

Erişkinde Kronik Öksürük Tedavisine Yaklaşım

Management Modalities of Chronic Cough in Adults

Ferda Öner Erkeköl

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Allerji ve Klinik İmmünoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet
Abstract

Kronik öksürük sık karşılaşılan önemli bir sağlık problemidir. Üst havayolu öksürük sendromu, astım ve gastroözofageal reflü hastalığı erişkinde en sık öksürük nedenleri olarak düşünülmektedir. Nedene dayalı tedavi yaklaşımı, şu anda kronik öksürükteki tanısız yaklaşımların ana dayanağını oluşturmaktadır. Ancak, daha uygulanabilir, hızlı ve ucuz olması nedeni ile ampirik tedavi yaklaşımı, nedene dayalı tedavi yaklaşımının alternatifidir. Kılavuzlar kronik öksürük hastalarının tedavisinde her iki yaklaşımın entegrasyonu ile oluşturulmuş algoritmaların kullanımını önermektedir. Ancak, detaylı araştırma ve tedavilere rağmen, düzelme sağlanamayan olgular (idiyopatik kronik öksürük olguları) giderek artan oranda bildirilmektedir. İdiyopatik kronik öksürüğün yalnız bir semptom olarak değil, bir hastalık olarak düşünülmesi gerektiği fikri yaygınlaşmaktadır. Öksürük refleksi aşırı duyarlılığı, idiyopatik öksürüğün altında yatan önemli bir mekanizma olarak düşünülmektedir. İdiyopatik öksürüğün patogenezinin anlaşılması ve öksürük refleksi aşırı duyarlılığını azaltmaya yönelik antitusif ilaçların geliştirilmesine önemli ölçüde ihtiyaç vardır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kronik öksürük, kronik öksürük tedavisi, kronik öksürük tedavi algoritması

Chronic cough is a common significant health problem. Upper airway cough syndrome, asthma and gastroesophageal reflux disease are thought to be the most common causes of chronic cough in adults. Cause-directed treatment is the mainstay of the current diagnostic approaches for chronic cough. However the empiric therapy because of its simplicity and less expense has also been accepted as a surrogate for cause-directed therapy. Algorithms integrating diagnostic protocol and empiric therapy are advocated for the management of chronic cough patients in guidelines. However many clinics report a significant percentage of patients with unexplained (idiopathic) chronic cough despite detailed investigations and treatment trials. There is agreement among some clinicians that idiopathic chronic cough should be considered as a disorder rather than just a symptom. Recently, cough reflex hypersensitivity has been advocated as the underlying mechanism of idiopathic cough. There is pressing need to understand the pathogenesis of idiopathic cough and to develop novel antitussive drugs that down regulate cough reflex hypersensitivity.

KEY WORDS: Chronic cough, chronic cough treatment, chronic cough management

Öksürük hava yollarının, normal koruyucu mekanizması olmakla birlikte, nerede ise bütün kronik solunum sistemi hastalıklarının ve bazı solunum sistemi dışı patolojilerin semptomudur. Hastaların doktora en sık başvurma nedenlerinden biridir. Bu güne kadar yayınlanmış olan kılavuzlardaki yaklaşımlara rağmen halen kronik öksürük tedavisinde istenildiği kadar başarılı olunamamaktadır [1-5]. Bu yazının amacı kronik öksürüklü erişkin hastadaki tedavi yaklaşımlarını ve başarısızlık nedenlerini tartışmaktır. Yazıda temel olarak, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akciğer kanseri, yabancı cisim, tüberküloz, sarkoidoz, idiyopatik pulmoner fibrozis gibi bilinen nedenlerdeki öksürük tedavisinden çok, ilk incelemede belirgin bir neden bulunamayan hastalardaki öksürük tedavisine odaklanılacaktır.

Yaklaşık 30 yıldır, izole öksürüğü olan olgularda, tanı ve tedavi yaklaşımı Irwin ve ark. [6] tarafından tanımlanmış olan 'anatomik-tanısız model'e göre yapılmaktadır. Bu protokolün temeli ve bu isimle anılmasının nedeni vagal afferent sinirlerin anatomik dağılımı içindeki yapıların patolojilerinin (üst havayolu öksürük sendromu, gastroözofageal reflü, astım) en sık öksürük nedeni olarak bildirilmiş olmasıdır [6-9]. Zaman içinde non-astmatik eozinofilik bronşit (NAEB) tanımlanması kronik öksürüğü olan olgularda havayolu inflamasyonunun değerlendirilme gerekliliğini ortaya çıkartmıştır. Anatomik-tanısız modelin değişik varyasyonları birçok araştırmacı tarafından başarı ile kullanılmışsa da bu yaklaşımın yeterince yararlı olmadığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur [10-18]. Bu nedenle klinisyenler arasında ileri araştırmaya rağmen tedaviye yanıt vermeyen olgular olduğu fikri destek görmektedir. Ayrıca bu modelin büyük ölçüde uzman görüşüne dayanıyor olması ve çift kör plasebo kontrollü çalışmalarla desteklenmekten uzak olması bazı yazarlarda kronik öksürük için yeni bir yaklaşım gerekliliği fikrini doğurmuştur [5]. Yazıda öncelikle mevcut yaklaşımlardan bahsedilecek daha sonra ise tartışılmalı noktalara değinilecektir.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Ferda Öner Erkeköl, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Allerji ve Klinik İmmünoloji Kliniği, Sanatoryum Caddesi, Keçiören, Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 567 75 51 E-posta: onerferda@gmail.com

©Telif Hakkı 2013 Türk Toraks Derneği - Makale metnine www.toraks.dergisi.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2013 by Turkish Thoracic Society - Available online at www.toraks.dergisi.org



KRONİK ÖKSÜRÜKLÜ HASTADA TEDAVİ STRATEJİLERİ

İlk Değerlendirme

Kronik öksürük hastasının ilk değerlendirmesinde, ileri tetkik ihtiyacını ortadan kaldıracak önemli ipuçları elde edilebilir.

Sigara öyküsü dikkatle değerlendirilmelidir. Toplum çalışmaları, hem aktif hem de pasif sigara içiciliğinin öksürük prevalansını arttırdığını göstermiştir, bu ilişkide doz-yanıt ilişkisine yönelik veriler mevcuttur [19]. Başlangıçta sigaranın bırakılması ile, öksürük refleks duyarlılığı üzerindeki baskının kalmasına bağlı olarak, kısa süreli öksürük artışı olabilese de, sigaranın bırakılması öksürüğün tama yakın düzelmesini sağlar [20]. Sonuçta sigara içen kronik öksürük hastalarında ilk aşama sigaranın bırakılmasıdır [1,2,5].

Diğer bir önemli faktör anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü kullanımıdır. ACE inhibitörü kullananların %15 kadarında tedavi başlanmasından kısa süre sonra kuru öksürük gelişir [21]. Zamanlama ve öksürüğün özelliğinden bağımsız olarak bütün hastalarda ACE inhibitörleri kesilmelidir. Öksürük ilacın kesilmesi ile düzelir ancak düzelme bazen aylar alabilir [1,2,5].

Kronik öksürük olgularında meslek ve hobi sorgulaması mutlaka yapılmalı ve bu maruziyetler ile öksürük arasındaki ilişki varlığı ortaya konulmaya çalışılmalıdır [1,2,5].

Hikaye ve fizik muayenede spesifik hastalıklara ait semptom ve bulgular aranmalıdır. Hırıltı, nefes darlığı varlığı astımı düşündürür ancak öksürük varyant astımda (ÖVA) bu bulgular sıklıkla yoktur. Öksürüğün egzersiz ve/veya soğuk hava ile tetiklenmesinin non-astmatik öksürüklerde de görülebileceği unutulmamalıdır. Burun tıkanıklığı veya konjesyon, burun akıntısı, hapsirik, pürülan nazal akıntı, sık boğaz temizleme öncelikle üst solunum yolu patolojilerini düşündürür. Muayenede farenkste eritem, kalırım taşı manzarası, nazofarenksden mukoid veya pürülan akıntı görülebilir ancak bu bulgu ve semptomların bir çoğu reflüde de mevcuttur. Gastrointestinal sistem semptomlarının varlığı, öksürüğün yemek esnasında veya yemeklerden sonra veya supin pozisyonda, konuşurken veya gülerken artması reflüyü düşündürür. Ancak bu şikayetlerin hiç biri reflüye özgü değildir. Astım, rinosinüzit veya gastroözofageal reflü (GÖR) düşündürülen semptomlar öksürük nedeni ile uzman merkezlere başvuran hastaların ancak %50'sinde mevcuttur. Hastalarda tek bulgu öksürük olabilir [1].

Daha önce tedavi başlanmış ancak bu tedaviye rağmen öksürük şikayeti devam eden olgularda, tedavinin kesilerek öksürük yanıtının izlenmesi etyolojiye yönelik ip ucu verebilir [1]. Tedavinin kesilmesinden sonra semptom artışı olması, uygun tanı için yetersiz tedavi verilmiş olduğunu düşündürürken, tedavi kesimi sonrası semptom artışı olmaması tanıyı şüpheli hale getirir. Ancak bu değerlendirmenin oldukça subjektif olduğu muhakkaktır.

Kronik öksürüklü hastada akciğer grafisinin mutlak çekilmesi gerekir. Filmde tespit edilen bir bulgu hastaya yaklaşımı tamamen değiştirebilir. Bu aşamadan sonra izlenecek yaklaşım ise, hastanın öksürük şiddeti ve beklentileri, kliniğin imkanları ve yarar-maliyet değerlendirmeleri göz önüne alınarak planlanmalıdır. Aşağıda bu konudaki yaklaşımlar özetlenecektir.

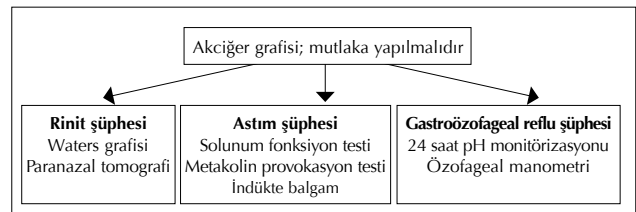
Nedene Dayalı Tedavi Modeli

Genel olarak öksürüğü kontrol etme şansı, kronik öksürüğün nedeninin tam olarak ortaya konulduğu ve spesifik tedavi verildiği durumlarda daha yüksektir [1,2,22]. Bu durum, 'nedene dayalı tedavi modeli'nin ana dayanağını oluşturmaktadır. Bununla birlikte aşağıda bahsedileceği üzere nedene dayalı tedavi modelini hayata geçirmek her zaman mümkün ve/veya yeterli olamamaktadır.

Nedene yönelik tedavi modelinde, spesifik tedavi öncesinde etyoloji ortaya konulmalıdır. Bu noktada 2 yol izlenebilir. İlki 'hepsini test et, sonra tedavi ver yaklaşımı'dır. Bu kapsamlı araştırma akciğer grafisine ek olarak, solunum fonksiyon testi (SFT), reverzibilite testi, bronş provokasyon testi (BPT), balgam sitolojisi, 24 saatlik özofagus pH monitörizasyonu, akciğer ve paranazal tomografi, bronkoskopi ve benzer testlerle potansiyel nedenin ortaya konulması ve son olarak spesifik tedavi yanıtına bakılarak tanının doğrulanması veya dışlanması içerir [23]. Bu yaklaşım en pahalı ama en kısa yoldur. İkinci yol 'adım adım test ve tedavi et' yaklaşımıdır. Bu yöntem daha ucuz bir yaklaşımdır ancak başlangıçtaki neden öksürük nedeni değil ise tanı, dolayısı ile tedavi süresi uzayacaktır [9,24].

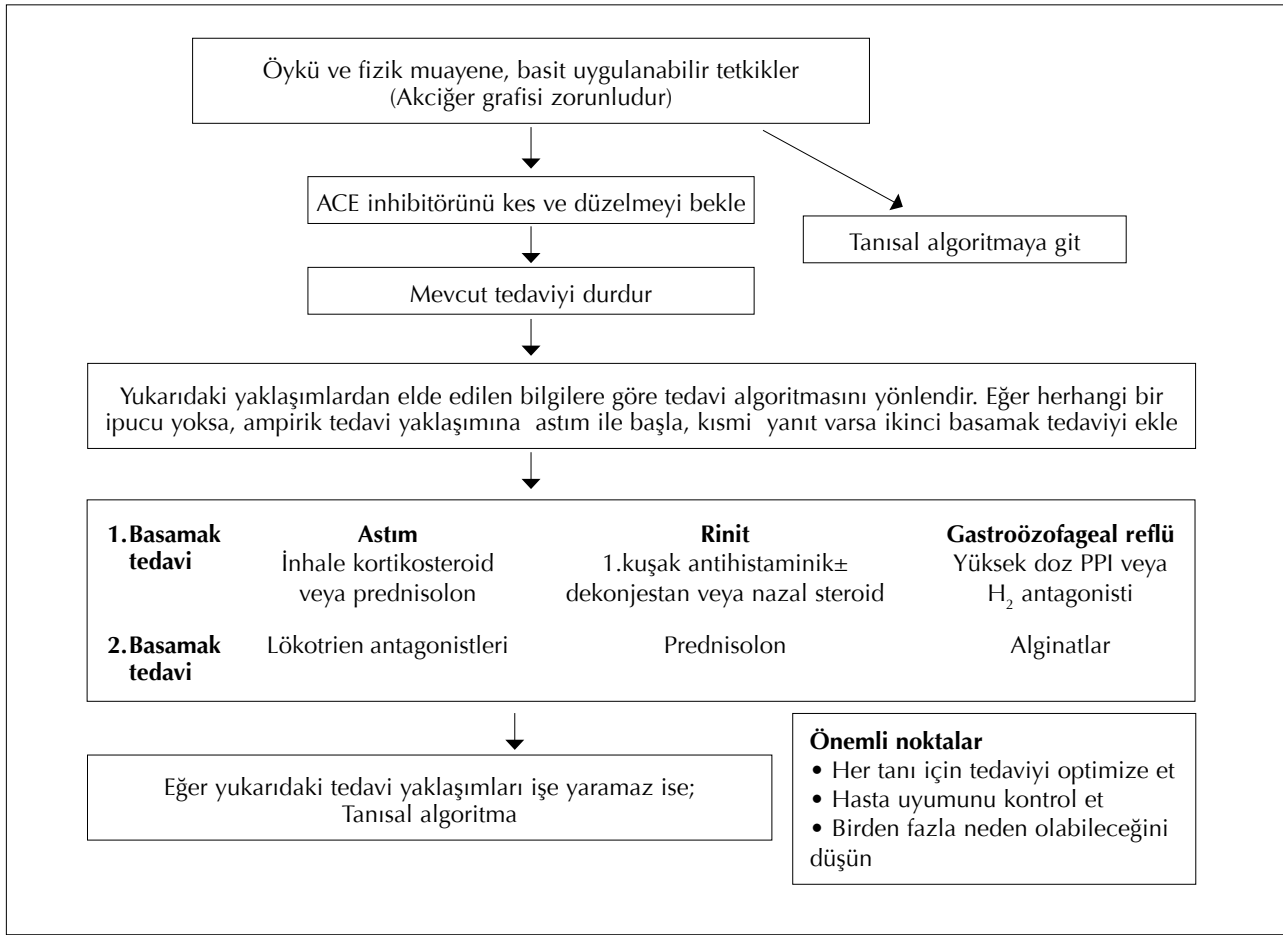
Nedene dayalı tedavi modelinin uygulanmasında bunların dışında bazı problemler de mevcuttur. Nedene dayalı tedavi modeli için gerekli testlerin her klinikte bulunması mümkün değildir. Sayıca fazla ve bir kısmı invaziv laboratuvar süreçleri hasta kompliansını bozabilir. Ek laboratuvar çalışmaları zaman alıcıdır ve tedavi başlanma süresini uzatmaktadır. Bütün testler yapılsa bile kronik öksürük etyolojisi için kesin tanıya varılamayabilir, ayrıca tanı pozitif laboratuvar bulgularına dayalı bile olsa, öksürüğün bu tanıya yönelik verilecek spesifik tedaviye vereceği yanıt kesin değildir, önceden ön görülemez [24].

Avrupa Solunum Derneği (ERS) kronik öksürük tanı ve tedavi kılavuzunda tanısız yaklaşım içinde önerilen testler Şekil 1'de verilmiştir [1]. Daha önce belirtildiği üzere bu testlerden yalnız akciğer grafisi mutlak yapılması gereken bir tetkiktir. Spirometri, BPT ve balgam indüksiyonu ÖVA ve NAEB tanı ve ayırıcı tanısında yararlı veriler sunar. Üst solunum yolu patolojilerini değerlendirmede düz sinüs grafisinin yararı kısıtlıdır, her ne kadar paranazal tomografinin üstünlükleri varsa da kronik öksürük olgularında rutin değerlendirmeye katkısı belirgin değildir. GÖR tanısında, baryum özofagografisi veya özofagoskopi ile gösterilen reflü özofajiti önemli bir bulgudur [25]. Ancak bu tetkiklerin sensitiviteyi oldukça düşüktür. 24 saatlik özofageal pH monitörizasyonu veya kombine multikanal özofageal intraluminal impedans ve pH monitörizasyonu spesifitesi ve sensitivitesi en yüksek testlerdir, bunlar asit ve non-asit reflüyü tespit edebilir ve GÖR



Şekil 1. ERS öksürük tanı ve tedavi kılavuzunda önerilen tanısız yaklaşım [1]

ERS: Avrupa Solunum Derneği



Şekil 2. ERS öksürük tanı ve tedavi klavuzunda önerilen ampirik tedavi yaklaşımı [1]

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

tanısını kesinleştirir. Ancak GÖR tanısında kullanılan testlerin düşük sensitivite ve/veya invaziv özellikleri nedeni ile, GÖR tedavisi öncelikli olarak ampirik tedavi yaklaşımı içinde değerlendirilmelidir. Toraks tomografisinin ve bronkoskopinin ilk değerlendirme testleri arasında olması gerekli değildir. Ancak gerekli durumlarda, ilerleyen aşamalarda kullanılabilir [1,2].

Ampirik Tedavi Modeli

Kronik öksürükte diğer bir yaklaşım 'ampirik tedavi modeli'dir. Ampirik tedavi, kronik öksürük etyolojisinde yer alan olası bir veya daha fazla etkene karşı klinik bulgulara dayanarak, objektif laboratuvar verileri olmasa dahi tedavi başlanması anlamına gelir. Kronik öksürük nedenlerini tedavi yanıtına göre ortaya koymayı ve/veya öksürüğü ortadan kaldırmayı hedefler. Ampirik tedavi yaklaşımı, olası hastalıklara karşı spesifik tedavinin verilmesi şeklinde olmalıdır, tek başına antitusif tedavi önerilmez [26].

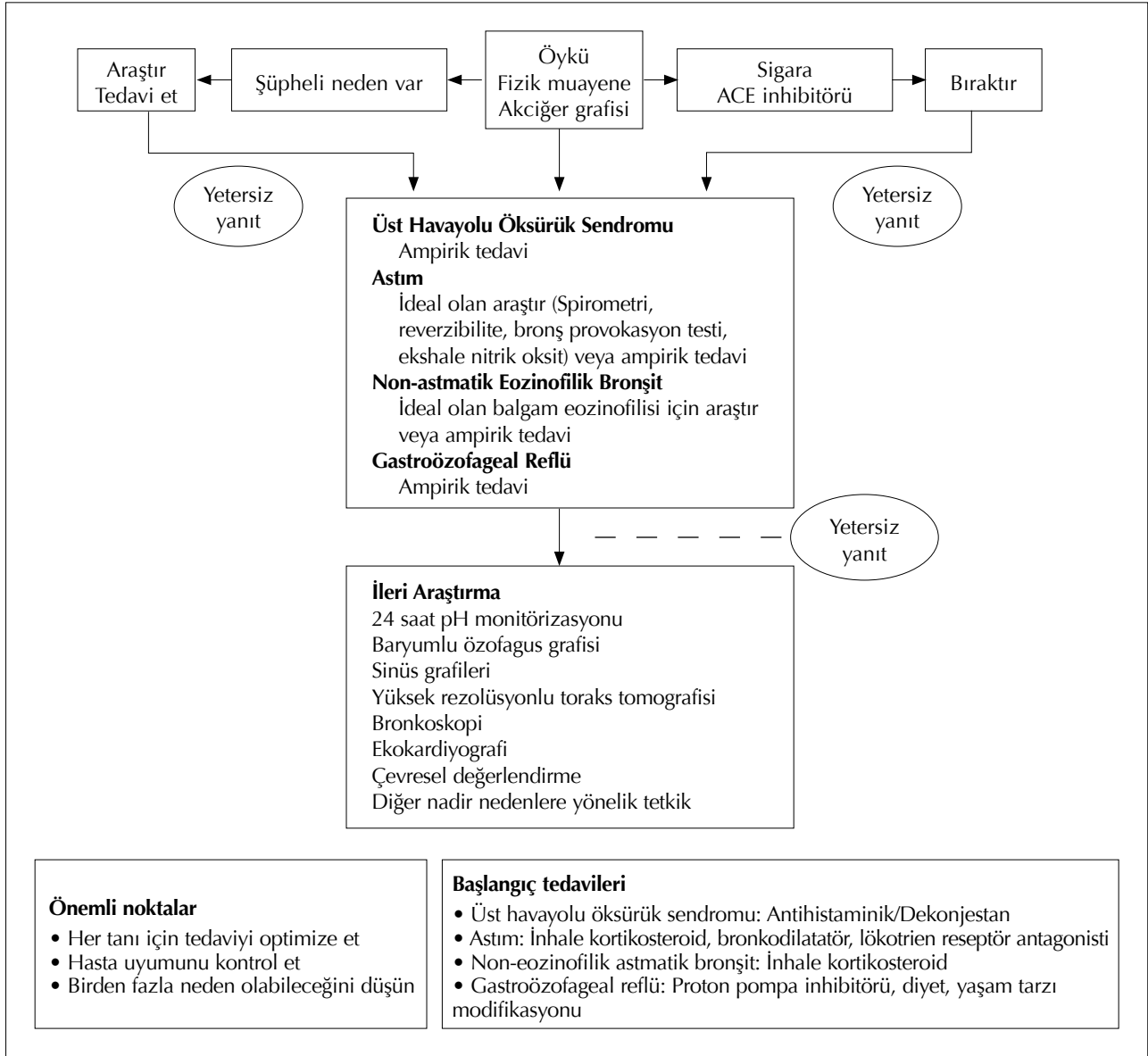
Bu yaklaşım basit, hızlı ve ucuz olması nedeni ile tanıya dayalı tedavi modeline alternatif olarak kabul edilebilir. Özellikle laboratuvar olanakları kısıtlı merkezler ve ileri tetkik yapılmasını kabul etmeyen hastalarda daha da önem kazanmaktadır. Hızla tedavi başlanmış olması hastanın tedaviye uyumunu artırabilir. Ampirik tedavi ile klinik yarar sağlanamasa bile, kronik öksürüğün belirli bir nedeninin ekarte edilmesi ve tanısal olasılıkların daraltılması sağlanmıştır [24].

Ancak ampirik tedavi modeli rölatif olarak kör bir yöntemdir ve nedene dayalı tedavi modeli kadar etkili olmayabilir [24].

Ampirik tedavi medikal hikaye ve fizik muayene sonucuna göre belirlenen olası nedene yönelik olmalıdır. Bir çok hastanın ilk değerlendirmesinde küçük ip uçları gizlidir ve bunlar ampirik tedaviyi yönlendirebilir. Şüphelenilen nedene yönelik başlanılan ampirik tedavinin başarı şansı daha yüksektir ancak kesin değildir. Örneğin, post nazal akıntı yalnız üst hava yolu öksürük sendromunda (ÜHÖS) görülmez, GÖR'da da görülebilir [24]. Yüzde yirmibeş olguda birden fazla nedenin bir arada olabileceği unutulmamalıdır [2].

Bazı hastalarda hikayede öksürük dışında hiçbir semptom ve muayenede bir bulgu yoktur. Bu durumda ampirik tedavi olası etkenlerin bölgesel sıklığı, tedavinin spesifitesi, tedaviye yanıtın ortaya çıkma zamanı gibi bazı stratejik faktörler göz önüne alınarak başlanılmalıdır. Genel olarak basit tedavi şemaları olan, hızlı yanıt zamanları beklenen, sık nedenlere öncelik verilmelidir. Aksine nadir, uzun tedavi süresi gerektiren etyolojiler daha sonraya bırakılmalıdır [24]. ERS kronik öksürük tanı ve tedavi klavuzunda ampirik tedavi için önerilen yaklaşım Şekil 2'de verilmiştir [1].

Ampirik tedavinin dezavantajı tedavi başarılı olsa dahi, öksürük etyolojisinin kesinleştirilememiş olmasıdır. Bu durum özellikle iki veya daha fazla nedene etkili tedavi başlanıldığında görülür. Örneğin; steroide yanıt veren öksürük NAEB veya ÖVA olabilir. Diğer bir dezavantaj sık nedenlere odak-



Şekil 3. ACCP kronik öksürük tedavi algoritması

ACCP: Amerikan Göğüs Hastalıkları Uzmanları Derneği

lanılıp nadir nedenlerin gözden kaçırılma olasılığıdır. Bu nedenle ampirik tedavi süreci belirli bir aşamada sınırlandırılmalıdır. ÜHÖS, ÖVA ve NAEB'te 1-2 haftalık tedavi denemeleri genellikle tedavi yanıtı konusunda fikir vermek için yeterli olabilir. GÖR için ise en az 4 hafta gerekebilir [24]. Eğer öksürükte düzelme sağlanır ise mevcut tedaviye devam edilir. Eğer başlangıç tedavisine yeterli yanıt alınamaz ise, diğer nedenlere spesifik tedaviye geçilir. Ampirik tedaviler için önerilen maksimum süreler Tablo 1'de verilmiştir [27]. Eğer sık nedenlere karşı uygulanan 6-8 haftalık ampirik tedavi yaklaşımı başarılı olamamış ise, laboratuvar testleri yapılmalıdır veya hasta bu testlerin yapılabileceği uzman merkezlere yönlendirilmelidir.

Nedene Dayalı Tedavi Modeli ve Ampirik Tedavi Modelinin Birbirine Entegrasyonu

Görüldüğü üzere her iki tedavi modelinin de avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Günümüzde kronik öksürük tedavisi, maliyet, zaman ve tedavi etkinliğini dengelemeye yönelik olarak, nedene dayalı tedavi ve ampirik tedavi yaklaşım-

larının, kliniğin imkanlarına, semptomların şiddetine ve hastanın beklentilerine göre kullanımı ile gerçekleştirilmelidir. Mevcut kılavuzlarda bu iki yaklaşımın bir birine entegrasyonu ile oluşturulan algoritmaların (Şekil 3) kullanımı önerilmektedir [1,2].

KRONİK ÖKSÜRÜK DEĞERLENDİRMESİ VE TEDAVİSİNDE TARTIŞMALI NOKTALAR

Bu bölümde öncelikle mevcut tanımlanmış sık öksürük nedenleri ve bunlar için önerilen yaklaşımlar ile ilgili tartışılmalı noktalara değinilecektir. Ancak bu nedenler derginin diğer bölümlerde ayrıntılı olarak incelenmiş olduğundan yalnız tartışmalı noktalar konusunda küçük hatırlatmalar yapılacaktır. Daha ayrıntılı bilgi ilgili bölümlerden edinilebilir. Daha sonra ise ileri tanı ve tedavi yaklaşımlarına rağmen öksürüğü kontrol altına alınamayan hasta grubu değerlendirilecektir. Böylelikle şu andaki mevcut tedavi yaklaşımları ile neden kronik öksürük tedavisinde istenilen başarının sağlanamadığı ortaya konulmaya çalışılacaktır.

Tablo 1. Tetikleyici etkenin kaldırılması veya tedavi başlanması durumunda öksürük düzelme yanıtının görülme zamanı [5]

Sigaranın bırakılması	4 haftaya kadar
ACE inhibitörünün kesilmesi	4 haftaya kadar
Üst hava yolu öksürük sendromu	2-4 haftaya kadar
Öksürük varyant astım	6-8 haftaya kadar
Gastroözofageal reflü hastalığı	8-12 haftaya kadar
Non-astmatik eozinofilik bronşit	2-4 haftaya kadar

Üst Havayolu Öksürük Sendromu

Üst hava yolu öksürük sendromu, allerjik, enfeksiyöz, vazomotor etyolojiye sahip birçok üst havayolu patolojisi ile ilişkilidir. Son olarak kronik tonsiller büyüme, dış kulak yolu patolojileri ve OSA'nın da öksürük ile ilişkisi tanımlanmıştır [28-32]. Bu durum üst hava yollarının yapısal ve inflamatuvar durumlarının öksürük ile birlikteliğini gösterir. Ancak bu patolojilerin öksürük etyolojisinde nedenselliği tartışmalıdır. Bazı yazarlar nedensellikten çok öksürüğü arttırıcı faktörler olduğunu, daha önceki çalışmalarda rinitin, öksürük etyolojisi olarak, olduğundan fazla tanılandırıldığını, öksürükte görülen birinci kuşak antihistaminik etkisinin de bu ajanların antikolinerjik, antitusif etkisine bağlı olabileceğini vurgulamaktadırlar [33].

Kronik öksürüğü olan hastalarda üst solunum yolu semptomlarının kontrollerden daha fazla olduğuna dair veya rinite yönelik verilen tedavi ile düzelmeyen kesin olarak sağlandığına dair yeterli veri yoktur. Hiçbir çift kör plasebo kontrollü çalışma rinite yönelik girişimlerin öksürük sıklığında azalma ile ilişkili olduğunu ortaya koyamamıştır. Bu yüzden öksürük ve üst havayolu patolojileri arasındaki ilişkinin nedensel olmayabileceği ileri sürülmüştür [5]. Ancak bu konu netlik kazanana kadar öksüren ve üst havayolu semptomu olan olgulara tedavi verilmelidir. ÜHÖS'da mümkünse tedavisi altta yatan üst havayolu hastalığının ne olduğuna göre planlanmalıdır. Örneğin allerjik rinit düşünülen bir olguda ikinci jenerasyon antihistaminikler ve topikal steroidler önceliklidir. Ancak semptomların, muayene bulgularının ve radyolojik incelemelerin tanıya spesifik bilgi verememesi nedeni ile bu her zaman mümkün olamamaktadır. Bu nedenle daha çok ampirik tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır, bu durumda da, her ne kadar etkinlikleri konusunda karşıt görüşler olsa da, antikolinerjik etkileri ile birinci kuşak antihistaminiklerin dekonjestanlar ile kombine veya tek başına kullanımı ilk seçenektir [1,2,24].

Öksürük Varyant Astım/Non-astmatik Eozinofilik Bronşit

Öksürük varyant astımın ve NAEB'in önemli öksürük nedenleri olduğu bilinmektedir. Buradaki tartışma genellikle hastaların değerlendirilmesine yöneliktir. SFT, reverzibilite, BPT ve balgam indüksiyonu testlerinin yapılabildiği durumda tanı konusunda netlik sağlanabilir. Bu testlerin yapılma imkanı olduğu durumlarda tedavi öncesinde yapılarak tanı konusunda netlik sağlandıktan sonra tedavi başlanması önerilir. Ancak test imkanı yok ise ampirik tedavi yaklaşımı çerçevesinde inhale kortikosteroid (IKS) tedavisi başlanması önerilmektedir. Ancak bu durumda IKS'ye yanıt alınmayan olgularda yanıtızlığın tedavi yetersizliğinden mi yoksa altta yatan başka bir öksürük etyolojisi nedeni ile mi olduğu

sorusu ortaya çıkacaktır. Bu durumda 1-2 haftalık oral steroid tedavisi (25-30 mg/gün prednisone) önem kazanabilir [9,24]. Ampirik tedavi başlanan ve yanıt alınan hastalarda ise ÖVA, NAEB ayırıcı tanısı yapılamaz. Ancak bu durumun klinik önemi bilinmektedir [9].

Gastroözofageyal reflü

Gastroözofageyal reflü ve özofagus fonksiyon bozukluğu semptomları, kronik öksürüklü hastalarda kontrollere göre siktir ve klinik gözlemler GÖR tedavisinin öksürükte düzelme sağladığı yönündedir [5]. Ancak diğer havayolu hastalıklarında da (astım, KOAH gibi) GÖR semptomlarının sık olması ve kronik öksürüklü hastalarda randomize kontrollü çalışmalarda ve bunların meta analizlerinde proton pompa inhibitörleri (PPI) ile yapılan GÖR tedavisinin başarısının gösterilememiş olması nedensel ilişki konusunda şüphelerin oluşmasına neden olmakta ve GÖR'ün kendisinin, en azından bazı hastalarda, kronik öksürüğün bir sonucu olabileceği fikrini doğurmaktadır [34-38]. Bu durum öksürük hastalarında PPI tedavisine yeterli yanıt alınamamasının açıklamalarından biri olabilir.

Ancak PPI tedavisi ile öksürük yanıtında yeterli düzelme sağlanmadığını belirten çalışmaların da kısıtlılıkları vardır. Bu çalışmalarda öksürük sıklığı monitörize edilmemiştir, bu durum tedavinin önemli bir etkisinin tespit edilmemiş olabileceğini düşündürmektedir. Örneğin Fathi ve ark. [38] tarafından yapılmış en büyük çalışmada birincil sonlanım noktası öksürük ilişkili yaşam kalitesidir ve iki grup arasında fark bulunamamıştır. İkinci olarak birçok GÖR olgusu birinci basamak sağlık kuruluşlarında tedavi edilmekte ve uzmanlaşmış merkezlere gelmemektedir. Bu durum çalışmaların, dahil etme kriterlerinde yanlı tutum oluşmasına yol açmaktadır [9].

Non-asit reflünün öksürükteki önemi bir diğer tartışmalı noktadır. PPI tedavisine yeterli yanıtın alınamaması non-asit reflü ve özofagus motilite bozukluğuna dikkati çekmektedir. Kronik öksürüklü olgularda özofageal motilite bozukluğu sık bir bulgudur, ama patogenezdaki önemi bilinmemektedir. Bu güne kadar yapılan çalışmalar ile, öksürük, non-asit reflü ve özofagus motilite bozukluğu arasındaki ilişkiye dair net sonuçlara varılamamıştır [39-41].

Kronik öksürük ve asit ve non-asit reflünün nedensellik ilişkisinin değerlendirilmesinde, 24 saatlik özofageal pH monitörizasyonu veya multikanallı özofageal intraluminal impedans ve pH monitörizasyonu kombinasyonu en spesifik ve sensitif testlerdir. Bu testler asit ve non-asit refluyu tespit edebilir, öksürük epizotları ve reflü arasındaki ilişkiyi gösterebilir, böylelikle GÖR'ün kronik öksürüklü hastadaki nedenselliğini kesin olarak ortaya koyabilir. Ancak bu testler her merkezde bulunmamaktadır ve invaziv özellikleri nedeni ile ilk basamak test olarak önerilemezler. Ek olarak bu testlerin pozitif olması antireflü tedaviye olumlu yanıt alınacağını kesin olarak göstermez, çünkü test sonuçlarının en iyi nasıl değerlendirileceğine dair genel bir onay yoktur [24].

Gastroözofageal reflü ve öksürük ilişkisi konusundaki tartışmalı noktaların aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bunlar büyük, çok merkezli, plasebo kontrollü, birinci basamak hastaların da yer aldığı, hem objektif hem subjektif öksürük şiddet değerlendirme sonuçlarını da içeren

çalışmalar olmalıdır [9]. Bu veriler elde edilene kadar kılavuzlar halen kronik öksürüklü olgularda GÖR için ampirik tedavi yaklaşımını (yüksek doz PPI ve alginatları içeren) önermektedir [1,2]. Bazı olgularda prokinetik ajanlara da ihtiyaç duyulabilir. İleri tanısal testlerin ampirik tedavi ile yeterli yanıt alınamayan hastalarda planlanması önerilmektedir.

İdiyopatik Kronik Öksürük

Son dönemde yapılan çalışmalarda, detaylı araştırma ve tedavi denemelerine rağmen, %40'lara varan oranlarda nedeni açıklanamayan ve tedavi cevabı alınamayan kronik öksürük olguları bildirmektedir [15,18,42]. Bu olguların benzer fenotipik özelliklerinin olması bu grubun farklı bir grup olduğu fikrini desteklemektedir [9].

Bu grup için genellikle 'idiyopatik öksürük' veya 'öksürük aşırı duyarlılık sendromu' terimi kullanılmaktadır. Daha çok kulak burun boğaz uzmanları tarafından kullanılan 'duyusal nöropatik öksürük', 'larengeal duyusal nöropati', 'duyusal hiperreaktivite ve vagal nöropati ilişkili öksürük' gibi terimler de muhtemel aynı grubu tanımlamaktadır [9].

Olguların büyük çoğunluğu, bazı serilerde %80'e varan oranlar bildirilmiştir, kadındır. Öksürük başlangıcı genellikle menapoz dönemindedir ve birçok olgu öksürük başlangıcından önce üst solunum yolu enfeksiyonu tanımlamaktadır. Öksürük atağı öncesinde boğazda iritasyon, kaşıntı hissi mevcuttur ve soğuk hava, koku, yemek yemek, konuşma ve egzersiz en sık tetikleyicilerdir. Göğüs ve sırt ağrısı, idrar kaçırma, sosyal, aile, eş ilişkisine olumsuz etki, anksiyete ve depresyon gibi ekstra pulmoner yakınmalar da ön plandadır [9].

Bu grup hastadaki öksürüğün patogenezinin anlaşılması hem bu hasta grubundaki hem de diğer kronik öksürük olgularındaki tedavinin yönlendirilmesinde önemli etken olacaktır. Sonuç olarak idiyopatik öksürüğün yalnız bir semptom olmaktan çok bir hastalık olarak algılanması önemlidir.

Öksürük Refleksi Aşırı Duyarlılığı

Öksürük refleksi aşırı duyarlılığı başta idiyopatik öksürük olmak üzere kronik öksürük patogenezinde anahtar noktadır [43,44]. İnsanlarda öksürüğe neden olan duyusal reseptörler tam olarak anlaşılabilmiştir ancak TRP iyon kanal ailesi önemli adaylardır [45,46]. Duyusal nöronlar üzerinde yer alırlar, ısı, osmolarite, gerilme ve bir çok nosiseptif uyarıcı ile aktive olurlar. Öksürüğün sık tetikleyicileri olan koku, soğuk hava, gıda, konuşma ve gülme bu yolağı uyarabilir. Kronik öksürüklü hastaların hava yollarında TRPV-1 artışına dair deliller vardır [45-47].

Havayolu inflamasyonu da öksürük refleksi aşırı duyarlılığı patogenezinde önemlidir. Histamin, prostoglandin E₂ ve substance P, bradikinin artışı da öksürük refleksini aktive eder. Bu durum ACE inhibitörlerinin kullanımına bağlı kronik öksürük hastaların yanı sıra idiyopatik öksürük olgularında da ortaya konulmuştur [48-50].

Öksürük refleksi aşırı duyarlılığı, öksürüğün, enfeksiyon, eozinofilik havayolu hastalığı (astım, eozinofilik bronşit gibi), ACE kullanımı gibi nedenlere bağlı olduğu durumlarda geriye dönüşlüdür. Ancak birçok olguda persistandır. Örneğin GÖR veya ÜHÖS olan olgularda, spesifik tedavi ile öksürük refleksi aşırı duyarlılığının azaldığına dair kesin deliller yoktur, bu konu kontrollü çalışmalar ile araştırılmamıştır. Bu

durum bazı olgularda spesifik tedaviye yeterli yanıt alınamamasının ana nedeni olabilir.

ANTİTUSİF TEDAVİ

Bir grup hastada artmış öksürük refleksi kalıcıdır ve bu hastalarda antitusif tedavi ihtiyacı vardır. Günümüzde insanda kullanımı denenmiş antitusifler (opioid türevleri, dekstrometorfan, lidokain gibi) daha çok santral etkilidir. Periferik etkili antitusiflere ihtiyaç vardır.

Kodein en sık kullanılan opioid türevi antitusiftir. Beyin sapındaki öksürük ağı üzerine santral olarak etkilidir, aynı zamanda öksürük reseptörlerinin periferik aktivasyonunu da inhibe edebilir. Her ne kadar daha eski çalışmalar, hastalarda spontan öksürükte ve sağlıklı gönüllülerde indüklenmiş öksürükte kısmi etkinlik göstermiş olsa da, daha yeni çalışmalarda KOAH'ta ve akut öksürükte etkisi gösterilememiştir [5].

Morfin ve dimorfin kullanımı malign hastalıklarda göğüs ağrısı, anksiyete ve solunum sıkıntısının eşlik ettiği öksürükte, diğer ilaçlara yanıt alınmıyor ise önerilmektedir [3]. Yavaş salınımlı oral morfin formunun (5 mg, 2x1 dozda) 4 hafta süre ile kullanımının sebebi bilinmeyen, ciddi sıkıntı yaratan öksürükte işe yaradığı ve öksürük skorlarında %40 azalma sağladığı gösterilmiştir. Ancak öksürük refleksi üzerine etki bulunamamıştır [51]. Bu yaklaşımın yaygın olarak kullanılabilmesi için daha çok veriye ihtiyaç vardır.

Bir non-opioid antitusif olan dekstrometorfan, sentetik bir morfin türevidir. Özellikle üst solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı öksürüğün tedavisinde sık kullanılmaktadır. Ancak öksürük sıklığı üzerine etkisi minimaldir ve bu etkinin klinik önemi net değildir [5]. Antitusif ilaçlar konusundaki şu andaki ihtiyaç, öksürük aşırı duyarlılığını azaltabilecek periferik etkili ilaçlardır. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan amitriptilin ve gabapentin gibi ilaçlarla çalışmalar devam etmektedir. Gabapentin ile yapılan çift kör plasebo kontrollü 10 haftalık çalışmada, ilaç öksürük sıklığı, ortalama yaşam kalite skoru ve öksürük şiddeti üzerine plasebodan daha etkili bulunmuştur. Ancak öksürük refleksi üzerine etkisi gösterilememiştir [52,53]. Öksürük aşırı duyarlılığını azaltmaya yönelik, periferik opioid reseptör agonistleri, TRPV-1 iyon kanalı antagonistleri, selektif kanaboid reseptör agonist çalışmaları devam etmektedir. Henüz insanda kullanımına ait veriler yoktur [54-59].

NON-FARMAKOLOJİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Tedaviye yeterli yanıt alınamayan hastalar için non-farmakoloji tedavi yaklaşımları tanımlanmıştır. Tek kör plasebo kontrollü randomize bir çalışmada, 'konuşma patolojisi tedavisi' başlığı altında 2 ay süre ile 4 seansta verilen, konuşma terapi programları, öksürük baskılanması, vokal hijyen manevraları ve vokal kord disfonksiyonunu azaltan stratejileri içeren, yaklaşım öksürük şiddetini azaltmada etkili bulunmuştur [60]. Başka bir çalışmada aynı yaklaşımın öksürük refleksi duyarlılığı üzerine de etkisi gösterilmiştir. Bu etkinin öksürük sıklığı azalması, öksürük semptom skoru ve öksürük yaşam kalitesi artışı ile korele olması önemlidir [61]. Kontrollü olmayan bir çalışmada ise, tetikleyiciden kaçınılması ve istemli öksürük baskılanmasına odaklanan öksürük fizyoterapisi, öksürükte azalmaya yol açmıştır [62].

Sonuç olarak, kronik öksürük önemli bir sağlık problemidir. Üst havayolu öksürük sendromu, öksürük varyant astım, non-astmatik eozinofilik bronşit, gastroözofageal reflü en sık öksürük nedenleri arasında sayılmaktadır. Öksürüğü kontrol etme şansı, kronik öksürüğün nedeninin tam olarak ortaya konulduğu ve spesifik tedavi verildiği durumlarda daha yüksektir. Ancak günlük pratikte öksürük tedavisi, 'nedene dayalı tedavi yaklaşımı' ve 'ampirik tedavi yaklaşımı'nın entegrasyonu ile oluşturulacak yaklaşımlar üzerinden yürütülmelidir. Bu yaklaşımda, hastanın semptom şiddeti ve hastanın beklentisinin yanı sıra kliniğin imkanları ve maliyet-yarar oranı gözetilmelidir. Ampirik tedavi yaklaşımının tamamen kör bir tedavi yaklaşımı olmadığı, hastanın semptom ve bulgularından yola çıkılarak ve olası hastalık sıklıkları göz önüne alınarak planlanması gerekliliği unutulmamalıdır. Ampirik tedavi ile başarı sağlanamayan olgularda ileri tanısal değerlendirmeler yapılmalıdır.

İleri tanı ve tedavi yaklaşımlarına rağmen öksürüğün kontrol altına alınmadığı hasta grubuna dair deliller artmaktadır. Bu grupta (idiyopatik öksürük veya öksürük aşırı duyarlılık sendromu) öksürüğün yalnız bir semptom olarak değil bir hastalık olarak ele alınması fikri yaygınlaşmaktadır.

Öksürük refleksi aşırı duyarlılığı, başta idiyopatik öksürük olmak üzere, bütün öksürük olgularında, öksürüğün önemli bir komponentidir. Bazı durumlarda geriye dönüşlü olabilmekle birlikte, persistan hal alabilir. Bu grup hastaların tedavisinin etkin olarak yürütülebilmesi için öksürük refleksi aşırı duyarlılığının nedenlerin anlaşılması ve bu nedenlere yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi AR, et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004;24:481-92. [CrossRef]
- 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]
- Morice AH, McGarvey L, Pavord I, British Thoracic Society Cough Guideline Group. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006;61:1-24. [CrossRef]
- Kohno S, Ishida T, Uchida Y, et al. The Japanese Respiratory Society guidelines for management of cough. *Respirology* 2004;11:135-86.
- Pavord ID, Chung KF. Chronic cough 2: management of chronic cough. *Lancet* 2008;371:1375-84. [CrossRef]
- 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.
- Irwin RS, Pratter MR. Postnasal drip and cough. *Clin notes. Respir Dis* 1980;18:11-2.
- Irwin RS, Zawacki JK, Curley FJ, et al. Chronic cough as the sole presenting manifestation of gastroesophageal reflux. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1294-300. [CrossRef]
- Birring SS. Controversies in the evaluation and management of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;183:708-15. [CrossRef]
- 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]
- Carney IK, Gibson PG, Murree-Allen K, et al. A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:211-6. [CrossRef]
- 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. [CrossRef]
- Simpson G. Investigation and management of persistent dry cough. *Thorax* 1999;54:469-70. [CrossRef]
- Kastelik JA, Aziz I, Ojoo JC, et al. Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. *Eur Respir J* 2005;25:235-43. [CrossRef]
- Haque RA, Usmani OS, Barnes PJ. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? *Chest* 2005;127:1710-3. [CrossRef]
- Pavord ID. Chronic cough: a rational approach to investigation and management. *Eur Respir J* 2005;25:213-5. [CrossRef]
- Poe RH, Harder RV, Israel RH, Kallay MC. Chronic persistent cough. Experience in diagnosis and outcome using an anatomic diagnostic protocol. *Chest* 1989;95:723-8. [CrossRef]
- McGarvey LP, 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]
- 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;18:647-54. [CrossRef]
- Dicpinigaitis PV. Cough reflex sensitivity in cigarette smokers. *Chest* 2003;123:685-8. [CrossRef]
- McEwan JR, Choudry N, Street R, Fuller RW. Change in cough reflex after treatment with enalapril and ramipril. *Br Med J* 1989;299:13-6. [CrossRef]
- Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough: The spectrum and frequency of causes, key components of diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:640-7. [CrossRef]
- Irwin RS, Madison JM. The persistently troublesome cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1469-74. [CrossRef]
- Chummun D, Lü H, Qiu Z. Empiric treatment of chronic cough in adults. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:193-7. [CrossRef]
- Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence based clinical practise guideline. *Chest* 2006;129:80-94. [CrossRef]
- Singh A. Restrict empirical use of opiate antitussives to dry, irritating idiopathic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:946. [CrossRef]
- Goldsohel AB, Kelkar PS. The adult with chronic cough. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:825-6. [CrossRef]
- Birring SS, Passant C, Patel RB, et al. Chronic tonsillar enlargement and cough: preliminary evidence of a novel and treatable cause of chronic cough. *Eur Respir J* 2004;23:199-201. [CrossRef]
- Jegoux F, Legent F, Beauvillain de MC. Chronic cough and ear wax. *Lancet* 2002;360:618. [CrossRef]
- Birring SS, Ing AJ, Chan K, et al. Obstructive sleep apnoea: a cause of chronic cough. *Cough* 2007;3:7. [CrossRef]
- Chan KK, Ing AJ, Laks L, et al. Chronic cough in patients with sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2010;35:368-72. [CrossRef]
- Sundar KM, Daly SE, Pearce MJ, Alward WT. Chronic cough and obstructive sleep apnea in a community-based pulmonary practice. *Cough* 2010;6:2. [CrossRef]
- McLeod RL, Mingo G, O'Reilly S, et al. Antitussive action of antihistamines is independent of sedative and ventilation activity in the guinea pig. *Pharmacology* 1998;57:57-64. [CrossRef]
- Kiljander TO, Salmaa ER, Hietanen EK, Terho EO. Chronic cough and gastro-oesophageal reflux: a double-blind placebo-controlled study with omeprazole. *Eur Respir J* 2000;16:633-8. [CrossRef]
- Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, Richter JE. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3131-8. [CrossRef]
- Chang AB, Lasserson TJ, Kiljander TO, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of gastro-oesophageal reflux interventions for chronic cough associated with gastro-oesophageal reflux. *BMJ* 2006;332:11-7. [CrossRef]
- Dicpinigaitis PV. Cough: an unmet clinical need. *Br J Pharm* 2011;163:116-24. [CrossRef]
- Fathi H, Faruqi R, Thompson R, et al. Chronic cough and esomeprazole: a double-blind, randomised placebo-controlled parallel study. *Thorax* 2008;63:47.

39. Kastelik JA, Redington AE, Aziz I, et al. Abnormal oesophageal motility in patients with chronic cough. *Thorax* 2003;58:699-702. [\[CrossRef\]](#)
40. Decalmer S, Stovold R, Jones H, et al. Relationships between micro-aspiration, gastro-oesophageal reflux and cough in chronic cough subjects. *Thorax* 2008;63:46.
41. Smith JA, Decalmer S, Kelsall A, et al. Acoustic cough-reflux associations in chronic cough: potential triggers and mechanisms. *Gastroenterology* 2010;139:754-62. [\[CrossRef\]](#)
42. 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. [\[CrossRef\]](#)
43. Prudon B, Birring SS, Vara DD, et al. Cough and glottic-stop reflex sensitivity in health and disease. *Chest* 2005;127:550-7. [\[CrossRef\]](#)
44. Barnes PJ. The problem of cough and development of novel antitussives. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:416-22. [\[CrossRef\]](#)
45. Adcock JJ. TRPV1 receptors in sensitisation of cough and pair reflexes. *Pulm Pharma Ther* 2009;22:65-70. [\[CrossRef\]](#)
46. Geppetti P, Patacchini R, Nassini R, Materazzi S. Cough: The emerging role of the TRPA1 channel. *Lung* 2010;188:63-8. [\[CrossRef\]](#)
47. 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. [\[CrossRef\]](#)
48. Dicipinigitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:169-73. [\[CrossRef\]](#)
49. Birring SS, Parker D, Brightling CE, et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:15-9. [\[CrossRef\]](#)
50. Chaudhuri R, McMahon AD, Thomson LJ, et al. Effect of inhaled corticosteroids on symptom severity and sputum mediator levels in chronic persistent cough. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1063-70. [\[CrossRef\]](#)
51. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, et al. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:312-5. [\[CrossRef\]](#)
52. Jeyakumar A, Brickman TM, Haben M. Effectiveness of amitriptyline versus cough suppressants in the treatment of chronic cough resulting from postviral vagal neuropathy. *Laryngoscope* 2006;116:2108-12. [\[CrossRef\]](#)
53. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:1583. [\[CrossRef\]](#)
54. Choudry NB, Gray SJ, Posner J, Fuller RW. The effect of 443C81, a mu opioid receptor agonist, on the response to inhaled capsaicin in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:633-6. [\[CrossRef\]](#)
55. Kotzer CJ, Hay DW, Dondio G, et al. The antitussive activity of delta-opioid receptor stimulation in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292:803-9.
56. 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. [\[CrossRef\]](#)
57. Lalloo UG, Fox AJ, Belvisi MG, et al. Capsazepine inhibits cough induced by capsaicin and citric acid but not by hypertonic saline in guinea pigs. *J Appl Physiol* 1995;79:1082-7.
58. Trevisani M, Milan A, Gatti R, et al. Antitussive activity of iodo-resiniferatoxin in guinea pigs. *Thorax* 2004;59:769-72. [\[CrossRef\]](#)
59. Patel HJ, Birrell MA, Crispino N, et al. Inhibition of guinea-pig and human sensory nerve activity and the cough reflex in guinea-pigs by cannabinoid (CB2) receptor activation. *Br J Pharmacol* 2003;140:261-8. [\[CrossRef\]](#)
60. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax* 2006;61:1065-9. [\[CrossRef\]](#)
61. Ryan N, Vertigan A, Bone S, Gibson P. Cough reflex sensitivity improves with speech language pathology management of refractory chronic persistent cough. *Cough* 2010;6:5. [\[CrossRef\]](#)
62. Watkin G, Mutalithas K, Willig BW, et al. Improvement in health status following outpatient chest physiotherapy for patients with chronic cough. *Thorax* 2006;61:92.