

Tanım, Epidemiyoloji ve Temel Patofizyolojik Mekanizmalar

Definition, Epidemiology and Basic Pathophysiologic Mechanisms

Münevver Erdiñ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Abstract

Öksürük, havayollarının temizlenmesinde ve korunmasında rol oynayan kompleks bir refleks mekanizmadır. Larinks ve trakeobronşiyal ağaçta, özellikle de karinada ve bronşların dallanma noktalarında bulunan duyu sinirlerinin çeşitli inflamatuvar, mekanik veya kimyasal dürtüler ile uyarılması sonucunda meydana gelmektedir. Hızlı adapte olan reseptörler (RAR), yavaş adapte olan gerilim reseptörleri (SAR) ve C lifleri olmak üzere temelde üç tip reseptör bu refleks mekanizmada rol oynamaktadır. İki aydan uzun süreli öksürükler kronik öksürük olarak adlandırılmakta, etyolojide çok fazla hastalık yer almaktadır. Çevresel iritan maruziyeti ve immun-supresyonu olmayan, sigara içmeyen, akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri normal olan kişilerde sıklıkla; öksürükle seyreden astım, üst havayolu öksürük sendromu ve gastroözofageyal reflü hastalığı öksürükten sorumlu tutulmaktadır. İleri yaş, kadın cinsiyet, ACE inhibitörü antihipertansif ilaç ve sigara kullanımı, kronik hastalıklar, viral enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, atopi, gastroözofageyal reflü varlığı öksürük refleks duyarlılığını artırmakta, birden fazla faktörün bir arada olması durumunda ise herhangi bir nedenle oluşan öksürük kronikleşmektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kronik öksürük, öksürük refleksi, öksürük hipersensitivite sendromu, idiyopatik öksürük

Cough is one of the complex reflex mechanisms which plays role in clearing and protecting of the airways from secretions, irritants, foreign particles etc. It arises from variety of sensory nerves located in main carina primarily and other bronchial branching locations in trachea-bronchial tree and larynx with inflammatory, mechanical or chemical impulses. Rapidly adapting receptors (RAR), slowly adapting stretch receptors (SAR) and C fibers are three types of receptors basically involve reflex mechanisms of cough. A cough that lasts for over eight weeks is called as a "chronic cough" and there are several causes of chronic cough. In such patients who are never smoked, free from exposure to environmental irritants, with normal chest radiograms and pulmonary function tests; cough-variant asthma, upper airway cough syndrome and gastroesophageal reflux disease are the most common causes of cough. Advanced age, female gender, ACE inhibitor, antihypertensive drug and tobacco use, chronic diseases, viral infections, autoimmune diseases, atopy, presence of gastroesophageal reflux enhances the cough reflex sensitivity and combination of those factors could make cough worse and lead to the chronic pattern.

KEY WORDS: Chronic cough, cough reflex, cough hypersensitivity syndrome, idiopathic cough

GİRİŞ

Öksürük, havayollarının temizlenmesinde ve korunmasında rol oynayan kompleks bir refleks mekanizmadır. Birinci basamak sağlık merkezlerine, acil servislere en fazla başvuru nedenidir [1-3]. Yaşam kalitesinde bozulmaya, okul ve iş gücü kaybına yol açmasının yanı sıra gereksiz ilaç kullanımı nedeniyle de sağlık hizmetleri maliyetlerini artırmaktadır.

Kronik öksürük etyolojisini ortaya koymak oldukça zordur. Çünkü öksürüğe yol açabilecek bir çok durum söz konusu olabileceği gibi, sıklıkla tanıya yönlendirecek altın standart bir test de bulunmamaktadır [4,5]. Öksürük bazen, asıl hastalığın tipik semptomları olmaksızın tek semptom olarak karşımıza gelebilmektedir. Tanısal değerlendirme yanı sıra tedavide de zorluklar yaşanmaktadır. Olası tüm tanısal testleri uygulayarak spesifik bir tedavi verilmesi, uzun süreli ve maliyetli bir süreçtir. Sıklıkla deneysel tedaviler gündeme gelmekte, tedaviden tanıya gitmek daha geçerli bir yöntem gibi görünmektedir. Tüm bunlara rağmen sıklıkla tedaviye yanıt da kısıtlıdır. Öksürük senkopları bazen fatal olabilmektedir. Bir kronik öksürük kliniğinde yatan olguların %50'sinde depresyon gözlenmiştir [6]. Etkin antitussif ilaçlar ise henüz elde bulunmamaktadır.

TANIM

Çok fazla sayıda hastalığın öksürüğe neden olabilmesinden dolayı ayırıcı tanıda kolaylık sağlamak amacıyla öksürük süreleri tanımlanmış, olası tanılar sürelerle ilişkilendirilmiştir.

Bu amaçla; 3 haftadan kısa süreli öksürükler **akut öksürük**, 3-8 hafta arası süren öksürükler **subakut öksürük**, 8 haftadan uzun süreli öksürükler **kronik öksürük** olarak adlandırılmaktadır. Son yıllarda bu tanımlamalara ek olarak; nedeni saptanan kronik öksürükler **spesifik öksürük**, bunlardan tedaviye yanıt vermeyenler **refrakter öksürük**, herşeye rağmen etyolojisi saptanamayanlar da **kronik idiyopatik öksürük** olarak tanımlanmıştır [5,7-9].



Öksürük etyolojisinde tek bir hastalık hastalık yanı sıra, birden fazla hastalık birlikte rol oynayabilmektedir. Irwin ve arkadaşları 1977 yılında kronik öksürük ile ilgili, öksürük reseptörlerinin anatomik yerleşim yerlerinin değerlendirilmesini temel alan sistematik bir tanısall yaklaşım öne sürmüşlerdir [10]. Daha sonra bu protokol, 1998 yılında Amerikan Göğüs Hastalıkları Akademisi tarafından tekrar güncellenmiştir [1]. Anatomik tanısall yaklaşım olarak tanımlanan bu yaklaşımla spesifik öksürük nedenlerinin büyük oranda ortaya konabileceği ve tedavi yanıtının daha yüksek olacağı bir çok çalışmada gösterilmiştir [11-13]. Bu protokol ile %88-100 oranında kronik öksürüğün nedeni belirlenmiş ve nedene yönelik spesifik tedavi ile %84-98 oranında başarı elde edilmiştir.

Kronik öksürük etyolojisinin değerlendirildiği çalışmaların çoğuna bakıldığında çevresel irritan maruziyeti ve sigara öyküsü olmayan, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI) kullanmayan, akciğer grafisinde herhangi bir patoloji saptanmayan ve hava yolu obstrüksiyonu gözlenmeyen olgularda üç tanının ön plana çıktığı görülmektedir: Öksürükle seyreden astım, üst havayolu öksürük sendromu (ÜHÖS, eski adıyla postnazal akıntı sendromu) ve gastroözofagiyal reflü hastalığı (GÖRH) [14-16]. Palombini; immunsupresyonu ve irritan maruziyeti olmayan, akciğer grafisi normal olan, ACE inhibitörü ilaç ve sigara kullanmayan olguların %93.6'sında öksürük nedeni olarak astım, gastroözofagiyal reflü ve postnazal akıntı sendromunu tanımlamış ve bu üçlü 'kronik öksürüğün patojenik triadı' olarak adlandırılmıştır [17]. Öne sürülen bu tanısall algoritmayla birlikte gerçek idiyopatik öksürüğün nadir bir durum olduğu bildirilmesine karşın, daha yakın zamanda yayınlanan olgu serilerinde tedaviye dirençli, sebebi açıklanamayan öksürük olgularının %42'e ulaşan bir oranda gözlemlendiği görülmektedir [4,18].

Tüm klinik ve laboratuvar değerlendirmelere rağmen öksürük etyolojisinin ortaya konamadığı olgular da bulunmaktadır ve bunlar benzer klinik özellikler gösterebilmektedir. Kronik idiyopatik öksürük olarak değerlendirilen bu olgular; tipik olarak orta yaş, menapoz dönemi kadın hastalar olup öksürük öncesi genellikle bir viral üst solunum yolu enfeksiyonu tanımlamaktadırlar. Anksiyete ve depresyon semptomlarının görülme olasılığı yüksektir. Kapsaisin ile yapılan öksürük provakasyon testinde artmış bir duyarlılık sözkonusu olup bu duyarlılık bazen kalıcı olabilmektedir. Açıklanamayan öksürüğü olan olgularda ortak özelliklerin izlenmesi, bu durumun ayrı bir klinik durum olduğunu düşündürmekte, bu öksürük bazen 'hastalık' olarak tanımlanmaktadır. Bu tür olgularda kolaylıkla hemen akla gelen psikojenik öksürüğün yetişkin grupta oldukça nadir olduğu, kavramın henüz yeterince tanımlanmadığı unutulmamalıdır [3,18,19].

Kronik öksürük olgularında; öksürük karakterinin, şiddetinin, zamanlaması veya komplikasyonlarının, öksürük etyolojisini öngörmeye herhangi bir katkısının olmadığı gözlenmiştir [20,21].

EPİDEMİYOLOJİ

Öksürük prevalansına dair çalışmalar çok az sayıda olup çoğunda öksürük süresi ile ilgili veriler yetersizdir. ECRHS protokolünün uygulandığı 16 ülkede 20-48 yaş arası 18277 olguda nokturnal öksürük oranı %30 bulunmuştur, ancak bunların ne kadarı akut, ne kadarı subakut, ne kadarı kronik öksürük bilinmemektedir [6].

servislere de en fazla başvuru nedenidir ve ABD'de yıllık maliyeti 3.6 milyon dolardır [2,22,23].

Toplum çalışmalarında prevalansı ortalama %12 olup çalışmalarda %9-33 arasında değişen oranlar bildirilmiştir [9]. Bu hastalarda inatçı öksürük yanı sıra, öksürüğe yol açan uyarılara karşı artmış bir hassasiyet bulunmaktadır. Sigara kullanımı, kronik öksürük sebepleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Ancak sigara kullanan olgular nadiren öksürük nedeniyle tıbbi yardım arayışı içine girerler. Sigara içmeyen erişkinlerde prevalans %14-23 arasında değişirken, kronik nonproduktif öksürük, polikliniğe başvuru nedenleri arasında 5. sırada yer almaktadır [17].

İlk kronik öksürük prevalans çalışması 2006 yılında Yorkshire'da 36 birinci basamak hekimi ve 4000 hasta ile yapılmış ve son iki aydır öksürük yakınması olanlar sorgulandığında prevalans %12 bulunmuş, bunların da %7'sinde günlük aktiviteleri öksürük nedeniyle etkilenmiştir. Bu da kronik öksürüğün ne denli önemli bir problem olduğunu göstermektedir [6,24]. Uluslararası bir çok solunum derneği tarafından kronik öksürük tanı ve tedavi rehberleri hazırlanmış olmasına rağmen halen kronik öksürüklerin çoğu tedavi edilememektedir.

Etyolojik oranlar çalışmanın yapıldığı yere, çalışmanın amacına ve tanı için kullanılan testlere göre değişkenlik göstermektedir. Morice ve ark.nın [9] derlemesinde, uzmanlaşmış kliniklerde kronik öksürük etyolojisinin değerlendirildiği çalışmalarda astım %25, (6-59), gastroözofagiyal reflü %20 (0-41) ve rinit %34, (8-58) oranında kronik öksürükten sorumlu tutulmuştur. Yıllar içinde bu nedenlerin sıklıkları değişmiştir. Önceki yıllarda astıma bağlı öksürük daha fazla iken son yıllarda değişen yaşam ve beslenme koşulları ile paralel olarak gastroözofagiyal reflü ilişkili öksürük oranları belirgin artmıştır. Postenfeksiyöz öksürük subakut öksürük nedenleri arasında iken önemli kronik öksürük etyolojileri arasında yerini almıştır. Öksürük etyolojisinin çok iyi araştırıldığı, olası nedenlerin dışlanarak, gerçek idiyopatik öksürüğün araştırıldığı çalışmalarda eozinofilik bronşit gibi nadir nedenler ön plana çıkmaktadır. Örneğin, kliniğimizde yapılan bir çalışmada, kronik öksürük olgularında eozinofilik bronşit %33.3 bulunurken, GÖRH sıklığı ise %22.2 bulunmuştur [24]. Bunlar tipik GÖRH semptomları olmayan, pHmetri ile saptanan sessiz GÖRH olgularıdır. GÖRH semptomları olan olgular değerlendirmeye alınmış olsaydı oranın çok daha fazla olacağı kaçınılmazdı. Ancak çalışmanın amacı idiyopatik öksürük olarak nitelendirilen kronik öksürükler arasında eozinofilik bronşit insidansını araştırmak olduğu için böylesine farklı oranlar elde edilmiştir.

Son yıllarda kronik öksürük olgularında yüksek oranlarda uyku apne sendromu bildirilmektedir [25].

Tablo 1'de en sık karşılaşılan kronik öksürük nedenleri ve farklı çalışmalardaki sıklık oranları görülmektedir [16,17,26-29].

Dicpinigaitis, Montefiore Öksürük Merkezindeki 1000 kronik öksürük hastasını değerlendirmiş, ilginç sonuçlar elde etmiştir [3]:

1. Cinsiyet farkı çok belirgin, sağlıklı kadınlar, sağlıklı erkeklere nazaran daha duyarlı öksürük refleksine sahipler (%69.7). Östrojen, TRPV1 (transient potential vanilloid type-1) aktivasyonunu, duyarlılığını artırmaktadır [30-32].

Tablo 1. Kronik öksürük nedenleri

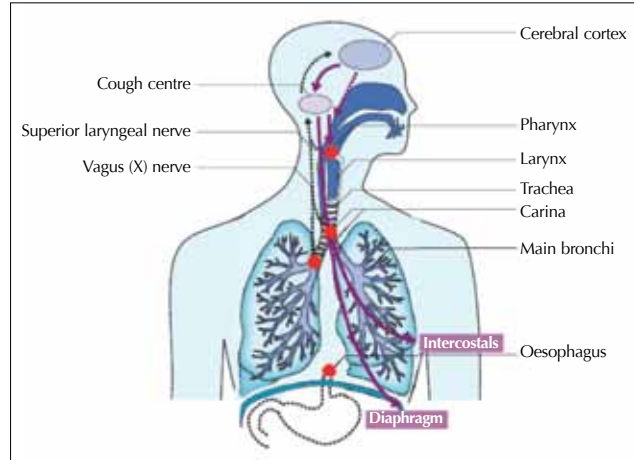
- Öksürükle seyreden astım (%10-59)
- Üst havayolu öksürük sendromu (%6-87)
- Gastroözofagiyal reflü hastalığı (%5-70)
- Eozinofilik bronşit (%7-33)
- Postenfeksiyöz öksürük (%11-25)
- ACE inhibitörü antihipertansif kullanımına bağlı öksürük (%2-33)
- Uyku apne sendromu (%44-68)
- Psikojenik öksürük
- İdiyopatik öksürük (%7-46)

2. Yaşa dikkat etmek gerekli. Tipik kronik refrakter öksürük profili; perimenapozal kadında ve üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkıyor. Kronik öksürüklü olguların %34.6'sı 65 yaş ve üzerinde, %23.9'u 70 yaş ve üzerinde bulunmuş. İlerleyen yaşla birlikte öksürük refleksi duyarlılığında azalma olduğu bilinmesine rağmen bu sonuç ilginç, bunda aspirasyonun rolü olduğu düşünülmüştür.
3. Olguların çoğu hiç sigara içmemiş. %2.7 olgu aktif içici, %27'si bırakmış. Sigara içenler öksürüğü sigara ile ilişkilendirmekte ve sağlık merkezlerine başvurmamaktadırlar.
4. Postnazal akıntı sendromu; 2006 ACCP kılavuzuna göre geniz akıntısı, öksürük, sık boğaz temizleme gibi birden fazla semptom içermektedir. Üst havayollarının irritasyon ve enflamasyonu nedeni ile öksürük reseptörlerinin doğrudan uyarılması da söz konusu olduğu için postnazal akıntıdan bağımsız olarak da öksürük meydana gelebilmektedir. Bu nedenle de terminoloji Üst Hava Yolu Öksürük Sendromu (ÜHYÖS) olarak değişmiştir. Astım, postnazal akıntı sendromu ve gastroözofagiyal reflü hastalığı halen kronik öksürüğün en sık nedenleridir ve ampirik tedaviden yarar fazladır.
5. Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) antihipertansif ilaç alınmasına dikkat edilmeli, öksürük doğrudan ACEİ kullanımına bağlı olmasa bile öksürük refleksi duyarlılığında artışa katkıda bulunduğu için her kronik öksürükte sonlandırılmalıdır.
6. Psikojenik öksürük tanısı çocuklarda iyi tanımlanmış olmasına rağmen erişkinde henüz tanım yeterli değil. Psikojenik öksürük tanısı kolay konmamalı, bu merkezde 1000 kronik öksürük hastası olmasına rağmen halen psikojenik öksürük tanısı için yeterli veri olmadığı belirtiliyor [3].

PATOFİZYOLOJİ

Öksürük; sıklıkla larinks ve trakeobronşiyal ağaçta, özellikle de karinada ve bronşların dallanma noktalarında bulunan duyu sinirlerinin çeşitli inflamatuvar, mekanik, termal veya kimyasal dürtüler ile uyarılması sonucunda meydana gelmektedir. Öksürük için duyu sinirleri; larinks ve trakeobronşiyal ağaç yanı sıra perikard, özofagus, diyafragma ve mide gibi organlarda da bulunmaktadır (Şekil 1) [1,4,14].

Temel olarak kapalı glottise karşı gerçekleşen kuvvetli bir itici manevra sonucu oluşan ve karakteristik bir sesi olan hızlı bir ekspiratuvar akımdır. Öksürük, bir refleksi savunma mekanizmasıdır.



Şekil 1. Öksürük reseptörleri (12 nolu literatürden alınmıştır)

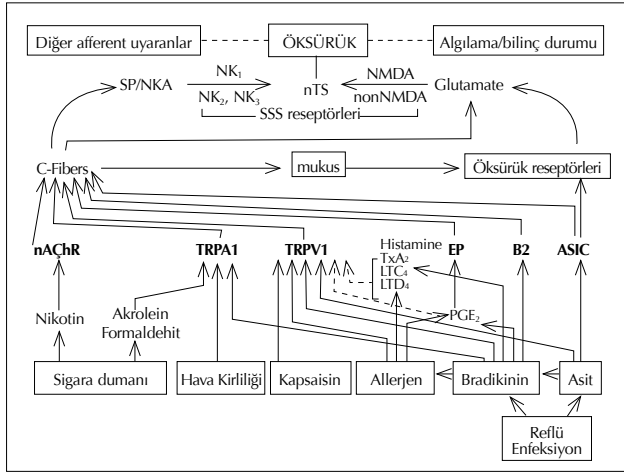
3 fazı vardır:

1. İspiratuvar Faz: Glottis açılır. Gelecek faz için akciğer volümünü artıran kısa bir inspirasyon olur.
2. Kompresyon Fazı: Glottis kapanır, interkostal ve abdominal kasların kasılması ile devam eder. Böylece toraks içi basınç hızla yükselir ve intratorasik basınç 300 mmHg'ye dek ulaşır. Kompresif faz yaklaşık 200 milisaniye sürer.
3. Ekspiratuvar Faz (Ekspulsif faz): Glottisin açılması ve havayolunda yüksek akım oluşmasıyla gerçekleşir. Glottisin açılmasıyla havayolu trakeal kesitte %80'e kadar kollabe olur ve bu da ekshale edilen gazın akım hızını artırır. Ekspiratuvar hava akım hızı 12 L/dk'yı geçer. Öksürüğün etkinliği akım hızının şiddetine bağlıdır. İntratorasik basınç interkostal ve karın kaslarının rahatlamasıyla normale döner [9,33,34].

Öksürüğün bu dönemleri başladığı yere göre farklılaşabilir. Örneğin, trakeobronşiyal ağaçta başlayan öksürükte belirgin bir inspirasyon fazı varken, larinksten kaynaklanan öksürükte bu faz kısa olabilir, öksürük basit bir ekspiratuvar patlama şeklinde kesik kesik ve kısa inspirasyonlu gelişir. Öksürük yetersiz kaldığında ateletazi, gaz alışverişinde anormallikler ve enfeksiyonlar ortaya çıkabilmektedir. Ekspiratuvar akım hızlarının veya dinamik olarak komprese olan hava yollarının azalması öksürüğün etkinliğini azaltmaktadır [35].

Öksürük reseptörleri, farmakolojik anlamda gerçek bir reseptör değildir. Öksürükle ilişkili uyarılara yanıt veren afferent sinir uçlarını tanımlamak amacıyla "reseptör" kelimesi kullanılmaktadır. Temelde üç tip reseptör öksürük mekanizmasında rol oynamaktadır:

1. Larinks ve trakeobronşiyal sistemde yaygın olarak bulunan hızlı adapte olan reseptörler (RAR, rapidly adapting stretch receptors). Mekanik kapılı veya voltaj kapılı iyon kanallarının aktive olması ile duyu iletimini başlatırlar. Sigara dumanı, amonyum, asit ve alkali solüsyonlar, hipotonik ve hipertonic salin, mukus, tozlar, ateletaziler veya pulmoner konjesyon gibi bir çok uyarı vardır.
2. İspirasyonu sonlandırarak ekspirasyonun başlamasını sağlayan yavaş adapte olan gerilme reseptörleri (SAR, slowly adapting receptors).
3. Myelinsiz vagal afferent lifleri olan C liflerinin bronşiyal ve pulmoner olmak üzere iki subtipi bulunmaktadır. C lifleri



Şekil 2. Öksürük refleksini regüle eden santral ve periferik mekanizmalar (33 nolu literatürden alınmıştır)

nAChR: nicotinic acetylcholine receptors; SP/NKA: substance P/neurokinin A; nTS: nucleus tractus solitarius; TxA2: thromboxane A2; EP: E series prostanoid receptors; B2: bradykinin2 receptors; ASIC: acid-sensing ion channel; TRPV1: Transient reseptör potansiyel vanilloid1

ve Aδ nosiseptörleri ise yapılarında kapsaisine duyarlı olan TRPV₁ (*transient receptor potential vanilloid type 1*) ve TRPA₁ (*transient receptor potential ankyrin type 1*) sınıflarındaki iyon kanallarını içerirler. Bradikinin, kapsaisin ve düşük pH gibi uyaranlara oldukça hassastırlar. Bunların 'substance-p' gibi taşıkininlerin salınımı yoluyla nörojenik inflamasyonda yer aldığı, öte yandan salınan bu taşıkininlerin RARs'ı da uyarak öksürüğü provoke ettikleri ve/veya artırdıkları öne sürülmektedir [13]. ACE inhibitörü kullananların %15'inde görülen bu durum ilacın kesilmesiyle düzelirse de bazı hastalarda sebat eder. Viral enfeksiyon, öksürükle seyreden astım, reflü öksürüğü ve idiyopatik öksürükte de benzer şekilde kalıcı olabilir.

Uyarılmış reseptörlerden başlayan afferent yol, vagal lifler ile medulladaki öksürük merkezine ulaşır. Vagal lifler özellikle nucleus tractus solitarius (NTS)'da bütünleşir. NTS'deki ilk sinaps ile duysal ileti, merkezi sinir sistemindeki kompleks nöral ağa ulaşır. Sonrasında vagus, frenik ve spinal sinirler yolu ile ekspirasyon kasları uyarılarak öksürük oluşur. Öksürük refleksi yüksek kortikal merkezlerin kontrolü altındadır, dolayısıyla istemli olarak başlatılabilir ya da engellenebilir [36-38]. Uyku sırasında büyük oranda baskılanır.

Şekil 2'de öksürük refleksini regüle eden santral ve periferik mekanizmalar görülmektedir [33].

Öksürük Refleks Hipersensitivite Sendromu

Bir çok çalışmada kronik öksürüklü olgularda birden fazla nedenin bir arada olduğu gösterilmiştir. Kronik öksürük sıklıkla bir viral üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası başlar. Normal kişilerde öksürük günler içinde geriler. Küçük bir grupta ise standart tedavilere rağmen devam eder. Kronik, refrakter, açıklanamayan öksürük olarak da adlandırılan bu duruma bu kişilerde farklı nedenlere bağlı olarak meydana gelen artmış öksürük aşırı duyarlılığının neden olduğu ileri sürülmektedir. Bu öksürüğün özellikleri;

- Kadınlarda sık,
- İki aydan uzun süreli,
- Minimal balgam var ya da hiç yok,
- Soğuk hava, konuşma, yeme, gülme, kokular gibi birden fazla öksürük tetikleyicisi söz konusu,

- Boğazda 'gıcık' gibi lokalize sürekli temizleme hissi duygusu,
- Yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte,
- Öksürük provakasyon testi pozitifdir [38,39].

İleri yaş, kadın cinsiyet, ACE inhibitörü antihipertansif ilaç ve sigara kullanımı, kronik hastalıklar, viral enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, atopi, gastroözofagiyal reflü varlığı öksürük refleksi duyarlılığını artırmakta, birden fazla faktörün bir arada olması durumunda ise herhangi bir nedenle oluşan öksürük kronikleşmektedir (Şekil 3).

Öksürük Refleks Duyarlılığı, yaş ve cinsiyetle farklılık gösterir. Kronik yorgunluk sendromu/fibromyalji, irritabl barsak sendromu, irritabl mesane sendromu gibi patolojilerle birlikte bulunabilir.

Öksürük reseptörleri; ısı, osmolarite değişiklikleri, kokular, asit gibi stimuluslar tarafından aktive edilir. Bu olgularda havayollarında öksürük reseptör ekspresyonunda artış vardır. TRPV1 bunlardan biridir ve havayolu C-sinir liflerinde artmıştır. Öksürük Refleks aşırı duyarlılığı; enfeksiyon, eozinofilik havayolu hastalığı, ACEI ilaç kullanımına bağlı öksürükte reverzibl olabilir. Ancak çoğunda kalıcıdır. Amitriptilin, gabapentin gibi nöral aktiviteyi down regüle eden tedavilerle öksürük şiddetinde azalma meydana gelir.

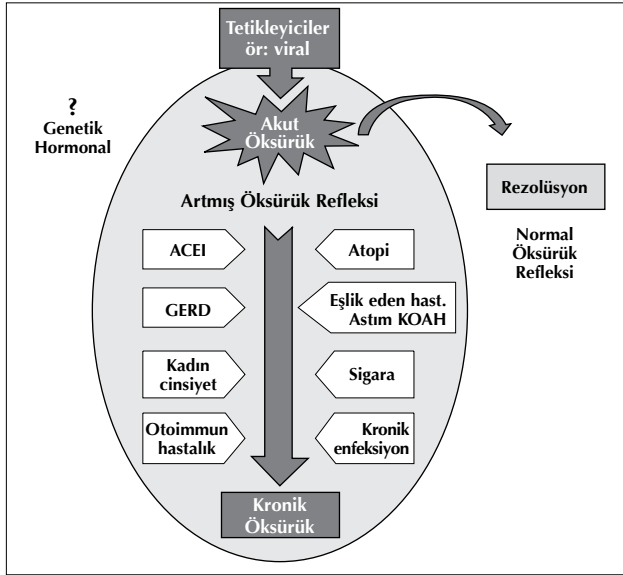
Kronik öksürüğü olan kişilerde kapsaisin ve sitrik asit gibi inhale uyaranlara karşı artmış bir duyarlılık mevcuttur. Bu farmakolojik ajanlarla yapılan **öksürük provakasyon testi**, duyarlılığın şiddetini göstermektedir. Afferent duysal sinirler ve öksürük reseptörleri statik değildirlir ve zaman içinde hem yapısal hem fonksiyonel olarak değişim gösterirler. Bu durum 'nöroplastisite' olarak tanımlanır. Allerjen, enfeksiyon, sigara dumanı gibi maruziyetler sonrası ortaya çıkan inflamasyon plastisiteye neden olur ve öksürük refleksi duyarlılığı değişir. Bu durum derideki hiperaljeziye benzemektedir. Öksürük, iç ortamın ısı ve neminden de etkilenir, odadan odaya geçişte bile ortaya çıkabilir. Burada ısıya duyarlı TRPV1 reseptörleri rol oynamaktadır. Farklı mekanizmalar söz konusudur; örneğin reflü öksürüğünde, laringeal irritasyonla mekanik reseptörler uyarılmaktadır [40-42].

Artmış öksürük duyarlılığına sahip kişilerde bazen öksürük aylar, yıllar boyu sürmekte, yaşam kalitesini bozarak anksiyete ve depresyona neden olmaktadır. Sebabi açıklanamadığı sürece **'refrakter öksürük'**, persistan öksürük, kronik idiyopatik öksürük, psikojenik öksürük' olarak tanımlanmaktadır [43].

İdiyopatik öksürük

Tüm araştırmalara rağmen öksürüklerin %12-42'si açıklanamamaktadır. İdiyopatik öksürüklerin %77'si kadın cinsiyet ve menapozu yakın dönemde [44,45]. Akciğer immunitesinde seks hormonu ilişkili değişiklikler nedeni ile ortaya çıkan subklinik enfamasyonun katkısının olduğu ileri sürülmektedir. Histamin, prostoglandin E2 ve sisteinil lökotirenlerin öksürük refleksini aktive ettiği, havayollarında nötrofil ve lenfositözün bulunduğu bildirilmiştir. Sıklıkla öksürük öncesi bir viral üst solunum yolu enfeksiyonu söz konusudur. Hipotiroidizm gibi organ spesifik otoimmün hastalık birlikteliği sık (8 kat fazla) olup bronkoalveoler lavajda lenfositöz görülmektedir [4,46-48].

Sonuç olarak; kronik öksürük halen çok yaygın bir sorun olarak devam etmektedir. Sıklıkla nedeni açıklanamamakta bu nedenle de spesifik tedaviler uygulanamamaktadır. Fizik-



Şekil 3. Öksürük hipersensitivite sendromu (16 nolu literatürden alınmıştır) sel ve mental yüksek morbiditeye neden olan kronik öksürükte tedavi maliyetleri de yüksektir. Tanı ve tedavide multi-disipliner çalışmanın önemi büyüktür.

KAYNAKLAR

1. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Consensus Panel Report of the American College of Chest Physicians. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. *Chest* 1998;114:133-81. [CrossRef]
2. Cherry DK, Hing E, Woodwell DA, et al. National Ambulatory Medical Care Survey: 2006 summary. *Natl Health Stat Rep* 2006;3:1-39.
3. Dıcpinigitis PV. Thoughts on one thousand chronic cough patients. *Lung* 2012;190:593-6. [CrossRef]
4. Birring S. Controversies in the evaluation and management of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:708-15. [CrossRef]
5. Morice AH, McGarvey L, Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006;61:1-24. [CrossRef]
6. Morice AH. Chronic cough: Epidemiology. Review series. *Chronic Respiratory Disease* 2008;5:43-7. [CrossRef]
7. Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, et al. CICADA: Cough in Children and Adults: Diagnosis and Assessment. Australian Cough Guidelines summary statement. *MJA* 2010;192:265-71.
8. 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;129:222-31. [CrossRef]
9. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, et al. ERS guidelines on the assessment of cough. ERS Task Force. *Eur Respir J* 2007;29:1256-76. [CrossRef]
10. Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS. Cough: a comprehensive review. *Arch Intern Med* 1977;137:1186-91. [CrossRef]
11. 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. [CrossRef]
12. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008;371:1364-74. [CrossRef]
13. Pavord ID, Chung KF. Management of chronic cough. *Lancet* 2008;371:1375-84. [CrossRef]
14. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:1-23. [CrossRef]
15. McGarvey LPA, Heaney LG, Lawson JT, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998;53:738-43. [CrossRef]
16. McGarvey LPA. Review series: Chronic cough: Common causes and current guidelines. *Chronic Respiratory Disease* 2007;4:215-23. [CrossRef]
17. Palombini BC, Villanova C, Araujo C, et al. A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999;116:279-84. [CrossRef]
18. Woodcock A, Young EC, Smith JA. New insights in cough. *British Medical Bulletin* 2010;96:61-73. [CrossRef]
19. Haque RA, Usmani OS, Barnes PJ. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? *Chest* 2005;127:1710-3. [CrossRef]
20. 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.
21. 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. [CrossRef]
22. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:1-23. [CrossRef]
23. Morice AH. Epidemiology of cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2002;15:253-9. [CrossRef]
24. Ayık SO, Basoglu OK, Erdinc M, et al. Eosinophilic bronchitis as a cause of chronic cough. *Respir Med* 2003;97:695-701. [CrossRef]
25. Sundar MK, Daly SE. Chronic Cough and OSA: An Underappreciated Relationship *Lung* 2013;1-5.
26. McGarvey LPA, Heaney LG, Lawson JT, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998;53:738-43. [CrossRef]
27. Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ* 2006;332:11-7. [CrossRef]
28. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:80-94. [CrossRef]
29. McGarvey L, Heaney L, MacMahon J. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1763-4. [CrossRef]
30. Dıcpinigitis P. Cough: an unmet clinical need. *Br J Pharmacol* 2011;163:116-24. [CrossRef]
31. Dıcpinigitis P, Rauf K. The influence of gender on cough reflex sensitivity. *Chest* 1998;113:1319-21. [CrossRef]
32. Patberg WK. The female preponderance to cough hypersensitivity syndrome: another clue pointing to the role of TRPV1 in cough. *Lung* 2011;189:257-8. [CrossRef]
33. Canning BJ. Central Regulation of the cough reflex: Therapeutic implications. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:75-81. [CrossRef]
34. Mazzone SB. Sensory regulation of the cough reflex. *Pulm Pharmacol Ther* 2004;17:361-8. [CrossRef]
35. Chung KF. Chronic cough: future directions in chronic cough: mechanisms and antitussives. *Chron Respir Dis* 2007;4:159-65. [CrossRef]
36. Morice AH, Geppetti P. Cough. 5: The type 1 vanilloid receptor: a sensory receptor for cough. *Thorax* 2004;59:257. [CrossRef]
37. Adcock J. TRPV1 receptors in sensitisation of cough and pain reflexes. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:65-70. [CrossRef]
38. Birring SS. New concepts in the management of chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24:334-8. [CrossRef]
39. Morice AH. The cough hypersensitivity syndrome: a novel paradigm for understanding cough. *Lung* 2010;188:87-90. [CrossRef]
40. Groneberg DA, Niimi A, Dinh QT, et al. Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1276-80. [CrossRef]
41. McGarvey LPA, Morice AH. Clinical cough and its mechanisms. *Respir Physiol Neurobiol* 2006;152:363-71. [CrossRef]
42. Carr MJ. Plasticity of vagal afferent fibres mediating cough. *Pulm Pharmacol Ther* 2004;17:447-51. [CrossRef]
43. Pacheco A, Cobeta I, Wagner C. Refractory Chronic Cough: New Perspectives in Diagnosis and Treatment. *Arch Bronconeumol* 2013;49:151-7. [CrossRef]
44. Birring SS, Murphy AC, Scullion JE, et al. Idiopathic chronic cough and organ-specific autoimmune diseases: a case-control study. *Respir Med* 2004;98:242-6. [CrossRef]
45. Birring SS, Brightling CE, Symon FA, et al. Idiopathic chronic cough: association with organ specific autoimmune disease and bronchoalveolar lymphocytosis. *Thorax* 2003;58:1066-70. [CrossRef]
46. Birring SS, Morgan AJ, Prudon B, et al. Respiratory symptoms in patients with treated hypothyroidism and inflammatory bowel disease. *Thorax* 2003;58:533-6. [CrossRef]
47. Young EC, Smith JA. Pharmacologic therapy for cough. *Current Opinion in Pharmacology* 2011;11:224-30. [CrossRef]
48. McGarvey LPA. Idiopathic chronic cough: a real disease or a failure of diagnosis? *Cough* 2005;1:9:1-5.