

Sigara İçmeyenlerde Kronik Öksürük Etiyolojisi

Hasan Kaynar, Nusret Yılmaz, Metin Akgün, Mehmet Meral, Leyla Sağlam, Metin Görgüner, Arzu Mirici

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

ÖZET

Öksürük solunum yollarının önemli bir semptomu olup, üç haftadan fazla bir süredir devam ediyorsa, kronik öksürük olarak tanımlanır. Ayaktan başvurularda en sık görülen semptomlar arasında beşinci sırada yer alır. Kliniğimizde Ocak 2000 ile Ekim 2002 arasında, süresi 3 haftayı geçen öksürük semptomuyla başvuran hastalar çalışmaya alındı. Önceden bilinen bir akciğer hastalığı olan, sigara içen ve akciğer radyografisi patolojik olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya yaş ortalaması 40.6 ± 17.2 olan 12'si erkek (%26.7), 33'ü kadın (%73.3) olmak üzere toplam 45 hasta alındı. Bu hastalarda öksürüğün süresi, 3 hafta ile 10 yıl arasında değişmekle birlikte, ortalama 62.1 ± 103.2 haftaydı. Kronik öksürük nedeni olarak en sık post nazal akıntı sendromu (%39) saptanırken, bunu sırasıyla gastroözofageal reflü hastalığı (%23.4) ve astım/eozinofilik bronşit (%21.8) izledi. Bazı hastalarda kronik öksürüğe neden olan tek bir hastalık (%64.4) saptanırken, bazı hastalarda birden fazla (%35.6) neden bir arada bulunmaktaydı. Kronik öksürük sebebiyle gelen hastalarda özellikle postnazal akıntı sendromu, gastroözofageal reflü hastalığı, astım ve eozinofilik bronşit ön planda düşünülmeli ve birden fazla neden olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar sözcükler: kronik öksürük, sigara içmeyen, gastroözofageal reflü, astım, eozinofilik bronşit

Toraks Dergisi, 2005;6(1):8-12

ABSTRACT

Etiology of Chronic Cough in Nonsmokers

Cough is considered to be chronic if it lasts longer than 3 weeks. It is the fifth most common complaint in outpatient admissions. Between January 2000 and October 2002, the patients with a cough history of more than 3 weeks were included in this study. Patients with known previous lung diseases, smokers, and those having pathologic lung radiograph were excluded from the study. A total of 45 patients (12 males and 33 females) with a mean age of 40.6 ± 17.2 years were included. The mean duration of cough was 62.1 ± 103.2 weeks ranging from 3 weeks to 10 years. Postnasal drip syndrome (39%) was the most common cause of chronic cough followed by gastroesophageal reflux (23.4%) and asthma/eosinophilic bronchitis (21.8%). While chronic cough was found to be due to one condition in 64.4%, more than one condition was found in 35.6% of cases. Postnasal drip syndrome, gastroesophageal reflux disease, asthma and eosinophilic bronchitis should be thought first in the etiology of patients admitting with the complaint of chronic cough. It should also be born in mind that more than one cause might participate in the etiology of chronic cough.

Keywords: chronic cough, nonsmoker, gastroesophageal reflux, asthma, eosinophilic bronchitis

Toraks Dergisi, 2005;6(1):8-12

Geliş tarihi: 11.04.2003

Kabul tarihi: 15.10.2004

Yazışma Adresi: Dr. Hasan Kaynar
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
25240 Erzurum
Tel : (0442) 316 63 33-2033
Faks : (0442) 316 63 40
E-posta : hkaynar@atauni.edu.tr; hasankaynar@hotmail.com

Bu çalışma, Toraks Derneği'nin 4. Yıllık Kongresi'nde tartışmalı poster olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Öksürük normalde sağlıklı kişilerde görülmemekle birlikte, ortaya çıktığında ve özellikle kalıcı olduğunda hasta için önemli bir semptomdur. Öksürük, larenks, trakeobronşiyal bölge, dışkulak yolu, kulak zarı, paranasal sinüsler, farenks, diyafragma, plevra, perikard ve midenin mekanik uyarılması sonucu ya da çeşitli hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkabilir [1]. Klasik olarak üç haftadan kısa süreli öksürük akut, üç haftadan uzun süren öksürük kronik olarak tanımlanmaktadır [1,2]. Ancak son zamanlarda 3-8 hafta süren öksürüğü subakut, 8 haftadan uzun süren öksürüğü kronik şeklinde tanımlama eğilimi vardır [3].

Kronik öksürük günümüzde gerek medikal gerekse ekonomik açıdan önemli bir sorundur. Bronşiyal mukusun kalite ve kantite değişiklikleri (kronik bronşit, tümörler vb.), öksürük refleksindeki duyarlılık artışı (astım, sigara içimi vb.), oral sekresyonların veya gıdaların aspirasyonu (gastro-özofageal reflü, nörolojik disfonksiyonlar vb.), öksürük reseptörlerinin direkt olarak uyarılması (tümör, yabancı cisim, hormonal hastalıklar vb.) ve psikolojik nedenler gibi farklı mekanizmalara bağlı olarak ortaya çıkabilir [4]. ABD'de sigara içmeyen grupta prevalansın %14-23 olduğu, ayaktan başvuran hastalarda en sık görülen semptomlar arasında beşinci sırada olduğu ve yıllık ortalama 30 milyon kişinin bu semptom nedeniyle doktora başvurduğu bildirilmektedir [5,6]. Bu nedenle, kronik öksürük tanısına yönelik olarak yıllar içinde çok sayıda algoritma yayımlanmıştır [1,2,5,7-10]. Son yıllarda özellikle eozinofilik bronşit (EB), kronik öksürük etiyojisinde düşünülmesi gereken yeni bir hastalık olarak algoritmalara eklenmiştir [11,12].

Bu çalışmada polikliniğimize kronik öksürük nedeniyle başvuran ve gerekli görüldüğünde kliniğimize yatırılan hastalarda kronik öksürük etiyojisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2000-Ekim 2002 arasında süresi 3 haftayı geçen öksürük nedeniyle göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran hastalar çalışmaya alındı. Önceden bilinen bir akciğer hastalığı olan, sigara içen ve akciğer radyografisi patolojik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, meslek gibi demografik bulguları ve anamnezi alındıktan sonra fizik muayeneleri yapıldı. Önce her hastada en sık görülen kronik öksürük nedenlerini içine alacak şekilde klinik ve/veya laboratuvar incelemeleri yapıldı. Bu amaçla, rutin laboratuvar tetkiklerinin yanı sıra, hastaların hepsine akciğer grafisi (posteroanterior ve sol yan) ve Waters grafisi çekildi. Spirometrik inceleme (erken reversibilite testiyle birlikte) ve "prick" allerji testi yapıldı. İlk başvuru anında kulak burun boğaz ve gastroen-

teroloji konsültasyonu istendi. Hastaların anamnezleri ve ilk değerlendirme sonuçları birlikte ele alınarak, ilk planda düşünülen tanıya/tanıılara göre tedavileri başlandı. İki haftalık tedavi sonrası tedaviden yarar görmeyen ve ilk değerlendirme sonucu tanı konulamayan hastalar ileri tetkik amacıyla kliniğimize yatırıldı.

İleri incelemedeyse, hastalardaki olası etiyojiye göre, sinüs tomografisi, balgam sitolojisi ve yayması, balgamda veya indüklenmiş balgamda hücre sayımı, reflü araştırması için pH monitorizasyonu olanağı olmadığı için gastroskopi ve/veya baryumlu özofagus grafisi, bilgisayarlı toraks tomografisi (ve/veya YRBT) ve gerektiğinde bronkoskopi işlemleri yapıldı. Bronş provokasyon testi yapılamadığı için olası astım veya EB hastaları bir arada ele alındı. Tanı konulduktan sonra etiyojiye yönelik tedavi verilmesiyle öksürüğün kesildiğinin gözlenmesi de tanının doğrulanmasında etkili oldu.

BULGULAR

Çalışmaya, ortalama yaşları 40.6±17.2 olan 12'si erkek (%26.7), 33'ü kadın (%73.3) olmak üzere toplam 45 hasta alındı. Bu hastalarda öksürüğün süresi 3 hafta ile 10 yıl arasında değişmekle birlikte, ortalama 62.1±103.2 hafta idi.

Kronik öksürük nedeni olarak en sık (%39) postnazal akıntı sendromu (PNAS) saptanırken, daha sonra sırasıyla gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) (%23.4) ve astım/EB (EB) (%21.8) saptandı. Daha az saptanan nedenler ise ACE inhibitörü kullanımı, bronşektazi, farenjit, kronik bronşit, laringotrakeobronşitti. Bir olguda ise, yapılan tüm incelemelere rağmen kronik öksürüğün nedeni belirlenemedi (Tablo I).

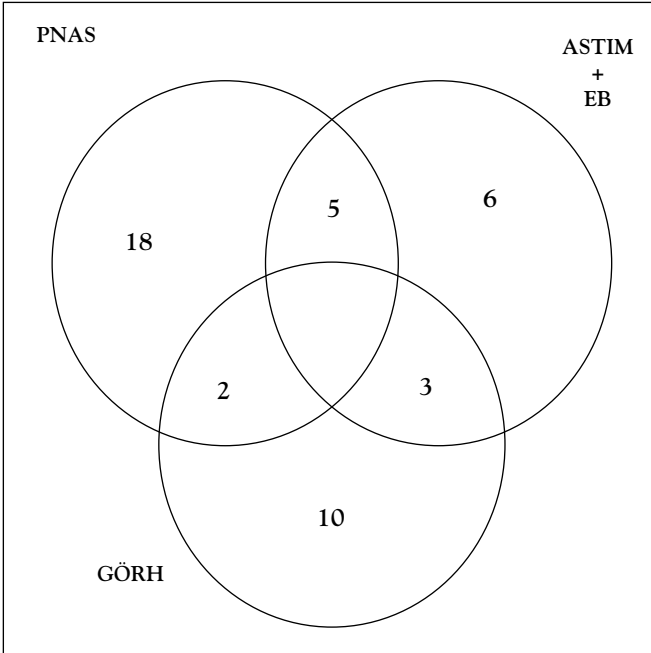
Bazı hastalarda kronik öksürüğe neden olan tek bir hastalık (%64.4) saptanırken, bazı hastalarda etiyojide rol oynayan birden fazla (%35.6) neden bir arada bulunmaktaydı (Şekil 1). Kronik öksürük kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmekteydi. Kronik öksürük nedenlerinin cinsiyete göre dağılımı Şekil 2'de verilmiştir.

Hastalarda semptom süreleri tanıya göre farklılık göstermekteydi. En kısa semptom süresi bronşektazide, en uzun semptom süresi farenjitte tespit edildi. Genç yaştaki hastalarda bronşektazi, PNAS ve farenjit ön planda iken, ileri yaştaki hastalarda ACE inhibitörü kullanımına bağlı öksürük, GÖRH ve astım/EB daha sık olarak gözlemlendi (Tablo II).

Öksürüğe ilave olarak sinüzitli hastalarda geniz akıntısı ve baş ağrısı, GÖRH olan hastalarda geçirtili hissi ön plandaydı. Sinüzit ve GÖRH olanlarda öksürüğün pozisyonla ilişkisi bulunmaktaydı (Tablo III).

Sinüzit tanısı KBB muayenesi sonrası 9 hastada BT ile, 5 hastada Waters grafisiyle, 4 hastada ise hem BT hem de Waters grafisiyle konuldu. GÖRH anamnezi olan toplam 20 has-

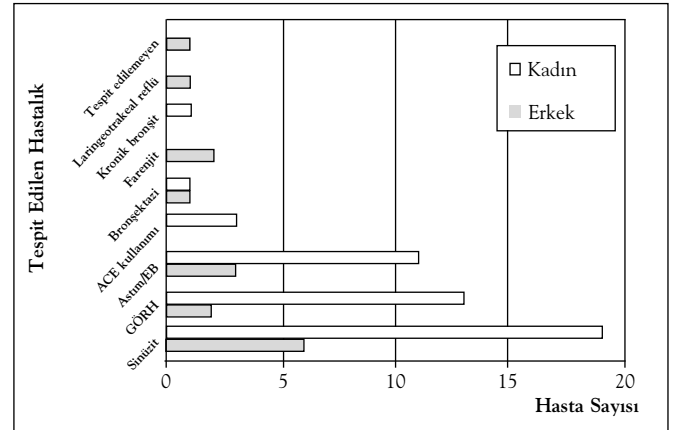
Etiyolojik Neden	Hasta Sayısı	Hastalarda Görülme Sıklığı (%)	Etiyolojik Nedenler İçerisindeki Sıklığı (%)
Postnazal akıntı sendromu	25	55.6	39.0
Gastroözofageal reflü hastalığı	15	33.4	23.4
Astım/Eozinofilik bronşit	14	31.2	21.8
ACE inhibitörü kullanımına bağlı	3	6.7	4.7
Bronşektazi	2	4.4	3.1
Farenjit	2	4.4	3.1
Kronik bronşit	1	2.4	1.6
Laringotrakeal reflü	1	2.2	1.6
Etiyolojik neden saptanamayan	1	2.2	1.6



Şekil 1. Sık görülen kronik öksürük nedenlerinin birlikte görülme sıklığı.

taya baryumlu özofagus grafisi ve/veya gastroskopi yapıldı. Proton pompa inhibitörüyle yapılan tedaviye yanıt alınan ve/veya baryumlu özofagus grafisiyle gastroskopiye pozitif bulgu tespit edilen 15 hasta GÖRH kabul edildi.

YRBT çekilen yedi hastanın ikisinde bronşektazi, birinde plevral kalınlaşma belirlenirken, diğerleri normal olarak değerlendirildi. Yedi hastada balgam veya indükte balgam incelemesi sonucu %3'ten fazla eozinofili belirlendi. Ancak, bu hastalara bronş provokasyon testi uygulanmadığı için, astım-EB ayrımı yapılamadı. Prick allerji testiyle 13 vakada polenlere (çayır, mera bitkileri ve ağaç), 3 vakada ev tozu akarlarına, 2 vakada yün, kedi tüyü, hububata karşı allerji tespit edildi.



Şekil 2. Hastalıkların cinsiyete göre dağılımı.

TARTIŞMA

Kronik öksürük akciğer ve akciğer dışı nedenli olmak üzere geniş bir hastalık yelpazesinden oluşabilir. Özellikle akciğer dışı nedenler içinde üst solunum yolu patolojileri belirgin bir yer tutar. Sinüzit, allerjik ve perennial rinit, postinfeksiyöz rinit gibi hastalıklar, postnazal akıntı sendromu (PNAS) içinde değerlendirildiği zaman, en sık görülen hastalık grubudur. Konuyla ilgili çoğu çalışmada PNAS en sık saptanan neden olarak bildirilmektedir [2,5,7,8-11]. Saptanan etiyolojik nedenler arasında PNAS bizim çalışmamızda da en sık görülen nedenken, oran olarak diğer çalışmaların bazılarında göre yüksek bazılarında göre düşük bulundu.

Kronik öksürük triadı, görülme sıklığına göre sırasıyla PNAS, astım ve GÖRH olarak belirtilmektedir. Literatürdeki öksürük algoritmalarında bu patojenik üçlüye dikkat çekilmiş ve tedavinin bunlara göre düzenlenmesi önerilmiştir [2,5,6,8]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da aynı etiyolojik nedenler ilk üç sırada yer almaktadır [1,4]. Bizim çalışmamız

Tablo II. Hastaların yaş ortalamaları ve semptom süreleri

Hastalık	Yaş Ortalaması	Ortalama Semptom Süresi (Hafta)
Postnazal akıntı sendromu	36.6	58.2
Gastroözofageal reflü hastalığı	47.7	41.5
Astım/Eozinofilik bronşit	45.3	52.2
ACE inhibitörü kullanımına bağlı	57.3	27.3
Bronşektazi	21.0	8.5
Farenjit	43.5	179.0

da ise bu üç hastalık en sık etiyolojik neden olmakla birlikte, farklı olarak GÖRH ikinci sırada yer almıştır. Bu durum, bölgemizde astım prevalansının diğer bölgelere göre daha düşük olması ile izah edilebilir [13]. Bu durum GÖRH belirlemede kullandığımız yöntemlerden de kaynaklanabilir. Gastroskopi ve baryumlu özofagus grafisi pH monitorizasyonuna göre düşük özgülük ve duyarlılıkları nedeniyle algoritmalarda önerilmemektedir. Ancak, gerek pH monitorizasyonunun bazı dezavantajlarının olması, gerekse gastroskopi ve baryumlu özofagus grafilerinin GÖRH tanısında ilave yararlarının olması [14,15] nedeniyle, pH monitorizasyonunun yapılamadığı durumlarda GÖRH tanısı için bu yöntemlerden yararlanılabilir.

Eozinofilik bronşit, son yıllarda üzerinde çok durulan ve kronik öksürük etiyolojisinde %10 ile %20 arasında rol oynayan önemli bir hastalıktır. İlk olarak 1989 yılında Gibson tarafından tanımlanmıştır [11,12]. 1999 yılında yapılan bir çalışmada sıklığı %12 olarak bildirilmiştir [11]. Aynı yıl "erişkinlerde kronik öksürük tedavisinde sinüs görüntülemenin rolü" adlı yayımlanmış başka bir makalede [16] hiç eozinofilik bronşit olgusunun olmaması eleştiri konusu olmuştur [17]. Tanı, balgam veya indükte balgamda eozinofil oranının

%3'ten fazla olması ve SFT değerlerinin normal olmasıyla konulmaktadır [18]. Son zamanlarda yayımlanan yeni bir çalışmada, balgam ya da indükte balgamda %2.5'ten fazla eozinofil olmasının tanı için yeterli olduğu iddia edilmektedir [12]. Bizim çalışmamızdaysa, bronş provokasyon testi uygulanmadığı için astım-EB ayrımı yapmadan iki hastalığı birlikte ele almayı uygun bulduk. Bu yüzden, eozinofilik bronşit sayısını net olarak vermemiz olanaksızdı. Fakat, EB'nin farklı bir hastalık olup olmadığı, tedavisinde inhale kortikosteroid kullanılmakla beraber tedavi süresinin ne kadar olacağı konusunda halen net bir görüş birliği yoktur. Yine de, EB'nin kronik öksürüklü olgularda göz ardı edilmemesi gereken nedenlerden biri olduğunu düşünmekteyiz.

ACE inhibitörü kullanımı kronik öksürük etiyolojisinde rol oynayan bir başka önemli nedendir. Literatürde %0.2 ile %34 arasında değişen oranlar bildirilmektedir. Ülkemizde Şahin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ACE inhibitörü kullananlarda %7 oranında kronik öksürük saptanmıştır [19]. Bizim çalışmamızda ise ACE inhibitörü kullanımına bağlı kronik öksürük yalnızca 3 (%4.7) hastada belirlendi. Yeni ACE inhibitörü preparatlarının kronik öksürük yapma potansiyelinin daha az olması ve giderek daha fazla tercih edilmelerine bağlı olarak bulduğumuz oranın önceki çalışmalardan daha düşük olduğunu düşündük.

Kronik bronşit, bronşektazi ve trakeobronşiyal kollaps, diğer kronik öksürük nedenleri arasında tanımlanmıştır [6]. Kalp yetmezliği, dışkulak yolu hastalıkları, interstisyel akciğer hastalıkları, diyafragma patolojileri, tiroid hastalıkları ve psikojenik nedenler daha az rastlanan kronik öksürük nedenleri içinde sayılabilir [5]. Literatürde 7 yıl süreli bir kronik öksürük nedeni olarak belirtilen bir "ear wax" olgusu bildirilmiştir [20]. Bazı çalışmalarda kronik bronşit dördüncü etiyolojik neden olarak yer almakla birlikte [8], bizim çalışmamızda az sayıdaydı. Bu durum, muhtemelen halen sigara içen ya da daha önceden sigara içmiş hastaların çalışmaya alınmamış olmasından kaynaklanabilir.

Tablo III. Tespit edilen hastalıklardaki öksürüğe ilave özellikler

	Sin.	GÖRH	Astım/EB	ACEİ	Br.	Far.	KB	N
"Wheezing" (hışıltılı solunum)	3	2	4	1	-	1	-	-
Genizde akıntı	16	6	7	1	1	1	1	-
Baş ağrısı	12	7	3	2	1	-	-	1
Pozisyonla ilişki	16	10	3	1	-	1	-	-
Geğirti	8	10	3	-	-	-	-	-
Yutkunma isteği	6	2	6	1	1	1	-	-
ACEİ	3	3	1	3	-	-	-	-

Sin.: sinüzit; GÖRH: gastroözofageal reflü hastalığı; EB: eozinofilik bronşit; ACEİ: ACE inhibitörü kullanımı; Br.: bronşektazi; Far.: farenjit; KB: kronik bronşit; N: herhangi bir patoloji belirlenemeyen.

Kronik öksürükte dikkat çekici bir konu da, genellikle birden fazla neden olmasıdır. Hatta, bu etiyolojik neden sayısı dörde kadar çıkabilir. Birden fazla neden oranı tek nedene göre daha belirgindir [6]. Bizde birden fazla etiyolojik neden %35.6 oranında görüldü. Bu nedenle, kronik öksürük semptomuyla gelen hastalarda, tek bir nedene bağlı kalmayıp tüm sistemler gözden geçirilmelidir. Öksürük çalışmalarında birden fazla neden oranı bizdekine göre biraz fazladır.

Gerek literatürde gerekse bizim çalışmamızda dikkati çeken bir nokta, kronik öksürük semptomunun kadınlarda 2-3 kat daha fazla olmasıdır [5-7,9,11]. Popülasyon çalışmalarında erkeklerin daha fazla öksürük şikâyeti belirtmelerine rağmen, öksürük şikâyetiyle başvuran hastalar arasında kadınlar daha ön plandadır [21]. Ancak, bu durumun açıklanması yok gibi görünmektedir.

Bir çalışmada, kronik öksürüklü olgulardaki tüm etiyolojilerde, değişik mekanizmalarla üst hava yolu ve bronşlarda aşırı duyarlılık geliştiği bildirilmiştir [9]. Bu nedenle, üst hava yolu inflamasyonunu gösteren soluk havasındaki nitrik oksit ölçümünün noninvazif bir tanı yöntemi olarak kullanılabilceği bildirilmiştir [22].

Sonuç olarak, kronik öksürüklü bir hastada kronik öksürük triadı olan PNAS, astım ve GÖRH ön planda düşünülmesi ve bunlara yönelik testler yapılmalıdır. Eğer etiyolojik neden bulunamazsa, diğer nedenler içinde özellikle eozinofilik bronşit akla getirilmelidir. Bunun dışında, daha az görülen öksürük nedenleri de unutulmamalı ve birden fazla etiyolojik neden olabileceği düşünülmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kartaloğlu Z, Okutan O, İlvan A. Öksürük. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2001;49:525-39.
2. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM 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 2):133-81.
3. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000;343:1715-21.
4. Kunter E, Öztürk S, Bozkanat E, Cerrahoğlu K. Primer yakınması kronik öksürük olan hastaların incelenmesi. *Heybeliada Tıp Bülteni* 2001; 7:27-30.
5. Pratter Mr, Bartter T, Akers S, DuBois J. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med.* 1993;119:977-83.
6. Palombini BC, Villanova CA, Araujo E et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999;116:279-84.
7. 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 Res Dis* 1981;123:413-7.
8. Irwin RS, Curley FJ, French C. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:640-47.
9. Carney I, Gibson PG, Murree-Allen K et al. A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:211-16.
10. Yılmaz A, Erkan F. Kronik öksürük. Sistematik tanısal yaklaşım. *Toraks Dergisi* 2002;3:329-34.
11. 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.
12. Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002;57:178-82.
13. Kalyoncu F. Epidemiyoloji. Kalyoncu AF, Türkteş H; eds. *Ulusal Verilerle Astma*. Ankara: Kent Matbaası; 1999:8-20.
14. Voutilainen M, Sipponen P, Mecklin JP et al. Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1,128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms. *Digestion* 2000;61:6-13.
15. Johnston BT, Troshinsky MB, Castell JA, Castell DO. Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1996;91: 1181-5.
16. Pratter MR, Bartter T, Lotano R. The role of sinus imaging in the treatment of chronic cough in adults. *Chest* 1999;116:1287-91.
17. Cockcroft DW. Eosinophilic bronchitis as a cause of cough. *Chest* 2000;118:277.
18. Öktem S, Erdiç M. Eozinofilik bronşit. *Solunum Hastalıkları* 2002;13: 136-41.
19. Şahin Ü, Altınbaş A, Tunç E, Ünlü M, Akkaya A. Anjyotensin-konvertir enzim inhibitörleri ve öksürük. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000;48:106-10.
20. Jegoux F, Legent F, Beauvillain de Montreuil C. Chronic cough and ear wax. *Lancet* 2002;360:618.
21. Morice AH, Kastelik JA. Cough 1: Chronic cough in adults. *Thorax* 2003;58:901-7.
22. Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE et al. Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1810-3.