

# Öksürükle Seyreden Astım

## COUGH VARIANT ASTHMA

Arzu YORGANCIOĞLU\*

\* Doç.Dr., Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, MANİSA

### Özet

Astımın varyant bir formu olarak tanımlanan öksürükle seyreden astım, son yıllarda giderek daha sık olarak kronik öksürük nedenleri içinde tanınmaktadır. Bu derlemede bu antitenin karakteristik özellikleri, patogenezi, tanı ve tedavi yaklaşımları gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Öksürükle seyreden astım

T Klin Allerji Astım 2001, 3:139-142

### Summary

Cough variant asthma regarded as a variant form of asthma has been recognized as a common form of chronic cough recently. This review has overviewed the characteristic features, pathogenesis, diagnostic and therapeutic approaches to this entity.

**Key Words:** Cough variant asthma

T Klin J Allergy-Asthma 2001, 3:139-142

### Tanım

(Cough variant asthma (CVA), Cough type asthma, gizli astım, varyant astım, öksürükle seyreden astım)

Öksürükle seyreden astım (ÖSA) öksürüğün tek semptom olduğu astım olarak kabul edilmektedir. Olgularda wheezing veya dispne olmaksızın kronik persistan öksürük vardır ve geçmişlerinde astım öyküsü yoktur. Solunum fonksiyonları normaldir ve nonspesifik bronş hiperreaktivitesi (BHR) söz konusudur. Bronkodilatör tedavi ile semptomları gerilemektedir (1).

### Tarihçe

İlk olgular 30 yıl önce bildirilmiş (2,3), 1975'de, 7 erişkin olgu aynı bulgular nedeniyle sunulmuştur (4). 1979'da Corrao wheezing veya dispne olmaksızın kronik persistan öksürükle

seyreden 6 olguda normal solunum fonksiyon testlerine karşın metakoline karşı BHR'ni göstermiş ve bronkodilatör tedavi ile yakınmaların gerilediğini izleyerek bu olguları astımın bir varyant formu olarak değerlendirmiş ve "cough variant asthma" olarak tanımlamıştır (5). Daha sonra çeşitli yazarlar tarafından olgular bildirilmiş (6-10) ve bu durum kronik öksürüklerin sık bir nedeni olarak belirtilmeye başlanmıştır (7,8).

### Sıklık

Yeterince tanı konamamaktadır (11). Astım tanı konulmamış kronik öksürüklerin %24 'ünde neden olarak bildirilmekte ve bu grubun da %28'inde tek semptom olarak öksürük görülmektedir (7).

### Patogenezi

Bu varyant formda öksürüğün patogenezi net olarak aydınlatılmamıştır. Klasik astım patogeneziindeki temel özellik olan hava yolu inflamasyonu konusunda yapılan çalışmaların çoğunluğuna karşın ÖSA ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar çok kısıtlıdır (1). Niimi'nin 6 ÖSA'lı olguda yaptığı çalışmasında balgamda eozino-

**Geliş Tarihi:** 03.08.2001

**Yazışma Adresi:** Dr.Arzu YORGANCIOĞLU  
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları AD, MANİSA

nofil sayısında belirgin artış gözlenmiş ve bunun klasik astımlılardan farklı olmadığı ortaya konmuştur. Daha sonra Carney (12) ÖSA'lı olgularda indükte balgamda %50 oranında eozinofil artışı bildirmiştir. Bu raporların sonuçları ÖSA patogeneğinde eozinofillerin rolü olabileceğini düşündürmüştür. Daha sonra Niimi daha fazla sayıda ÖSA'lı hasta, klasik astımlı ve kontrol grubu ile yaptığı çalışmada serum ECP, BAL ve bronş mukoza biopsi örneklerinde eozinofil düzeyini araştırmış ve hem klasik astımlılarda hem de ÖSA'da, serum ECP düzeylerinin, BAL ve bronş biopsilerindeki eozinofil yüzdelerinin kontrol grubuna göre artmış olduğunu göstermiştir. Yine hastalık şiddeti ile serum ECP ve doku eozinofil düzeyinin her iki astım grubunda korele olduğu gösterilmiştir (1). Bu bulgular ÖSA'da eozinofilik inflamasyonun rolünü desteklemiştir. Ancak inflamasyon ile ÖSA arasındaki korelasyonun nasıl olduğu açık değildir. O'Connell (8) ÖSA'lı hastalarda inflamasyonun sadece büyük hava yollarında lokalize olabileceği hipotezini öne sürmüş, Woolcock da (13) öksürük reseptörlerinin inflamatuvar olayla uyarıldığını ve bu reseptörlerin de özellikle büyük hava yollarında lokalize olduğunu vurgulamıştır. Niimi, segmental bronşlardan biopsi örnekleri alarak santral havayollarını temsil edebileceğini, BAL sıvısının ise tüm hava yollarını temsil edebileceğini düşünerek planladığı çalışmada her iki örnek arasında inflamasyon belirteçleri arasında fark bulmamış ve inflamasyonun lokalizasyonunun bu farklı semptomatolojide rolü olamayacağını ve hava yolu inflamasyonunun yerinin klasik astımlılardan farklı olmadığını savunmuştur. Ancak lob bronşları veya karina gibi daha santral hava yollarından yapılacak biopsi çalışmalarının daha aydınlatıcı olabileceğini vurgulamıştır.

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan astımdaki havayolu remodelingi pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu yapısal değişikliklerin ÖSA'daki varlığının araştırıldığı bir çalışmada ise (14) subepitelial tabaka kalınlaşması klasik astımlılarda 8.6Mm, ÖSA'da 7.1Mm ve kontrol grubunda 5.0Mm olarak bulunmuştur. Klasik astımlılarda kalınlaşmanın daha fazla olmasına rağmen ÖSA'da da kontrollere göre yüksek bulunması inflamasyonun ÖSA patogeneğinde önemli olduğunu göstermiştir.

ÖSA'daki öksürük mekanizması için hava yolu obstrüksiyonu bağlamında da bazı açıklamalar getirilmeye çalışılmıştır (1). Öksürük reseptörlerinin lokal bronkokonstrüksiyon ile uyarıldığı öne sürülmüş; bu düşünce bronkodilatatörlere alınan yanıtla da desteklenmiştir. Mc Fadden (4) öksürüğün ön planda olduğu astımlı olgularda olgularda reseptörlerin en yoğun olduğu büyük hava yollarında daralma, dispnenin ön planda olduğu olgularda periferik hava yollarında daralma, öksürük, dispne ve wheezing olan olgularda ise hem büyük hem de küçük hava yolu tutulumu olduğunu solunum fonksiyon testleri ile göstermiş. Ancak daha sonraki çalışmalar bu bulguları desteklememiştir (5,6). Metakolin veya egzersiz testinden sonra da hem santral hem de periferik havayollarında obstrüksiyon gösterilmiş ve klasik astımlılardan farklı bulunmamış (5), Niimi'nin çalışmada da her iki grubun solunum fonksiyon indeksleri farklı bulunmamıştır (1). Koh ise (10) bu kişilerin wheezing eşliğinin klasik astımlılara göre yüksek olduğu; wheezing duyulabilmesi için daha fazla havayolu obstrüksiyonu gerektiği hipotezini öne sürmüştür. Bir diğer yazara göre de öksürük reseptör duyarlılığının artışı patogenetik mekanizma olarak öne sürülmüştür (1). Öne sürülen başka bir mekanizma ise bu kişilerde bronşiperreaktivitesinin artmış olabileceğidir (10).

O'connell (8) ise bu antitenin hastalık subgruplarını yansıtan bir spektrumun başlangıcı olabileceğini ve bu spektrumun basit öksürükten klasik astıma uzanabileceğini öne sürmüştür. Yani klasik astımın başlangıcı olarak değerlendirilmektedir.

Her ne kadar eozinofilik inflamasyon klasik astımda olduğu gibi ÖSA'da da sorumlu görülse de, eozinofilik inflamasyonun olup BHR'nin olmadığı "astım olmayan eozinofilik bronşit (non-astmatik eozinofilik bronşit)" de varlığı bilinmektedir. Non-astmatik eozinofilik bronşitte de kronik öksürük vardır. SFT normaldir. Balgamda %3'ün üzerinde bir eozinofili olmasına rağmen BHR yoktur. Eozinofilik inflamasyona rağmen BHR olmaması; 1- İnflamasyonun şiddetinin farklı olması, (eozinofil sayısının farklılığı), 2- Bu eozinofillerin aktivasyonunun farklı olabilmesi, 3- İnflamasyonun başladığı andaki basal BHR düzeyi (bazı kişilerde bazal BHR normalin üst sınırının çok altında olduğu için artsa da normal sınırlar içinde kalmak-

tadır) veya 4- İnflamasyonun lokalizasyonu gibi farklı hipotezlerle açıklanmaya çalışılmaktadır ancak eozinofilik inflamasyonun niçin bazı koşullarda BHR yapıp ÖSA'ya neden olduğu, bazen de yapmayarak non-astmatik eozinofilik bronşite neden olduğu henüz açıklanamamaktadır (15).

### Tanı

Tanıda en önemli aşama ayrıntılı bir klinik öyküdür. İki haftanın üzerinde süren, kuru, yineleyici öksürük başka herhangi bir nedene bağlanamıyorsa ÖSA düşünülmelidir. Kişisel veya ailesel atopi öyküsü olabilir ancak gerçek bir IgE ile ilişkili durum nadirdir (2). Solunum sıkıntısı yoktur. Öksürük antitüsif, antibiyotik ve dekonjestana yanıt vermez hatta yakınmalar daha da artar. Öksürüğe bağlı gelişebilecek genel komplikasyonlar gözlenebilir.

Fizik bakı genelde olağandır. Akciğer grafisi ve SFT normal sınırlar içindedir.

Tanıyı koymada en değerli ve kesin tanı yöntemi bronş provokasyon testidir (1,2).

Tanıda kronik öksürük tanı protokollerinin (7) uygulanması önemlidir; bu protokole göre uzun süreli öksürük yakınması ile başvuran tüm hastalardan;

1. Ayrıntılı öykü alınır, fizik bakı yapılır ve çok nadir durumlar dışında mutlaka akciğer grafisi çekilir.

2. Sigara içen veya çevresel irritan maruziyeti olanlarda 4 hafta süre ile bu irritanlardan uzaklaştırma önerisi dışında ek tetkik gerekli değildir.

3. Birinci ve ikinci basamaklar sonunda etiyojji belirlenememişse SFT ve reversibilite tayini önerilir. Gerekirse bronş provokasyon testi uygulanır.

Öykü ve fizik bakı postnazal akıntı (PNA) sendromunu düşündürüyorsa sinüs grafisi ve alerjik değerlendirme solunum fonksiyon testlerinin önünde yer alır.

Akciğer grafisinde patoloji varsa balgam ve bronkoskopik incelemeler gündeme gelir.

4. Etiyojji hala aydınlatılamamışsa gastroözefajiyal reflü (GÖR) yönünden incelemeler önerilir. Kardiak incelemeler de bu aşamada yapılır.

5. Tüm incelemelerin sonucunda etiyojji belirlenememişse spesifik bir tedavi modalitesinin etkisi gözlenerek tedaviden tanıya ulaşma önerilir.

Ancak son yıllarda ÖSA'da da inflamasyonun öneminin belirlenmesinden sonra bu protokole ek basamak önerileri gelmektedir (12,16). Bu önerilerin başında da hava yolu inflamasyonunun değerlendirilmesi gelmektedir. Bu değerlendirme indükte veya spontan balgamda hücre sayımı veya NO düzeyi tayini şeklinde önerilmektedir. Kronik öksürük olgularının %13'ünde tek anlamlı bulgu balgamda eozinofilinin gösterilmesi olabilmektedir (16).

Kapsaisin testine yanıt non-spesifik olduğu için tanı prokolleri içinde kullanımı sınırlıdır (17).

Eozinofilik inflamasyon astım dışında non-astmatik eozinofilik bronşitte, GÖR'de de gösterilmiştir (18). Bu nedenle BHR, ÖSA'da altın standart gibi görülmektedir ancak duyarlılığı %93, özgüllüğü %87'dir (18).

### Ayırıcı Tanı

Öksürüğe neden olabilecek tüm uyaranlar göz önüne alınmalıdır (2);

1-Büyük hava yolları

(yabancı cisim, klasik astım, neoplazmlar, trakeit, bronşit)

2-Akciğer parankimi

(Kalp yetmezliği, kistik fibrozis, pnömoni, bronşektazi)

3-Akciğer dışı

(Sinüzit, GÖR, plevra veya vagal irritasyon, ACE inhibitörü ve beta bloker kullanımı)

4-Santral Sinir Sistemi

(Psikojenik, alışkanlık)

Kronik öksürüklerde patojenik triad olarak geçen astım, PNA ve GÖR üçlüsü %93.6 oranında sorumludur (19). Bunun içinde astım (%58.9), postnasal akıntı (%57.6), GÖR (%17.9) oranındadır, bronşektazi ve trakeobronşiyal kollaps daha sonra gelmektedir.

Klinik şiddet değerlendirmesi için geçerliliği kabul edilen bir sınıflandırma sistemi olmaması nedeniyle orijinal bir skorlama sistemi uygulanmaktadır (20).

### ÖSA Şiddet Sınıflaması (20)

SKOR I:İntermitan (her gün yok), gerektiğinde kullanılan inhale  $\beta_2$  agonist ile kontrol altında,

SKOR II:Her gün var, uzun etkili teofilin veya inhale  $\beta_2$  agonist ile kontrol altında,

SKOR III:Her gün var, uzun etkili teofilin veya inhale  $\beta_2$  agonist ile kısmen baskılanıyor ancak kontrol edilemiyor.

### Tedavi

Tedavi klasik astım tedavisidir. Skor I'de olan olgular inhale beta mimetiklerle kontrol altına alınabilir. Daha şiddetli kliniği olanlarda antiinflamatuar tedavi başlanmalıdır. Ancak ÖSA'da da klasik astımda var olan inflamasyonun gösterilmiş olması, en hafif aşamada bile antiinflamatuar tedavi gerekliliği düşündürmektedir (21).

Atakta kısa süreli steroid kür gerekebilir. Antihistaminik ve dekonjestanlar öksürüğü artırıcaktır (2).

Non-astmatik eozinofilik bronşite de antiinflamatuar tedavi önerilmektedir. Her ne kadar bronş aşırı duyarlılığı olmasa da eozinofilik inflamasyon bu tedavi için yeterli endikasyondur ve hastalar tedaviden belirgin yarar görmektedirler (17).

### Prognoz

Bu grup olguların nasıl seyredeceği bilinmemektedir. Tedavi ile tamamen düzelen olgular bildirildiği gibi daha sonra klasik astım gelişimi de söz konusudur (11).

### KAYNAKLAR

- Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Tanak E, Murayama T, Kuze F. Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J* 1998;11:1064-1069.
- Karakaya G. Öksürükle seyreden astma. Kalyoncu AF. Bronş Astması'nda Atlas Kitapçılık 2001, Birinci Baskı Ankara, 85-91.
- Stanescu DC, Teculescu DB. Exercise and cough-induced asthma. *Respiration* 1970;27:377-83.
- McFadden ER Jr. Exertional dyspnea and cough as preludes to acute attacks of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1975;292:555-9.
- Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979;300:633-7.
- Hannaway PJ, Hopper GDK. Cough variant asthma in children. *JAMA* 1982;247:206-8.
- Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:640-7.
- O'Connell EJ, Rojas AR, Sachs MI. Cough-type asthma: a review. *Ann Allergy* 1991;66:278-85.
- Niimi A, Amitani R, Kawai M, Nishiyama H, Maekawa N, Kuze F. Sputum eosinophilia in cough variant asthma (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1991;143(Suppl.):A 30.
- Koh YY, Chae SA, Min KU. Cough variant asthma is associated with a higher wheezing threshold than classic asthma. *Clin Exp Allergy* 1993;23:696-701.
- Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM, Halonen M, Martinez FD. Recurrent cough in childhood and its relation to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1259-65.
- Carney IK, Gibson PG, Murree-Allen K, Saltos N, Olson LG, Hensley MJ. A systemic evaluation of mechanisms in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:211-216.
- Woolcock AJ. How does inflammation cause symptoms? *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:21-2.
- Niimi A, Matsumoto H, Minakuchi M, Kitaichi M, Amitani R. Airway remodelling in cough -variant asthma. *Lancet* 2000;356:6,564.
- Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough :eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989;1:1346-48.
- Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:406-10.
- McGarvey LPA, Heaney LG,, Lawson JT, Johnston BT, Scally CM, Ennis M, Shepherd DRT, MacMahon J. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998;53:738-43.
- McGarvey LPA, Forsythe P, Heaney LG, MacMahon J, Ennis M. Bronchoalveolar lavage findings in patients with chronic nonproductive cough. *Eur Respir J* 1999;13:59-65.
- Palombini BC, Villanova CAC, Araujo E, Gastal OL, Alt DC, Stolz DP, Palombini CO. A pathogenic triad in chronic cough asthma, postnasal Drip Syndrome and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 1999;116:279-84.
- Cockcroft DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1016-18.
- Selroos O, Pietinalho A, Lofroos A-B, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;108:1228-34.