopi
-Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis (ABPA)
d) Malignite
<i>3- Diğer nedenler</i>
Sarkoidoz

Tablo 5'te gösterilen tüm eozinofilik akciğer hastalıklarında öksürük önemli bir semptom olabilir (127).

2.13.2. Eozinofil katyonik protein

ECP, kronik miyeloid lösemi hastalarından elde edilen miyeloid hücrelerin granüllerinden 1971 yılında saflaştırılmıştır. Ancak 1975 yılına kadar bu proteinin eozinofil kökenli olduğu netleştirilmemiştir. ECP, 16-22 bin dalton molekül ağırlığında, çinko içeren tek zincir yapısında bir katyonik proteindir. ECP ile ilgili gen (RNS3 ile gösterilir) kromozom 14 (q24±q31) üzerinde yer almaktadır. IL-3, GM-CSF ve IL-5, ECP üretimini tetiklemektedir.

ECP, sağlıklı bireylerde, ortalama 3µg/L (serum 7µg/L) plazma düzeylerine sahiptir. Yarılanma ömrü 45 dakikadır. Plazma α2-makroglobulin ile 1.6 molar oranda ilişkili olduğu bulunmuştur (124). Memeli ve memeli olmayan (parazit, bakteri ve virüsler gibi) hücreleri öldürme kapasitesine sahip güçlü sitotoksik bir moleküldür.

Eozinofiller aktive oldukları zaman bronş epitel hücrelerinde hasar oluşturan, en önemlisi ECP olan, proteinler serbestleştirirler. Serum ECP seviyeleri ile allerjik inflamasyonun şiddeti arasında paralellik vardır. Örneğin, astım ve allerjik rinit, eozinofilik enflamasyon ile kendini gösteren hastalıklardandır (128). ECP'nin bronş epitel hücrelerinde sitotoksik etkisi sonucunda epitel hücrelerinde yıkım, bronşların düz kaslarında hipertrofi gibi morfolojik değişimler oluşur (129).

2.13.3. Total IgE

Aşırı duyarlılık reaksiyonlarından sorumlu bir maddenin varlığına dair ilk ipucu 1921 yılında Prausnitz ve Kustner tarafından gösterilmiştir. İlerleyen zamanlarda ise, Ishizakas ve arkadaşları tarafından bir immunglobulin alt sınıfı olarak tanımlanmıştır. IgE, yapısında ε ağır zinciri ve beş etki alanına sahip bir monomer içeren bir antikor izotipidir. Normal serum konsantrasyonu 1µg/mL'den az olan IgE'nin yarı-ömrü yaklaşık 2 gündür. Çok düşük serum IgE düzeylerini ifade edebilmek için kU/L veya IU/mL birimi kullanılmaktadır. Bir kU/L 2.4 ng/mL'ye eşittir (130). Yatkinlığı olan bireylerde allerjen maruziyeti sonrası bir dizi reaksiyonla spesifik IgE üretilir. Serum total IgE düzeyleri ile bronşiyal astım, allerjik rinit ve atopik dermatit gibi

atopik hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki vardır. Ancak bir grup allerjik hastada serum IgE düzeyleri normal düzeyde saptanmıştır.

Genetik faktörler serum total IgE düzeylerinin belirlenmesinde önemlidir. Atopik fenotipi etkileyen bağlantı analiz genleri kromozom 11q13'de lokalizedir. Bu kromozom bölgesinde yer alan yüksek afinite IgE reseptör alt birimini kodlayan β geni (Fc ϵ R1B), atopi ve bronşiyal astım geliştirme riski için en kuvvetli aday olarak kabul edilir (131).

Allerjik kişilerde sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek total IgE düzeylerinin gözlemlenmesi, allerji tanısı için total IgE eşik değerinin belirlenmesi ihtiyacını doğurmuştur. Total IgE düzeylerinin 200 kU/L'den yüksek olması allerji tahmininde prediktif değer olarak kabul edilmiştir. Uzun süreli çalışmalar, atopi durumu ne olursa olsun, IgE düzeylerinin doğumdan itibaren yaşla birlikte arttığını göstermiştir. Atopik çocuklarda artış anidir ve yetişkin dönemde yüksek düzeyde seyreder. Atopik hastalıklar (ürtiker, atopik dermatit, ekstremsk astım, allerjik rinit) dışında skabiyes, iktiyozis vulgaris, piyojenik deri enfeksiyonları, alopesi areata, sistemik lupus eritematozus, psöriazis ve prurigo grubu hastalıklarda da yüksek IgE düzeyleri saptanmıştır. Ayrıca, Hiper IgE sendromu ve vaskülitik bazı hastalıklar son derece yüksek total IgE seviyeleri için ayırıcı tanıda düşünölmelidir (130,132,133).

2.13.4. C-Reaktif Protein

İlk kez 1930 yılında *Streptococcus pnömoniae*'nın hücre duvarındaki C-polisakkarid komponentine bağlanabilme özelliği keşfedilmiş ve CRP olarak isimlendirilmiştir. Karaciğerde salgılanan akut faz reaktanlarından (134, 135) CRP geni 1. kromozom üzerinde lokalizedir, yapısı ve Ca²⁺ bağlanma özelliği nedeniyle pentaksin olarak isimlendirilen protein grubuna sokulmuştur (136,137). CRP 118.000 molekül ağırlığında, benzer beş protein alt ünitesinin non-kovalent bağlanması ile oluşan bir beta-globülinidir. Her bir alt ünite 206 aminoasid rezidüsünden oluşmakta ve aminoasid zincirlerinde N-glikolizasyon alanları içermemektedir (136,138). Mikroorganizma ve normal doku hücreleri duvarlarının membran yapısında bulunan fosfokoline bağlanma yeteneğiyle etkisini göstermektedir. Hücre duvarının yapısını bu şekilde bozarak immünolojik sürecin başlatılmasında görev almaktadır.

CRP'nin, normal bireylerin serumunda da çok az miktarlarda bulunduğu gösterilmiştir (139,140). Kindmark sağlıklı bireylerde değişik yaş gruplarında görülen serum CRP düzeylerini incelemiştir (Tablo 6) (141).

Tablo 6: Değişik yaşlarda CRP düzeyleri

GRUPLAR	CRP (mg/dl)
Yeni doğanda	0,10
Bir günlükte	0,32
Bir haftalıkta	0,16
Bir aylıkta	0,15
Okul çağında	0,17
Yetişkin	0,55

CRP'nin akut faz proteini olarak kabul edilmesi, infeksiyon ve inflamasyon esnasında plazmadaki düzeyinin belirgin bir yükselme göstermesindedir (142). Akut cevap, infeksiyon, inflamasyon, doku hasarı ve neoplazm gelişimi sonucu IL-1, IL-6, Tümör Nekrotizan Faktör (TNF), Prostaglandin E (PGE) ve interferonları, mediatörleri ile stimüle edilen nonspesifik bir reaksiyondur (143). CRP, akut inflamasyonun başlangıcından itibaren 24-48 saat içerisinde 100 kat artış gösterirken, doku yapısının ve fonksiyonlarının tamiri sonrası normal düzeylerine döner (144).

2.13.5. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)

ESR, klinikte akut faz yanıtı değerlendirmede en yaygın kullanılan laboratuvar testlerinden biridir. ESR, fibrinojen, immünglobulinler ve benzeri akut faz proteinleri aracılı eritrosit agregasyon derecesini ölçer. Basit ve kısa zamanda sonuç alınan ancak duyarlılığı ve özgünlüğü düşük bir kan testidir (145). ESR'yi ölçmede bilinen en eski metod Westergren metodudur. Bu yöntemle göre referans değerler; 50 yaşın altındaki erkeklerde 15 mm/saat, kadınlarda 20 mm/saat, 50-85 yaş arası erkeklerde 20 mm/saat, kadınlarda 30 mm/saat, 85 yaş ve üzerinde erkeklerde 30 mm/saat, kadınlarda 42 mm/saat olarak belirlenmiştir (146). Plazma ve eritrosit ile ilgili faktörler, eritrosit şekli ve büyüklüğü, cinsiyet, yaş, kullanılan bir takım ilaçlar

ESR'yi etkiler. ESR'nin bu kadar faktör ile değişikliğe uğraması klinik kullanımda güvenilirliğini azaltmıştır. Tanı amaçlı olarak sadece polimyaljiya romatika veya dev hücreli arterit hastalığında kullanılmaya devam edilmektedir. Romatoid artrit gibi bazı romatizmal hastalıklarda veya Hodgkin hastalığın da klinik takibinde de kullanılmaktadır. Lluberas ve ark. hastanede yatan ve ESR yüksek olan 162 hastada yaptıkları çalışmada 43'ünde enfeksiyon, 16'sında malignite, 30'unda romatolojik hastalıklar, 25'inde böbrek fonksiyon bozukluğu ve 38'inde değişik sistemlerden hastalık tespit etmişlerdir. Bu çalışmada ESR'yi en çok yükselten enfeksiyöz sebep pnömoni olarak tespit edilmişken, en çok yükselten malignite multiple myeloma olarak belirtilmiştir (147).

3 .GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Mayıs 2012-Şubat 2013 tarihleri arasında BEU Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne kronik öksürük yakınması ile ayaktan başvuran ve SFT laboratuvarında metakolin ile BPT uygulanan 18 yaş üzerindeki 55 olgu ile öksürük yakınması olmayan 20 sağlıklı gönüllü alındı. Sekiz haftadan uzun süren öksürük, normal posteroanterior akciğer grafisi ve FEV1 değeri beklenenin >%80 olan kronik öksürüklü olgular hasta grubunu, öksürük yakınması olmayan 20 sağlıklı birey ise kontrol grubunu oluşturmaktaydı. Çalışmaya başlarken Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Değerlendirme Komisyon Başkanlığı Etik Kurul Onayı (17.06.2010 tarih ve 2010/04 no.'lu) ve çalışmaya katılan tüm olgulardan gönüllü olduklarına dair yazılı onay belgesi alındı. Olguların demografik bilgilerine ek olarak semptomları, solunum fonksiyon testleri, serum periferik eozinofil düzeyleri ile total IgE, ECP, WBC, sedimentasyon ve CRP düzeyleri incelendi. Solunum fonksiyon testlerinin yapılmasında Jaeger Masterscreen-PFT cihazı kullanıldı. Olguların bazal FEV1 düzeyleri beklenenin %80'ine eşit veya üzerinde ise bronş hiperreaktivitesini değerlendirmek üzere nSpire (USA) firmasına ait KOKO Dozimetre ve MIR marka Minispir model Solunum Fonksiyon Test Cihazı kullanılarak metakolin nonspesifik bronş provokasyon testi yapıldı. Hastalara ve sağlıklı gönüllülere metakolin solüsyonu dozimetre ile inhale ettirildi. BPT, *Amerikan Toraks Derneği* (ATS) metakolin provokasyon testi kılavuzuna uygun olarak yapıldı (82). FEV1'de %20 azalmaya yol açan provokatif konsantrasyon 8 mg/ml'nin altında ise bronş hipereaktivitesi pozitif olarak kabul edildi. Tüm olguların periferik kanlarından sedimentasyon, CRP, WBC, serum total IgE, ECP düzeyleri ve periferik eozinofili bakılması amacıyla tek kullanımlık steril enjektör ile antekübital bölgeden 20 cc venöz kan alındı.

3.1. Çalışma Protokolü

1) Çalışmaya başlarken, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Değerlendirme Komisyon Başkanlığı Etik Kurul Onayı Etik Kurul Onayı ve çalışmaya katılan tüm olgulardan gönüllü olduklarına dair yazılı onay belgesi alındı.

- 2) Çalışmaya katılan tüm olgulardan detaylı anamnez alındı. Öksürük süresi, tetikleyici faktörler, ACEİ kullanımı, GÖR veya postnazal akıntı varlığı ve ek yakınmaları sorgulandı.
- 3) Tüm olguların ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı.
- 4) Posteroanterior akciğer grafisi tüm olgulara çekildi ve akciğer grafisi normal olan olgular çalışmaya dahil edildi.
- 5) Tüm olgulara SFT ve metakolin ile nonspesifik BPT yapıldı.
- 6) Tüm olguların periferik kanlarından sedimentasyon, WBC, CRP, serum total IgE, ECP düzeyleri ve periferik eozinofil düzeyi bakılması amacıyla tek kullanımlık steril enjektör ile antekübital bölgeden 20 cc venöz kan alındı.

3.1.1. Çalışmaya alınma kriterleri

- 1) 18 yaş üzeri erişkin
- 2) En az sekiz hafta süren öksürük yakınması

3.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

- 1) Ciddi hava yolu darlığı (FEV1<beklenenin %50 ya da <1000 ml)
- 2) Son 3 ay içinde geçirilmiş kalp krizi ya da beyin-damar hastalığı
- 3) Kontrolsüz tansiyon yüksekliği (sistolik basınç >200 mmHg veya diastolik basınç >100 mmHg)
- 4) Bilinen arteriyal anevrizmalar
- 5) Bronş provokasyon testine uyumu bozabilecek her türlü ortopedik özür
- 6) Gebelik ve emzirme

3.2. Solunum Fonksiyon Testleri

Tüm olguların spirometrik ölçümleri BEU Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Göğüs Hastalıkları Kliniği Solunum Fonksiyon Test Laboratuvarına ait Jaeger Masterscreen-PFT cihazı ile yapıldı. Zorlu spirometrik trase, olgular dinlendirildikten sonra oturur pozisyonda, burun kapalı durumda bireyin spirometre

cihazına sakın solunum yaparken, hızlı ve zorlu inspirasyonu takiben yine hızlı ve zorlu ekspirasyon sonrası, tekrar hızlı ve zorlu inspirasyon yaptırılarak elde edildi. Eğri en az üç kere çizdirilip, elde edilen üç trase içerisinde en iyi zorlu vital kapasite (FVC), FEV1 değerlerinin alındığı traselerden FEV1/FVC, PEF, zorlu ekspirasyon ortası akım hızı (FEF25-75) değerleri alınarak verilmiştir.

3.3. Metakolin Bronş Provokasyon Testi

Spirometrik ölçüm sonrası bazal FEV1 düzeyleri beklenenin %80'ine eşit veya üzerinde saptanan tüm olgularda bronş hiperreaktivitesini değerlendirmek üzere metakolin nonspesifik bronş provokasyon testi yapıldı. BPT *Amerikan Toraks Derneği'nin* (ATS) metakolin provokasyon testi kılavuzuna uygun olarak yapıldı (7). 0.25, 1, 4, 8 ve 16 mg/ml konsantrasyonlarda metakolin solüsyonları hazırlandı. Hastalara ve sağlıklı gönüllülere metakolin solüsyonu en düşük konsantrasyondan başlanarak dozimetre ile inhale ettirildi. Olgulara, tidal solunumda ekspiryum sonunda nebulizatörden yavaş ve derin nefes almaları söylendi ve inhalasyon tamamlandıktan sonra 5 saniye kadar nefeslerini tutmaları istendi. Bu manevra toplam 5 kez yaptırıldı. 5. inhalasyondan 30-90 sn sonra FEV1 ölçüldü. FEV1'deki düşme bazal değerinin %20'sinin altında ise nebulizatör haznesi boşaltılarak bir sonraki konsantrasyona geçildi. FEV1'deki düşme bazal değerinin %20'si ve üzerinde ise test sonlandırılıp olgulara kısa etkili beta mimetik inhale ettirildi. 10 dakika beklendikten sonra tekrar ölçüm yapıldı ve FEV1'deki düzelme görüldükten sonra olgular gönderildi. FEV1'de %20 azalmaya yol açan provokatif konsantrasyon 8 mg/ml'nin altında ise bronş hipereaktivitesi pozitif olarak kabul edildi.

3.4. Sedimentasyon Ölçümü

Tüm olgulardan sitratlı siyah ince tüpe 3-4 mL venöz kan alınarak Vacuplus ESR-120 cihazında sedimentasyon ölçümü yapıldı.

3.5. Serum CRP Ölçümü

Serum CRP ölçümü için, çalışmaya katılan tüm olgulardan 5-10 mL venöz kan alınıp, alınan örnekler 4000 devir/dakikada 10 dakika santrifüj edildikten sonra nefelometrik yöntemler ile Beckman Coulter Immage 800 cihazında çalışıldı. CRP için laboratuvar normal referans değeri 0-8 mg/L olarak alındı.

3.6. Serum Total IgE Ölçümü

Serum Total IgE ölçümü için hasta ve sağlıklı gönüllülerden 5-10 mL venöz kan alınıp, 2 saat oda ısısında (20-24°C) tutulduktan sonra 2000 devir/dakikada 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Oda ısısında 24 saat, buzdolabında 5 gün veya -20 °C'de daha uzun süre bekletilebilen örnekler, Pharmacia Unicap 100 cihazında fluoroenzimimmunoassay (FEIA) yöntemi ile çalışıldı. Laboratuvar normal referans değerleri 20-100 kU/L olarak alındı.

3.7. Serum ECP Ölçümü

Serum ECP ölçümü için hasta ve sağlıklı gönüllülerden 3-5 mL venöz kan alınıp, 2 saat oda ısısında (20-24 °C) tutulduktan sonra 2000 devir/dakikada 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Oda ısısında 24 saat, buzdolabında 5 gün veya -20 °C'de daha uzun süre bekletilebilen örnekler, Pharmacia Unicap 100 cihazında fluoroenzimimmunoassay (FEIA) yöntemi ile çalışıldı. Laboratuvar normal referans değerleri 0-24 µg/L olarak alındı.

3.8. Serum Eozinofil Düzeyi Ölçümü

Serum eozinofil düzeyi ölçümü için hasta ve sağlıklı gönüllülerden 3-5 mL venöz kan alınıp, alınan kan örnekleri Beckman Coulter LH 780 Analyzer hemogram cihazı ile çalışıldı. Eozinofil için referans aralığı 0-450/µL olarak alındı.

3.9. Serum WBC Düzeyi Ölçümü

Serum WBC düzeyi ölçümü için hasta ve sağlıklı gönüllülerden 3-5 mL venöz kan alınıp, alınan kan örnekleri Beckman Coulter LH 780 Analyzer hemogram cihazı ile çalışıldı. WBC için referans aralığı 4800-10800/ μ L olarak alındı.

3.10. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Hesaplanması

Rölatif obezitenin göstergesi olarak kullanılan VKİ, Ağırlık(kg) /Boy(m²) formülüne göre hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre 18,5'in altında olanlar zayıf, $18,50 \leq VKİ \leq 24,99$ olanlar normal, $25 \leq VKİ \leq 29,99$ fazla kilolu, $30 \leq VKİ \leq 39,99$ arasında olanlar şişman (obez), 40'ın üzerinde olanlar ileri derecede şişman (morbid obez) olarak değerlendirildi.

3.11. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 13.0 paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan sürekli değer alan ölçüm değişkenleri ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle birlikte, kategorik değer alan değişkenler frekans ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değer alan değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (independent samples t test), normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 3 ve daha fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değer alan değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare, Fisher kesin ki-kare ve Yates düzeltilmeli ki-kare testleri kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 15 erkek (%27,3) ve 40 kadın (%72,7) olmak üzere toplam 55 hasta, 8 erkek (%40) ve 12 kadın (%60) olmak üzere 20 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması $39,83 \pm 15,93$, kontrol grubunun yaş ortalaması $33,70 \pm 5,81$ idi. Hasta grubunda sigara içenlerin oranı %27,3, sigara içmeyenlerin oranı %72,7 olarak saptanırken kontrol grubunda sigara içenlerin oranı %55, sigara içmeyenlerin oranı %45 olarak saptandı. Hasta grubunun VKİ $26,63 \pm 5,72$, kontrol grubunun VKİ $25,87 \pm 5,64$ idi. Her iki grup arasında tanımlayıcı özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı özellikleri Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 7: Hasta ve kontrol gruplarının tanımlayıcı özellikleri

	Hasta (n=55) ort±s.s		Kontrol (n=20) ort±s.s		P
Yaş	39,83±15,93		33,70±5,81		0,322
VKİ (m ²)	26,63±5,72		25,87±5,64		0,480
Cinsiyet	Sayı	%	Sayı	%	0,439
	Kadın	40 72,7	12 60	60	
	Erkek	15 27,3	8 40	40	
Sigara					0,50
	İçiyor	15 27,3	11 55	55	
	İçmiyor	40 72,7	9 45	45	

Çalışmaya alınan tüm olguların spirometrik incelemeleri normal değerlerde olup her iki grupta ölçülen FVC, FEV1, FEV1/FVC ve FEF25-75 değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla p=0,786, p=0,961, p=0,615 ve p=0,202) (Tablo 8).

Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarının spirometrik ölçüm değerleri

	Hasta (n=55)	Kontrol (n=20)	p
FVC (beklenen %)	106,28 ± 16,92	105,17 ± 11,06	0,786
FEV1 (beklenen %)	104,17 ± 17,54	104,38 ± 13,41	0,961
FEV1/FVC (%)	87,29 ± 9,52	87,34 ± 5,81	0,615
FEF25-75 (beklenen %)	85,09 ± 27,45	93,97 ± 23,32	0,202

Hasta grubunda ilk başvuru anında en fazla ön tanı 22 olgu (%40) ile astım iken, kontrol grubunda ise 5 olgu (%25) ile PNAS idi. Kontrol grubunun hiçbirisinde öksürük semptomu yoktu ve astım düşündürülen olgu bulunmamaktaydı. Hasta grubunda klinik olarak astım semptomları gösteren hasta sayısının fazlalığı, kronik öksürükte astım araştırılması açısından anlamlı olarak saptandı (Tablo 9).

Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunda ilk başvurudaki ön tanımlar

	Hasta (n=55)	Kontrol (n=20)	p
PNAS	21 (%38,2)	5 (%25)	0,432
GÖR	19 (%34,5)	2 (%10)	0,71
ACEİ kullanımı	6 (%10,9)	0 (%0)	0,184
Klinik astım	22 (%40)	0 (%0)	0,002

Hasta ve kontrol gruplarında inflamatuvar biyomarker olarak ölçülen serum WBC, eozinofil, sedimentasyon, CRP, ECP ve Total IgE değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 10).

Tablo 10: Hasta ve kontrol gruplarındaki inflamatuvar biyomarkerlerin düzeyleri

	Hasta (n=55) ort±s.s	Kontrol (n=20) ort±s.s	p
WBC (/μL)	7997,72±1967,78	7865±1951,59	0,804
Eozinofil (/μL)	2,35±2,44	1,71±1,66	0,198
Sedimentasyon (mm/h)	12,20±11,94	9,85±7,08	0,333
CRP (mg/L)	5,11±6,05	4,95±6,58	0,938
ECP (μg/mL)	31,46±23,71	33,73±31,16	0,895
Total IgE (kU/L)	100,70±215,11	77,37±114,25	0,632

Hastalar alt gruplara ayrıldığında sadece PNAS bulunanlar, GÖR ± ACEİ kullanımı olanlar, etyolojide suçlanabilecek başka neden olmadan sadece klinik olarak astım düşündürülen olgular, klinik astım düşündürülen olgulara ilaveten PNAS bulunanlar ve PNAS, GÖR ve ACEİ kullanımı olmayan olgularda bakılan WBC, eozinofil, sedimentasyon, CRP, ECP ve total IgE düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel fark izlenmedi (Tablo 11).

Tablo 11: Hasta alt gruplarındaki inflamatuvar biyomarkerlerin düzeyleri

	PNAS (n=14)	GÖR ± ACEİ kullanımı (n=16)	Sadece klinik astım (n=11)	Klinik astım + PNAS (n=9)	GÖR, PNAS veya ACEİ kullanımı olmayan (n=19)	p
WBC Median (min-max)	7800 (6400-10900)	7500 (4500-13200)	8200 (4500-9900)	8900 (5300-11600)	7000 (4200-11400)	0,409
Eozinofil Median (min-max)	1,55 (0,30-7,40)	1,65 (0,10-6,90)	1,70 (0,40-3,40)	4,10 (1,10-15,60)	1,40 (0-3,70)	0,130
Sedimentasyon Median (min-max)	6,50 (1-27)	8,50 (1-74)	8 (3-22)	9 (4-12)	8 (4-28)	0,709
CRP Median (min-max)	2,29 (1-30,90)	2,21 (1-17)	2,10 (1-19,90)	4,20 (2,32-10,40)	3,64 (1-30,80)	0,074
ECP Median (min-max)	23,65 (20,80-38,50)	35 (9,22-98)	25,20 (7-42,10)	48,20 (9,80-78,30)	17,70 (6-128)	0,107
IgE Median (min-max)	42,75 (4,17-223)	32,20 (7,59-179)	31,20 (5,11- 1382)	87,20 (12,9-269)	41,90 (2-500)	0,458

Hasta ve kontrol gruplarındaki inflamatuvar biyomarker yükseklikleri değerlendirildiğinde; CRP, hasta grubunda 8 olguda (%14,5), kontrol grubunda 3 olguda (%15); WBC, hasta grubunda 5 olguda (%9), kontrol grubunda 2 olguda (%10); eozinofil düzeyi hasta grubunda 13 olguda (%23,6), kontrol grubunda 3 olguda (%15); total IgE düzeyi ise hasta grubunda 11 olguda (%20), kontrol grubunda 3 olguda (%15) yüksek bulundu. ECP düzeyi ise hem hasta, hem de kontrol gruplarının tamamında yüksek idi. Tüm biyomarker düzeyleri değerlendirildiğine her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Kronik öksürük nedeniyle başvuran hasta grubundaki 55 olgudan sadece 3'ünde (%5,4) BHR saptanırken, astım ön tanılı olgularda ise %13,6 oranında BHR saptandı. Diğer kronik öksürüğü olan hasta gruplarının hiçbirisinde BHR saptanmadı. Kontrol grubunda ise BHR pozitif olan olgu bulunmamaktaydı. Ancak gruplar arasında, BHR'nin sadece 3 olguda pozitif olması nedeniyle istatistiki çalışmada anlamlılık izlenmedi (p=0,59) (Tablo 12).

Tablo 12: Klinik olarak astım ön tanılı olgular ile kronik öksürüğü olan diğer olgularda BPT

	BPT		p
	Pozitif	Negatif	
Klinik astım			0,59
Var (n=22)	3 (%13,6)	19 (%86,4)	
Yok (n=33)	0 (%0)	33 (%100)	

5. TARTIŞMA

Öksürük, solunum sisteminde mukus, yabancı cisim, zararlı maddeler ve enfeksiyöz organizmaların temizlenmesinde önemli rol oynayan bir reflekstir. Aşırı ve kronik olduğu zaman rahatsız edici bir yakınmadır ve hastaların birinci basamak hekimlere en sık başvuru nedenlerinden biridir. Öksürük prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte tüm yaş gruplarında %3-40 gibi popülasyonun geniş bir oranında bulunduğu belirtilmektedir. Sekiz haftadan uzun süren öksürük kronik öksürük olarak isimlendirilir ve göğüs hastalıkları polikliniğine yapılan başvuruların %10-38'ini kronik öksürük yakınması olan hastalar oluşturmaktadır (3).

İngiltere'de 6416 kişiye gönderilen soru formu ile yapılan bir kronik öksürük çalışmasında soru formunu 4003 (%62) kişi yanıtlamıştır. Yanıt verenler arasında kronik öksürük prevalansı %12 olarak bulunmuştur. Günlük yaşamı olumsuz yönde etkileyen ciddi öksürük prevalansı ise %7 olarak saptanmıştır (66).

Kronik öksürükle başvuran hastalarda ilk yapılacak şey sigara kullanımı ve ACEİ kullanıp kullanmadığının sorgulanmasıdır. Bu tür durumlarda sigaranın bırakılması ve ACEİ ilacın başka bir ilaçla değiştirilmesi ilk yapılacak işlerdir. Ancak öksürük nedeniyle polikliniklere başvuran hastaların sadece küçük bir bölümünde öksürük sigara kullanımına veya ACEİ kullanımına bağlıdır. Yetişkinlerde kronik öksürüğün en sık nedenleri PNAS, astım ve GÖR'dür. Astım, PNAS ve GÖR, "patojenik triad" olarak adlandırılır ve yetişkin hastalarda görülen kronik öksürüğün %93'ünden sorumludur.

Kronik öksürüğü olan bütün hastalarda yapılması gereken ilk tetkik akciğer grafisi çekimidir. Kronik öksürüğün birçok sebebi olmakla birlikte akciğer grafisinde anormallik saptanması tanıya yönlendirmede yardımcı olabilir. Bizim çalışmamıza akciğer grafisi normal olan olgular dahil edilmiştir.

Kronik öksürüklü olgularda ortalama yaş Pratter ve ark. tarafından yapılan çalışmada 47 olarak bulunmuş (75), Palombini ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise 57 bulunmuştur (61). Kronik öksürük yakınması olan olguların orta yaş grubunda olduğu dikkat çekmektedir. Bizim çalışmamızda da ortalama yaş $39,83 \pm 15,93$ idi.

Janson ve ark. yaptıkları bir araştırmada öksürük yakınmasının obezite ile yakın ilişkide olduğunu belirtmişlerdir (9). Ancak alışma, 20-48 yaş arası astımı veya farklı solunumsal hastalığı olan bir grupta yapılmıştır. Çalışma sonucunda astım ve obezite arasında yakın bir ilişki saptanmış olup, aynı ilişki hava yolu hastalıklarından bağımsız olarak kronik öksürükte net olarak ortaya koyulamamıştır. Bir olasılık, obezitenin GÖR riskini arttırıp kronik öksürüğe neden olmasıdır. Bizim alışmamızda her iki grubun VKİ'leri karşılaştırıldığında belirgin fark izlenmedi.

Pek çok çalışma, kadınlarda öksürük yakınmasının erkeklere oranla daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu cins farkının nedeni bilinmemekle birlikte, hem sağlıklı hem de kronik öksürüklü kadınlarda öksürük refleks duyarlılığının arttığı gözlenmiştir (17,18). Kelsall ve ark. kronik öksürüğü olanları cinsiyetlere göre 24 saatlik öksürük monitörü ile izlemiş ve kadınlarda öksürük sayısının erkeklere göre fazla, öksürük refleksinin de daha duyarlı olduğunu saptamışlardır(148). Irwin ve ark. 1990 yılında yaptıkları çalışmada kadın/erkek oranı %57 olarak saptanmıştır (77). Mello ve ark.'ın 1996 yılında yaptıkları çalışmada ise bu oran %72 olarak bulunmuştur (149). Yine ölkemizde 2000-2002 yıllarında Erzurum'da Kaynar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da benzer şekilde çalışmaya alınan 45 hastanın 33'ü kadın olup kronik öksürüklü hasta oranının %73,3'lük oranını kadın hastalar oluşturmaktadır (150). Bizim alışmamızda da kronik öksürük ile başvuran hastaların %72,7'si kadın, %27,3'ü erkekti.

Aktif sigara içicilerde kronik öksürük insidansı, hiç içmeyenlere veya sigarayı bırakanlara oranla 3 kat daha fazladır (62). Jansen ve ark. 2000 kişilik bir vaka kontrol çalışmasında sigara içenler arasında artmış bir kronik öksürük prevalansı göstermişlerdir (151). Bizim alışmamızda sigara içenlerin oranı %27,3, içmeyenlerin oranı ise %72,7 olarak saptanmış olup sigara içme oranının düşük olmasının nedeni çalışmamızda kadın hastaların oranının erkeklerden fazla olmasına ve ölkemizde sigara içme oranının kadınlarda daha az olmasına bağlanabilir.

Kronik öksürüğün en sık nedeni olan astım, postnazal akıntı ve GÖR'de öksürük sıklığı ölkelere, toplumlara ve çevresel ile genetik faktörlere göre değişiklik göstermektedir. Toplam 1258 hastayı kapsayan, 11 farklı çalışmanın bir meta-analizinde, hastaların 317'sinde, %6-36 (ort. %25) oranında astım, 250 hastada %0-40 (ort. %20) oranında GÖR, 430 hastada %8-56 (ort. %34) oranında rinit saptanmıştır (8).

Sigara içmeyen, ACEİ kullanmayan ve akciğer filmi normal olan kişilerde kronik öksürük varlığında en sık görülen üç nedenden ilkinin PNAS oluşturmaktadır (6). Bu tanımın kendisi ve içeriği ile ilgili yoğun tartışmalar vardır. PNAS, toplumlarda farklı sıklıkta bildirilmekte ve tanı için de objektif bir kriter bulunmamaktadır. Ayrıca, PNAS'ta öksürük oluşturma mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle Öksürük Rehberleri Hazırlama Komitesi, PNAS yerine “üst hava yolu öksürük sendromu” tanımının kullanılmasını önermiştir. Kronik öksürük nedeni tam ortaya konulamamış olgularda tanı için detaylı araştırmalara başlamadan önce ÜHÖS'ün ilk sıradaki yeri nedeniyle birinci kuşak antihistaminik ve dekonjestan kombinasyonundan ibaret olan ampirik tedavi verilmesi önerilmektedir. Erişkinlerde yapılan çalışmalar, kronik öksürük nedenleri olarak bildirilen ÜHÖS oranlarının çok farklı olduğunu göstermiştir. ÜHÖS'ün indüklediği öksürüğün ayırıcı tanısında alerjik rinit, pereniyal non-alerjik rinit, postenfeksiyöz rinit, bakteriyel sinüzit, alerjik fungal sinüzit, anatomik anormallığe bağlı rinit, fiziksel ya da kimyasal iritanlara bağlı rinit, mesleksi rinit ve gebelik riniti gibi çok sayıda rinosinüzal hastalık vardır. Yapılan prospektif çalışmalarda sinüzitin %8-64, pereniyal ve allerjik olmayan rinitin %37, allerjik rinitin %23, postenfeksiyöz rinitin %6, vazomotor rinitin %2, çevresel iritanların %2 oranında ÜHÖS'e neden olduğu görülmüştür (46). Bizim yaptığımız çalışmada da en sık kronik öksürük nedeni %38,2 oranında ÜHÖS idi.

GÖR, kronik öksürüğün en yaygın 3 nedeninden biridir (95). Kronik öksürük şikayeti olan hastaların %5-41'inde neden GÖR'dür (64). GÖR'de öksürük çeşitli mekanizmalarla meydana gelebilir. Mikro ve makroaspirasyonların yanı sıra daha sıklıkla özofagus distalinde öksürük refleksinin afferent yolunun uyarılması sonucu öksürük ortaya çıkar (16). Başlıca semptomları mide yanması, ekşime ve regurjitasyon olup %50-75'inde reflü semptomları bulunmaz. Kronik öksürük yakınması olan bir hastada GÖR semptomları varsa veya bu semptomlar olsun ya da olmasın, normal göğüs grafisine sahip, ACEİ ve sigara kullanmayan, astım ve PNAS tanıları düşünülmediği olgularda GÖR için ampirik tedavi önerilmektedir. GÖR nedeni kronik öksürük tıbbi tedaviye %70-100 oranında yanıt vermektedir. Ampirik tedaviye yanıt alınması GÖR tanısını destekler (95). Olguların yaklaşık %40'ı tek başına öksürük yakınmasıyla başvurmaktadır (152). GÖRH, tüm yaş gruplarında sık

görülen bir kronik öksürük nedenidir. Çocuklarda ve erişkin grupta astım ve PNAS'tan sonra en sık görülen üçüncü neden iken, yaşlı grupta ikinci nedendir (56). Prospektif bir çalışmada kronik öksürüklü olgularda GÖR %21 oranında saptanmış, bu olguların da %43'ünde öksürük tek semptom olarak bulunmuştur (77). Irwin ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada kronik öksürük yakınması olan 102 hastada GÖR hastalığını en sık rastlanan üçüncü sebep olarak saptamışlardır (5). Bizim olgularımızda ise GÖR, kronik öksürük etyolojisinde %34,5'lik bir oranla 2. sıklıkta bulunmaktaydı. GÖR, bazı solunum sistemi hastalıklarına neden olabilir ya da kronik bir hastalığı tetikleyici olabilir. Kohort bir çalışmada GÖR hastalığı tanısı olan ve başlangıçta solunumsal hastalığı bulunmayan 8500 birey, 20 yıl izlenmiş ve bu olgularda izlem süresi içinde solunumsal hastalık yüzünden hastaneye yatış riskinde anlamlı artış gözlenmiştir. Bu sonuç doğrultusunda GÖR hastalığı ile solunumsal hastalıklar arasında bir ilişki olduğu, bu hastalıkların birbirinin kliniğini ağırlaştırdığı ileri sürülmüştür (153).

Gastal ve arkadaşları, kronik öksürük yakınması, kardiyojenik olmayan göğüs ağrısı ve astım tanısı olan olgularda proksimal ve distal özefageal pH testi ile GÖR'ü araştırmışlar, kronik öksürük tanımlayan olguların %50'sinde, kardiyak olmayan göğüs ağrısı olanların %53.8'inde, astım olgularının da %44'ünde GÖR varlığını göstermişlerdir (154).

Anormal GÖR olan astım olgularında solunumsal semptomlar ile özofageal asit arasında güçlü bir ilişki vardır. Harding ve arkadaşları, astım olgularında kontrol grubuna göre alt özofagus sfinkter (AÖS) basıncında anlamlı azalma, özofageal asit maruziyet süresinde artma, çok daha sık reflü atağı ve özofageal asit klirens zamanında uzama olduğunu ortaya koymuşlardır. Ayrıca, astım olgularının %72'sinde anormal 24 saatlik pH metri saptanırken, solunumsal semptomların %79'unun özofageal asit bulguları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (155).

Herve ve arkadaşları, GÖR olmayan ve GÖR olan astım olgularında özofageal asidin ekspiratuar akım hızı üzerine etkisini bronş provokasyon testi ile araştırmışlar, özofageal asit infüzyonu uygulanan olgularda kontrol grubuna göre FEV1'de %20 düşmeye neden olan metakolin dozunun anlamlı olarak daha düşük olduğunu bulmuşlardır (120).

ACEİ kullanımı kronik öksürük etyolojisinde rol oynayan bir başka önemli nedendir.

Öksürük tipik olarak kuru öksürük niteliğindedir ve genellikle boğazda gıcıklanma ile ilişkilidir. İlacı aldıktan birkaç saat sonra gelişebildiği gibi günler ya da aylar sonra da ortaya çıkabilir. İlacın kesilmesinden 1-4 hafta sonra öksürükte düzelme beklenir. Nadiren 3 aya kadar uzayabilir. İlacın kesilmesiyle öksürüğün düzelmesi tanıyı kesinleştirir. Bu ilaçları kullananların %5-35'inde uzun süren kuru öksürük şikayeti olmaktadır (71,72). Öksürüğün etyolojisine yönelik bir çalışmada ACEİ kullanan bir grupta öksürük prevalansı %19 olarak saptanmıştır (66). Robert C.Goldszer ve ark. kaptopril, enalapril ve cilazapril verdikleri 175 olgunun 33'ünde (%18,8) öksürük saptamışlardır (156). Leonard Karpman ve ark. enalapril verdikleri 41 olgudan 14'ünde (%14,1) öksürük geliştiğini, 11'inde (%29,2) ise ilacın kesilmek zorunda kaldığını belirtmişlerdir (157).

Ülkemizde Kaynar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 45 hastanın 3'ünde (%4,7) kronik öksürük nedeninin ACEİ kullanımına bağlı olduğu bulunmuş (150). Şahin ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da, ACEİ kullananlarda %7 oranında kronik öksürük saptanmıştır (158). Bizim çalışmamızda ise ACEİ kullanan 6 hasta bulunmakta olup bunların 2'sinde ek olarak GÖR bulunmaktaydı. Sadece ACEİ kullanımı ele alındığında öksürük oranı bizim çalışmamızda %7,2 olarak bulundu.

Pek çok çalışmada, sigara içmeyen erişkinlerde astım, kronik öksürüğün nedeni olarak %24-29 arasında bildirilmektedir (75-77). Hışıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi gibi yakınmaların yanı sıra kronik öksürük nöbetleri astım hastalığının en önemli semptomudur. Astımlı hastalarda öksürüğün oluş mekanizmasında öksürük refleksi yaratan duyu sinirlerinin ve öksürük reseptörlerinin inflamasyon nedeniyle uyarılması sorumlu tutulmaktadır(32). Kronik öksürük yakınması bulunan olgularda öksürüğün astım ile ilişkili olup olmadığını saptamak için solunum fonksiyon testleri, reversibilite testi, günlük PEF ölçümleri uygulanır. En değerli tanı yöntemi bronş provokasyon testidir. Testin astım tanısında pozitif tahmin gücü %60-88, negatif tahmin gücü ise %100'dür (66,76). Yani kronik öksürüğü olan hastalarda bronş aşırı cevaplılığının pozitif olması astım tanısını desteklerken testin negatif olması ile astım tanısı dışlanır. Kronik öksürüklü olguların

yaklaşık %45-60'ını astımlı olguların oluşturduğu bilinmekte ve öykü, fizik muayene, PA akciğer grafisi ve basit spirometrik incelemenin tanısız olmadığı kronik öksürüklü olgularda ikinci aşama olarak BPT'nin yapılması önerilmektedir (77). Bazı astım hastalarında öksürük tek belirti olarak karşımıza çıkabilir, bu klinik tabloya öksürük varyant astım veya öksürükle seyreden astım ismi verilmiştir. Tedavisi astım tedavisinden farklı değildir. Metakolin ile yapılan provokasyon testinde klasik astımlılar ile öksürükle seyreden astımlılar arasında farklılıklar gösterilmiştir. ÖSA'da metakoline aşırı cevaplılık ve metakolinin uyardığı wheezing'in, klasik astımlı olgulara göre daha az bulunduğu, oysa öksürük gelişmesinin daha fazla olduğu saptanmıştır. BHR varlığı, ÖSA için kesin bir tanı yöntemi değildir. Diğer kronik öksürük nedenleri dışlandıktan sonra hasta astım tedavisinden fayda görüyor ise ÖSA tanısı için daha değerlidir. Metakolin ile yapılan bronş provokasyon testinin 10 mg/ml'nin altındaki dozlarda pozitif bulunması ÖSA tanısını desteklerken BPT'nin negatif olması ÖSA tanısını tam olarak ekarte ettirmez; ancak klasik astım tanısını ekarte ettirebilir (66). Bizim yaptığımız çalışmada da kronik öksürük yakınması ile başvuran ve astım ön tanısı olan 22 olgunun 19'unda (%86,3) BPT negatif sonuçlanması nedeniyle klasik astım tanısı dışlanmış olup yine aynı çalışmamızda sigara içmeyen astım ön tanılı olgulardan 13 olgunun 2'sinde (%15,3) BPT pozitif saptanarak astım tanısı doğrulandı.

Değişken, akut hava yolu obstrüksiyonu, çevresel uyaranlara karşı bronşların artmış duyarlılığının göstergesidir. Havayolları artmış duyarlılığına yol açan mekanizmalar tümü ile açıklığa kavuşmamıştır. Patogenezde genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynarlar. Bu artmış hava yolu duyarlılığına bronş hiperreaktivitesi adı verilir. Bronş hiperreaktivitesini ortaya çıkarmak için kullanılacak uyarıcıları direkt ve indirekt olarak ikiye ayırmak mümkündür. Direkt uyarıcılar solunum yolundaki düz kas hücreleri veya mukus üreten hücreler gibi efektör hücreler üzerinde doğrudan etki gösterirler. İndirekt uyarıcılar ise hava yolunun daralmasını efektör hücreler değil de diğer bazı hücreler (mast hücreleri ve nöronal hücreler gibi) üzerinden yaparlar.

Bronş hiperreaktivitesini ölçmenin en iyi yolu bir uyarıcı kullanarak doz-cevap eğrisi elde etmektir. Bu amaçla çeşitli uyarıcılar kullanılabilir. Bunlara alınan

yanıtlar arasında da farklar olabilir. Ancak genellikle bir uyarıcıya alınan yanıt o uyarıcı (örneğin metakolin) için spesifiktir.

Çocukluk çağı astımı olan hastaların hemen hepsinde BHR görülür. BHR'nin tek başına bir faktör olarak ileride astım gelişebileceğini gösterip göstermediği henüz net değildir; ancak yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalar atopi ve BHR'nin astım fenotipinin gelişiminde rol oynadığını göstermektedir (159). Total IgE düzeylerindeki yaşa bağlı düşme göz önüne alınarak yapılan değerlendirmelerden sonra yaşlı grupta atopi ve astım arasında gençlerdekine benzer bir korelasyon olduğu öne sürülmüştür ancak BHR, astım tanısında bu yaş grubu için çocuk-geçerli erişkin grubunda olduğu kadar spesifik değildir. İleri yaş grubunda BHR'ye rastlanma oranının %15-29 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Oranın bu denli yüksek olması bu yaş grubunda KOAH sıklığının fazla olmasına ve sigaradan bağımsız olarak BHR'ye yol açacak başka solunum sistemi hastalıklarının gelişmesindeki insidans artışına bağlanmaktadır (160).

Astım düşünüldüğü halde solunum fonksiyonları normal bulunan hastalarda BHR'nin gösterilmesi tanıya yardımcı olur. FEV1 değerinde %20 azalmaya yol açan konsantrasyon 8 mg/ml'nin altındaysa bronşiyal aşırı duyarlılık olduğu söylenir. Sağlıklı insanlarda FEV1'de %20 azalma olması için 10mg/ml'nin üzerinde bir konsantrasyona ulaşılması gerekmektedir. BHR, astımın temel patofizyolojik özelliği olmakla birlikte sadece astıma özgü değildir. KOAH, alerjik rinit ve alt veya üst solunum yolu infeksiyonları sonrasında da görülebilir (101).

Hava yolu inflamasyonu ve bronş aşırı duyarlılığı hava yollarının alerjik hastalıklarında görülen temel özelliklerdir. BHR'nin ortaya çıkışında en belirleyici faktör hava yolu duvarında süregelen inflamatuvar olaylardır. Klinikte BHR'yi belirlemede histamin ve metakolin en sık kullanılan uyarılardır. BHR, allerjen maruziyeti ile artarken, allerjenden sakınma ve antiinflamatuvar tedavi ile geriler. Alerjik rinitli hastalarda sıklıkla nonspesifik BHR astmatik semptomlar olmaksızın mevcuttur. Bu hastalarda FEV1 değerleri de normaldir, BHR belki de astım gelişimini gösteren markerlardan biridir.

Ülkemizde Özsancak ve ark. tarafından 1998-2001 yılları arasında BHR'yi değerlendirmek amacıyla BPT yapılan 315 olguluk çalışmada öksürük yakınması ile BPT pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (161).

Orehek ve Gayrard, yaptıkları bir çalışmada astımlılarda genellikle şiddetli derecede BHR bulunduğunu, bunun yanı sıra kronik öksürük, balgam gibi semptomları bulunan nonastmatiklerde ise hafif derecede hiperreaktivitenin daha sık oranda görüldüğünü belirlemişlerdir. Bundan başka asemptomatik kişilerde de BHR tespit edilmektedir (162). Bizim çalışmamızda kronik öksürük yakınması ile başvuran 55 olgunun 3'ünde (%5,4) BPT pozitif saptanmış olup bu 55 olgunun 22'sinde astım düşünülmüş ve astım düşünülen olguların 3'ünde (%13,6) BPT pozitif olarak bulunmuştur. Ayrıca hasta grubundaki astım ön tanısı olan ancak BPT negatif saptanan 6 olgumuzun son 1 ay içerisinde inhale kortikosteroid kullandığı öğrenildi. BPT'nin astım düşünülen olgularda düşük oranda pozitif çıkması, inhale kortikosteroid kullanımının bronş hiperreaktivite testlerinde yalancı negatif sonuç vermesi ile, veya kronik öksürük yakınması ile başvuran ve klinik olarak astım tanısı konulan hastalarda gerçek tanının astım ile karışabilen başka durumlar olmasıyla açıklanabilir

GÖR hastalığında da bronşiyal hiperreaktivite olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim olgularımızda da astım düşünülen 22 olgunun 3'ünde BHR pozitif saptandı. Bu olgulardan 2'sinde ilaveten GÖR de mevcuttu.

McGarvey mast hücre ve eozinofil gibi inflamatuvar hücrelerin kronik öksürükten sorumlu olduğunu göstermiştir (76). Mast hücreleri, eozinofiller ve bunların mediyatörleri hava yolu epitelini harap ederek duyu sinirleri ile öksürük reseptörlerini çevresel uyaranlara maruz bırakarak öksürük gelişmesine neden olur. Kronik inflamasyonun yol açtığı hava yollarının yeniden yapılanmasını (remodeling) gösteren subepitelyal kalınlaşma, öksürük varyant astım ve öksürüğü olan ama astım tanısı olmayan kişilerde de gösterilmiştir.

Havayolu hastalıkları ile ilişkili havayolu inflamasyonunu değerlendirmek amacıyla birçok biyomarker incelenmiştir. Havayolu hastalıklarındaki biyomarkerler son on yıl içerisinde hastalık ve patolojik süreçleri ve tedavi yaklaşımlarını değerlendirmek için geliştirilmiştir. Bunun başlıca sebebi astım, KOAH, kronik öksürük gibi hava yolu hastalıklarının heterojen yapısının gittikçe artan bir şekilde tanınmasıdır. Son zamanlarda biyomarkerler birçok havayolu hastalığında hava yolu inflamasyonunun ayrılmaz bileşeni olarak yansıtılmaktadır. Serumda ve balgamda eozinofil sayımı, IgE değeri, gen ekspresyon markerleri, idrar metabolitleri bunlara

örnek verilebilir. Bunların çoğu astım için değerlendirilse de aynı biyomarkerler havayolu inflamasyonunun esas olduğu KOAH ve kronik öksürükte de faydalı olabilir. Total IgE, atopi ile ilişkilidir ve altta yatan patolojik süreç baskın B hücre mekanizması ile bağlantılıdır. Eozinofil sayımı astım için spesifik değildir, aynı şekilde tüm astımlı hastalarda eozinofil yüksek değildir; ancak yükseklikleri ile semptom skorları arasında ilişki mevcuttur (163). Bizim çalışmamızda kronik öksürük yakınması ile inflamatuvar biyomarkerler arasında ilişki saptanamamış olup daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

1. Kronik öksürüklü olgularımız etyolojilerine göre değerlendirildiklerinde %38,2 oranında PNAS, %34,5 GÖR, %5,4 oranında ise astım saptandı.
2. ACEİ kullanımı kronik öksürük etyolojisinde rol oynayan bir başka önemli nedendir. Sadece ACEİ kullanımı ele alındığında öksürük oranı bizim çalışmamızda %7,2 olarak bulundu.
3. Sigara içmeyen astım ön tanılı olgulardan %15,3'ünde BPT pozitif saptanarak astım tanısı doğrulandı.
4. BPT'nin astım düşünülen olgularda negatif çıkması, inhale kortikosteroid kullanımının bronş hiperreaktivite testlerinde yalancı negatif sonuç vermesi ile, veya kronik öksürük yakınması ile başvuran ve klinik olarak astım tanısı konulan hastalarda gerçek tanının astım ile karışabilen başka durumlar olmasıyla açıklanabilir.
5. Çalışmamızda her iki grupta incelediğimiz inflamatuvar biyomarker düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Mc Garvey LPA. Cough-6: Which investigations are most useful in the diagnosis of chronic cough? *Thorax* 2004;59:342-6.
2. Akkaynak S. Solunum sistemi savunma fizyolojisi ve akciğerin metabolik aktivitesi. *Solunum Hastalıkları*. Ankara; Tas Kitabevleri, 1980;S:71-83.
3. Office of Population Censuses and Surveys, Morbidity Statistics from General Practice: 4th National Study 1991–1992. Series MB5 no. 3. London, Her Majesty's StationeryOffice,1995.
4. McGarvey LPA, Heaney LG, MacMahon J. A retrospective survey of diagnosis and management of patients presenting with chronic cough to a general chest clinic. *Int J Clin Pract* 1998;52: 158–161.
5. 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;123:413-7.
6. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114 (suppl):133-81
7. Schramm CM. Current concepts of respiratory complications of neuromuscular disease in children. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12:203-7.
8. Morice AH and Committee Members (ERS Task Force). The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004;24:481-92.
9. Janson C, Chinn S, Jarvis D, Burney P. Determinants of cough in young adults participating in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 2001 Oct;18(4):647-54.
10. Chang AB. Cough, cough receptors, and asthma in children. *Pediatr Pulmonol* 1999 ;28:59-70

11. Canning BJ. Anatomy and neurophysiology of the cough reflex. *Chest* 2006;129(Suppl 1):33S–47S.
12. Mazzone SB. Sensory regulation of the cough reflex. *Pulm Pharmacol Ther* 2004;17:361–8.
13. Udem BJ, Carr MJ, Kollarik M. Physiology and plasticity of putative cough fibres in the Guinea pig. *Pulm Pharmacol Ther* 2002;15:193–8.
14. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet*. 2008 Apr 19;371(9621):1364-74.
15. Corro WM. Chronic persistent cough: diagnosis and treatment update. *Ped Annals* 1996 ; 25:162-168
16. Irwin RS, Widdicome J. Cough. In: Murray JF, Nadel JA (eds); *Textbook of Respiratory Medicine*. WB Saunders Company, New York. 2000; pp:553-66.
17. Fujimura M, Kasahara K, Kamio Y, Naruse M, Hashimoto T, Matsuda T. Female gender as a determinant of cough threshold to inhaled capsaicin. *Eur Respir J*. 1996 Aug;9(8):1624-6.
18. Dicipinigaitis PV, Rauf K. The influence of gender on cough reflex sensitivity. *Chest*. 1998 May;113(5):1319-21.
19. Widdicombe J, Eccles R, Fontana G. Supramedullary influences on cough. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006 Jul 28;152(3):320-8.
20. Ho CY , Gu Q , Lin YS ,Lee L Y .Sensitivity of vagal afferent endings to chemical Irritants in the rat lung. *respir Physiol* 2001; 127:113-24
21. Widdicombe J. Functional morphology and physiology of pulmonary rapidly adapting receptors (RARs). *Anat Rec* 2003; 270A:2-10.
22. Canning BJ, Mori N, Mazzone SB. Vagal afferent nerves regulating the cough reflex. *Respiratory&Neurobiology* 2006; 152; 223-242

23. Hanacek J, Tatar M, Widdicombe J. Regulation of cough by secondary sensory inputs. *Respiratory&Neurobiology* 2006; 152: 282-297
24. Widdicombe J. Airway receptors. *Respir Physiol* 2001;125:3-15.
25. Mohammed SP, Higenbottam TW, Adcock JJ. Effects of aerosol-applied capsaicin, histamine and prostaglandin E2 on airway sensory receptors of anaesthetized cats. *J Physiol* 1993; 469:51-66.
26. Morikawa T, Gallico L, Widdicombe J. Actions of formoterol on cough and pulmonary rapidly adapting receptor activity in the guinea pig. *Pharmacol Res* 1997; 35:113-8.
27. Joad JP, Kott KS, Bonham AC. Nitric oxide contributes to substance P-induced increases in lung rapidly adapting receptor activity in guinea-pigs. *J Physiol* 1997; 503:635-43.
28. Widdicombe, JG Afferent receptors in the airways and cough. *Respir Physiol* 1998;114,5-15.
29. Widdicombe JG, Neurophysiology of the cough reflex. *Eur Respir J* 1995; 8: 1193- 1202.
30. Şahin G, Webber S.E. and Widdicombe, J.G. Lung and cardiac reflex actions on tracheal vasculature in anesthetized dogs. *J. Physiol.* 1987;387: 47-57.
31. Sahin G, Webber SE, Widdicombe JG. Chemical control of tracheal vascular resistance in dogs. *J Appl Physiol* 1987;63 (3): 988-995.
32. Chung KF, Widdicombe JG Cough. In: Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine, (eds) Mason JR, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA, vol.1, part 3, section H,29. 4th ed. Philadelphia E.Saunders; 2005: 831-847.
33. Lee LY, Pisarri TE. Afferent properties and reflex functions of bronchopulmonary C fibers. *Respir Physiol* 2001; 125: 47-65.

34. McAlexander MA, Myers AC, Udem BJ. Adaptation of guinea-pig vagal airway afferent neurones to mechanical stimulation. *J Physiol* 1999; 521:239-47.
35. Karlsson JA. The role of capsaicin-sensitive C-fibre afferent nerves in the cough reflex. *Pulm Pharmacol* 1996; 9: 315-21.
36. McCool FD, Leith DE. Pathophysiology of cough. *Clin Chest Med* 1987; 8: 189-95.
37. Chevrolet JC, Deleamont P. Repeated vital capacity measurements as predictive parameters for mechanical ventilation need and weaning success in Guillaain-Barré syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 814-8.
38. Schiffman PL, Belsh JM. Effect of inspiratory resistance and theophylline on respiratory muscle strength in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1418-23.
39. Szienberg A, Tabachnick E, Rashed N, et al. Cough capacity in patients with muscular dystrophy. *Chest* 1988; 94: 1232-5.
40. Estenne M, Van Muylam A, Goroni M, et al. Evidence of dynamic airway compression during cough in paraplegic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1081-5.
41. Irwin RS, Widdicombe J, Phil D. Cough. In: Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994: 529-44.
42. Langlands J. The dynamics of cough in health and in chronic bronchitis. *Thorax* 1967; 22: 88-96.
43. Sharpey-Schafer E. The Mechanism of Syncope After Coughing. *BMJ* 1953; 2: 60-63
44. Irwin RS: Complications of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129:54S-58S

45. Irwin RS, Curley FJ. The treatment of cough: A comprehensive review. *Chest*. 1991;99:1477-1484.
46. Irwin RS, Madison 1M. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000; 343:1715-21
47. Morice A. Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2002; 15:253-259.
48. Pratter MR. Cough and the common cold: ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: 72-4.
49. Curley FJ, Irwin RS, Pratter MR. Cough and the common cold. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Aug;138(2):305-11.
50. Diehr P, Wood RW, Bushyhead J, Krueger L, Wolcott B, Tompkins RK. Prediction of pneumonia in outpatients with acute cough-a statistical approach. *J Chronic Dis*. 1984;37(3):215-25.
51. Johnston SL, Holgate ST. Epidemiology of respiratory tract infections. In: Myint S, Taylor-Robinson D, (Eds). *Viral other infections of the human respiratory tract*. London: Chapman & Hall, 1996: p 1-38.
52. Schaberg T, Gialdroni-Grassi G, Huchon G, Leophonte P, Manresa F, Woodhead M. Ananalysis of decisions by European general practitioners to admit to hospital patients withlower respiratory tract infections. The European Study Group of Community Acquired Pneumonia (ESOCAP) of the European Respiratory Society. *Thorax* 1996; 51: 1017-22.
53. Eccles R, Loose I, Jawad M, Nyman L. Effects of acetylsalicylic acid on sore throat pain and other pain symptoms associated with acute upper respiratory tract infection. *Pain Med* 2003; 4: 118-24.
54. Irwin RS, Baumann H, Bolser DC, et al. Clinical Practice Guidelines Executive Summary: ACCP Evidence-Based Diagnosis and Management of Cough. *Chest* 2006; 129; 1-23.

55. French CL, Irwin RS, Curley FJ, et al. Impact of chronic cough on quality of life. *Arch Intern Med.* 1998;158:1657-1661.
56. Irwin RS, Curley FJ, Grossman RF. Diagnosis and treatment of symptoms of the respiratory tract. Futura Publishing Co. 1997; 1-47.
57. Jongste JC, Shields MD. Cough-2: Chronic cough in children. *Thorax* 2003;58:998-1003.
58. Charlton A. Children's cough related to parenteral smoking. *BrMedJ* 1984;288:1647-9.
59. Yılmaz A, Erkan F. Kronik öksürük: Sistemik tanısal yaklaşım. *Toraks Dergisi* 2002;3:329-34.
60. Morice AH, Kastelik JA. Cough-1: Chronic cough in adults. *Thorax* 2003;58:901-7.
61. Palombini BC, Villanova CAC, Araujo E, et al. A pathogenic trial in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999;116:279-84.
62. Cullinan P. Persistent cough and sputum: prevalence and clinical characteristics in south east England. *Respir Med.* 86:143-149.
63. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome). ACCP evidencebased clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:63-71.
64. Gaffey MJ, Kaiser DL, Hayden FG. Ineffectiveness of oral terfenadine in natural colds: evidence against histamine as a mediator of common cold symptoms. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7: 223-28.
65. Irwin RS, Madison MJ. The persistent trouble some cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1469-74.

66. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi; Öksürük Nedenler, Tanı ve Tedavi
67. Fontana GA, Pistolesi M. Cough 3: chronic cough and gastroesophageal reflux. Review series. *Thorax* 2003;58:1092-5.
68. Eubanks TR, Omelanczuk PE, Maronian N, et al. Pharyngeal pH monitoring in 222 patients with suspected laryngeal reflux. *J Gastrointest Surg* 2001;5:183-91.
69. Harding SM. Chronic cough. Practical considerations. *Chest* 2003;123:659-60.
70. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129(suppl):80S–94S.
71. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med.* 1992;117:234-42.
72. Ravid D, Lishner M, Lang R, Ravid M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: a prospective evaluation in hypertension and in congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 1116- 1120.
73. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000; 48(2): 106-110.
74. Gilberg S, Njamkepo E, Du Châtelet IP, Partouche H, Gueirard P, Ghasarossian C, Schlumberger M, Guiso N. Evidence of Bordetella pertussis infection in adults presenting with persistent cough in a french area with very high whole-cell vaccine coverage. *J Infect Dis.* 2002 Aug 1;186(3):415-8.
75. Pratter Mr, Bartter T, Akers S, DuBois J. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med.* 1993;119:977-83.
76. McGarvey LPA, Heaney LG, MacMahon J, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998;53:738–743

77. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic Cough: The Spectrum and Frequency of Causes, Key Components of the Diagnostic Evaluation, and Outcome of Specific Therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:640-7.
78. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979; 300:633-7.
79. Pratter MR, Brightling CE, Boulet LP, et al. An empiric integrative approach to the management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(suppl):222S–231S.
80. Karakaya G. Öksürükle seyreden astma. A.Fuat Kalyoncu. "Bronş Astması 2001" Atlas Kitapçılık, Ankara 2001, 258 sayfa. Sayfa:85-92.
81. Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Tanaka E, Murayama T, Kuze F. Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J.* 1998 May;11(5):1064-9.
82. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 309-29.
83. Brightling CE, Ward R, Goh KL, et al. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 406-10.
84. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet.* 1989 Jun 17;1(8651):1346–1348.
85. Lemiere C, Efthimiadis A, Hargreave FE. Occupational eosinophilic bronchitis without asthma: an unknown occupational airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:852-853.
86. Park SW, Park JS, Lee YM, Lee JH ve ark. Differences in radiological/HRCT findings in eosinophilic bronchitis and asthma: implication for bronchial responsiveness. *Thorax.* 2006 Jan;61(1):41-7.

87. Brightling CE, Symon FA, Birring SS, et al. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax* 2003; 58: 528-32.
88. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, et al. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1699-1705.
89. Brightling CE, Ward R, Woltmann G, et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in eosinophilic bronchitis and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 878-82.
90. Gibson PG, Zlatić K, Scott J, et al. Chronic cough resembles asthma with IL5 and granulocyte- macrophage colony-stimulating factor gene expression in bronchoalveolar cells. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101: 320-26.
91. Brightling CE, Ward R, Wardlaw AJ, Pavord ID. Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J* 2000;15:682-686.
92. Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion, exacerbations and natural history of COPD. *Exp Lung Res* 2005;31(Suppl 1):63-65.
93. Gold PM. The 2007 GOLD Guidelines: a comprehensive care framework. *Respir Care*. 2009;54(8):1040-9.
94. Irwin RS, Glomb WB, Chang AB. Habit cough, tic cough, and psychogenic cough in adult and pediatric populations: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):174S-179S.
95. A consensus panel report of the American College of Chest physicians. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. *Chest* 1998; 114: 133S-173S.
96. *Toraks Dergisi*, 2002;3(3): 329-334.
97. O'Byrne PM, Inman MD. Airway hyperresponsiveness. *Chest*. 2003; 123:411-6.

98. Toelle BG, Peat JK, Salome CM, et al. Toward a definition of asthma for epidemiology. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:633.
99. Weiss ST, Speizer FE. Epidemiology and natural history. In: *Bronchial Asthma Mechanisms and Therapeutics*, 3rd, Weiss EB, Stein M (Eds), Little, Brown, Boston 1993. p.15.
100. Porsbjerg C, von Linstow ML, Ulrik CS, et al. Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective follow-up study. *Chest* 2006; 129:309.
101. Kolnaar BG, Folgering H, van den Hoogen HJ, van Weel C. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in adolescents and young adults. *Eur Respir J*. 1997 Jan;10(1):44-50.
102. O'byrne PM, Postma DS. The many faces of airway inflammation. *Asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 May;159(5 Pt 2):S41-63.
103. Opazo Saez AM, Seow CY, Pare PD. Peripheral airway smooth muscle mechanics in obstructive airways disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Mar;161(3 Pt 1):910-7.
104. Türktas H. Etiyoloji ve patogenezi.astma patogenezi. Bozkır matbaacılık, Ankara 1996; 1-28.
105. Murphy S. Asthma an inflammatory disease. In Hillman BC ed. *Pediatric respiratory disease*. Philadelphia, WB Saunders 1993: 621-7.
106. Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Sep;118(3):551-9; quiz 560-1.
107. www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-asthma
108. Türктаş H, Kalyoncu AF, Gemicioğlu B, Yorgancıoğlu A, Erdiñ M, Bavbek S, ve ark. Astımda tanıya yönelik pratik uygulama kılavuzu. *Toraks Dergisi* 2003;4(EK-2):1-9.

109. Demir T. Solunum fonksiyon testleri. İçinde: Gemicioğlu B, editör. Tanımdan tedaviye astım. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2005. s. 271-8.
110. Fraser, Colman, Müler, Pare. Synopsis of Disease of the Chest. Üçüncü baskı. S.183-184.
111. Swartz E, Lang D. When should a methacholine challenge be ordered for a patient with suspected asthma? Cleve Clin J Med. 2008; 75:37-40.
112. Beta2 adrenoreceptor agonists and the Olympic games in Beijing http://www.olympic.org/Documents/Reports/EN/en_report_1302.pdf (Accessed on September 23, 2011).
113. Olivenstein R, Taha R: Airway hyperresponsiveness. In: Martin HS. Physiological Basis of Respiratory Disease. Hamilton, Ontario: BS Decker;2005:709-720.
114. Turkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics 2012;3(4):26-9
115. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. Chest 1985;88(3): 376-84.
116. Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R, Beach J, Beckett W, Bernstein D, et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. Chest 2008;134(3 Suppl): 1S-41S.
117. Perez ERF, Olson AL, K. Frankel S. Eosinophilic Lung Diseases. Med Clin N Am 2011;95(6):1163-87.
118. Mansfield LE, Stein MR. Gastroesophageal reflux and asthma: a possible reflex mechanism. Ann Allergy 1978; 41: 224-226.
119. Wright RA, Miller SA, Corsello BF. Acid-induced esophagobronchial cardiac reflexes in humans. Gastroenterology 1990;99:71-73.

120. Herve P, Denjean A, Jian R, et al. Intraesophageal perfusion of acid increases the bronchomotor response to methacholine and to isocapnic hyperventilation in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:986-99.
121. Uhm TG, Kim BS, Chung IY. Eosinophil development, regulation of eosinophil-specific genes, and role of eosinophils in the pathogenesis of asthma.
122. Toraks Derneği Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi *Toraks Dergisi* 2000; Ek 1.
123. Valent P, Gleich GJ, Reiter A, Roufosse F, Weller PF, Hellmann A, Metzgeroth G, Leiferman KM, Arock M, Sotlar K, Butterfield JH, Cerny-Reiterer S, Mayerhofer M, Vandenberghe P, Haferlach T, Bochner BS, Gotlib J, Horny HP, Simon HU, Klion AD. Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field. *Expert Rev Hematol.* 2012 Apr;5(2):157-76.
124. Bystrom J, Amin K, Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein--a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir Res.* 2011 Jan 14;12:10.
125. Türктаş H, Türктаş İ, Asttma. Bozkır Matbaacılık, Ankara 1998.
126. Howard Li MD, Steven D. Groshong, MD, David Lynch, MD et al. Eosinophilic Lung Disease. *Clin Pulm Med* 2010; 17:66-74.
127. <http://issuu.com/journalagent/docs/tghyk.01/5>
128. Sevda Şener Cömert, Ali Fidan, Nesrin Kırıl, Gülşen Saraç, Banu Salepçi. Astım Ve/Veya Alerjik Rinit Semptomları Varlığında Bronş Provokasyon Testi Ve Sonuçları İle İlişkili Faktörler. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi.* 2008;XIX(3):117-122
129. Holgate, S. The inflammation in asthma, Global aspects of allergy and asthma, EAACI 96, Annual meeting of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Budapest, June 1996, educational grant from ASTRA, 1999, 6-13.

130. Amarasekera M. Immunoglobulin E in health and disease. *Asia Pac Allergy*. 2011 Apr;1(1):12-5. Epub 2011 Apr 19.
131. Hizawa N, Yamaguchi E, Jinushi E, Kawakami Y. A common FCER1B gene promoter polymorphism influences total serum IgE levels in a Japanese population. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Mar;161(3 Pt 1):906-9.
132. Przybilla B, Ring J, Völk M. Total IgE levels in the serum in dermatologic diseases. *Hautarzt*. 1986 Feb;37(2):77-82.
133. Mikecz K, Sonkoly I, Mészáros C, Szegedi G. Serum IgE level in systemic lupus erythematosus. *Acta Med Hung*. 1985;42(1-2):59-65.
134. Ernst E. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta analysis and review of the literature. *Annals Internal Medicine* 1993;118:956-963.
135. Folsom AR, Roamond WD. Atherosclerosis risk in communities. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease. *Circulation* 1997;96:1102-1108.
136. Camargo CA, Stampfer MJ, Glynn RJ, et al. Moderate alcohol consumption and risk for angina pectoris or MI in US male physicians. *Annals Internal Medicine* 1997;126:372-375.
137. Pearson TA. From the nutrition committee of AHA. Alcohol and Heart Disease. *Circulation* 1996;94:3023-3025.
138. Kishore J. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein-a, triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Annals Internal Medicine* 1999; 131:376-86.
139. Claus DR, Osmand AF, Gewurz H: Radioimmunoassay of human C-reactive protein and levels in normal sera. *J Lab Clin Med* 1976;87: 120.
140. Felix NS, Nakojima H, Kağan BM: Serum C-reactive protein in infections during the first six months of life. *Pediatric* 1966;37: 270.

141. Kindmark CO: The concentration of C-reactive protein in serum from healthy individuals. *Scand J Elin Lab Invest* 1972;29:407.
142. Kilpatrick JM, Volanakis JE. Molecular Genetics, Structure and Function of C-Reactive Protein. *Immunol Res* 1991;10:43-53.
143. Kılıçturgay K: İmmünoloji, Bursa, Güneş-Nobel Kitabevleri,1997; 20-21: 1221-1227.
144. Murray PR, Kobayashi GS, Pfaller MA, Rosenthal KS. *Medical Microbiology* 1994:86-87.
145. Reinhart WH. Erythrocyte sedimentation rate-more than an old fashion? *Ther Umsch* 2006; 63:108-119.
146. Caswell M, Stuart J. Assessment of diesse ves-matic automated system for measuring erythrocyte sedimentation rate. *J Clin Pathol.* 1991; 44: 946-954.
147. Lluberas AG, Schumacher HR. Markedly elevated erythrocyte sedimentation rates: consideration of clinical implications in a hospital population. *Br J Clin Pract.* 1996; 50: 138-142.
148. A Kelsall, S Decalmer, K McGuinness, A Woodcock, JA Smith. Sex differences and predictors of objective cough frequency in chronic cough. *Thorax* 2009;64:393-398.
149. Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. Predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med* 1996;156:997-1003.
150. Kaynar H, Yılmaz N, Akgün M, Meral M, Sağlam L, Görgüner M ve ark. Sigara içmeyenlerde kronik öksürük etyolojisi. *Toraks Dergisi*, 2005; 6: 8-12.
151. Jansen DF, Schouten JP, Vonk JM, Rijcken B, Timens VI, Kraan J, et al. Smoking and airway hyperresponsiveness especially in the presence of blood eosinophilia increase the risk to develop respiratory symptoms: a 25-year follow-up study in the general adult population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:259-64.

152. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastroesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1:1-57.
153. Ruhl CE, Everhart JE. Respiratory complications of gastroesophageal reflux disease (GERD) in a prospective population-based study. *Gastroenterology* 1999;116:A92 (Abstract G0396).
154. Gastal OL, Castell JA, Castell DO. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms. Studies using proximal and distal pH monitoring. *Chest* 1994;106:1793-6.
155. Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-hour esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest* 1999;115:654-9.
156. Goldszer RC, Lilly LS, Solomon HS. Prevalence of cough during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Am J Med.* 1988 Dec;85(6):887.
157. Şahin Ü, Altınbaş A, Tunç E, Ünlü M, Akkaya A. Anjiotensin- konverting – enzim inhibitorleri ve öksürük, Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2000;48:106-10.
158. Karpman L. Cough from ACE inhibitors. *Am Heart J.* 1988 Dec;116(6 Pt 1):1658.
159. Anlar FY. Çocukluk Çağı Astımı. Bronş Astması 2001. Kalyoncu AF (ed.) 1. Baskı. Atlas Kitapçılık, Ankara. 2001;123-135.
160. Mungan D. Yaşlıda Astım. Bronş Astması 2001. Kalyoncu AF (ed.) 1. Baskı. Atlas Kitapçılık, Ankara. 2001;138-154.
161. Özsancağ ve ark. Bronkoprovokasyon Testi Ölçümlerinin Geriye Dönük Analizi. *Akciğer Arşivi*: 2005; 6: 63-68.

162. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Meinesz AF, de Vries K, van der Lende R. The distribution of bronchial responsiveness to histamine in symptomatic and in asymptomatic subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Sep;140(3):615-23.

163. Dasgupta A, Nair P. When are biomarkers required in the management of airway diseases? *Pol Arch Med Wewn.* 2013 Mar 26. pii: AOP_13_015.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul



T.C.
ZONGULDAK KARAELEMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ETİK DEĞERLENDİRME
KOMİSYON BAŞKANLIĞI



TOPLANTI TARİHİ: 17/06/2010
TOPLANTI NO: 2010/04

KARARLAR :

- 3- Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Figen ATALAY'ın sorumluluğunda yapılacak olan "Kronik Öksürüğü Olan Hastalarda Metakolin Bronş Hiperreaktivitesi ve İnflamatuvar Biyomarkerlerin Karşılaştırılması" başlıklı çalışması oy birliği ile etik olarak uygun bulunmuştur.

ASLI GİBİDİR

Doç. Dr. Zehra KURÇER
ZKÜ Tıp Fakültesi

Etik Değerlendirme Komisyon Başkanı