

BOŞ SAYFA

İÇ KAPAK SAYFASI

BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, grsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. Ali Fuat Kalyoncu danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığımı beyan ederim.

Araş. Gör. Sılam Yeşilyurt

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, bilimsel araştırma yapmayı sevdiren tez danışmanım Prof. Dr. Ali Fuat Kalyoncu'ya, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ziya Toros SELÇUK başta olmak üzere birlikte çalışmaktan onur duyduğum, tecrübelerinden faydalandığım, desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Lütfi ÇÖPLÜ, Prof. Dr. Ahmet Uğur DEMİR, Prof. Dr. Gül KARAKAYA, Prof. Dr. Deniz KÖKSAL, Doç. Dr. Sevinç Sarınç ULAŐLI, Doç. Dr. Ebru DAMADOğLU, Doç. Dr. Elif BABAOğLU, Dr. Öğr. Gör. Oğuz KARCIOğLU'na, bölümümüz araştırma görevlileri ve personeline, son olarak en önemlisi her zaman yanımda olan eşim Berkay YEŞİLYURT'a, doğmasını dört gözle beklediğimiz oğlumuzu ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Saygılarımla,
Dr. Sılam YEŞİLYURT
Ankara
2022

ÖZET

Yeşilyurt S. Kronik Öksürük: Klinik ve Tedavi Pratiği Özellikleri.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2022.

Giriş: Sekiz haftadan uzun süren öksürük, kronik öksürük olarak tanımlanmaktadır. Kronik öksürükle ilgili klinik ve epidemiyolojik çalışmalar çoğunlukla Batı merkezli olup, ülkemizde bu konuda çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Bu çalışmanın amacı yetişkin hastalarda kronik öksürüğün klinik ve etiyolojik özelliklerinin incelenmesi ve uygun tedavi yaklaşımlarını içeren bir algoritma oluşturulmasıdır.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya Ocak 2019 - Eylül 2021 tarihleri arasında, merkezimize kronik öksürük nedeniyle başvuran 18 yaş ve üzeri toplam 224 hasta dahil edildi. Hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar veriler hastane elektronik veri tabanından elde edilerek retrospektif olarak incelendi. Kronik öksürük ile ilgili demografik, klinik ve etiyolojik özellikler ve ilişkili parametreler ortaya konuldu. Final tanı bilgileri ve tedavi uygulamaları incelenerek, tedavi yanıtı ile ilişkili olabilecek faktörler istatistiksel yöntemlerle araştırıldı. Aynı zamanda hastaların tedavi sonrası birinci aydaki yanıtlarına bakıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 224 hastanın [166 kadın (%74.1), 58 erkek (%25.9)] yaş ortalaması 46.2 ± 17 idi. Merkezimize kronik öksürükle başvuran bu hastalarda en sık üç etiyoloji postinfeksiyöz öksürük (%22.3), allerjik rinit (%19.6) ve astım (%18.8) idi. Toplam 124 (%55.4) hastada tek bir etiyolojik neden saptanırken, 100 (%44.6) hastada birden fazla neden gösterildi. Hastanemizde bu hastalara en sık uygulanan tedaviler İKS (%66.5), nazal steroidler (%60.3), montelukast (%60.3), kısa ve uzun oral steroid kürü (hasta kohortunda kortikosteroid tedavilerin 7-21 gün arasında uygulandığı kaydedildi) (%30.4) ile antihistaminikler (%23.7) olmuştur. Astım tanısı olan hastalarda tedavi yanıtının anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (%21.4 ve %0, $p=0.007$). Ayrıca, antihistaminik kullanımı ($p=0.007$) ve kilo vermenin ($p=0.04$) yüksek yanıt oranları ile ilişkili olduğu saptandı. Anamnestik BHR kadınlarda daha yüksek orandaydı. Total IgE ve eozinofil düzeylerinin yaş ile ters orantılı olduğu bulundu ($p=0.007$). Sigara kullanan hastalarda kullanım süresi yıllar bazında arttıkça, tedavi yanıt oranlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı gösterildi ($p=0.002$).

Sonuç: Kronik öksürük, hastaların hayat kalitesini etkileyen, ağır iş gücü kaybı ve maddi yüke neden olan bir durumdur. Hastalardan detaylı anamnez alındığı ve uygun testler yapıldığında birçoğunda sebep bulunabilmekte ve nedene yönelik tedavi verilebilmektedir. Çalışmamız Hacettepe Hastanesi Göğüs Hastalıkları A.D. ve Allerji ve İmmünoloji B.D.'na başvuran hastalarda kronik öksürüğün en sık sebeplerini ve hangi tedavilerin ne kadar etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmadan çıkan sonuçlar ile hastaların birden çok merkeze başvurmaları gerekmeden, ilk başvuru yerlerinde tedavileri mümkün olacaktır. Bu çalışma, Türkiye'de erişkinde kronik öksürüğü araştıran ilk araştırmadır.

Anahtar kelimeler: Kronik öksürük, postinfeksiyöz öksürük, allerjik rinit, astım.

ABSTRACT

Yesilyurt S. Chronic Cough: Clinical and Treatment Practice Features, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Ankara, 2022.

Background: A chronic cough is defined as a cough that lasts longer than 8 weeks. Epidemiological studies on chronic cough are mostly western-centered, and studies on this subject are very limited in our country. The aim of this study is to examine the clinical and etiological features of chronic cough in adult patients and to develop an algorithm that includes practical treatment approaches.

Materials and Methods: A total of 224 patients aged 18 years and older who applied to our center due to chronic cough between January 2019 and September 2021 were included in the study. Demographic, clinical and laboratory data of the patients were obtained from the hospital electronic database and analyzed retrospectively. The clinical and etiological features of chronic cough and related parameters were revealed. The factors that may be related to the treatment response were investigated by statistical methods by examining the exact diagnosis information and treatment practices.

Results: The mean age of 224 patients [166 (74.1%) female, 58 (25.9%) male] included in the study was 46.2 ± 17 years. The 3 most common chronic cough etiologies were postinfectious cough (22.3%), allergic rhinitis (19.6%) and allergic asthma (18.8%). While a single etiology was detected in 124 (55.4%) patients, more than one cause was shown in 100 (44.6%) patients. The most common treatments in our hospital were ICS (66.5%), nasal steroids (60.3%), montelukast (60.3%), oral steroids (30.4%) (It was noted that corticosteroid treatments were administered between 7 and 21 days in the patient cohort) and antihistamine agents (23.7%). Treatment response was shown to be significantly higher in patients with asthma (21.4% vs. 0% $p=0.007$). In addition, it was found that the use of antihistamine agents ($p=0.007$) and weight loss ($p=0.04$) were associated with high response rates. Anamnestic BHR was higher in women. Total IgE and eosinophil levels were found to be inversely proportional to age ($p=0.007$). As the duration of use increased in smokers, treatment response rates decreased significantly ($p=0.002$).

Conclusion: Chronic cough is a condition that affects the quality of life of patients and causes heavy loss of work force and financial burden. When detailed anamnesis is taken from the patients and appropriate tests are performed, the cause can be found in most of them and cause specific treatment can be given. Our study effectively demonstrates that the most common causes of chronic cough among patients admitted to the Hacettepe Hospital Chest Diseases Department and Allergy and Immunology Department. and which treatments are effective. Together with the results of this study, it will be possible for the patients to be treated at the first examination without the need to apply to more than one center. This is the first study investigating chronic cough in adults in Turkey.

Keywords: Chronic cough, postinfectious cough, allergic rhinitis, asthma.

İÇİNDEKİLER

BOŞ SAYFA	<i>i</i>
İÇ KAPAK SAYFASI	<i>ii</i>
ONAY SAYFASI	<i>iii</i>
BEYAN	<i>iv</i>
TEŞEKKÜR	<i>v</i>
ÖZET	<i>vi</i>
ABSTRACT	<i>viii</i>
İÇİNDEKİLER	<i>x</i>
KISALTMALAR	<i>xii</i>
1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	<i>1</i>
1.1. Öksürük Fizyolojisi	<i>1</i>
1.2. Öksürük Reseptörleri	<i>2</i>
1.2.1. Hızlı Adaptasyon Gösteren Reseptörler (RAR-Rapidly Adapting Receptors)	<i>2</i>
1.2.2. Yavaş Adaptasyon Gösteren Reseptörler (SAR-Slowly Adapting Receptors).....	<i>3</i>
1.2.3. C-Lifleri.....	<i>4</i>
1.3. Öksürük Evreleri	<i>4</i>
1.3.1. İnspiratuar faz	<i>5</i>
1.3.2. Sıkıştırma evresi.....	<i>5</i>
1.3.3. Ekspiratuar faz	<i>5</i>
1.4. Öksürük Tipleri	<i>5</i>
1.5. Öksürük Patofizyolojisi	<i>7</i>
1.6. Öksürüğün Sınıflandırılması ve Sık Nedenleri	<i>8</i>
1.7. Kronik Öksürüğün Nedenleri	<i>9</i>
1.7.1. Kronik Bronşit.....	<i>9</i>
1.7.2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.....	<i>10</i>
1.7.3. Astım ve Diğer Eozinofilik Solunum Yolu Hastalıkları.....	<i>10</i>
1.7.4. Akciğer Tümörleri.....	<i>11</i>
1.7.5. Üst Solunum Yolu Hastalığına Bağlı Öksürük	<i>11</i>
1.7.6. Vokal Kord Disfonksiyonu	<i>11</i>
1.7.7. Gastroözofageal Reflü Hastalığı.....	<i>11</i>
1.7.8. İlaç Kaynaklı Öksürük	<i>12</i>
1.7.9. Enfeksiyonlar	<i>14</i>
1.7.10. Kardiyak Patolojiler İle İlişkili Kronik Öksürük	<i>14</i>
1.7.11. Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları (İnterstisyel Akciğer Hastalıkları)	<i>14</i>
1.7.12. Bronşektazi, Trakeomalazi Ve Kistik Fibrozis.....	<i>15</i>
1.7.13. Kronik İdiyopatik Öksürük.....	<i>15</i>
2. YÖNTEM VE GEREÇLER	<i>18</i>
2.1. Güç Analizi	<i>18</i>
2.2. İstatistiksel Analiz	<i>19</i>
3. BULGULAR	<i>20</i>

4.	<i>TARTIŞMA</i>	41
5.	<i>SONUÇ</i>	49
6.	<i>KAYNAKLAR</i>	50
7.	<i>EKLER</i>	56
8.	<i>ÖZGEÇMİŞ</i>	58

KISALTMALAR

A.D: Anabilim Dalı

ACE-İ: *Anjiyotensin Converting Enzyme İnhibitors*

ACE: *Anjiyotenzin Converting Enzyme*

B.D.: Bilim Dalı

BHR: Bronş Hiperreaktivitesi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CHS: *Cough Hypersensitivity Syndrome*

CPAP: *Contnous Positive Airway Pressure*

GÖRH: Gastro-Özofageal Reflü Hastalığı

HÜTF: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İKS: İn hale Kortikosteroid

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

LABA: Long Acting Beta-Agonist

LAMA: *Long Acting Muscarinic Antagonist*

MCG: Mikrogram

NAEB: Non-Astmatik Eozinofilik Bronşit

OUAS: Obstruktif Uyku Apne Sendromu

OSAS: *Obstructive Sleep Apne Syndrome*

PAAG: Postero-Anterior Akciğer Grafisi,

PPI: Proton Pompa İnhibitörü

RAR: *Rapidly Adapting Receptors*

SABA: *Short Acting Beta-Agonist*

SAR: *Slowly Adapting Receptors*

SS: Standart Sapma

TH2: *T Helper 2*

UACS: *Upper Airway Cough Syndrome*

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Öksürük, insanları doktora götüren en sık nedenlerden biri hatta en sık olanıdır. Herhangi bir nedenle akut olarak başlayan öksürük, büyük oranda kendiliğinden düzelir ancak kronikleştiğinde hayat kalitesinin bozulmasına ve ciddi bir sağlık yüküne sebep olabilir. Avrupa Solunum Derneği (European Respiratory Society) ve Amerikan Göğüs Derneği'nin (American College of Chest Physicians) son kılavuzlarına göre kronik öksürük; sekiz haftadan uzun süren öksürük, olarak belirlenmiştir. Yapılan araştırmalar dünya genelindeki prevalansın yaz ve kış mevsimlerinde farklılık göstermek üzere, %10-35 arasında değişmekte olduğunu göstermiştir (1).

1.1. Öksürük Fizyolojisi

Öksürük, vagal afferent bölgesinden gelen sinirlerle aktive edilen bir reflekstir. Havayoluna girerek nosiseptörleri aktive eden uyarılar, öksürme refleksini başlatır ve uyarı nodoz ve juguler ganglionlar yolu ile vagus siniri boyunca medullaya ilerler. Sonrasında ise somatik efferent sinirler aracılığı ile diyafragma ve solunum kaslarına sinyal gönderilerek, öksürük refleksi ortaya çıkar.

Her öksürük, bu refleks arkının uyarılmasıyla oluşur. Uyarı farinks, trakea, ana karina, büyük hava yollarının dallanma noktaları ve daha periferdeki küçük hava yollarında bulunan öksürük reseptörlerinin stimülasyonu ile başlatılır. Laringeal ve trakeobronşiyal reseptörler hem mekanik hem de kimyasal uyarılara yanıt verir. Asit, ısı ve kapsaisin benzeri bileşiklere duyarlı kimyasal reseptörler, tip 1 vanilloid (kapsaisin) reseptörünün aktivasyonu yoluyla öksürük refleksini tetikler. Ek olarak, dış kulak yolunda, kulak zarlarında, paranasal sinüslerde, farinkste, diyafragmada, plevrada, perikardda ve midede daha fazla hava yolu reseptörü bulunur. Bunlar muhtemelen dokunma veya yer değiştirme gibi tetikleyiciler tarafından uyarılabilen, mekanik algılayıcılarıdır.

Öksürük reseptörlerinden gelen impulslar, vagus siniri yoluyla medulladaki öksürük merkezine giden afferent bir yoldan geçerek refleksi başlatır. Öksürük merkezi, öksürüğü oluşturmak için vagus, frenik ve spinal motor sinirlerden ekspiratuar kas sistemine giden efferent bir sinyal üretir (2). Bu nedenle, öksürük refleksi arkı şunlardan oluşur:

1. Afferent yol: Duyusal sinir lifleri (vagus siniri dalları) üst hava yollarının siliyer epitelinde (pulmoner, aurikuler, faringeal, superior laringeal, gastrik dallar) ve diyafragma üzerindeki kardiyak ve özofageal dallarda bulunurlar. Afferent impulslar medullaya dağılık olarak gider.

2. Öksürük merkezi: Beyin sapının üst bölgesi ve ponda öksürük için merkezi bir koordinasyon bölgesi bulunur.

3. Efferent yol: Öksürük merkezinden gelen uyarılar vagus, frenik ve spinal motor sinirler yoluyla diyafragma, karın duvarına ve kaslara gider. Çekirdek retroambiguus, frenik ve diğer spinal motor sinirler tarafından inspiratuar ve ekspiratuar kaslara uyarılar gönderir. Nukleus ambiguus ise vagusun laringeal dallarından larinkse uyarı gönderir (3).

1.2. Öksürük Reseptörleri

Vagal afferent liflerin sonlanım noktaları hava yolu mukozasında ve üst hava yollarından terminal bronşiyollere ve akciğer parankimine kadar olan hava yolu duvarında bol miktarda bulunur. Afferent nöronal alt tipleri, fiziksel ve kimyasal duyarlılıkları, inspiryum adaptasyonları, nörokimyası, kökenleri, miyelinizasyonu, iletim hızları (A-lifleri, 3 metre/sn'den hızlı; C-lifleri, 2 metre/sn'den yavaştır) ve bölgelerine göre tanımlanabilir. Bu nitelikler, üç farklı afferent sinir sınıfını tanımlamak için kullanılabilir (4):

1. Hızla adaptasyon gösteren reseptörler (RAR)

2. Yavaş adaptasyon gösteren reseptörler (SAR'lar)

3. C-lifleri

1.2.1. Hızlı Adaptasyon Gösteren Reseptörler (RAR-Rapidly Adapting Receptors)

RAR'ların fonksiyonel çalışmaları, bunların hem intrapulmoner hem de ekstrapulmoner hava yollarının epiteli içinde veya altında sonlandığını, ancak öncelikle intrapulmoner hava yollarında sona erdiğini göstermektedir. RAR'lar, sürekli inspiryuma karşı hızlı adaptasyonları

(1 - 2 saniye içinde) ile diğer hava yolu afferentlerinden ayrılırlar. RAR'ların diğer ayırt edici özellikleri arasında, akciğer kollapsına duyarlılıkları, dinamik akciğer kompliyansındaki değişikliklere yanıt vermeleri (ve dolayısıyla bronkospazma duyarlılıklarını) bulunmaktadır. Bu reseptörler miyelinli aksonlardan oluşur. Dinamik akciğer inspiyumu, bronkospazm veya akciğer kollapsı tarafından üretilen RAR'ların sürekli aktivasyonu, RAR'ların adaptasyonunun bir elektrofizyolojik adaptasyona bağlanamayacağını gösterir. Belki de RAR'lar, hava yolu mekanik özelliklerindeki (örn. çap, uzunluk ve interstisyel basınçlar) değişikliklere yanıt veren dinamik reseptörler olarak daha iyi tanımlanır.

RAR'lar solunum döngüsü boyunca sporadik olarak aktiftir, inspiyum ve ekspiroma eşlik eden dinamik mekanik kuvvetler tarafından aktive edilir, inspiyumun hızı ve hacmi arttıkça daha aktif hale gelir. RAR'lar mukus sekresyonu veya ödemden kaynaklanan bronkospazmı veya obstrüksiyonu uyaran uyaranlarla aktive edilir. Histamin, kapsaisin, P maddesi ve bradikinin gibi maddeler, bu uyaranların ürettiği hedef organ etkilerini; örn. RAR aktivasyonu, parasempatik yollardan refleks bronkospazmı ve mukus salgısını başlatır. Öksürükteki rollerinden biri de, C-lif aktivitesini korurken miyelinli liflerdeki (RAR'lar dahil) aktiviteyi seçici olarak ortadan kaldıran sıcaklıklarda öksürüğü bloke eden vagal soğutma mekanizmasından gelir. RAR'lar, öksürüğü indüklemek için diğer afferent sinir alt tipleri ile sinerjistik olarak hareket edebilir (5) (6).

1.2.2. Yavaş Adaptasyon Gösteren Reseptörler (SAR-Slowly Adapting Receptors)

SAR'lar, solunum sırasında akciğere uygulanan mekanik kuvvetlere karşı oldukça hassastır. SAR aktivitesi inspiyasyon sırasında artar ve ekspirasyonun başlamasından hemen önce zirve yapar. Bu nedenle SAR'ların, akciğerler yeterli inspiyuma ulaştığında, inspiyasyonu sonlandıran ve ekspirasyonu başlatan Hering-Breuer refleksinde yer alan afferent lifler olduğu düşünülmektedir. SAR'lar, iletim hızlarının daha yavaş olması ve sürekli inspiyuma adapte olmamaları ile RAR'lardan ayırt edilebilir. SAR'lar ayrıca hava yolları boyunca farklı şekilde dağılım gösterebilirler. Esas olarak intrapulmoner hava yollarında sona ermektedirler. SAR'lar ayrıca oluşturdukları refleksler açısından RAR'lardan farklıdır. SAR aktivasyonu, solunumun merkezi inhibisyonu ve hava yollarına kolinerjik yanıtın inhibisyonu ile sonuçlanır, bu da frenik sinir aktivitesinin azalmasına ve hava yolu düz kas tonusunun azalmasına (kolinerjik sinir aktivitesinin geri çekilmesine bağlı olarak) yol açar. SAR'ların duyuusal sonlanım noktaları, hava yolu duvarında bulunur. Bu SAR'ların çoğu, periferik hava yollarında bulunur (alveoller

veya bronşiyollerle ilişkili). SAR'lar, SAR refleksi yolunun beyin sapındaki ikinci sıra nöronlarının aktivasyonu ile merkezi bir öksürük ağı tarafından öksürmeyi kolaylaştırabilir (7) (8).

1.2.3. C-Lifleri

Hava yollarını ve akciğeri innerve eden afferent sinirlerin çoğu miyelinsiz C lifleridir. Kimyasal ve mekanik uyarılara (nosiseptörler olarak adlandırılır) yanıt veren cildi, iskelet kasını, eklemleri ve kemikleri innerve eden miyelinsiz somatik duyu sinirlerine birçok yönden benzerler. İletim hızları (2 metre/sn'den yavaş olan lifler) farklılığı, mekanik stimülasyona ve inspiroyuma karşı göreceli duyarsızlıkları ile RAR'lardan ve SAR'lardan ayırt edilir. C-lifleri, düz kas veya hava yolu damar sistemi üzerindeki etkiler yoluyla dolaylı olarak değil, doğrudan bradikinin ve kapsaisin tarafından aktive edilmeleri nedeni ile RAR'lardan ayrıca ayırt edilir. Ayrıca, hava yollarını dilate ederek bradikinin ve kapsaisin tarafından RAR aktivasyonunu engelleyebilen prostaglandin E2, adrenalin ve adenosin, periferik sinir terminalleri üzerindeki doğrudan etkiler yoluyla, C-liflerini, kapsaisin ve bradikinine karşı duyarlı hale getirir. Sıçanlarda ve kobaylarda yapılan morfolojik çalışmalar, afferent C-liflerinin hava yolu epitelini ve hava yolu duvarındaki diğer efektör yapıları innerve ettiğini ortaya çıkarmıştır. C-lifleri, daha sonra merkezi ve periferik sinir sonlanım noktalarına taşınan nöropeptidleri sentezleyebilir. C lifleri genellikle solunum döngüsü boyunca hareketsizdir ancak kapsaisin, bradikinin, sitrik asit, hipertonic tuzlu su çözeltisi ve kükürt dioksit (SO₂) gibi kimyasal uyarılarla aktive edilir. C-lif aktivasyonu tarafından uyarılan refleksi, artan parasempatik sinir aktivitesini ve apne, bradikardi ve hipotansiyon ile karakterize edilen kemorefleksi içerir. Kapsaisin, bradikinin, SO₂ ve sitrik asit gibi C liflerinin uyarıcıları, hayvanlarda ve insanlarda öksürüğü başlatır ve kapsaisin duyarsızlaştırması, kobaylarda sitrik asit kaynaklı öksürüğü ortadan kaldırır (9) (10).

1.3. Öksürük Evreleri

Öksürük refleksi sensitivitesindeki cinsiyete bağlı farklılıklar, kadınların kronik öksürük geliştirme olasılığının, erkeklerden daha fazla olduğu gözlemini açıklamaktadır (8) (11).

Öksürüğün mekanizması üç aşamaya ayrılabilir (4, 12):

1.3.1. İspiratuar faz: Etkili bir öksürük için gerekli hacmi oluşturan inhalasyon.

1.3.2. Sıkıştırma evresi: Göğüs duvarı, diyafragma ve karın duvarı kaslarının kasılması ile birlikte larinksin kapanması intratorasik basıncın hızlı bir şekilde yükselmesine neden olur.

1.3.3. Ekspiratuar faz: Glottis açılır ve yüksek ekspiratuar hava akımı öksürük ile sonuçlanır. Büyük hava yolu kompresyonu oluşur. Yüksek akışlar, mukusu solunum yollarından uzaklaştırır ve trakeobronşiyal ağaçtan çıkartır.

Öksürüğün spesifik paterni, stimülasyonun yeri ve tipine bağlıdır. Mekanik laringeal stimülasyon, muhtemelen hava yolunu aspirasyondan korumak için ani ekspiratuar stimülasyonla (bazen ekspiratuar refleks olarak adlandırılır) sonuçlanır; larinksin distalindeki stimülasyon, muhtemelen stimulus ortadan kaldırmak için gerekli hava akışını oluşturmak için daha belirgin bir inspiratuar faza neden olur.

Şiddetli öksürük sırasında, intratorasik basınçlar 300 mm Hg'ye ulaşabilir ve ekspiratuar hızlar saatte 800 kilometreye yaklaşabilir (13). Bu basınçlar ve hızlar, öksürüğün mukus klirensi üzerindeki yararlı etkilerinden sorumlu olmakla birlikte, aynı zamanda yorgunluk, bilinç kaybı, uykusuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, kas-iskelet ağrısı, ses kısıklığı, aşırı terleme, idrar inkontinansı gibi öksürük komplikasyonlarının çoğundan da sorumludur (14). Öksürüğe bağlı kosta kırıkları, kronik öksürüğün bir başka ağırlı ve potansiyel olarak ciddi komplikasyonudur. Kırıklar genellikle birden fazla kostayı içerir. Kemik yoğunluğu azalmış olan kadınlar, bu komplikasyon için en büyük risk altındadır. Ancak kemik yoğunluğu normal olan hastalarda da kırıklar meydana gelebilir (15).

1.4. Öksürük Tipleri

Non-produktif öksürük, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile tedavinin iyi bilinen bir komplikasyonudur ve bu ajanlarla tedavi edilen hastaların %15-40'ına varan oranlarda görülür [25]. Öksürüğün patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte, normalde

kısmen ACE tarafından parçalanmış bradikinin birikiminin hava yolundaki afferent C liflerini uyarabileceği yaygın olarak varsayılır (16).

Anjiyotensin II reseptör antagonistleri (kinin düzeylerini arttırmayan) ile tedavi edilen hastalarda ise öksürük beklenen bir komplikasyon değildir.

Arteriyovenöz malformasyonlar ve retrotrakeal kitleler dahil olmak üzere üst hava yolunu sıkıştıran lezyonlar kronik öksürük nedeni olabilir .

Öksürük, büyük hava yollarının mukosilyer fonksiyonunun kaybından ve inspiratuar kollapstan kaynaklanan ve genellikle sigara içme öyküsü olan hastalarda obstrüktif akciğer hastalığı ile birlikte görülen trakeobronkomalazinin bir semptomu da olabilir (17).

Yabancı cisim aspirasyonu veya buşon nedeniyle dış kulak yolunun inflamasyonu, kronik kuru öksürüğün diğer nedenleridir. Kulak öksürüğü (veya oto-respiratuar) refleksinin etiyojisi, vagus sinirinin auriküler dalının stimülasyonu ile ilgilidir. Kronik öksürüğün diğer bir nadir nedeni, vagus sinirini etkileyen otonomik disfonksiyona bağlı Holmes-Adie sendromudur. Bu hastalarda anizokori, anormal derin tendon refleksleri ve düzensiz hiperhidroz veya anhidroz alanları vardır (18) (19).

Termoregülasyonda beden ısısı düştüğü zaman öksürük ve hışırtı devreye girer. Buradaki amaç koruyucu evrimsel bir mekanizma ile bedenın ısıtılmasıdır. Vazomotor rinit ve astımda sıklıkla görülür.

Psikojenik öksürük, tik bozukluklarının ekarte edilmesi de dahil olmak üzere kapsamlı bir değerlendirmeye rağmen zor tanı koyulan, kronik öksürüğün nadir bir nedenidir.

Öksürüğe sebep olan bölgeler arasındaki farklılıklar, öksürük seslerinde ve kalıplarında farklılıklara neden olabilir.

Laringeal stimülasyon, önceden bir inspirasyon olmaksızın boğucu tipte bir öksürük üretir.

Yetersiz mukosilyer klirens mekanizmaları (bronşektazi veya kistik fibroziste olduğu gibi), daha az şiddetli hava hızlanması ve araya giren herhangi bir inspirasyon olmaksızın bir dizi kesintili ekspirasyon ile bir öksürük paterni üretebilir.

Öksürüğün farkındalığı önemli ölçüde değişir: Aniden ortaya çıktığında, özellikle göğüs ağrısı, nefes darlığı veya bol sekresyondan kaynaklanan rahatsızlıkla ilişkiyse rahatsız edici olabilir, yıllar boyunca gelişen bir öksürük (örneğin, kronik bronşiti olan bir sigara içicisinde) hasta tarafından normal kabul edilebilir ve zor fark edilir.

1.5. Öksürük Patofizyolojisi

Öksürüğün koruyucu ve patolojik öksürük olmak üzere iki farklı patofizyolojisi bulunmaktadır.

Öksürük, akciğerlerin sağlığını korumak için gerekli olan önemli bir savunma refleksi olduğundan, etkili bir şekilde öksürmeyen kişiler, aspirasyon ve mukus tıkaçından kaynaklanan ateletazi, tekrarlayan pnömoni ve kronik solunum yolu hastalığı riski altındadır. Birçok hastalık ve durum, etkili bir şekilde öksürme yeteneğini bozabilir ve bu da kalıcı öksürüğe neden olabilir. Yaşlılar, yenidoğanlar, akciğer nakli alıcıları ve plejili veya nöromüsküler rahatsızlıkları olan hastalar, zayıf öksürük refleksine sahiptir ve akciğer infeksiyonlarına ve aspirasyon pnömonisine karşı oldukça duyarlı hale getirilir. Pleji veya nöromüsküler bozuklukları (kosta kırıkları dahil) ve göğüs duvarı deformiteleri olan hastalar, patolojik mekanizmaları nedeniyle sekresyonların etkili bir şekilde temizlenmesi için gerekli refleksleri oluşturamayabilir (20).

Öksürük, solunum kaslarının paralizisi neden olan birçok durumda ortaya çıkabilir. Spinal kord yaralanmaları, Guillain-Barre sendromu, kaslar distrofiler, miyastenia gravis gibi nöromüsküler hastalıklardan etkilenir. Öksürük merkezini deprese eden santral sinir sistemi hastalıklarında, inspiratuar ve ekspiratuar kasların güçsüzlüğüne bağlı olarak öksürük oluşmamaktadır. Bu durumda hava yollarından sekresyonların temizlenmesi gerçekleşemez ve aspirasyon pnömonisi gibi komplikasyonlara sebep olabilir (4, 21).

Ayrıca karın duvarı kaslarının fonksiyonu azalmış hastalar özellikle inefektif öksürük riski altındadır. Trakeobronkomalazi veya obstrüktif hava yolu hastalıkları olan hastalar, genellikle sekresyonların etkin bir şekilde temizlenmesi için gereken yüksek akış hızlarını oluşturmazlar. Trakeostomisi olanlar da dahil olmak üzere laringeal bozukluğu olan kişiler, etkili bir öksürük

için gerekli olan artmış intratorasik basınçları oluşturmak için yeterli laringeal kapanmayı başaramayabilir (22).

Tüm bu sinyal yollarındaki düzensizlikler ise öksürük aşırı duyarlılık sendromu (CHS) olarak adlandırılır. CHS, multifaktöriyel süreçleri ve farklı öksürük fenotiplerini içeren, kronik öksürüğün etiyolojik sebeplerini (ör. Astım, KOAH, GÖRH, post-nazal akıntı gibi) barındıran bir terimdir. Fakat her kronik öksürük bu sebeplerle açıklanamaz ve tedavi edilemez, bu durumda hedefe yönelik spesifik tedaviler gündeme gelmektedir. Kronik öksürüğün ortak patogenezinde ise nöral yollardaki hassasiyet artışı mevcuttur ve CHS ilişkilidir (23).

Tüm tedavilere rağmen devam eden öksürük idiyopatik kronik öksürük olarak adlandırılır. Bu hasta grupları için semptomatik antitusif ilaçlar denenmektedir (ör. kodein, dektrometorfan vb.). Ancak bu ilaçların yan etkilerinden ve kötüye kullanımından dolayı reçete edilmesi sınırlı kalmaktadır. İnhaler kortikosteroidlerin ve montelukast'ın öksürüğü azaltmada etkisi vardır fakat bu özellikle eozinofilik fenotipte olan öksürükte geçerlidir. Bu nedenle diğer fenotiplere etkisi olmayabilir. Bu durumlarda semptomatik tedavilere başvurmak gerekebilir (24). Kronik öksürüğü olan kişilerin yaklaşık %10'unda yorgunluk, iş ve özel hayatında düzensizlik, depresyon, inkontinans, senkop, kusma gibi durumlar görülmektedir. Bu da kişinin yaşam kalitesini ciddi anlamda bozmaktadır (25).

1.6. Öksürüğün Sınıflandırılması ve Sık Nedenleri

Bir semptom olarak öksürük, akut (<3 hafta süren), subakut (3-8 hafta süren) ve kronik (>8 hafta süren) olarak kategorize edilebilir. Tabii ki bu sınırlar subjektif olup, direk olarak akut (8 haftaya kadar olan) ve kronik (8 haftadan uzun) olarak da sınıflandırılabilir. Akut öksürük genellikle 2-3 hafta sürer ve infeksiyon ilişkili olmaktadır. Mikoplazma ve adenovirüs infeksiyonları 8 haftaya kadar süren öksürüğe neden olabilirken, Bordetella pertussis 3 ay süren öksürüğe neden olabilir. Sağlıklı bireylerde, öksürüğün en yaygın nedeni olan üst ve/veya alt solunum yollarının akut infeksiyonları genellikle kendi kendini sınırlar. Genellikle tanı için tıbbi öykü ve fizik muayene, tedavi için de semptomatik tedavi yeterlidir. (26-28)

Akut öksürüğün sık sebepleri arasında; post-infeksiyöz öksürük, allerjik durumlar, allerjik rinit, sinüzit, yabancı cisim aspirasyonu (özellikle çocuklarda ve kırılğan hastalarda),

inhalasyon toksisitesi, akciğer tromboembolisi, pnömotoraks ve dekompanse kalp yetmezliği sayılabilir.

Bununla birlikte, öksürüğe hemoptizi eşlik etmesi, 30 paket/yıl üzerinde sigara kullanımı, ailede ve hastada malignite öyküsü olması, yüksek ateş, dispne gibi durumlar akut öksürüğün acil ve hızlı değerlendirilmesini gerektirir (29, 30).

Kronik öksürük ile başvuran tüm hastalar detaylı incelenmelidir. Hastaların kullandığı ilaçlar (özellikle ACE inhibitörü), sigara öyküsü ve aile öyküsü sorulmalıdır. Akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi, gerekirse toraks bilgisayarlı tomografisi çekilerek ileri inceleme yapılmalıdır.

Kronik öksürük şikayetiyle başvuran bir hastada olası nedenlere yönelik sistemik ampirik tedavi verilebilir. Ampirik tedavi yanıtı değerlendirildikten sonra değiştirmeli olarak verilmelidir, birden fazla sebep bir arada bulunabilir (4, 31). Bu nedenle olası sebepler detaylı araştırılmalıdır.

Kronik öksürükle başvuran hastaların yarısından çoğunda bir neden bulunabilir. Ancak dörtte birden az bir grup hastada uzun yıllar araştırılmaya rağmen neden bulunamayabilir. Bu grup hastalarda, üst solunum yolu infeksiyonu nedeniyle ortaya çıkan abartılı refleks hassasiyeti öksürükten sorumlu tutulmaktadır (32).

1.7. Kronik Öksürüğün Nedenleri

1.7.1. Kronik Bronşit

Dünya Sağlık Örgütü kronik bronşiti, başka bir neden olmaksızın birbirini izleyen iki yıl ve her bir yılın en az üç ayı boyunca çoğu gün öksürük ve balgamın varlığı olarak tanımlar. Kronik öksürükten şikayetçi birçok hasta bu kriterleri karşılamaktadır. Terapötik olarak kronik bronşit tanısı koyduktan sonra, eğer geri döndürebilir bir sebep varsa bu tanıyı koymak yararlıdır (örneğin, sigara içme veya mesleki maruziyetler). Uzun süreli sigara içenler sıklıkla öksürük ve balgamdan yakınsalar da, kronik bronşit nadiren başvuru sebebidir.

1.7.2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

Tanım olarak, kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) kronik obstrüktif bronşit fenotipine sahip olan hastalar öksürük ve balgamdan muzdariptir. Kronik öksürük, KOAH'ın yaygın bir semptomudur. Spirometri ile irreversibl hava akımı kısıtlamasının gösterilmesi KOAH tanısı için olmazsa olmaz koşuldur.

1.7.3. Astım ve Diğer Eozinofilik Solunum Yolu Hastalıkları

Astım sıklıkla kronik öksürüğe sebep olur. Kuru öksürük astım atağını tetikleyebilir veya kötüleştirir. Astımın her tipinde görülebilir.

Özellikle öksürük varyant astım, kuru öksürük ve bronş aşırı duyarlılığı (BHR) ile karakterizedir. Hırıltı, nefes darlığı ve bronş obstrüksiyonu yoktur. Kanıtlanmış BHR'li kronik öksürüğün olması ve esasen inhale kortikosteroidlerle astım tedavisinin öksürüğü ortadan kaldırması durumunda, öksürük varyant astım tanısı doğrulanabilir (33-35). Öksürüğün baskılanması için tedaviye önce 7-14 gün sistemik steroid ile başlanıp, sonra inhale kortikosteroidlerle devam edilmelidir.

Bunun dışında sık gördüğümüz allerjik eozinofilik astımda, özellikle allerjen maruziyeti ile kronik öksürük gelişebilir. Allerjik/atopik astımdaki eozinofilik inflamasyonda IgE aracılı mast hücre degranülasyonu, non-atopik astım inflamasyonunda ise allerjen spesifik IgE olmaksızın doğal immün hücreler, bazofiller, TH2 doğal lenfosit hücreler ve eozinofiller yer alır.

Non-astmatik Eozinofilik bronşit (NAEB) ise, BHR olmaksızın kronik öksürük ve balgamda eozinofili ile karakterizedir. Genelde o da inhale kortikosteroid tedavisine yanıt verir fakat nüks oranı daha fazladır (36). Önceki çalışmalar, NAEB'in de TH2 ilişkili bir hastalık olduğunu göstermiştir. Hava yolu eozinofilisine ek olarak, astım hastaları gibi NAEB hastalarının da histamin, sisteinil-lökotrienler, interlökin (IL)-5 ve eozinofilik katyonik protein gibi inflamatuvar mediatör ve sitokin düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (37-39). Kalıcı balgam eozinofilisi, nüks için bir risk faktörüdür (40), hava yolu eozinofilisinin NAEB'te ana patojenik mekanizmalardan biri olabileceği düşünülmektedir. Hava yollarında eozinofilik

inflamasyonu destekleyen immünolojik süreçlerin araştırılması, yeni NAEB tedavilerinin geliştirilmesi için önemlidir.

1.7.4. Akciğer Tümörleri

Öksürük, akciğer tümörlerinin en sık görülen semptomudur. Kronik öksürük ile başvuran bir hasta eğer anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü kullanmıyorsa, ileri inceleme yapılmalıdır. Ayrıca, bir akciğer tümörünü dışlamak için, açıklanamayan kronik öksürüğü olan her hastaya tanı algoritmasının sonunda bronkoskopi yapılmalı ve tanı doğrulanmalıdır (şekil 2) (41, 42).

1.7.5. Üst Solunum Yolu Hastalığına Bağlı Öksürük

Kronik rinit, sinüzit veya rinosinüzit sıklıkla postnazal akıntı, burun tıkanıklığı, yüz ağrısı, basınç ve/veya dolgunluk ve azalmış koku/tat duyusu ile ilişkilidir. Kronik rinosinüzit, nazal polipozis ve allerjik fungal rinosinüzit ile birlikte veya bunlar olmadan ortaya çıkabilir. Kronik farenjit/larenjit ve dış kulak yolunun kronik hastalıkları da kronik öksürüğe neden olabilir (43, 44).

1.7.6. Vokal Kord Disfonksiyonu

Ses tellerinin tekrarlayan istemli inspiratuar (bazen ekspiratuar) addüksiyonu; boğaz temizleme, kuru öksürük, hırıltı ve dispneye neden olabilir. Vokal kord disfonksiyonu astımı taklit edebilir, eşlik edebilir ve sıklıkla genç kadınları etkiler. Bu tanıyı koymadan önce diğer olası tanıların dışlanması gerekmektedir(45).

1.7.7. Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Öksürük; ya refleksle, farinks ve larinkse reflü (laringofaringeal reflü) ya da aerosolize mide suyunun mikroaspirasyonu yoluyla tetiklenir. Reflüye bağlı öksürük, pirozis ile birlikte veya onsuз ortaya çıkabilir ve reflü özofajiti eşlik edebilir veya etmeyebilir. Bu nedenle, reflü teşhisinin altın standardı; üçlü sensörlü, 24 saatlik pH probu ve empedans pH probudur. Bu yöntemle, aerosol haline getirilmiş mide suyu, doğrudan faringeal pH probu ile ölçülebilir. pH problemleri ile inceleme sınırlı duyarlılığa sahip olduğundan, sıklıkla mevcut olmadığından ve

toleransı zor olduğundan, genelde ampirik olarak tedaviden tanıya gidilmektedir. Hastalara bir-üç ay proton pompası inhibitörü tedavisi uygulanabilir. Tedaviye yanıt varsa, reflü hastalığı doğrulanır (46). Seçilmiş hastalarda cerrahi tedavi (funduplikasyon) yapılabilir(47-49).

1.7.8. İlaç Kaynaklı Öksürük

ACE inhibitörü kullanırken ortaya çıkan öksürük durumunda bu tedavi, terapötik (antihipertansif, kardiyak veya nefroprotektif) etkilerini sağlamak için, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile değiştirilebilir. Kronik öksürüğün ACE inhibitörü ile ilişkisini doğrulamak için olası diğer tanıların mutlaka dışlanması gerekmektedir (50). ACEI'nin neden olduğu öksürüğün nedeni henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da, ilacın dozundan bağımsız olarak yalnızca duyarlı bireylerde ortaya çıkıyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte, öksürük gelişimi, üst ve alt solunum yollarında ACE tarafından parçalanmış bradikinin veya P maddesinin birikmesine bağlanabilir. Kallikrein tarafından kininojenden dönüştürülen bradikinin, kısa bir yarı ömre sahiptir. ACEI'leri ise bu dönüşümü baskılayarak bradikinin konsantrasyonlarında bir artışa neden olur. Bradikinin öksürük refleksinin sensitivitesini artırır ve öksürük yanıtını tetikler. Bradikinin ayrıca lökotrienler, histaminler ve prostaglandin I₂ ve E₂ gibi öksürük, bronkospazm ve burun akıntısına neden olabilen araziidonik asit türevlerinin oluşumuna yol açan fosfolipaz A₂'yi de aktive eder. Nörokinin-1 reseptörünü içeren P maddesi yollarının, ACEI kaynaklı öksürüğün patogeneğinde önemli etkilere sahip olduğu bilinmektedir. P maddesi ACE tarafından parçalanır ve sigara dumanı veya allerjenlerin neden olduğu öksürüğe aracılık etme potansiyeline sahiptir. Yakın tarihli bir pilot çalışmada, nörokinin-1 reseptör antagonisti orvepitant, kronik refrakter öksürüğü olan hastalarda öksürük sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmiştir (51) (52-55).

ACE inhibitörleri dışında beta blokörler, retinoid türevleri, fentanil, kalsiyum kanal blokörleri ve daha birçok ilaç kuru öksürük yapabilmektedir (56).

İLAC	UYGULAMA YOLU	KLİNİK	OLASI MEKANİZMALAR
ACE-İ	Oral	Kuru Öksürük	ACE etkisi ile gerçekleşen bradikinin ve substans P degradasyonunun bozulması, öksürük refleksinin artması, AA(araşidonik asit) ürünlerinin artması, NO üretiminin artması
Sitagliptin	Oral	Öksürük, rinore, dispne, wheeze	Zeminde mevcut alerjik durumları ağırlaştırabilir
Kalsiyum kanal blokörleri	Genellikle oral	Reflü semptomları olup/olmaksızın öksürük	Altta yatan reflü semptomlarını artırabilir
Fentanil	IV	Öksürük, bronkokonstrüksiyon (genellikle perioperatif)	Vagal tonus artışı ve santral sempatetik aktivite inhibisyonu
Latanoprost	Oftalmik	Kuru öksürük	PGF2-alfa absorpsiyonu santral sinir sistemi ilişkisi ile öksürük refleksini aktive edebilir
Diğer ilaçlar: Topiramet Fenitoin Metotreksat Mikofenolat mofetil Omeprazol	Oral Oral, IV Oral Oral Oral	Kuru öksürük Kuru öksürük (gece) Kuru öksürük Kuru öksürük Kuru öksürük (gece)	Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor Bilinmiyor

Fig. 1 (50)

1.7.9. İnfeksiyonlar

Kronik öksürük, tüberkülozun tipik bir semptomudur ve tüberküloz prevalansının sık olduğu ülkelerde ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmalıdır. Tarihsel açıdan incelendiğinde kronik öksürük bir çok roman, tiyatro ve opera hikayesinde, tüberkülozla neredeyse eşanlı olarak kullanılmıştır.

Yetişkinlerde boğmaca, kronik öksürüğün nadir bir nedenidir, fakat akılda tutulması gerekir. Özellikle, akut boğmaca şikayeti olan kişilerle yakın zamanda temasta bulunan hastalar, antikorlar açısından kontrol edilmelidir.

1.7.10. Kardiyak Patolojiler İle İlişkili Kronik Öksürük

Kronik sol kalp yetmezliğinin yanı sıra, AV blok (özellikle II-III), endokardit ve kardiyak aritmiler akciğer konjesyonuna bağlı kronik öksürüğe neden olabilir (56) (57). Ayrıca, ACE inhibitörleri, β -blokerler ve amiodaron (alveolite neden olan) dahil olmak üzere kardiyak ilaçların yan etkisi olarak da kronik öksürük ortaya çıkabilir.

1.7.11. Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları (İnterstisyel Akciğer Hastalıkları)

Diffüz parankimal akciğer hastalığı ve diffüz akciğer tutulumu ile seyreden sistemik hastalıklarda nefes darlığı ve kuru öksürük en sık semptomlardır. Yaygın parankimatöz akciğer hastalığının bazı formları, o kadar erken bir aşamada öksürüğe neden olur ki, diffüz parankimal akciğer hastalığı akciğer grafisi ile gözden kaçabilir. Bu nedenle, görünüşte normal bir akciğer grafisi ve spirometri, öksürük ile birlikte seyreden erken akciğer hastalığını dışlamaz. Böyle durumlarda toraks bilgisayarlı tomografisi ile tanı kesinleştirilmelidir.

Birçok sistemik otoimmün hastalık, akciğer tutulumu ile ortaya çıkabilir ve öksürüğe neden olabilir (örn. Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, sistemik sklerozis ve vaskülitler). Ancak buradaki kronik öksürük, tedavi veya infeksiyondan da kaynaklanabilir. Bu nedenle hastaya verilen ilaçların yan etkileri ve hastanın immünitesi gözden geçirilmelidir (ör. Metotreksat, siklofosamid ilişkili öksürük) (58).

1.7.12. Bronşektazi, Trakeomalazi Ve Kistik Fibrozis

Bronşektazi, trakeomalazi ve kistik fibrozis gibi organik sebepler akciğer grafisinde gözden kaçabilir. Tanı için altın standart toraks BT'dir. Bronşektazi genellikle sekresyonlu produktif öksürüğe ve hemoptiziye neden olur.

Kistik fibrozis otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Genelde yenidoğan/çocukluk çağında ortaya çıksa da, daha nadir olan bazı formları ilk kez erişkin dönemde olan öksürük, bronş infeksiyonları ve bronşektazi ile kendini gösterebilir.

Trakeobronkomalazi, bronkus intermediusun ön ve arka duvarına temas etmesi nedeniyle kronik öksürüğe neden olur (59).

1.7.13. Kronik İdiyopatik Öksürük

Tüm tanı çalışmalarına rağmen sebebi bulunamayan öksürüktür. Bu tanıyı koymak için bilinen tüm organik sebeplerin dışlanmış olması gerekmektedir. Temel özelliği, öksürük refleksindeki sensitivite artışı olup öksürük genellikle düşük uyaranlarla uygunsuz şekilde tetiklenir. Kronik idiyopatik öksürüğün patofizyolojisi incelenecek olursa (60);

-Kadın olmak, bağımsız olarak idiyopatik öksürük ile ilişkilidir. Kadınlar erkeklere kıyasla daha yüksek bir öksürük refleksine sahiptir (61). Hava yolu inflamatuvar olaylarını etkileyen hormonal faktörlerin buna sebep olabileceği düşünülmektedir (62).

-Mast hücreleri ve lenfositler, idiyopatik öksürüğü olan hastalarda görülen hava yolu inflamasyonunda ana rolü oynamaktadırlar (63, 64).

-İdiyopatik öksürüğü olan hastaların hava yollarında nöropeptid içeren sinirlerin ekspresyonu artmıştır .

-Öksürükle ilişkili hava yolu inflamasyonunun kısır bir döngü oluşturduğu ve öksürük travmasına bağlı olabileceği öne sürülmektedir (65, 66).

Tüm öksürükler akut olarak başladığından, bu duyarlı durumu başlatabilecek ve sürdürebilecek faktörleri bilmek önemlidir. Tetikleyici olabilecek faktörler şekilde özetlenmiştir.



Fig. 2 (60)

Öksürük sıklığı ve etiyolojisi ile ilgili çalışmaların çoğu Batı ülkelerinde yapılmıştır. Bu çalışmalarda, genel popülasyonda öksürük insidansı % 9 ila 33 arasında bulunmuş ve sigara içenlerde, içmeyenlere göre iki kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (67, 68). İngiltere'de 11.000'den fazla hastayla yapılan bir e-posta ve telefon araştırmasında, erkeklerin %14'ü ve kadınların %10'unda yıl boyu veya yılın yarısından fazlasında öksürük tespit edilmiştir (67, 68). Bu araştırmada erkeklerdeki öksürük sıklığı daha fazla bulunmuştur. ACEİ kullanımına bağlı öksürük kadınlarda daha siktir. Öksürük refleksi duyarlılığı kadın ve erkeklerde benzer olarak saptanmıştır. Dünyada batıdan doğuya gidildikçe öksürük sıklığı artmaktadır. Japonya'da öksürük merkezleri olduğu ve bu merkezlerde sadece öksürük ile takip edilen ve tedavi edilen hastalar olduğu bilinmektedir (69-72). Hava kirliliği kronik öksürüğün sık nedenlerinden biridir. Ülkemizde de tüm kentsel ve kırsal kesimlerde hava kirliliği bulunmaktadır. Özellikle kış aylarında artmakla birlikte, her mevsimde görülmektedir (73).

Moğolistan ve Çin'de yapılan bir çalışmada içme sularında bulunan arseniğin birçok sağlık sorununa yol açtığı tespit edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların %35inde kronik öksürük olduğu ve bunun arsenik kaynaklı olabileceği belirtilmiştir (74).

Türkiye'de yetişkinlerde kronik öksürük etiyolojisi, kliniği ve tedavi pratiği ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Çocuk ve ergenlerde yapılan birkaç klinik çalışma mevcuttur. Bunlarda da çocuklardaki boğmaca insidansı incelenmiştir (75). Bu çalışma Türkiye'de yetişkinlerde kronik öksürüğün özelliklerini araştıran ilk çalışma olacaktır.

Elde edilen sonuçlar ile ülkemizde kronik öksürüğü olan hastalara, etiyolojik özellikler ve pratik tedavi yaklaşımlarını içeren bir algortima oluşturulması planlanmıştır. Bu sayede kronik öksürüğü olan hastaların, günümüzde olan süreden daha kısa sürede değerlendirilmesi ve etkin bir tedaviye başlanması amaçlanmaktadır.

2. YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmaya Ocak 2019 - Eylül 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı ve bu Anabilim Dalı'nın Allerji ve İmmünolojik Hastalıklar Bilim Dalı poliklinikleri'ne kronik öksürük (>8 hafta) nedeniyle başvuran 18 yaş ve üzeri toplam 224 hasta alınmıştır. COVID-19 pandemisi sebebi ile poliklinik başvuruları azaltıldığı için belirli hasta sayısına ulaşabilmek adına çalışma retrospektif olarak dizayn edildi. Toraks bilgisayarlı tomografisi veya akciğer grafisinde kitle, bronşektazi, atelektazi veya aktif infiltrasyon gibi radyolojik bulgulara sahip hastalar ve başvuru sırasında COVID PCR pozitif olan hastalar çalışmadan dışlandı.

Hastalara ait veriler hastane elektronik veri tabanından elde edildi. Verilerin toplanması için standart bir form kullanıldı (Bkz. Ek-1). Yaş, cinsiyet gibi demografik veriler, vücut kitle indeksi, komorbid hastalıklar, sigara ve ilaç kullanımı, öksürük süresi, öksürüğün günlük ve yıllık seyri, öksürük karakteri, eşlik eden semptomlar, öksürüğü agreve eden faktörler, aile öyküsü, pasif içicilik, biomass maruziyeti ve öksürüğe bağlı komplikasyonlar veri toplama formuna kaydedildi. Hastaların merkezimize başvuru öncesinde aldığı tanılar ve uygulanan tedaviler listelendi. Aynı zamanda Hacettepe Üniversitesi polikliniklerine başvuru sonrası yapılan laboratuvar ve radyolojik tetkikler, kesin tanı ve tedavi bilgileri ve takipte, tedaviye yanıt oranları not edildi. Hastaların ilk bir ay sonundaki kontrol muayenelerinin bilgileri kullanıldı.

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onam alınmıştır (16969557-1984 sayılı).

2.1. Güç Analizi

Çalışmanın güç analizi için 2019 yılında An TJ ve ark. tarafından yapılan, Korede kronik öksürük klinik özelliklerini araştıran retrospektif gözlemsel çalışma referans olarak kabul edildi. İki bağımsız grupta kronik öksürük sıklığı karşılaştırıldığında erkeklerde %33, kadınlarda %52 oran tahmin edildi. Alfa hata oranı 0.05, güç 0.80 olarak alınarak çalışma için gerekli örneklem sayısı toplam 220 hasta olarak belirlendi.

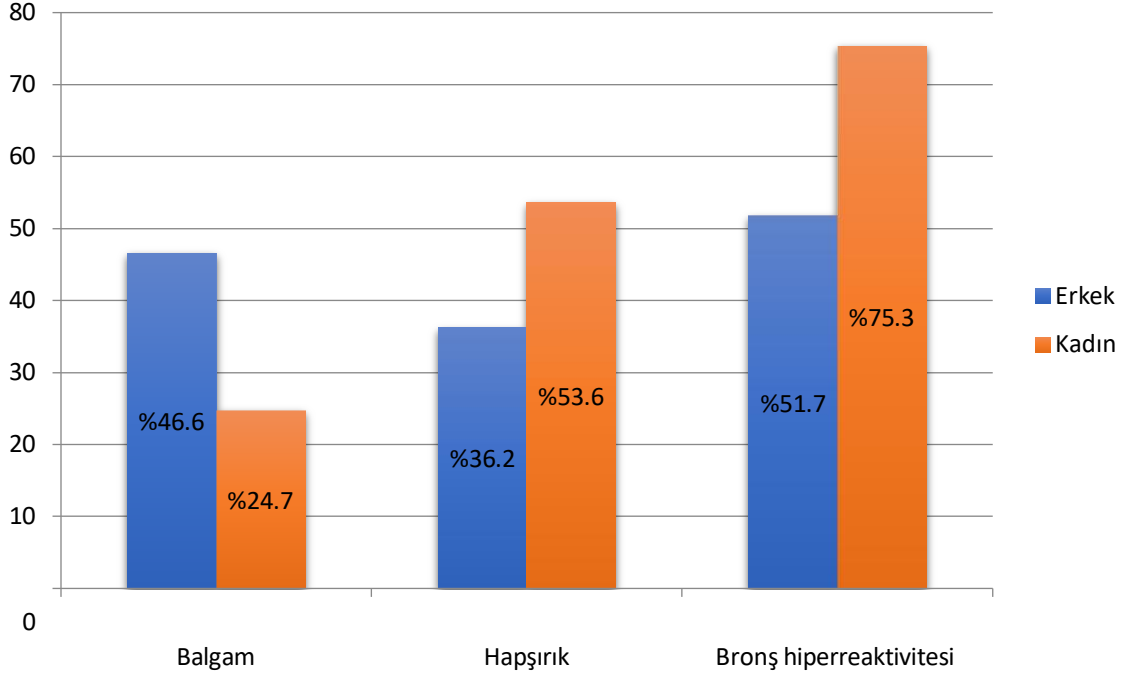
2.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM® SPSS versiyon 25 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde, sürekli değişkenlerde ise ortanca (min-max) veya ortalama±standart sapma (SS) ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları χ^2 veya Fisher testleri kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerde ise bağımsız gruplar yerine göre Mann-Whitney U, Student T veya ANOVA testleri ile analiz edildi. Parametrik sürekli değişkenler arasındaki kolerasyon analizi Pearson testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlendi.

3. BULGULAR

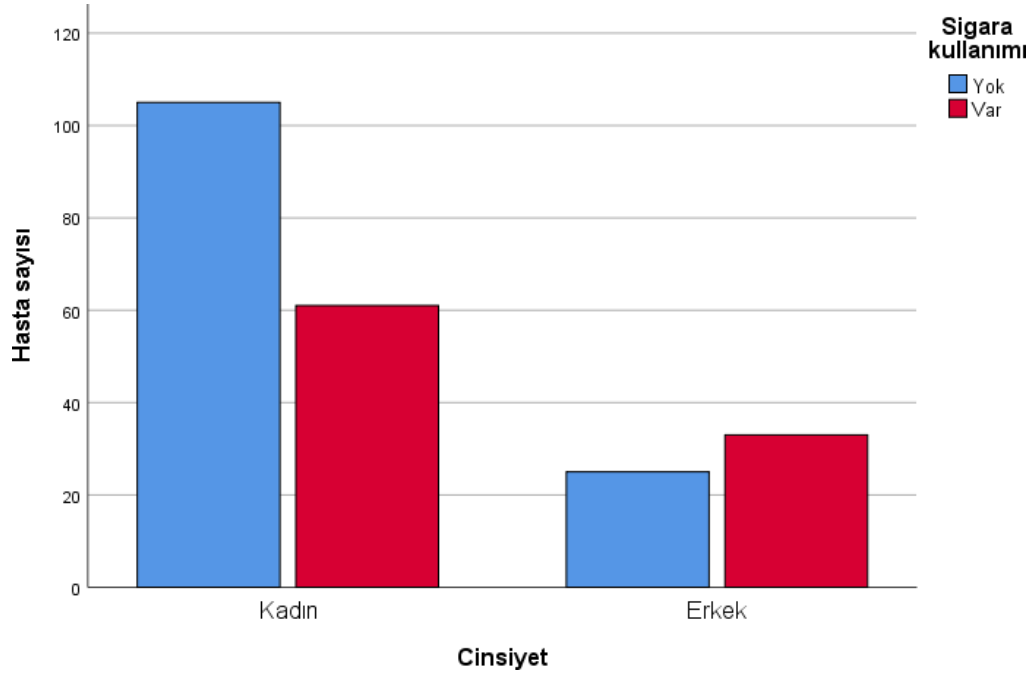
Çalışmaya dahil edilen toplam 224 hastanın [166 kadın (%74.1), 58 erkek (%25.9)] yaş ortalaması 46.2 ± 17 idi. Kadın ve erkekler arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (49 ve 44 yıl, $p=0.051$). Hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 24.7 kg/m^2 olup cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermiyordu ($p=0.72$). Ancak yaş ile VKİ arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttu ($r=0.368$, $p<0.001$). Toplam 76 (%33.9) hastanın öksürükleri mevsimsel oluyorken, 51 (%22.8) hasta yılboyu öksürükten yakınıyor ve 122 (%54.5) hasta ise epizodik öksürük tarif ediyordu. Toplam 215 (%96) hastada günboyu, 166 (%74.1) hastada ise nokturnal öksürük vardı.

Öksürüğün günlük seyri ile cinsiyet ($p=0.69$), yaş ($p=0.41$) veya VKİ ($p=0.4$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Öksürük 190 (%84.8) hastada kuru, 34 (%15.2) hastada ise prodüktif karakterde idi. Benzer şekilde öksürük karakteri ile de cinsiyet ($p=0.35$), yaş ($p=0.34$), VKİ ($p=0.39$) ve öksürüğün günlük seyri ($p=0.35$) arasında anlamlı ilişki görülmedi. Hastalar arasında 37 (%16.5) kişi öksürüğünün kilo alımı sonrası ortaya çıktığını ifade ediyordu. Bunlardan 24'ü öneriler doğrultusunda kilo vermişken, 13 hastanın kilo sorunu devam ediyordu. Öksürük süresi 84 (%37.5) hastada bir yıldan az, 97 (%43.3) hastada 2 - 5 yıl, 19 (%8.5) hastada 6 - 10 yıl arası, 24 (%10.7) hastada ise 10 yıldan fazla idi. Öksürük süresi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p=0.81$). Öksürük 11 (%4.9) hastada sıcaklık artışı, 116 (%51.8) hastada belirli allerjen maruziyeti ile ağırlaşıyor oluyorken, 64 (%28.6) hastada enfeksiyon sonrası, 162 (%72.3) hastada ise mevcut hastalıkla ilişkili artış gösteriyordu. Altmış sekiz (%30.4) hastada öksürüğe balgam da eşlik ediyordu ve görülme sıklığı erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksekti (%46.6 ve %24.7, $p=0.002$, Şekil 1). Toplam 219 (%97.8) hastanın gıcık hissi, 110 (%49.1) hastanın hapsirlik, 53 (%23.7) hastanın ise pirozis ve regürjitasyon şikayetleri vardı. Postnazal akıntı 156 (%69.6) ve bronş hiperreaktivitesi ise 155 (%69.2) hastada saptandı. Kadın ve erkekler arasında gıcık hissi ($p=0.11$), pirozis ($p=0.79$), regürjitasyon ($p=0.53$) ve postnazal akıntı ($p=0.38$) sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken, kadınlarda hapsirlik (%53.6 ve %36.2, $p=0.022$, Şekil 1) ve bronş hiperreaktivitesi (%75.3 ve %51.7, $p=0.001$, Şekil 1) oranlarının erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Öksürük 44 (%19.6) hastada sıcak sıvılar, 48 (%21.4) hastada soğuk sıvılar, 106 (%47.3) hastada koku, 31 (%13.8) hastada ise ortamda nem varlığı ile artış gösteriyordu.

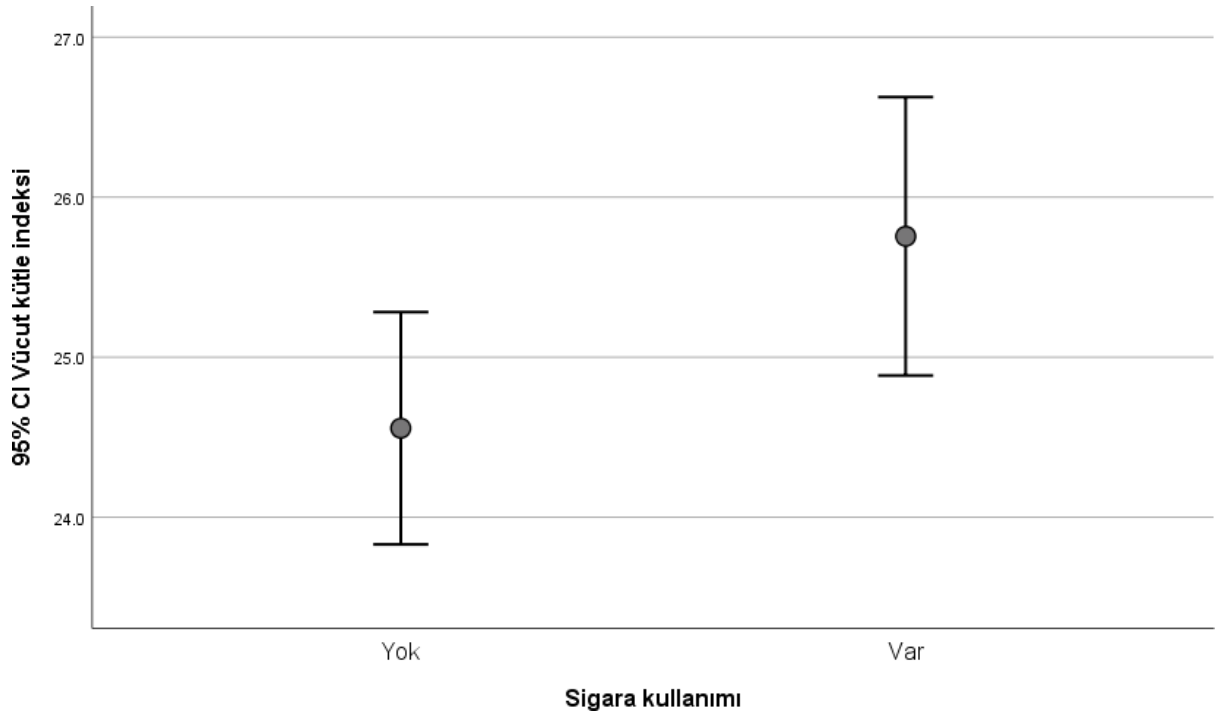


Şekil 1. Balgam, hapşırık ve bronş hiperreaktivitesi ile cinsiyet arasında ilişki.

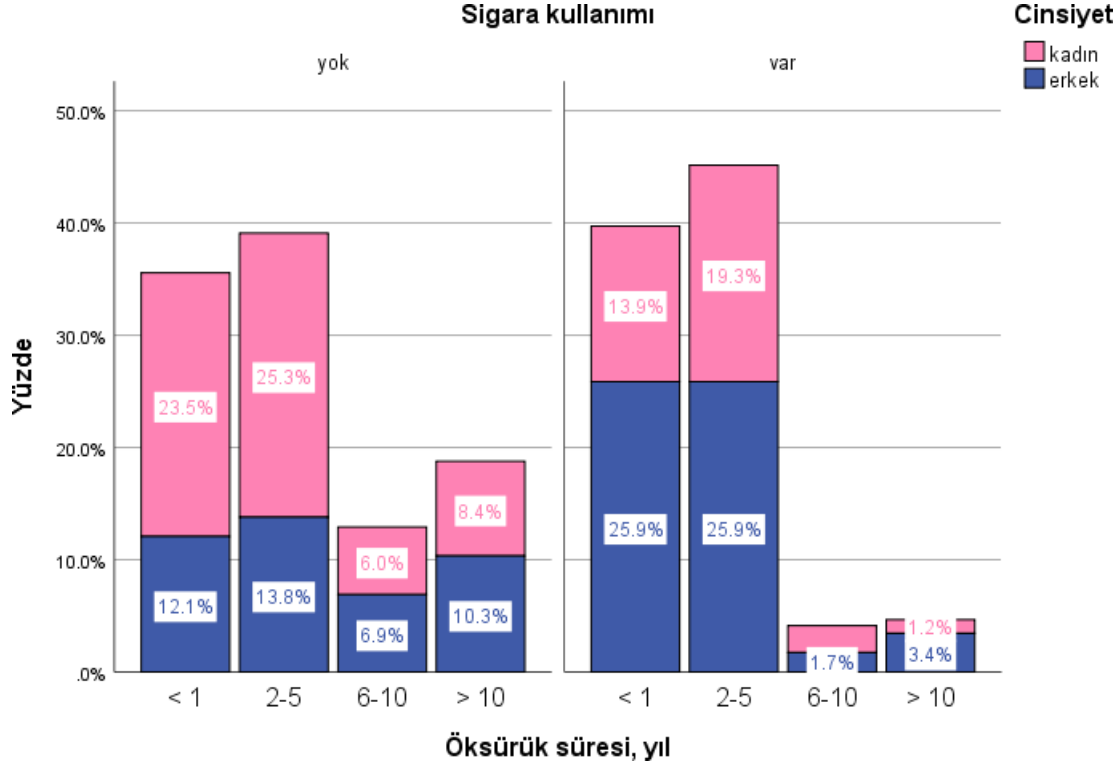
Toplam 74 (%33) hasta aktif olarak sigara içiyorken, 20 (%8.9) hasta sigarayı bırakmış, 130 (%58) hasta ise hiç sigara kullanmamıştı. Sigara kullanım oranları erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksekti (%56.9 ve %36.7, $p=0.007$, Şekil 2). Aktif olarak sigara kullanan ve hiç sigara kullanmayan hastaların yaş ortalaması benzerdi (47.1 ve 46.2, $p=0.72$). Sigara öyküsü olan 94 hastanın kullanım süresi 66 (%29.5) hastada 1 - 10 paket yılı, 11 (%4.9) hastada 11 - 20 yılı, 6 hastada 21 - 30 paket yılın arasında ve 11 (%4.9) hastada ise 30 paket yılın üzerinde idi. Sigara kullanan hastaların VKİ ortalamaları, hiç sigara kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (25.7 ve 24.5, $p=0.037$, Şekil 3). Sigara kullanan hastalar sıklıkla 5 yıldan az süredir olan öksürük şikayeti ile başvururken, sigara kullanmayan hastalarda öksürük şikayeti daha uzun süredir mevcuttu ($p=0.016$, Şekil 4).



Şekil 2. Cinsiyete göre sigara kullanım oranları.



Şekil 3. Sigara kullanımı ve vücut kitle indeksi ilişkisi.



Şekil 4. Sigara kullanımı ve öksürük süresi ilişkisi.

Sigara kullanan hastalarda, kullanmayanlara göre mevsimsel öksürük (%21.3 ve %43.1, $p=0.001$) ve bronş hiperreaktivitesi sıklığı (%54.3 ve %80, $p<0.001$) anlamlı düzeyde daha düşüktü. Diğer taraftan produktif karakterde öksürük ($p=0.004$) ve öksürüğe balgam eşlik etmesi ($p<0.001$) sigara kullanımı ile ilişkili idi.

Toplam 210 (%93.8) hastada pasif içicilik, 81 (%36.2) hastada biomass maruziyeti vardı. Yirmi dört (%10.7) hasta beta-bloker, 23 (%10.3) hasta ise ACE inhibitörü kullanıyordu. Ailede öksürük öyküsü 111 (%49.6) hastada mevcuttu. Toplam 26 (%11.6) hasta evcil hayvan besliyordu. Öksürüğe bağlı en sık görülen komplikasyon, idrar kaçırma (%23.7) olup, diğerleri sırası ile gebelik komplikasyonları (%5.8), lumbal herni (%4.9), baygınlık (%1.3), kosta fraktürü (%0.4) ve retina dekolmanı (%0.4) idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri.

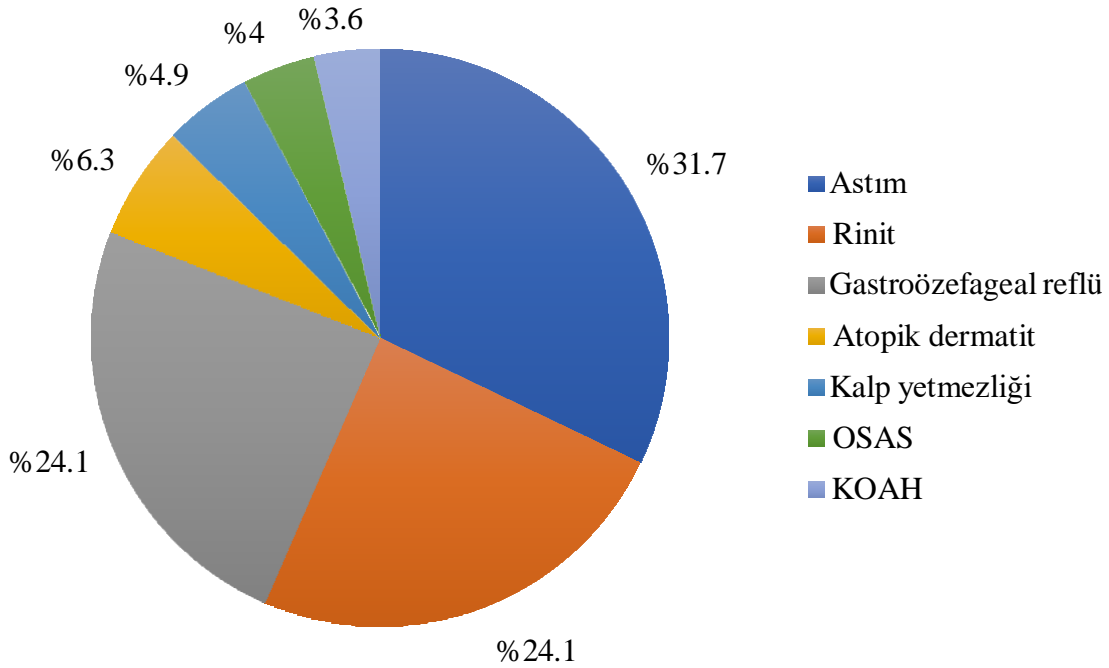
Özellikler, n (%)	Toplam, n=224	Kadm, n=166 (%74.1)	Erkek, n=58 (%25.9)	p değeri
Yaş, ortalama±SS, yıl	46.2±17	49±16	44±18	0.051
Vücut kitle indeksi, ortalama±SS, kg/m ²	24.7±3.8	25.2±3	24.1±4	0.72
Zayıf (<18.5 kg/m ²)	2 (0.9)	2 (1.2)	0 (0)	
Normal kilolu (18.5-24.9 kg/m ²)	119 (53.1)	88 (53)	31 (53.4)	
Fazla kilolu (25-29.9 kg/m ²)	78 (34.8)	55 (33.1)	23 (39.7)	
Obez (30-34.9 kg/m ²)	20 (8.9)	17 (10.2)	3 (5.2)	
Morbid obez (≥35 kg/m ²)	5 (2.2)	4 (2.4)	1 (1.7)	
Öksürük zamanlaması				0.46
Epizodik	122 (54.5)	88 (53)	34 (58.6)	
Mevsimsel	76 (33.9)	61 (36.7)	15 (25.9)	
Yılboyu	51 (22.8)	41 (24.7)	10 (17.2)	
Öksürük günlük seyri				0.69
Günboyu	215 (96)	160 (96.4)	55 (94.8)	
Nokturnal	166 (74.1)	121 (72.9)	45 (77.6)	
Öksürük karakteri				0.35
Kuru	190 (84.8)	143 (86.1)	47 (81)	
Produktif	34 (15.2)	23 (13.9)	11 (19)	
Öksürük süresi				0.816
1 yıldan az	84 (37.5)	62 (37.3)	22 (37.9)	
2-5 yıl arası	97 (43.3)	74 (44.6)	23 (39.7)	
6-10 yıl arası	19 (8.5)	14 (8.4)	5 (8.6)	
10 yıldan fazla	24 (10.7)	16 (9.6)	8 (13.8)	
Öksürüğü agra ve eden koşul				
Astım	71 (31.7)	61 (36.7)	10 (17.2)	0.014
Rinit	54 (24.1)	42 (25.3)	12 (20.7)	0.038
KOAH	8 (3.6)	6 (3.6)	2 (3.4)	0.18
Allergen maruziyeti	116 (51.8)	94 (56.6)	22 (37.9)	0.48

Postinfeksiyöz	64 (28.6)	41 (24.7)	23 (39.7)	0.03
Soğuk	48 (21.4)	40 (24.1)	8 (13.8)	0.1
Sıcaklık artışı	11 (4.9)	9 (5.4)	2 (3.4)	0.006
Balgam	68 (30.4)	41 (24.7)	27 (46.6)	0.002
Hapşırık/persistan rinit	110 (49.1)	89 (53.6)	21 (36.2)	0.022
Anamnestik pirozis/regürjitasyon	53 (23.7)	40 (24.1)	13 (22.4)	0.79
Postnazal drip	156 (69.6)	113 (68.1)	43 (74.1)	0.387
Bronş hiperreaktivitesi	155 (69.2)	125 (75.3)	30 (51.7)	0.001
<i>Kokulardan etkilenme</i>	106 (47.3)	87 (52.4)	19 (32.8)	0.01
İçilen maddenin öksürüğü etkilemesi				
<i>Sıcak sıvılar ile artış</i>	44 (19.6)	38 (22.9)	6 (10.3)	0.038
<i>Soğuk sıvılar ile artış</i>	48 (21.4)	40 (24.1)	8 (13.8)	0.1
Ortam neminin artışı	31 (13.8)	24 (14.5)	7 (12.1)	0.65
Sigara kullanımı				
Non-smoker	130 (58)	105 (63.3)	25 (43.1)	0.023
Aktif smoker	74 (33)	47 (28.3)	27 (46.6)	
Ex-smoker	20 (8.9)	14 (8.4)	6 (10.3)	
Sigara kullanım süresi, paket yılı				
1-10	66 (29.5)	45 (27.1)	21 (36.2)	0.01
11-20	11 (4.9)	7 (4.2)	4 (6.9)	
21-30	6 (2.7)	5 (3)	1 (1.7)	
30 üzeri	11 (4.9)	4 (2.4)	7 (12.1)	
Pasif içicilik	210 (93.8)	157 (94.6)	53 (91.4)	0.362
Biomass maruziyeti	81 (36.2)	58 (34.9)	23 (39.7)	0.52
İlaç kullanım öyküsü				
Beta-bloker	24 (10.7)	18 (10.8)	6 (10.3)	0.554
ACE inhibitörü	23 (10.3)	19 (11.4)	4 (6.9)	
Evcil hayvan besleme öyküsü	26 (11.6)	17 (10.2)	9 (15.5)	0.28
Ailede öksürük öyküsü	111 (49.6)	84 (50.6)	27 (46.6)	0.59
Öksürüğe bağlı komplikasyon				
İdrar kaçırma	53 (23.7)	51 (30.7)	2 (3.4)	0.001
Gebelik etkilenimi	13 (5.8)	-	-	-

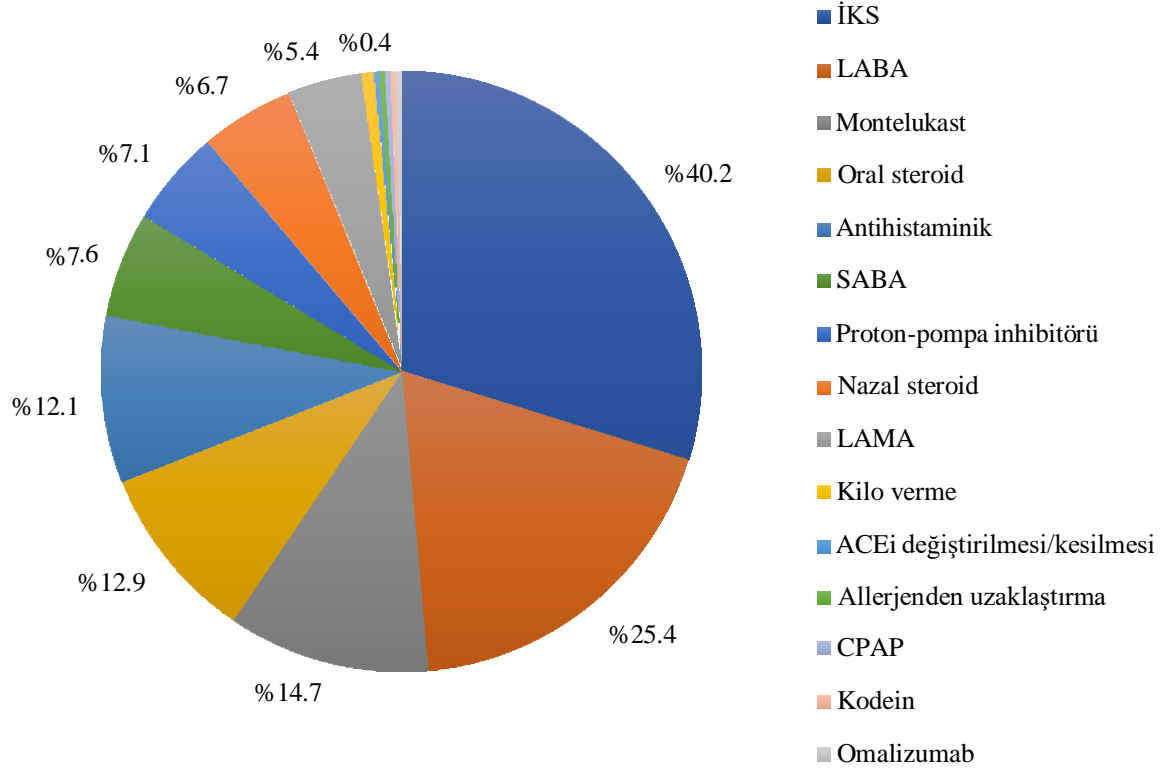
Kosta fraktürü	10 (0.4)	6 (3.6)	4 (6.9)	0.45
Lumbal herni	11 (4.9)	4 (2.4)	7 (12.1)	0.42
Baygınlık	3 (1.3)	3 (1.8)	0 (0)	0.57

ACE: anjiyotenzin dönüştürücü enzim, SS: standart sapma.

Hacettepe Üniversitesi başvurusu öncesinde diğer merkezlerde toplam 71 (%31.7) hastaya astım, 54 (%24.1) hastaya rinit, 54 (%24.1) hastaya gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), 14 (%6.3) hastaya atopik dermatit, 11 (%4.9) hastaya kalp yetmezliği, 9 (%4) hastaya obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), 8 (%3.6) hastaya ise kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanısı konulmuştu. Kronik öksürüğe yönelik diğer merkezlerde en sık uygulanan beş tedavi sırası ile; inhale kortikosteroidler (İKS, %40.2), uzun etkili beta-agonistler (LABA, %25.4), montelukast (%14.7), kısa ve uzun oral steroid kürleri (%12.9) ve antihistaminikler (%12.1) olmuştu (Şekil 5-6, Tablo 2).



Şekil 5. HÜTF başvurusu öncesi diğer merkez tanıları.



Şekil 6. HÜTF başvurusu öncesi diğer merkezde uygulanan tedaviler.

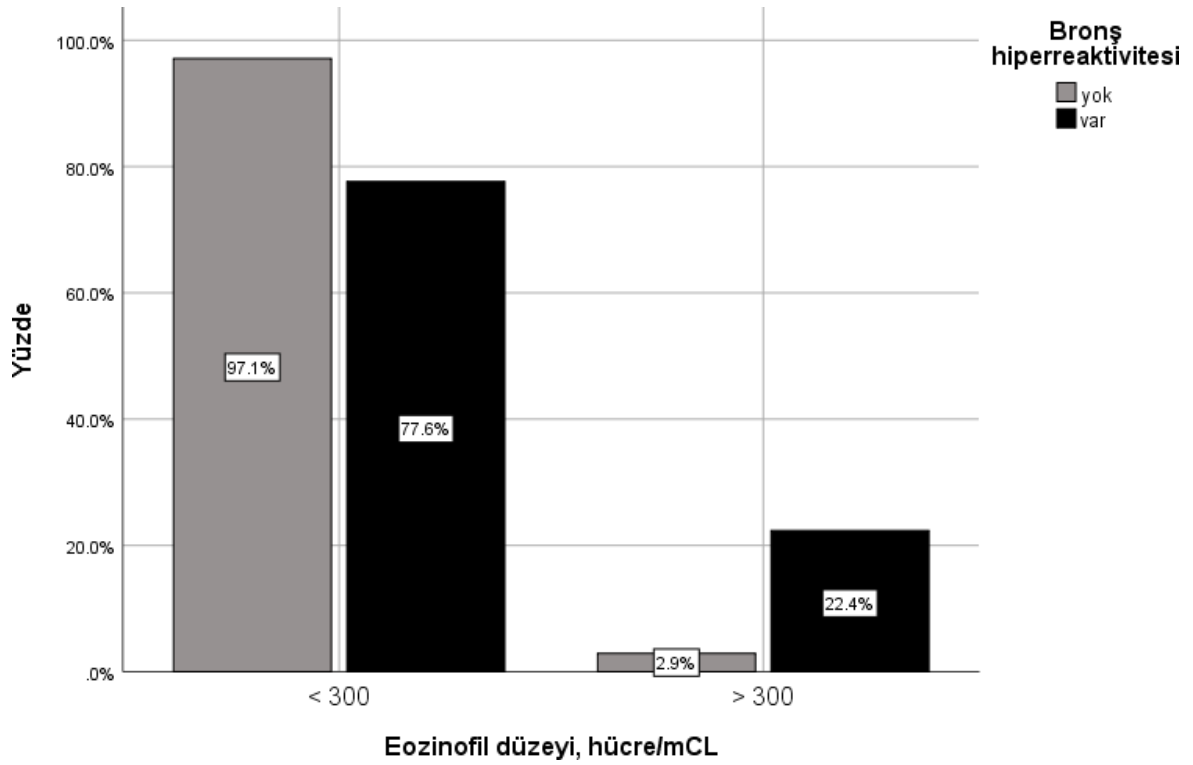
Tablo 2. HÜTF'ne başvuru öncesi ve sonrasındaki tanı ve tedavi farklılıkları.

Parametreler, n=224	Öncesi, n (%)	Sonrası, n (%)
Tanılar		
Astım	71 (31.7)	62 (27.7)
Allerjik Rinit	54 (24.1)	44 (19.6)
Gastroözofageal reflü	54 (24.1)	38 (17)
Atopik dermatit	14 (6.3)	5 (2.2)
Kalp yetmezliği	11 (4.9)	3 (1.3)
OSAS	9 (4)	10 (4.5)
KOAH	8 (3.6)	39 (17.4)
Tedaviler		
İKS	90 (40.2)	149 (66.5)
LABA	57 (25.4)	46 (20.5)
Montelukast	33 (14.7)	135 (60.3)
Oral steroid (kür olarak)	29 (12.9)	68 (30.4)
Antihistaminik	27 (12.1)	53 (23.7)

SABA	17 (7.6)	5 (2.2)
Proton-pompa inhibitörü*	16 (7.1)	49 (21.9)
Nazal steroid	15 (6.7)	135 (60.3)
LAMA	12 (5.4)	22 (9.8)
Kilo verme	2 (0.9)	26 (11.6)
ACEi değiştirilmesi/kesilmesi	1 (0.4)	15 (6.7)
Allerjenden uzaklaştırma	1 (0.4)	13 (5.8)
CPAP	1 (0.4)	8 (3.6)
Kodein	1 (0.4)	27 (12.1)
Omalizumab	1 (0.4)	22 (9.8)
İKS + LABA	56 (25)	39 (17.4)
İKS + LABA + Montelukast	19 (8.5)	23 (10.3)
İKS + LABA + Oral steroid	16 (7.1)	19 (8.5)
İKS + LABA + Nazal steroid	9 (4)	17 (7.6)

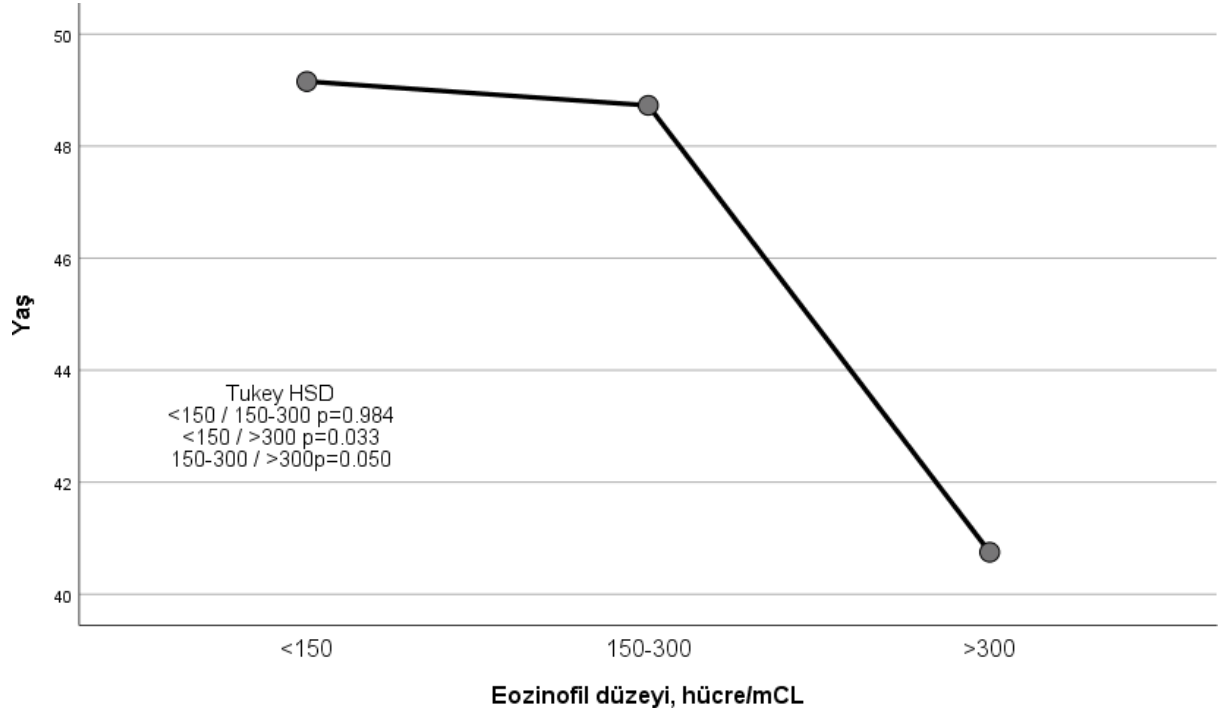
*Gastroözofageal reflü hastalığına yönelik verilen tedavi. ACE: anjiyotenzin dönüştürücü enzim, CPAP: sürekli pozitif havayolu basıncı, KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı, İKS: inhale kortikosteroid, LABA: uzun etkili beta-agonist, LAMA: uzun etkili muskarinik agonist, OSAS: obstruktif uyku apne sendromu, SABA: kısa etkili beta-agonist.

Hacettepe Üniversitesi izleminde 97 (%43.3) hastanın eozinofil düzeyi <150 hücre/mCL, 88 (%39.3) hastanın 150-300 hücre/mCL, 36 (%16.1) hastanın ise >300 hücre/mCL olarak saptandı. Eozinofil düzeyi ile cinsiyet ($p=0.27$), öksürük zamanlaması ($p=0.75$), günlük seyri ($p=0.95$) ve karakteri ($p=0.19$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmaz iken, yüksek eozinofil düzeylerinin bronş hiperreaktivitesi ile bağlantılı olduğu gösterildi ($p=0.001$, Şekil 7).



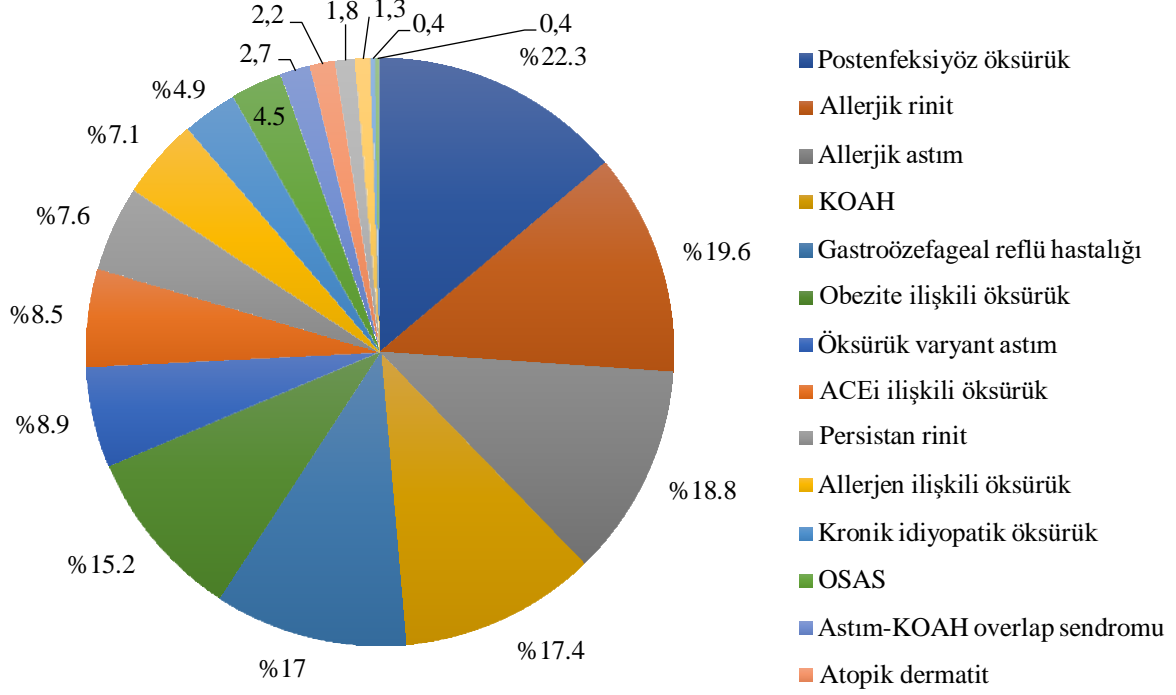
Şekil 7. Eozinofil düzeyi ve bronş hiperreaktivitesi ilişkisi.

Eozinofil düzeyi <150 hücre/mCL olan hastaların ortalama yaşı 49 ± 17 , 150-300 hücre/mCL olan hastaların 48.7 ± 16 iken, >300 hücre/mCL eozinofil değerlerine sahip hastaların ortalama yaşı 40.7 ± 18 idi ($p=0.032$, Şekil 8). Hastaların ortanca total IgE düzeyi 45 (2-820) IU/mL, ortalama 25(OH)D vitamini düzeyi ise 20.2 ± 8.1 ng/mL idi. Total IgE düzeyi ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü korelasyon saptanırken ($r=-0.2$, $p=0.007$), cinsiyetler arasında ilişki görülmedi ($p=0.935$). Toplam 192 (%85.7) hastaya deri prick testi yapılmış olup bunlardan 72'sinde polen, 44'ünde ev tozu akarı ve 35'inde ise kedi duyarlılığı bulundu (Tablo 4).

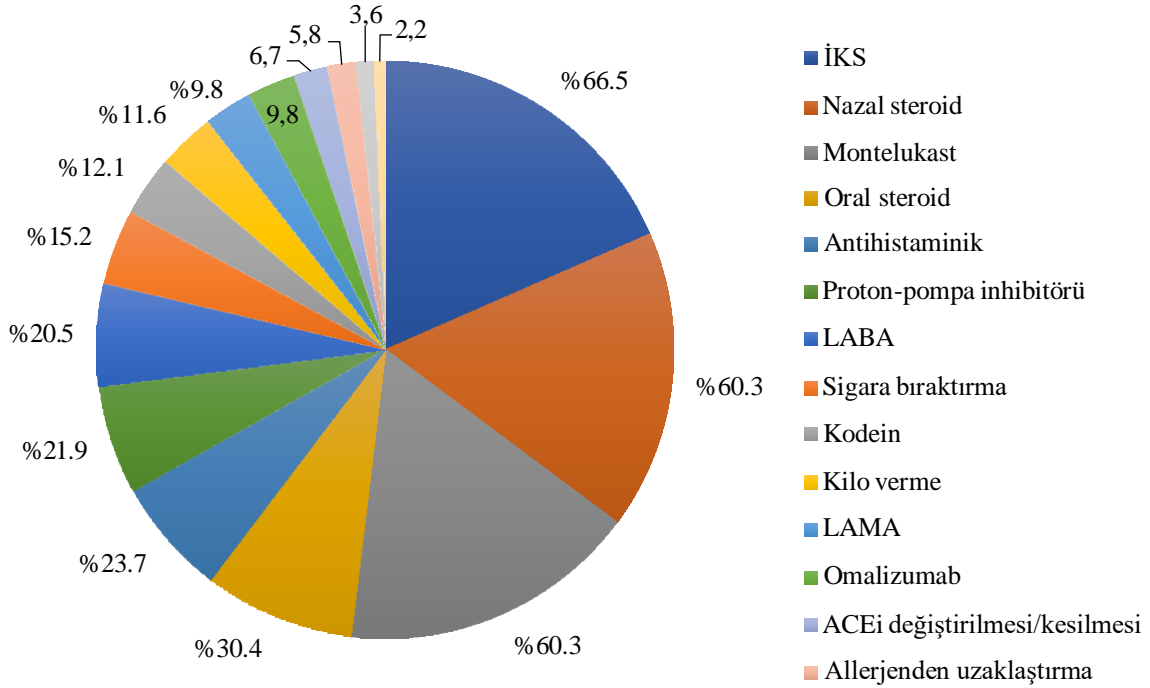


Şekil 8. Yaş ve eozinofil düzeyi ilişkisi.

Merkezimize kronik öksürükle başvuran hastalarda bulunan en sık üç ana neden postinfeksiyöz öksürük (%22.3), allerjik rinit (%19.6) ve astım (%18.8) idi (Şekil 9). Toplam 124 (%55.4) hastada tek bir etiyolojik neden saptanırken, 100 (%44.6) hastada birden fazla neden vardı. Merkezimizde en sık kullanılan tedaviler İKS (%66.5), nazal steroidler (%60.3), montelukast (%60.3), oral steroidler (%30.4) ve antihistaminikler (%23.7) olmuştu (Şekil 10). Oral steroid kürleri hastanın özellikle gece yatırmayan ve astmatik öksürükleri olduğunda başlangıçta verilmiştir. Aynı zamanda bu dönemde hastalar inhaler tedavilerini efektif kullanamadıkları için, oral steroid kürü sonrasında inhaler tedavilerini düzenlemek daha uygun görülmüştür. Oral steroid kürleri kullananlarda sigara içme oranı 32.4% (22/68 hasta), KOAH oranı ise 14.7% (10/68 hasta) idi. Astım tanısı konulan hastalarda GÖRH semptomu sıklığı 21.4% (9/42 hasta) olarak saptandı. En sık rastlanan etiyolojilerle demografik ve klinik bulgular arasında istatistiksel ilişkiler tablo 3` te özetlenmiştir.



Şekil 9. Hacettepe Üniversitesinde kronik öksürükle başvuran hastaların kesin tanı bilgileri.



Şekil 10. Hacettepe Üniversitesinde kronik öksürüğe yönelik uygulanan tedaviler.

Tablo 3. Sık rastlanan etiyojilerle ilişkili demografik ve klinik özellikler.

Karakteristikler, n (%)	Postinfeksiyöz öksürük var, n=50	Postinfeksiyöz öksürük yok, n=174	p değeri	Astım var, n=42	Astım yok, n=182	p değeri
Kadın cinsiyet	32 (64)	134 (77)	0.064	32 (76.2)	134 (73.6)	0.73
Yaş, ortalama±SS, yıl	43.8±17	49.2±17	0.057	41.2±15.4	49.5±17.6	0.005
VKİ, ortalama±SS, kg/m ²	24.4±3.8	25.2±4.3	0.241	23.8±3.5	25.3±4.3	0.032
Öksürük süresi						
1 yıldan az	34 (68)	50 (28.7)	<0.001	18 (42.9)	66 (36.3)	0.6
2-5 yıl arası	12 (24)	85 (48.9)		15 (35.7)	82 (45.1)	
>5 yıl	4 (8)	39 (22.4)		9 (21.4)	16 (18.7)	
Yılboyu öksürük	2 (4)	49 (28.2)	<0.001	8 (19)	43 (23.6)	0.52
Epizodik öksürük	47 (94)	75 (43.1)	<0.001	12 (28.6)	110 (60.4)	<0.001
Balgam	24 (48)	44 (25.3)	0.002	8 (19)	60 (33)	0.077
Bronş hiperreaktivitesi	28 (56)	127 (73)	0.022	40 (95.2)	115 (63.2)	<0.001
Postnazal drip	45 (90)	111 (63.8)	<0.001	30 (71.4)	126 (69.2)	0.78
Sıcakla artış	8 (16)	36 (20.7)	0.46	15 (35.7)	29 (15.9)	0.004
Soğukla artış	6 (12)	42 (24.1)	0.65	10 (23.8)	38 (20.9)	0.67
Nem maruziyeti ile artış	4 (8)	27 (15.5)	0.175	11 (26.2)	20 (11)	0.01
Hapşırık	14 (28)	96 (55.2)	0.001	32 (76.2)	78 (42.9)	<0.001

SS: standart sapma, VKİ: vücut kitle indeksi.

Tablo 4. Hastaların ilk başvurusularındaki ilk laboratuvar değerlendirme sonuçları.

Parametreler, n (%)	Sıklık, n=224
Eozinofil düzeyi, hücre/mCL	
<150	97 (43.3)
150-300	88 (39.3)
>300	36 (16.1)
Deri prick testi yapılan hastalar	192 (85.7)
Polen duyarlılığı	72 (32.1)
Ev tozu akarı duyarlılığı	44 (19.6)
Kedi duyarlılığı	35 (15.6)
Total IgE, ortanca (min-maks), IU/mL	45 (2-820)
25(OH)D düzeyi, ortalama±SS, ng/mL	20.2±8.1

İlk bir aylık izlemde 121 (%54) hastada öksürük tamamen iyileşirken, 75 (%33.5) hastada kısmi yanıt elde edilmiştir. Yani tam ya da kısmi yanıt hastaların %87.5'inde alınmıştır. Toplam 28 (%12.5) hastanın ise tedavilere yanıtı olmamış ya da öksürüğü artmıştır (Tablo 5).

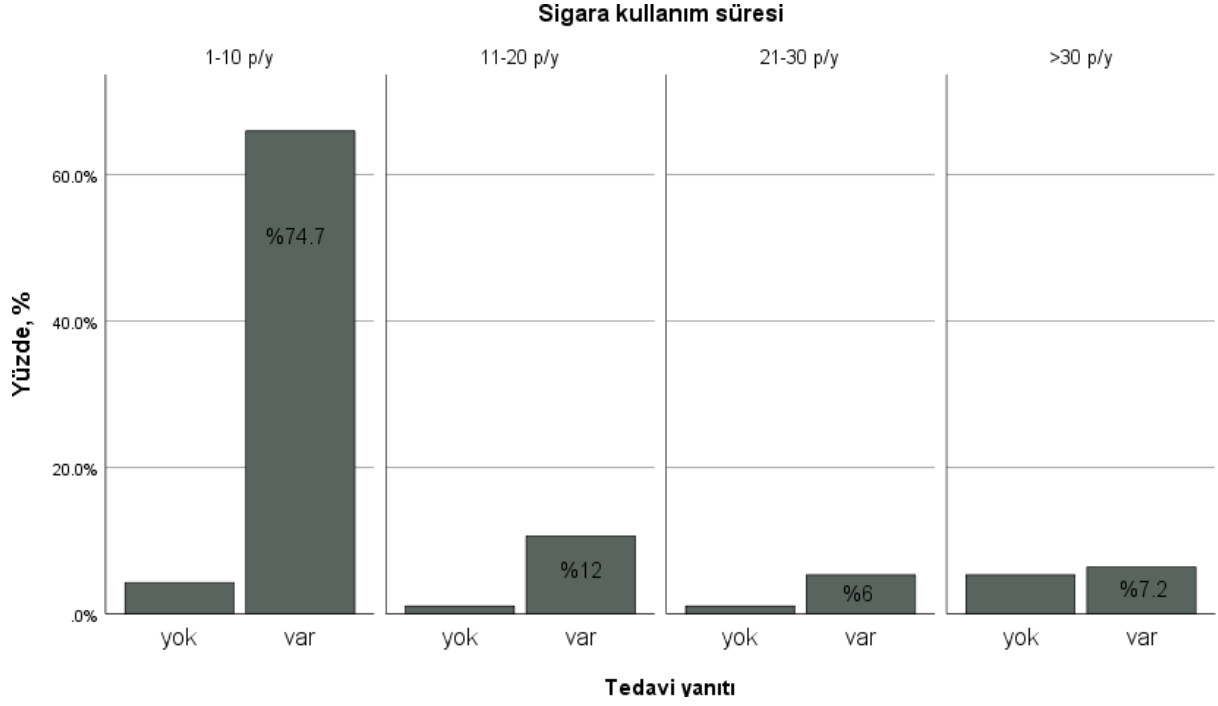
Tablo 5. HÜTF izlemi ve 1. ay tedavi sonuçları.

Parametreler, n (%)	Sıklık, n=224
Kesin tanı	
Postinfeksiyöz öksürük	50 (22.3)
Allerjik rinit	44 (19.6)
Astım	62 (27.7)
<i>Allerjik astım</i>	42 (18.8)
<i>Öksürük varyant astım</i>	20 (8.9)
KOAH	39 (17.4)
Gastroözofageal reflü hastalığı	38 (17)
Obezite ilişkili öksürük	34 (15.2)
ACEi ilişkili öksürük	19 (8.5)
Persistan rinit	17 (7.6)
Allergen ilişkili öksürük	16 (7.1)
Kronik idiyopatik öksürük	11 (4.9)
OSAS	10 (4.5)
Astım-KOAH overlap sendromu	6 (2.7)
Atopik dermatit	5 (2.2)
Laringofarengiyal reflü	4 (1.8)
Kardiyak öksürük	3 (1.3)
Verilen tedavi	
İKS	149 (66.5)
Nazal steroid	135 (60.3)
Montelukast	135 (60.3)
Oral steroid	68 (30.4)
Antihistaminik	53 (23.7)
Proton-pompa inhibitörü	49 (21.9)

LABA	46 (20.5)
Sigara bıraktırma	34 (15.2)
Kodein (20-30 mg kaşe)	27 (12.1)
Kilo verme	26 (11.6)
LAMA	22 (9.8)
Omalizumab	22 (9.8)
ACEi değiştirilmesi/kesilmesi	15 (6.7)
Allerjenden uzaklaştırma	13 (5.8)
CPAP	8 (3.6)
SABA	5 (2.2)
Tedavi sonucu	
Tam yanıt	121 (54)
Kısmi yanıt	75 (33.5)
Yanıt yok	17 (7.6)
Progresyon	11 (4.9)

ACE: anjyotenzin dönüştürücü enzim, BT: bilgisayarlı tomografi, CPAP: sürekli pozitif havayolu basıncı, İKS: inhale kortikosteroid, KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı, LABA: uzun etkili beta-agonist, LAMA: uzun etkili muskarinik agonist, PAAG: postero-anterior akciğer grafisi, SABA: kısa etkili beta-agonist, SS: standart sapma.

Demografik ve klinik parametrelerin 1. ayda tedavi yanıtına etkisi araştırıldığında cinsiyet ($p=0.9$), yaş ($p=0.6$), VKİ ($p=0.47$) ve öksürük süresinin ($p=0.17$) yanıtla ilişkili olmadığı görüldü. Sigara kullanan hastalarda kullanım süresi arttıkça tedavi yanıt oranlarının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı ortaya konuldu ($p=0.002$, Şekil 11). Diğer taraftan, biomass maruziyeti olan hastalarda tedavi yanıt oranlarının anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı (%33.7 ve %53.6, $p=0.04$, Tablo 6).



Şekil 11. Sigara kullanım süresi ve kronik öksürük tedavi yanıtı ilişkisi.

Tablo 6. Demografik ve klinik parametrelerle 1. ayda tedavi yanıtı ilişkisi.

Parametreler, n (%)	Yanıt var, n=196	Yanıt yok, n=28	p değeri
Kadın cinsiyet	145 (74)	21 (75)	0.9
Yaş, ortalama±SS, yıl	47.7±17	49.6±16	0.6
VKİ, ortalama±SS, kg/m ²	25.1±4	24.5±3	0.47
Öksürük süresi			
1 yıldan az	77 (39.3)	7 (25)	0.17
2-5 yıl arası	85 (43.4)	12 (42.9)	
6-10 yıl arası	14 (7.1)	5 (17.9)	
10 yıldan fazla	20 (10.2)	4 (14.3)	
Sigara kullanım süresi, paket yılı			
<10	62 (74.7)	4 (36.4)	0.001
11-30	15 (18.1)	2 (18.2)	
>30	6 (7.2)	5 (45.5)	
Biomass maruziyeti	66 (33.7)	15 (53.6)	0.04

SS: standart sapma, VKİ: vücut kitle indeksi.

Merkezimizde sık saptanan kronik öksürük etiyolojilerinin 1. ayda tedavi yanıtı ile ilişkisi incelendi. Astım tanısı olan hastalarda tedavi yanıtının anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterildi (%21.4 ve %0, $p=0.007$). Diğer taraftan kronik idiyopatik öksürük ($p=0.001$) ve astım-KOAH overlap sendromu ($p=0.003$) tanısı alan hastalarda tedavi yanıtı, anlamlı düzeyde daha düşüktü (Tablo 7).

Tablo 7. Sık rastlanan etiyolojiler ve 1. ayda tedavi yanıtı ilişkisi.

Tanılar, <i>n</i> (%)	Yanıt var, <i>n</i> =196	Yanıt yok, <i>n</i> =28
Postinfeksiyöz öksürük, <i>n</i> =50	41 (82)	9 (18)
Allerjik rinit, <i>n</i> =44	42 (95.4)	2 (4.6)
Allerjik astım, <i>n</i> =42	42 (100)	0 (0)
KOAH, <i>n</i> =39	35 (89.7)	4 (10.3)
Gastroözofageal reflü hastalığı, <i>n</i> =38	35 (92.1)	3 (7.9)
Obezite ilişkili öksürük, <i>n</i> =34	32 (94.1)	2 (5.9)
Öksürük varyant astım, <i>n</i> =20	16 (80)	4 (20)
ACEi ilişkili öksürük, <i>n</i> =19	18 (94.7)	1 (5.3)
Persistan rinit, <i>n</i> =17	17 (100)	0 (0)
Allerjen ilişkili öksürük, <i>n</i> =16	16 (100)	0 (0)
Kronik idiyopatik öksürük, <i>n</i> =11	5 (45.4)	6 (54.5)

KOAH: kronik obstruktif akciğer hastalığı

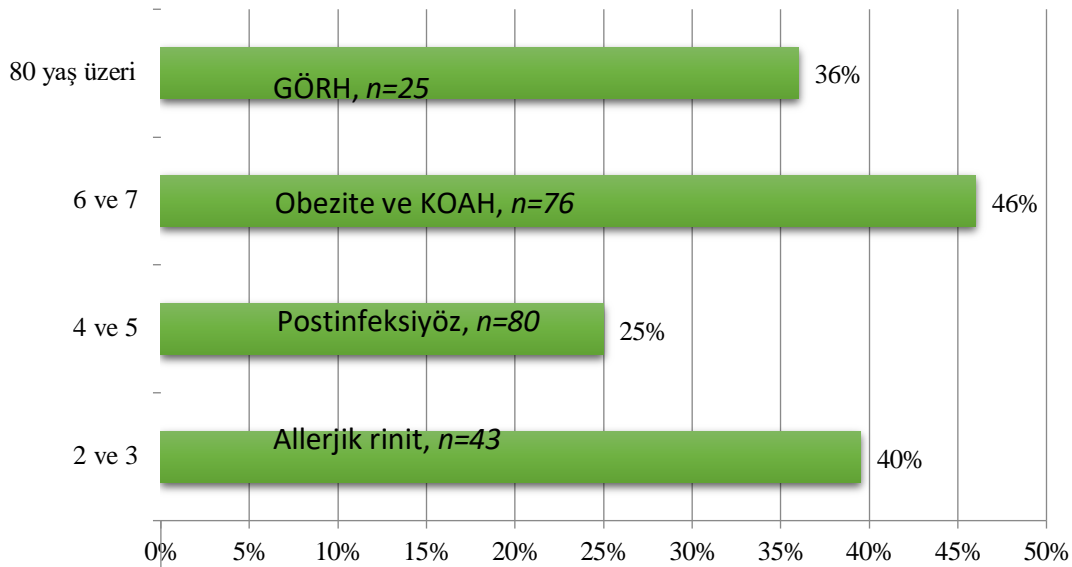
Kronik öksürüğe yönelik uygulanan tedavi yöntemlerinin yanıt üzerinde etkisi araştırıldığında antihistaminik kullanımı ($p=0.007$) ve kilo vermenin ($p=0.04$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek yanıt oranları ile ilişkili olduğu gösterildi. Diğer taraftan kodein ($p<0.001$), LAMA ($p=0.01$), oral steroid ($p=0.016$) ve sigara bırakırma ($p=0.047$) yöntemleri ile düşük yanıt oranları saptanmıştır (Tablo 8-10). Hastalara verilen kodein dozu 20-30mg tablet olup, bu tabletlerden lüzumu halinde günde altıya kadar alınabileceği belirtilmiştir. Hastalarımızın günlük ortalama 2-3 tablet aldığı görülmüştür.

Tablo 8. Tedavi ve 1. ayda yanıt ilişkisi.

Tanı ve tedaviler, n (%)	Yanıt var, n=196	Yanıt yok, n=28
İKS, n=149	128 (85.9)	21 (14.1)
Nazal steroid, n=135	120 (88.9)	15 (11.1)
Montelukast, n=135	122 (90.4)	13 (9.6)
Oral steroid kürleri, n=68	54 (79.4)	14 (20.6)
Antihistaminik, n=53	52 (98.1)	1 (1.9)
Proton-pompa inhibitörü, n=49	41 (83.6)	8 (16.4)
LABA, n=46	39 (84.8)	7 (15.2)
Sigara bıraktırma, n=34	26 (76.5)	8 (23.5)
Kodein, n=27	17 (62.9)	10 (37.1)
Kilo verme, n=26	26 (100)	0 (0)
LAMA, n=22	15 (68.2)	7 (31.8)
Omalizumab, n=22	20 (90.9)	2 (9.1)
ACEi değiştirilmesi/kesilmesi, n=15	15 (100)	0 (0)
Allerjenden uzaklaştırma, n=13	13 (100)	0 (0)

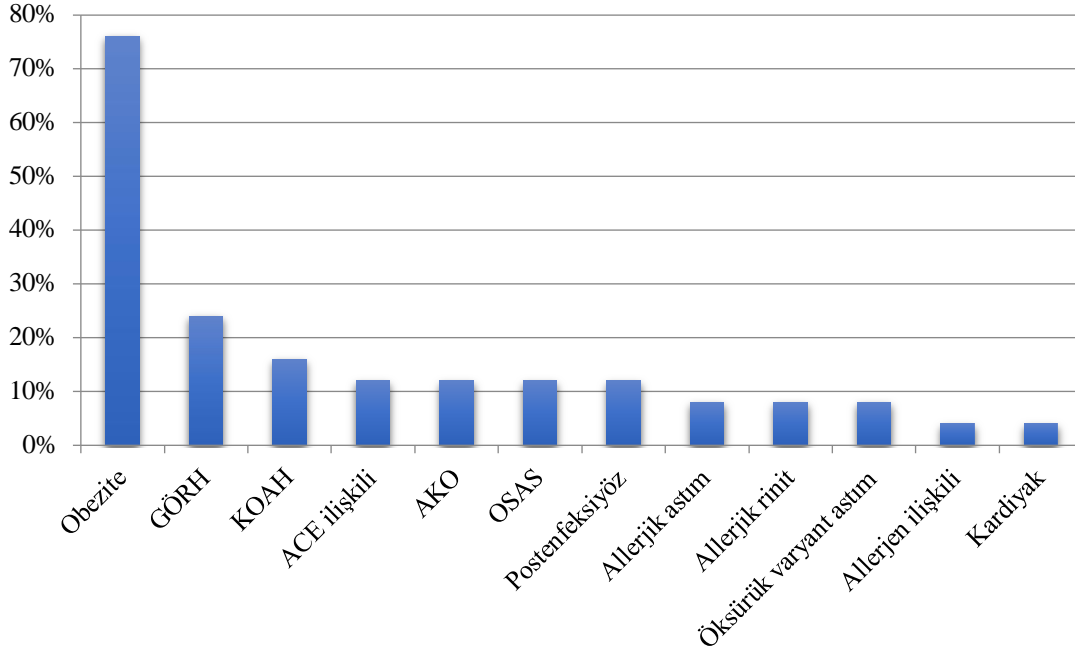
İKS: inhale kortikosteroid, LABA: uzun etkili beta-agonist, LAMA: uzun etkili muskarinik agonist, PAAG: postero-anterior akciğer grafisi, SABA: kısa etkili beta-agonist.

Dekatlara göre en sık öksürük sebepleri

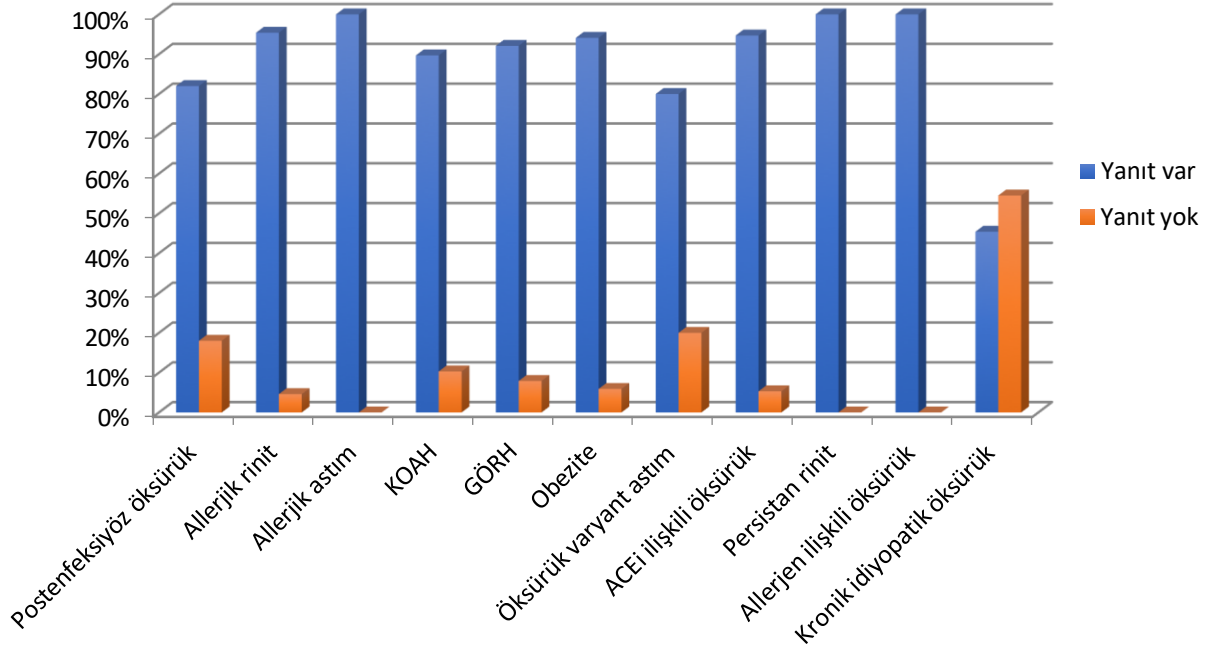


Şekil 12. Yaş dekatlarına göre en sık öksürük sebepleri

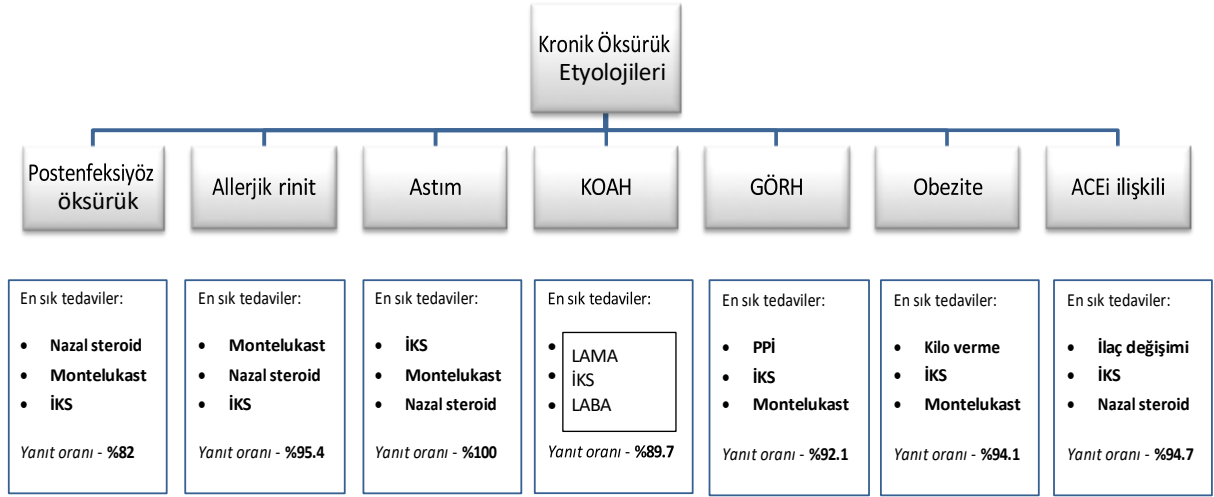
Obez ve Morbid Obez Hastalarda En Sık Öksürük Nedenleri



Şekil 13. Obez ve morbid obez hastalarda en sık öksürük nedenleri



Şekil 14. Sık rastlanan etyolojiler ve 1. ayda tedavi yanıtı ilişkisi.



Şekil 15. Sık rastlanan etiyojiler ve en çok fayda sağlanan tedaviler.

4. TARTIŞMA

Merkezimize başvuran kronik öksürüklü erişkin hastalarda kadınların daha fazla olduğu, genelde kırklı yaşların ortalarında oldukları ve 1-5 yıllık bir süre sonunda kliniğimize ulaşabildikleri görülmüştür. Postinfeksiyöz öksürük, astım ve allerjik rinit en sık sebepler arasındaydı. GÖRH ve obezite ilişkili öksürük nispeten daha az sıklıkta nedenler arasındaydı. Merkezimizdeki tedavi esnasında obez hastalarda (vücut kitle indeksi >30) kilo vermenin kronik öksürük yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Aynı zamanda sebebi astım olan kronik öksürüklü hasta grubuna verilen tedaviler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı tedavi yanıtları sağlandı.

Eskiden ‘postnazal drip sendromu’ olarak bilinen, şu anda ‘üst hava yolu öksürük sendromu-UACS’ olarak adlandırılan tanımlama, öksürük refleksinin, üst ve alt hava yolu inflamasyonunun artışıyla tetiklendiği durumları kapsamaktadır. Post-infeksiyöz öksürük, kronik rinosinüzit, allerjik rinit, perennial rinit (persistan rinit), rhinitis medikamentoza gibi belki de birbirinin sinonimi olan durumlar UACS’nin gelişmesine sebep olabilir (76).

Kore’de yapılan bir çalışmada kronik öksürüğün en sık üç sebebi üst havayolu öksürük sendromu, öksürükle seyreden astım ve eozinofilik bronşit olarak saptanmıştır (77). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde postinfeksiyöz öksürük en sık sebep olarak bulundu, astım ve allerjik rinit ise sonraki sıralarda yer aldı. Örneğin Çin’de 2019 yılında, 1.311 kişilik bir popülasyonun incelendiği bir çalışmada, kronik öksürüğün en sık üç sebebi; öksürükle seyreden astım, UACS ve GÖRH olarak bulunmuştur (78). Hollanda’da 439 hasta ile yapılan bir başka çalışmada ise erişkinlerde en sık kronik öksürük sebepleri sırasıyla GÖRH, persistan rinit ve astım’dır (79).

Çalışmamızda kronik öksürüğü olan hastaların medyan yaşı 46.2 olarak bulundu. Danimarka’da yapılan kronik öksürüklü 554 hastanın incelendiği bir çalışmada ise hastalar nisbeten daha yaşlı olup medyan yaş 58 olarak bulundu (80). Finlandiya’da yapılan 267 hastanın incelendiği bir başka çalışmada ise medyan yaş 50.5 olarak bulunmuştur (81). Çalışmamızda dekatlara göre öksürük etiyojisine bakıldığında, özellikle 20-30’lu yaşlarda en sık sebep allerjik rinit iken, >70 yaş olan hastalarda GÖRH’nin en sık sebep olduğu görüldü. Çalışmamıza benzer şekilde, Rusya’da GÖRH olan kişilerin incelendiği bir araştırmada da yaş ilerledikçe GÖRH sıklığının arttığı bildirilmiş olup özellikle >75 yaş üzeri grupta GÖRH prevalansının %28 olduğu saptandı (82).

Çalışmaların önemli bir kısmında kronik öksürüklü hastaların yarısından fazlasının kadın olduğu görülmüştür (83). Yapılan bir çalışmada kadınlarda ve erkeklerde 24 saatlik öksürük monitorizasyonu yapılmış; kadınlarda olan öksürük sayısının daha fazla olduğu ve kadınlardaki öksürük refleksinin daha duyarlı olduğu sonucuna varılmıştır (84). Bizim çalışmamızda da dahil ettiğimiz 224 hastanın %74'ü kadındı. Bu sonuç, yapılan diğer çalışmalarla benzer olarak, kadınların öksürüğe daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir. Öksürüğü agreve eden koşullara bakıldığında, allerjik astım, allerjik rinit ve postinfeksiyöz sebepli öksürükte, kadınların oranı erkeklere göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksek bulundu (Tablo-1). Bunun sebebinin, kadınlardaki öksürük refleksi sensitivitesinin daha fazla olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda 68 hastada öksürüğe balgam da eşlik ediyordu ve görülme sıklığı erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Sigara kullanımı, erkeklerde kadınlara oranla anlamlı olarak yüksekti. Bu şikayetin erkeklerde daha fazla bulunmasının sebebinin sigara kullanımı sıklığındaki fark olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda kadınlarda anamnestik BHR oranlarının, erkeklere göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. İngiltere'de yapılan bir çalışmada, kronik öksürüğü olan kadın ve erkeklere yapılan metakolinle bronş provokasyon testi sonucunda, bizim çalışmamıza benzer şekilde, BHR oranının kadınlarda fazla olduğu saptanmıştır (5). Çalışmamızda BHR semptom olarak sorgulanmış olup belki de BHR'nin daha objektif sorgulanması için ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. BHR'deki cinsiyet farklılığı ile benzer şekilde kadınlarda sıcak sıvılar ile öksürüğün agreve olması da erkeklere oranla istatistiksel anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu. Bunun ana sebebinin kadınlardaki öksürük refleksinin daha sensitif olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

BHR ve mevsimsel öksürük, astımın semptomlarından. Çalışmamızda astımlı hastaların %95'inde BHR semptomları, %60'ında ise mevsimsel öksürük bulunmaktaydı. Sigara kullanan hastalarda, kullanmayanlara göre mevsimsel öksürük ve bronş hiperreaktivitesi sıklığı anlamlı düzeyde daha düşüktü. Bu sonuç astım hastalarında sigara içme oranlarının normal popülasyona göre daha düşük olması ile açıklanabilir

Çalışmamızda yaş ile eozinofil düzeyi arasında ters orantı olduğu görüldü. Eozinofil düzeyi <150 hücre/mCL olan hastaların ortalama yaşı 49, 150-300 hücre/mCL olan hastaların 48.7 iken, >300 hücre/mCL eozinofil değerlerine sahip hastaların ortalama yaşı 40 idi. Yapılan bir çalışmada astımlı hastalar genç ve yaşlı olarak iki gruba ayrılarak eozinofil fonksiyonları in-vivo ortamda incelenmiştir. Bu inceleme sonucunda yaşlı hastalardaki eozinofil degranülasyonunda, genç hastalara göre fonksiyon kaybı olduğu bulunmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde yaşlı hastaların kan eozinofil sayısının, genç hastalara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bunun sonucunda da yaşlılarda ve gençlerde hava yolu inflamasyonunun tedavisinde farklılıklar olması gerekebileceği vurgulanmıştır (85). Yapılan bir başka çalışmada KOAH'lı ve KOAH olmayan iki grup arasındaki eozinofil stabilitesi incelenmiş, çalışma sonunda her iki grupta da yaş ilerledikçe eozinofil sayısının düştüğü gözlemlenmiştir (86). Çalışmamızda eozinofil ve yaş arasındaki ters orantıyla benzer olarak total IgE düzeyinin de yaş arttıkça azaldığı saptandı.

Birçok çalışmada astımın şiddeti ve D vitamini düzeyi ile ilişki gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği olan çocuklarda astım, allerjik rinit ve hırıltılı solunum şikayetinin daha şiddetli olduğu bulunmuştur (87). Yapılan bir başka çalışmada ise D vitamini seviyeleri düştükçe, astım alevlenme sayısı ve hastanede kalış süresinin uzadığı gösterilmiştir (88). Bizim çalışmamızda da kronik öksürüklü hastaların %39'unu allerjik rinit ve astım tanılı hastalar oluşturmaktaydı ve ortalama D vitamini düzeyi 20 mikrogram (mcg) olarak bulundu. Bu değer referans aralığın altında kalmaktaydı ve hastaların çoğunda D vitamini eksikliği saptanarak uygun tedaviler verildi. Diğer çalışmalarla benzer olarak hastaların öksürüklerinin kronikleşmesi, semptomlarının dirençli olmasının bir sebebinin de D vitamini eksikliği olabilir. Alevlenme sıklığı, süresi ve hastaneye yatış ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişkiyi anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sigara içme oranları erkeklerde daha fazla bulundu (%56.9 ve %36.7). 2003 yılında ülkemizde yapılan bir araştırmada da 15 yaş ve üzerindeki sigara içme prevalansı %35.8 olup, bu kişilerde de erkeklerin oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Erkeklerde %59, kadınlarda %25.5) (89). Çalışmamızda 130 kişi hiç sigara içmemiş, 74 kişi aktif içici ve 20 kişinin ise önceden sigara kullandığı anlaşılmıştır. Kliniğimizde aktif içici olan 74 kişiye sigara bırakma önerisinde bulunulmuş ve 34 kişinin 1.ay kontrolünde sigarayı bıraktığı gözlenmiştir. 26 hastada sigara bırakma sonrasında tedavi yanıtı kısmen ya da tam kontrol olmak üzere sağlandı. Sekiz hastada tedavi yanıtı elde edilemedi. Tedavi yanıtı olmayan bu sekiz hastanın

beşinin >30 paket/yıl sigara içmiş olduğu ve irreverzibl etkileri dolayısıyla yanıt alınamamış olabileceği düşünüldü. Bu kişiler arasında sigara bıraktırma tedavisinin yanıt oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü.

Hastalarımızın merkezimize başvurmadan önce aldığı tanılar ve burada tarafımızca konulan tanılar karşılaştırıldığında; astım, persistan/allerjik rinit ve OSAS tanıları benzer sayılarda iken, KOAH tanısının merkezimizde daha yüksek oranda konduğu ve KOAH tanısı sonrası verilen tedavilere hastaların %90'ının tam ya da kısmi yanıt verdiği görüldü. Bu tanının koyulduğu hastaların hepsine sigara bırakma önerilerinde bulunuldu. Dış merkezler ve kendi merkezimizde verilen tedaviler karşılaştırıldığında ise; dış merkezde verilen İKS %40 oranında iken, İKS'lerin merkezimizde verilme oranı ise %66.5 olarak bulundu. Genelde LABA grubunun verilme oranı ise merkezimizde daha düşüktü. Bunun sebebi, LABA'nın hastalara sadece endikasyon dahilinde reçete edilmiş olmasındandı. Kısa ya da uzun etkili betamimetiklerin öksürükle seyreden tipte bile olsa, astımdaki yeri steroidlerin arkasındadır. İKS verilen hastaların tedavi yanıt oranlarına bakıldığında %86 oranında tam ya da kısmi yanıt alındığı görüldü. Montelukast ve nazal steroid tedavilerinin de merkezimizde, dış merkezlere göre çok daha yüksek oranda verildiği görüldü. Bu durumun sebebinin hastalarımızın bir kısmının direk Allerji ve İmmünolojik Hastalıklar polikliniğine başvurmuş olmaları ve sıklıkla allerjik semptomlar tariflemeleridir. Hastalarımızda nazal steroid ve montelukast tedavileri ile sırası ile %89 ve %90 oranında yanıt sağlanmıştır. Oral steroid kürleri, dış merkezlerde %13 oranında hastaya verilmişken, merkezimizde bu oran %30'a çıkmıştır. Kliniğimizde gece yatırmayan öksürüklerde mutlaka 7-21 günlük oral steroid kürleri kullanılmıştır. Özellikle kronik idiopatik öksürük olduğu düşünülen hastalara oral steroid tedavisi monoterapi ya da kombinasyon içinde denenmiş ve yaklaşık yarısında 1.ayda tedavi yanıtı sağlanmıştır. Fakat bu hastaların 6. ay, 1.yıl kontrolleri ve progresyonları bu çalışma kapsamında olmayıp hastaların uzun dönem tedavi yanıtlarına bakılması açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Astımlı hastalar %20'lik bir grubu oluşturmaktaydı ve bu hastaların yarısına allerjik rinit eşlik etmekteydi. Astımlı hastaların %100'ünde kısmi ve tam yanıt olmak üzere tedavi yanıtı sağlandı. Bu klinik yanıt önemli bir sonuç olup, en çok faydası gösterilen tedavi kombinasyonu; İKS, Montelukast ve nazal steroid idi. Astım alevlenme tanısı koyulan hastaların tedavisine oral steroid kürleri mutlaka eklenmiştir (7-21 gün).

Postinfeksiyöz öksürük tanılı 50 hastanın 41'inde tedavi yanıtı alındı. Bu hastalarda en çok nazal steroid ve montelukast kombinasyonu ile fayda sağlandı. Bu yanıt istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak anlamlı kabul edilebilir. Hasta grubunu postnazal akıntı semptomu olanlar oluşturmaktaydı. 2019 yılında yapılan bir çalışmada postinfeksiyöz öksürüğü olan hastalarda, en az dört hafta süre boyunca nazal steroid ve antihistaminik tedavisinin faydalı olduğu belirtilmiştir (90). Çin'de yapılan bir çalışmada postinfeksiyöz öksürüğü olan hasta grubuna Montelukast tedavisi ile antihistaminik ve antitussif ilaçların etkisi karşılaştırılmış, montelukastın diğer tedavilere göre öksürük semptomunda ve öksürük süresinde potansiyel pozitif etkisi olduğu bulunmuştur. Fakat plasebo grubu olmadığı için başka çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (91). 2014 yılında İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise Montelukast alan ve almayan postinfeksiyöz öksürüğü olan iki hasta grubu karşılaştırılmış, semptom ve süre takibi yapılmıştır. Çalışma sonunda anlamlı fark saptanmadığı, montelukastın etkili olmadığı sonucuna varılmıştır (92). Bizim çalışmamızda Montelukast ve nazal steroid kombinasyonunda tedavi yanıtı açısından klinik olarak fayda sağlandığı görüldü. Hastalarımıza monoterapi uygulanmadığı için, tedavi ajanları tek olarak incelenememiştir.

Hastaların %17'sinde öksürüğe, GÖRH'ün de eşlik ettiği düşünülmüştür. Bu hastalara verilen PPI ile %91.2 oranında tedavi yanıtı sağlandı. Bu sonuç klinik olarak anlamlıydı. Tam ya da kısmi yanıtın sağlanmadığı %8.8'lik hasta grubunun sebebi, bu hastaların ek komorbiditelerinin varlığı olabileceği düşünüldü. Kore'de yapılan bir çalışmada GÖRH, öksürüğün en sık üçüncü sebebi olarak rapor edilmiş ve hastalara verilen tedavi sonrasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde %88.9 oranında tedavi yanıtı alınmıştır. Çalışmada GÖRH semptomu olan hastaların bir kısmına düşük doz, bir kısmına yüksek doz PPI verildi. Çalışma sonunda semptomlarda düzelme açısından istatistiksel fark saptanmadı. (77) Biz de kendi çalışmamızda toplumda verilen GÖRH tedavisinin genellikle düşük doz PPI olduğunu göz önünde bulundurarak ayrıca bir doz kaydı tutmadık.

Çalışmamızda tüm astım hastalarına bakıldığında hastaların %21.4'ünde GÖRH semptomları bulunmaktaydı. Astım ve GÖRH, dünya üzerinde milyonlarca hastayı etkileyen çok yaygın bozukluklardır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar astımın ABD de yaklaşık %10-20 arasında görüldüğünü, GÖRH semptomlarının ise yetişkin popülasyonunun yaklaşık %7-20'sinde günlük olarak ortaya çıktığını belirtmiştir (93). Bu nedenle, bu iki durumun beraberliğine bağlı olarak, birçok astımlı hastada GÖRH de olması muhtemel görünmektedir. Bununla birlikte, bazı araştırmalarda astımlı hastaların genel popülasyondan daha yüksek bir

GÖRH prevalansına sahip olduğu bulunmuştur. Bu da iki hastalık veya durum arasında patolojik bir bağlantının olup olmadığının değerlendirilmesine yol açmıştır. Astım ve GÖRH ile ilgili çalışmaların çok azında, en duyarlı tanı testi olarak kabul edilen pH prob bulgularına dayalı GÖRH tanımı kullanılmış ve bunların da bir kısmında asemptomatik/sessiz GÖRH tespit edilmiştir (94). Sessiz GÖRH fenomeni, astım kontrolünü potansiyel olarak iyileştirmek için, kötü kontrollü astımlı hastaları ampirik olarak tedavi etme konusunda tavsiyelerin doğuşuna neden olmuştur. Birkaç başlangıç çalışması, GÖRH tedavisinin astım kontrolünü iyileştirdiğini ve kötü kontrollü astımlı hastalarda GÖRH semptomlarından bağımsız olarak bu tür tedavi için önerilerde bulunulduğunu öne sürmüştür (94-96). Ancak, bu çalışmaların sonuçları değişikdir ve akciğer fonksiyonu, astım semptomları ve astımla ilişkili yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkiler göstermede tutarsızdır (95). Mevcut veriler doğrultusunda yapılan bir meta-analizde, kontrolsüz astımı olan hastalara GÖRH tedavisi önermenin gerekli olmadığı sonucuna varılmıştır (97). Sonuç olarak GÖRH, astımlı hastalarda genel popülasyona göre daha sık görülebilir. Astımlı hastaların önemli bir yüzdesinde GÖRH sessizdir ve mide ekşimesi gibi klasik semptomlara neden olmaz. Astımlı hastalarda semptomatik GÖRH tedavisi, GÖRH'yi kontrol etmek için önemlidir, ancak astım kontrolü üzerinde net bir faydası yoktur. Yani astım kontrolünü arttırmak amacıyla kontrolsüz astımlı hastalarda sessiz GÖRH'nün ampirik tedavisi etkili bir yaklaşım gibi görünmemektedir ve mevcut verilerle desteklenmemektedir (95). Çalışmamızda astımlı hastalara sadece oral steroid kürleri esnasında profilaktik olarak ve GÖRH semptomları tarifleyen hastalara PPI tedavisi verilmiştir.

Obezite ilişkili öksürük grubunda 34 hasta bulunmaktaydı. Bu hastaların hepsine kilo vermesi önerildi ve sonuçta bu gruptan 26 hasta en az beş kilogramın üzerinde kilo verdi. Bu grubun tamamında tedavi yanıtı sağlandı ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu hastaların %8'ine astım , %11'ine OSAS, %23'üne GÖRH semptomları eşlik etmekteydi. Komorbiditeleri olan hasta grubuna ek tedaviler verilerek tedavi yanıtı artırıldı. Bu nedenle obez ve morbid obez kronik öksürüklü hastalarda mutlaka komorbidite sorgulanmalı, özellikle kilo artışı ile agreeve olabilecek GÖRH, astım, OSAS gibi durumlar incelenmelidir. Hastaların dış merkez başvurularında yalnızca iki hastaya önerilen kilo verilmesi, merkezimizde 34 kişiye yükselmiş ve kilo kaybı sonrasında hastaların öksürük şikayetinde tam ya da kısmi yanıt sağlanmış olması konunun önemini göstermektedir. Bu durum kronik öksürüklerde, obezite veya kilo alımının rolü olabileceğini ve kilo kaybı sağlandığı takdirde ileri tedavi seçeneklerine gerek kalmadan şikayetlerin geçebileceğini göstermektedir. Danimarka'da yapılan bir çalışmada obezitenin kronik öksürüğü sigara, KOAH ve astımdan bağımsız olarak arttırdığı

saptanmıştır (25). Aynı çalışmada GÖRH'nin, az sebze tüketimi ve mesleki maruziyetin de obezite ilişkili kronik öksürüğe etkisi olduğu saptanmıştır. Bu faktörlerin düzelmesi halinde obezite ilişkili kronik öksürüğün tedavisinin kısmen yarar sağlanabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen hasta sayısı 44.554 olup, güvenilirliği yüksektir. Ülkemizde bizim çalışmamız dışında obezite ve kronik öksürük ilişkisini inceleyen bir çalışma bulunmayıp, bununla ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ACEİ kullanan ve buna bağlı öksürüğü olan 19 hastanın 18'inde, ACEİ kesilmesinden veya başka bir ilaçla değiştirilmesi sonra, öksürüklerinde tam yanıt sağlanmıştır. Yanıtsız olan bir hastada sebebin, hastanın komorbiditelerine bağlı olabilir. Yapılan çalışmalarda ACEİ kesilmesinden ortalama 1-4 hafta sonra öksürük şikayetinin geçtiği, fakat bu şikayetin bazı hastalarda üç aya kadar uzayabileceği belirtilmiştir (98). Bizim çalışmamızda da tam yanıt alınan 18 hasta, 1 ay sonraki kontrollerinde öksürüklerinin tamamen kesildiğini belirtti. Mevcut hastaların, daha önce gittiği merkezlerde aldığı tanıları içerisinde, ACEİ ilişkili öksürük tanısı alan tek hasta bulunmaktaydı. Merkezimize başvuru sonrasında bu sayı 19'a yükselmiş ve tedavileri başarılı sonuçlandı. Bu nedenle kronik öksürük ile başvuran hastalarda kullanılan tüm ilaçlar detaylı olarak sorgulanmalıdır. Hollanda'da 9824 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların %22'sindeki kronik öksürük sebebinin ACEİ kullanımına bağlı olduğu görüldü (83). Bu grup, tedaviden dramatik yanıt gören bir kesimi oluşturmaktadır ve kronik öksürük şikayeti ile başvuran hastalarda, mutlaka ACEİ kullanıp kullanmadığı araştırılmalıdır. 2008 yılında yapılan bir meta-analizde ACEİ ilişkili öksürüğün, ACEİ kullanan hastaların %10'unda ortaya çıktığı belirtilmiştir (99).

Allerjen ilişkili öksürük, persistan rinit, astım, GÖRH, obezite ilişkili öksürük, ACEİ ilişkili öksürük hastalarında, merkezimizde verilen tedaviler sonrasında %90'ın üzerinde tedavi yanıtı sağlandı. Bu hastaların kronik öksürük sebebi ile birçok sağlık merkezine başvurduğu, multipl tedaviler aldığı ve ülkemize olan ekonomik yükü düşünüldüğünde, uygun tedavi vermenin ne kadar önemli olduğu bir kez daha anlaşılmaktadır. Bu nedenle kronik öksürük ile başvuran hastalarda detaylı bir ananez alınmalı ve hedefe yönelik tedaviler verilmelidir.

Semptom kontrolü olarak bakıldığında oral steroid kür tedavisi verilen 68 hastanın 54'ünde tedaviye iyi yanıt alınmış ve klinik olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir. Fakat tüm hastalıklar dahil edildiğinde oral steroid verilen hasta grubunda tedavi yanıtı istatistiksel anlamlı olarak düşük çıktı. Bu yanıtın sebebi oral steroid verilen hastaların %32'sinin sigara

kullanıyor olması ve bu grupta KOAH'lıların %15'lik orana sahip olmasından kaynaklanmaktadır. KOAH irreverzibl bir durum olduğu için, hastaların oral steroidden gördükleri fayda geçici gibi görünmektedir. Benzer şekilde sigara içmeye devam eden hastalarda kalıcı inflamasyon ve irreverzibl hasar olup, tam yanıt alınamamış olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda tedavi yanıtı ve sigara içme süreleri arasında da ters orantı bulundu. Hastaların sigara içme süreleri arttıkça, kronik öksürüklerin tedavi yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gerçekleşti (Şekil-13).

2019 yılında İngiltere'de yapılan bir çalışmada kronik idiyomatik öksürüğün tedavi seçenekleri incelenmiş; antitussif tedavilerin, dil terapisi ve nöromodülatör terapilerin yararlı olabileceği bulunmuştur. Avustralya'da yapılan bir başka çalışmada da bu sonuç doğrulanmıştır (100). Kodein tedavisinin ise semptomatik yarar sağladığı fakat kanıta dayalı etkisi olmadığı belirtilmiştir (90). Çalışmamızda kronik idiyomatik öksürük tanısı alan hastaların tedavi yanıtları istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Bu tanı, bilinen öksürük sebepleri dışlandıktan sonra, verilen tedavilere yanıtız olan hastalara konulmuştur. Kronik idiyomatik öksürük tanımlaması, Avustralya'da yapılan bir çalışmada da benzer şekilde konmuştur (100). Bizim çalışmamızda tanı konan 11 hastanın beşinde, verilen tedaviler doğrultusunda yanıt alınırken, altı hastada tedavi yanıtı sağlanamadı. Onbir hastanın tamamına verilen tedavilere ek olarak, kodein de önerilmiştir. Kodein'in de etkili olmadığı hastaların bir kısmında belki psikojenik öksürük olabileceğini düşünülebilir, fakat çalışmamızda nöromodülatör tedavi alan ve ses terapisi uygulanan hasta bulunmamakta olup, bu konuda daha ileri çalışmalar gerekebilir.

Kronik öksürük komplikasyonları içerisinde idrar kaçırma şikayeti olan 53 hasta bulunmaktaydı. Bunların 51'i kadın, ikisi erkekti. Hastalar öksürük ile senkronize idrar kaçırma şikayeti yaşadığını belirtmektedir. İngiltere'de kronik öksürüğü olan 71 kadınla yapılan bir çalışmada, hastaların %56'sında öksürük sonrasında üriner inkontinans şikayeti olduğu bulundu (101). Bizim çalışmamızda da kadınların %30'unda üriner inkontinans bulunmaktaydı. İsveç'te yapılan bir çalışmada üriner inkontinans prevalansının bizim çalışmamıza benzer olarak kadınlarda erkeklerden yüksek olduğu saptanmış, bunun sebepleri içerisinde vajinal doğum, postmenopozal süreç, genetik faktörler, kilo, artan yaş gibi durumlar belirtilmiştir (102). Üriner inkontinans, kronik öksürüklü hastaların, özellikle kadın hastaların önemli bir sorunu olup hayat kalitelerini etkilemektedir.

5. SONUÇ

Kronik öksürük hastaların hayat kalitesini etkileyen ve ağır iş gücü kaybı ve maddi yüke neden olan bir durumdur. Hastalardan detaylı anamnez alındığı ve uygun testler yapıldığında birçoğunda sebep bulunabilmektedir ve nedene yönelik tedavi verilebilmektedir. Nedenin bulunamadığı durumlarda ise, algoritmalara göre olası nedenlere yönelik tedavilere ek olarak semptomatik tedaviler önerilebilir.

Çalışmamız Hacettepe Hastanesi Göğüs Hastalıkları A.D. ve Allerji ve İmmünoloji B.D.'na başvuran hastalarda kronik öksürüğün en sık sebeplerini ve hangi tedavilerin ne kadar etkili olduğunu ortaya koymuş olup, Türkiye'de kronik öksürüğün etiyolojisini araştıran ilk araştırmadır.

Bu çalışma ile hastaların birden çok merkeze başvurmaları gerekmeden, birinci basamakta öksürük şikayetlerinin tedavi edilmesi açısından öneriler ve bir algoritma oluşturmayı hedeflenmiştir. Çalışma sonucunda ise etiyoloji ve bu tedavi algoritması ortaya çıkmıştır.

6. KAYNAKLAR

1. Zhang J, Perret JL, Chang AB, Idrose NS, Bui DS, Lowe AJ, et al. Risk factors for chronic cough in adults: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2022;27(1):36-47.
2. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough: Network for Continuing Medical Education; 1999.
3. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet L-P, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1):1S-23S.
4. Gonen NA. LEICESTER ÖKSÜRÜK ANKETİ (LEICESTER COUGH QUESTIONNAIRE) (LCQ) TÜRKÇE GEÇERLİLİK VE GÜVENİLİRLİĞİ: Celal Bayar Üniversitesi 2014.
5. Kelsall A, Decalmer S, McGuinness K, Woodcock A, Smith JA. Sex differences and predictors of objective cough frequency in chronic cough. *Thorax*. 2009;64(5):393-8.
6. Trevisani M, Milan A, Gatti R, Zanasi A, Harrison S, Fontana G, et al. Antitussive activity of iodo-resiniferatoxin in guinea pigs. *Thorax*. 2004;59(9):769-72.
7. Haque RA, Usmani OS, Barnes PJ. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? *Chest*. 2005;127(5):1710-3.
8. Morice A, Geppetti P. Cough· 5: The type 1 vanilloid receptor: a sensory receptor for cough. *Thorax*. 2004;59(3):257.
9. Lee L-Y, Pisarri TE. Afferent properties and reflex functions of bronchopulmonary C-fibers. *Respiration physiology*. 2001;125(1-2):47-65.
10. Gu Q, Lee L. Epinephrine enhances chemical stimulation evoked calcium transients in cultured rat vagal sensory neurons. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:A150.
11. Groneberg DA, Niimi A, Dinh QT, Cosio B, Hew M, Fischer A, et al. Increased expression of transient receptor potential vanilloid-1 in airway nerves of chronic cough. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(12):1276-80.
12. McCool FD. Global physiology and pathophysiology of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1):48S-53S.
13. Ford PA, Barnes PJ, Usmani OS. Chronic cough and Holmes-Adie syndrome. *The Lancet*. 2007;369(9558):342.
14. 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):174S-9S.
15. Comroe Jr J. Special acts involving breathing. *Physiology of respiration: an introductory text*. 1974;230.
16. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a review of the literature and pathophysiology. *Annals of internal medicine*. 1992;117(3):234-42.
17. Waldron D, Coffey J, Murphy S, Bresnihan E, Finnegan P, Lynch V. Retrotracheal goiter: a diagnostic and therapeutic problem. *Ann Thorac Surg*. 1990;50(1):133-5.
18. Jegoux F, Legent F, Beauvillain de Montreuil C. Chronic cough and ear wax. *Lancet*. 2002;360(9333):618.
19. Kimber J, Mitchell D, Mathias CJ. Chronic cough in the Holmes-Adie syndrome: association in five cases with autonomic dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(4):583-6.

20. Schramm CM. Current concepts of respiratory complications of neuromuscular disease in children. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12(3):203-7.
21. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet*. 2008;371(9621):1364-74.
22. De Blasio F, Virchow JC, Polverino M, Zanasi A, Behrakis PK, Kiliç G, et al. Cough management: a practical approach. *Cough*. 2011;7(1):7.
23. Morice A, Dicpinigaitis P, McGarvey L, Birring SS. Chronic cough: new insights and future prospects. *European Respiratory Review*. 2021;30(162).
24. Mazzone SB, McGarvey L. Mechanisms and rationale for targeted therapies in refractory and unexplained chronic cough. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021;109(3):619-36.
25. Satia I, Mayhew AJ, Sohel N, Kurmi O, Killian KJ, O'Byrne PM, et al. Prevalence, incidence and characteristics of chronic cough among adults from the Canadian Longitudinal Study on Aging. *ERJ Open Research*. 2021;7(2).
26. Irwin RS. Introduction to the diagnosis and management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl):25s-7s.
27. Kardos P, Dinh QT, Fuchs KH, Gillissen A, Klimek L, Koehler M, et al. [Guidelines of the German Respiratory Society for Diagnosis and Treatment of Adults Suffering from Acute, Subacute and Chronic Cough]. *Pneumologie*. 2019;73(3):143-80.
28. Kohno S, Ishida T, Uchida Y, Kishimoto H, Sasaki H, Shioya T, et al. The Japanese Respiratory Society guidelines for management of cough. *Respirology*. 2006;11 Suppl 4:S135-86.
29. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet*. 2003;361(9351):51-9.
30. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(1 Suppl):S1-43.
31. Kastelik J, Aziz I, Ojoo J, Thompson R, Redington A, Morice A. Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. *European Respiratory Journal*. 2005;25(2):235-43.
32. Lucanska M, Hajtman A, Calkovsky V, Kunc P, Pecova R. Upper Airway Cough Syndrome in Pathogenesis of Chronic Cough. *Physiol Res*. 2020;69(Suppl 1):S35-s42.
33. Kardos P, Gebhardt T. Chronisch persistierender Husten (CPH) in der Praxis: Diagnostik und Therapie bei 329 Patienten in 2 Jahren. *Pneumologie*. 1996;50(6):437-41.
34. Abouzgheib W, Pratter MR, Bartter T. Cough and asthma. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2007;13(1):44-8.
35. O'Connell EJ, Rojas A, Sachs M. Cough-type asthma: a review. *Annals of allergy*. 1991;66(4):278-82, 85.
36. Lai K, Chen R, Peng W, Zhan W. Non-asthmatic eosinophilic bronchitis and its relationship with asthma. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2017;47:66-71.
37. Brightling C, Symon F, Birring S, Bradding P, Wardlaw A, Pavord I. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax*. 2003;58(6):528-32.
38. Brightling CE, Symon FA, Birring SS, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ. TH2 cytokine expression in bronchoalveolar lavage fluid T lymphocytes and bronchial submucosa is a feature of asthma and eosinophilic bronchitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002;110(6):899-905.
39. Brightling CE, Ward R, Woltmann G, Bradding P, Sheller JR, Dworski R, et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in eosinophilic bronchitis and asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(3):878-82.

40. Lai K, Liu B, Xu D, Han L, Lin L, Xi Y, et al. Will nonasthmatic eosinophilic bronchitis develop into chronic airway obstruction?: a prospective, observational study. *Chest*. 2015;148(4):887-94.
41. Lee J, Lin R, Chen C, Chen R. Clinical manifestations of bronchogenic carcinoma. *Journal of the Formosan Medical Association*. 1992;91(2):146-51.
42. Kvale PA. Chronic cough due to lung tumors: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1):147S-53S.
43. Corsico AG, Villani S, Zoia M, Niniano R, Ansaldo E, Cervio G, et al. Chronic productive cough in young adults is very often due to chronic rhino-sinusitis. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2007;67(2).
44. Morice A, Fontana G, Belvisi M, Birring S, Chung K, Dicpinigaitis PV, et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *European respiratory journal*. 2007;29(6):1256-76.
45. Christopher KL, Wood RP, Eckert RC, Blager FB, Raney RA, Souhrada JF. Vocal-cord dysfunction presenting as asthma. *New England Journal of Medicine*. 1983;308(26):1566-70.
46. Schnatz PF, Castell JA, Castell DO. Pulmonary symptoms associated with gastroesophageal reflux: use of ambulatory pH monitoring to diagnose and to direct therapy. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*. 1996;91(9).
47. Novitsky Y, Zawacki J, Irwin R, French C, Hussey V, Callery M. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease. *Surgical endoscopy*. 2002;16(4):567-71.
48. Fuchs K, Fischbach W, Labenz J, Zornig C, Feussner H. Topic complex VII: surgical therapy. 2005.
49. Smith J, Woodcock A, Houghton L. New developments in reflux-associated cough. *Lung*. 2010;188(1):81-6.
50. Ji-Su S, Woo-Jung S, Morice AH. Drug-induced cough. *Physiological research*. 2020;69(Suppl 1):S81.
51. Mukae S, Aoki S, Itoh S, Iwata T, Ueda H, Katagiri T. Bradykinin B2 receptor gene polymorphism is associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related cough. *Hypertension*. 2000;36(1):127-31.
52. Baker-Smith C, Benjamin Jr D, Califf R, Murphy M, Li J, Smith P. Cough in pediatric patients receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy or angiotensin receptor blocker therapy in randomized controlled trials. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2010;87(6):668-71.
53. Bart B, Ertl G, Held P, Kuch J, Maggioni A, McMurray J, et al. Contemporary management of patients with left ventricular systolic dysfunction. Results from the Study of Patients Intolerant of Converting Enzyme Inhibitors (SPICE) Registry. *European heart journal*. 1999;20(16):1182-90.
54. Brughts J, Arima H, Remme W, Bertrand M, Ferrari R, Fox K, et al. The incidence and clinical predictors of ACE-inhibitor induced dry cough by perindopril in 27,492 patients with vascular disease. *International journal of cardiology*. 2014;176(3):718-23.
55. Smith J, Allman D, Badri H, Miller R, Morris J, Satia I, et al. The neurokinin-1 receptor antagonist orvepitant is a novel antitussive therapy for chronic refractory cough: results from a phase 2 pilot study (VOLCANO-1). *Chest*. 2020;157(1):111-8.
56. Shim JS, Song WJ, Morice AH. Drug-Induced Cough. *Physiol Res*. 2020;69(Suppl 1):S81-s92.
57. Niimi A, Kihara Y, Sumita Y, Okano Y, Tambara K, Fujita M. Cough reflex by ventricular premature contractions. *International Heart Journal*. 2005;46(5):923-6.

58. Subhash H, Ashwin I, Solomon S, David T, Cherian A, Thomas K. A comparative study on idiopathic pulmonary fibrosis and secondary diffuse parenchymal lung disease. 2004.
59. Imaizumi H, Kaneko M, Mori K, Yamada K, Asakura K, Tamagawa M. Reversible acquired tracheobronchomalacia of a combined crescent type and saber-sheath type. *The Journal of emergency medicine*. 1995;13(1):43-9.
60. McGarvey L. Does idiopathic cough exist? *Lung*. 2008;186(1):78-81.
61. Kastelik JA, Thompson RH, Aziz I, Ojoo JC, Redington AE, Morice AH. Sex-related differences in cough reflex sensitivity in patients with chronic cough. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(7):961-4.
62. Mund E, Christensson B, Grönneberg R, Larsson K. Noneosinophilic CD4 lymphocytic airway inflammation in menopausal women with chronic dry cough. *Chest*. 2005;127(5):1714-21.
63. McGarvey L, Forsythe P, Heaney L, MacMahon J, Ennis M. Bronchoalveolar lavage findings in patients with chronic nonproductive cough. *European Respiratory Journal*. 1999;13(1):59-65.
64. Birring S, Brightling C, Symon F, Barlow S, Wardlaw A, Pavord I. Idiopathic chronic cough: association with organ specific autoimmune disease and bronchoalveolar lymphocytosis. *Thorax*. 2003;58(12):1066-70.
65. Irwin RS, Ownbey R, Cagle PT, Baker S, Fraire AE. Interpreting the histopathology of chronic cough: a prospective, controlled, comparative study. *Chest*. 2006;130(2):362-70.
66. O'connell F, Thomas V, Studham J, Pride N, Fuller R. Capsaicin cough sensitivity increases during upper respiratory infection. *Respiratory medicine*. 1996;90(5):279-86.
67. Chamberlain SA, Garrod R, Douiri A, Masefield S, Powell P, Bücher C, et al. The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey. *Lung*. 2015;193(3):401-8.
68. Morice AH, Jakes AD, Faruqi S, Birring SS, McGarvey L, Canning B, et al. A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of enhanced somatosensory response. *European Respiratory Journal*. 2014;44(5):1149-55.
69. Smith JA, Badri H. Cough: new pharmacology. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019;7(6):1731-8.
70. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *The Lancet*. 2008;371(9621):1364-74.
71. Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW, Adams TM, Azoulay E, et al. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2018;153(1):196-209.
72. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicpinigaitis P, Ribas CD, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *European Respiratory Journal*. 2020;55(1).
73. Sahrir S, Yalçinkaya NM, Say N, Abdullah AM. Risk Perception of The Public Towards Air Pollution in Urban Turkey. *Solid State Technology*. 2020;63(1S).
74. Guo JX, Hu L, Yand PZ, Tanabe K, Miyatare M, Chen Y. Chronic arsenic poisoning in drinking water in Inner Mongolia and its associated health effects. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 2007;42(12):1853-8.
75. Aslan A, Kurugöl Z, Aydemir S, Gürsel D, Koturoglu G. High frequency of pertussis in older children and adolescents with prolonged cough in Turkey. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2016;58(1):41.

76. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl):63s-71s.
77. An TJ, Kim JW, Choi EY, Jang SH, Lee HY, Kang HS, et al. Clinical Characteristics of Chronic Cough in Korea. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2020;83(1):31-41.
78. Ding H, Xu X, Wen S, Yu Y, Pan J, Shi C, et al. Changing etiological frequency of chronic cough in a tertiary hospital in Shanghai, China. *J Thorac Dis*. 2019;11(8):3482-9.
79. Arinze JT, de Roos EW, Karimi L, Verhamme KM, Stricker BH, Brusselle GG. Prevalence and incidence of, and risk factors for chronic cough in the adult population: the Rotterdam Study. *ERJ open research*. 2020;6(2).
80. Çolak Y, Nordestgaard BG, Laursen LC, Afzal S, Lange P, Dahl M. Risk factors for chronic cough among 14,669 individuals from the general population. *Chest*. 2017;152(3):563-73.
81. Lätti AM, Pekkanen J, Koskela HO. Defining the risk factors for acute, subacute and chronic cough: a cross-sectional study in a Finnish adult employee population. *BMJ open*. 2018;8(7):e022950.
82. Bor S, Lazebnik LB, Kitapcioglu G, Manannikof I, Vasiliev Y. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Dis Esophagus*. 2016;29(2):159-65.
83. Arinze JT, de Roos EW, Karimi L, Verhamme KMC, Stricker BH, Brusselle GG. Prevalence and incidence of, and risk factors for chronic cough in the adult population: the Rotterdam Study. *ERJ Open Res*. 2020;6(2).
84. Kelsall A, Decalmer S, McGuinness K, Woodcock A, Smith JA. Sex differences and predictors of objective cough frequency in chronic cough. *Thorax*. 2009;64(5):393-8.
85. Mathur SK, Schwantes EA, Jarjour NN, Busse WW. Age-related changes in eosinophil function in human subjects. *Chest*. 2008;133(2):412-9.
86. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, Henskens Y, Wouters EFM, Driessen JHM, et al. Stability of Blood Eosinophils in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and in Control Subjects, and the Impact of Sex, Age, Smoking, and Baseline Counts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(10):1402-4.
87. Bener A, Ehlal MS, Bener HZ, Hamid Q. The impact of Vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: An emerging public health problem. *J Family Community Med*. 2014;21(3):154-61.
88. Yadav M, Mittal K. Effect of vitamin D supplementation on moderate to severe bronchial asthma. *Indian J Pediatr*. 2014;81(7):650-4.
89. EMRİ K, BAŞOĞLU S, TURNAGÖL H, BACANLI S, TUNCER A. Epidemiology of smoking among Turkish adults A national household survey 2002. 2003.
90. Mathur A, Liu-Shiu-Cheong PSK, Currie GP. The management of chronic cough. *Qjm*. 2019;112(9):651-6.
91. Dong S, Zhong Y, Lu W, Jaing H, Mao B. Montelukast for postinfectious cough: A systematic review of randomized controlled trials. *West Indian Medical Journal*. 2016;65(2).
92. Wang K, Birring SS, Taylor K, Fry NK, Hay AD, Moore M, et al. Montelukast for postinfectious cough in adults: a double-blind randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(1):35-43.
93. Locke 3rd G, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton 3rd L. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1448-56.

94. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1383-91. e5.
95. Parsons JP, Mastrorade JG. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2010;16(1):60-3.
96. Boeree M, Peters F, Postma D, Kleibeuker J. No effects of high-dose omeprazole in patients with severe airway hyperresponsiveness and (a) symptomatic gastro-oesophageal reflux. *European Respiratory Journal*. 1998;11(5):1070-4.
97. Gibson PG, Henry R, Coughlan JJ. Gastro-oesophageal reflux treatment for asthma in adults and children. *Cochrane database of systematic reviews*. 2003(1).
98. Dicipinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1):169S-73S.
99. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Annals of internal medicine*. 2008;148(1):16-29.
100. Gibson PG, Vertigan AE. Management of chronic refractory cough. *Bmj*. 2015;351:h5590.
101. Cho P, Dicipinigaitis P, Fletcher H, Turner R, Birring S. P220 Urinary incontinence in chronic cough. *Thorax*. 2019;74(Suppl 2):A208.
102. Milsom I, Gyhagen M. The prevalence of urinary incontinence. *Climacteric*. 2019;22(3):217-22.

7. EKLER

EK-1: Veri toplama formu

1. Hasta kodu:
2. Cinsiyet: E K
3. Yaş:
4. Yaşadığı yer:
5. Meslek:
6. Boy & kg:
7. Öksürük başlangıcından önceki kilosu:
8. Son 1 yılda kilo değişimi:
9. Öksürük süresi:
10. Öksürük tipi:
Mevsimsel, Yıl boyu, Gece-Gündüz, Hırıltılı
Kuru
Öksürük kanama yapıyor mu? Üşütünce?
İnfeksiyonla?
Yaz-kış ilişkisi?
Diğer)
11. Öksürük nedeniyle bugüne kadar aldığı teşhisler:
12. Ek şikayetleri:
Balgam
Bronş hassasiyeti Boğazda gıcık hissi Geniz akıntısı Retrosternal yanma
Gece uyandırma Öksürürken idrar kaçırma Kusma
Öksürükle baygınlık Kaburga kırığı
Artıran özel nedenler
Nefes darlığı
Midede ekşime
Ağıza acı su gelmesi (öksürükten önce-sonra?) Üşüyen biri midir?
Çok hapşırır mı?
13. Sigara içiciliği- kaç yıl, günde ne kadar?
14. Pasif içicilik:
15. Kronik bronşit/Kronik obstrüktif akciğer hastalığı:
16. Evde hayvan besliyor mu: Evetse ne... süresi....
17. Ko-morbiditeleri:
18. Genel Allerji öyküsü:
19. Allerjik rinit (epizodik, mevsimsel, yıl boyu)/ARIA sınıflaması: 20. Astım teşhisi var mı:
21. Atopik dermatit:
22. Biomass öyküsü:
23. Uyku apnesi teşhisi:
24. Reflü teşhisi:
25. Kalp Yetmezliği teşhisi:
26. Alkol ile ilişkisi: Olumlu veya olumsuz
27. Gebeliğini etkilemiş mi? Nasıl?
28. Acei / beta bloker / Roaccutane Kullanımı:
29. Öksürüğe yönelik aldığı tedaviler :
Tıbbi olanlar,

- Helicobacter Pylori tedavisi?
Alternatif tedaviler,
İyi gelen haller; sıcak bir şey yemek içmek,
pekmez vb.)
31. Öksürük nedeniyle ertelediği bir sağlık sorunu çözümü/ameliyat/nikah vb.
30. Aldığı tüm diğer ilaçlar:
32. Komplikasyonlar: Kaburga kırığı,
33. Evde yaşam kalitesini bozan halleri:
Eşi ile ayrı odada kalma Kalabalık ortamlardan kaçınma Soğuk bir şey yememe,
içmeme Buzdolabına yaklaşmam
çatlağı,
her tip fitik vb.
Pencere açtırmama, fazla giyinmesi
İş ortamında sorunlar
34. Hipertansiyon ilacı değiştirilmiş mi?
35. Tetkikler:
PA Akciğer grafi
Toraks BT
SFT
Kan sayımı
Biyokimyada anormal değerler Eozinofil sayısı/yüzdesi
Deri prick testi yapılmış mı
Total IgE
D vitamini
Endoskopiler (Bronkoskopi dahil, gastroskopi)
36. HP tedavisi görmüş mü?

8. ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER

ADI, SOYADI:	SILAM YEŞİLYURT
DOĞUM TARİHİ ve YERİ:	29.05.1994 ALTINDAĞ/ANKARA
HALEN GÖREVİ: ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ	
YAZIŞMA ADRESİ: HACETTEPE HASTANESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ABD, ALTINDAĞ/ANKARA	
TELEFON: 0312 305 15 31, Cep: 0505 822 59 36 E-MAIL: silam32@hotmail.com	

2. EĞİTİM

YILI	DERECESİ	ÜNİVERSİTE	ÖĞRENİM ALANI
2012-2018	Yüksek Lisans	Başkent Üniversitesi	Tıp Fakültesi

3. AKADEMİK DENEYİM

GÖREV DÖNEMİ	ÜNV AN	BÖLÜM	ÜNİVERSİTE
2018-	Araştırma Görevlisi	Göğüs Hastalıkları	Hacettepe Üniversitesi

4. ÇALIŞMA ALANLARI

ÇALIŞMA ALANI	ANAHTAR SÖZCÜKLER
---------------	-------------------

5. SON BEŞ YILDAKİ ÖNEMLİ YAYINLAR

1. KİŞİSEL BİLGİLER

ADI, SOYADI:	
DOĞUM TARİHİ ve YERİ:	ALİ FUAT KALYONCU 20.3.1959 Eskişehir
HALEN GÖREVİ:	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalında Öğretim Üyesi- Profesör Doktor
YAZIŞMA ADRESİ:	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı
TELEFON:	305 17 21 – 305 15 31 E-MAIL: fuattoraks@gmail.com

2. EĞİTİM

YILI	DERECE Sİ	ÜNİVERSİTE	ÖĞRENİM ALANI
1976- 1982		İstanbul Üniversitesi	
1982- 1984		Sıtma Savaş Bölge Tabibi, Erzincan	Tıp Fakültesi Mecburi Hizmet Göğüs Hastalıkları Uzmanlık
1984-		Hacettepe Üniversitesi	

1988	Uppsala Üniversitesi	Eğitimi
1989- 1990		Allerji Uzmanlık Eğitimi

3. AKADEMİK DENEYİM

GÖREV DÖNEMİ	ÜNV AN	BÖLÜM	ÜNİVERSİTE
1991-1992	Uzman ve Yrd. Doç	Göğüs Hast. ABD	Hacettepe Üniversitesi
1992-1999 1999-halen	Doç. Doktor Prof. Doktor	İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı	

4. ÇALIŞMA ALANLARI

ÇALIŞMA ALANI	ANAHTAR SÖZCÜKLER
Astım, çevresel ve mesleki akciğer hastalıkları, ilaç alerjisi ve epidemiyolojisi	

