

Öksürük Varyant Astım ve Nonastmatik Eozinofilik Bronşit

N. SONGÜR*

* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ISPARTA

Eozinofilik bronşit (EB), spontan veya uyarılmış balgamda eozinofil oranının %2.5'in üzerinde olduğunu gösteren patofizyolojik bir tanımlamadır. Astımdaki hava yolu inflamasyonunda eozinofiller önemli rol oynamaktadır. EB, astım dışında kronik öksürük sebepleri içinde yer alan öksürük varyant astım (ÖVA) ve nonastmatik eozinofilik bronşit (NAEB) ile de birlikte bulunabilir. Bu klinik durumlara eşlik eden EB'nin prevalansı, astımlı hastalardaki kadar yüksek değildir. Ancak mekanizmaları ve tedavileri astımlı hastalar ile benzerlikler taşımaktadır. Sigara içmeyen yetişkinlerde astım, kronik öksürüğün en sık sebeplerinden biridir. Astımlı hastalarda, öksürüğe dispne ve vizing eşlik eder. NAEB ve ÖVA'da ise öksürük tek semptomdur. ÖVA ve NAEB'li hastaların balgam, bronş lavajı ve submukozal biyopsi örneklerindeki eozinofil oranları ile bazal membran kalınlığı, astımlı hastalar ile ben-

zerdir. ÖVA'da fizik muayene ve akciğer grafisinin normal olması tanısız güçlüklere neden olabilmektedir. Metakolin inhalasyon testi ile hava yolu aşırı duyarlılığının (HAD) gösterilmesi tanıtı desteklemekle birlikte, kesin tanı öksürüğün spesifik astım tedavisine cevap vermesiyle konur. NAEB, astım ve ÖVA'dan reversibl hava akım kısıtlılığının ve HAD'nin olmaması ile ayrılır. Tanı, kronik öksürüğe sebep olabilecek diğer nedenlerin klinik, radyolojik ve spirometrik testlerle gösterilemediği durumlarda, uyarılmış balgam örneklerinde eozinofilik inflamasyonun (eozinofil > %3) gösterilmesiyle konur. Öksürük genellikle inhale kortikosteroid tedaviye cevap verir. Öksürüğün yüksek inhale doz kortikosteroid tedaviye dirençli olduğu durumlarda oral kortikosteroid verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Eozinofilik bronşit, Nonastmatik eozinofilik bronşit, Öksürük varyant astım.

Cough Variant Asthma and Nonasthmatic Eosinophilic Bronchitis

Eosinophilic bronchitis (EB) is defined as sputum eosinophilia of > 2.5% in either spontaneous or induced sputum samples. Eosinophils have an important role in the pathogenesis of airway inflammation of asthma. EB is associated with asthma, cough variant asthma (CVA) and nonasthmatic eosinophilic bronchitis

(NAEB). Although the prevalence of EB in CVA and NAEB is less than that of asthma; the mechanism and treatment of EB in these conditions appears to be similar in asthma. Asthma is one of the most common causes of chronic cough in nonsmokers. Cough in the asthmatic patients usually accompanies with dyspnea

Yazışma Adresi: Dr. N. SONGÜR

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Doğu Kampüsü, 32260 ISPARTA
e-posta: necla@med.sdu.edu.tr

and wheezing. However, cough is the only symptom in CVA and NAEB patients. The eosinophil ratio in sputum, bronchial lavage, submucosal tissue and thickening of the basement membrane of the patients with asthma, CVA and NAEB are similar. The diagnosis of CVA often presents a challenge since physical examination and spirometric test may be entirely normal. Although, the demonstration of bronchial hyperresponsiveness by methacholine inhalation challenge supports the presence of CVA, the diagnosis of CVA could be confirmed only upon resolution of the cough with specific anti-asthma treatment. NAEB could be distinguished from asthma and CVA by the absence of rever-

sible airflow obstruction or airway hyperresponsiveness. The diagnosis of NAEB is made by the demonstration of eosinophilic airway inflammation (eosinophils > 3%) usually with induced sputum analysis after the exclusion of other causes for chronic cough on clinical, radiologic, and lung function assessment. The cough usually responds well to the treatment of inhaled corticosteroids. If the cough is persistent despite the treatment of high dose inhaled corticosteroids, oral corticosteroids should be given.

Key Words: Cough variant asthma, Eosinophilic bronchitis, Nonasthmatic eosinophilic bronchitis.

Eozinofilik bronşit (EB), spontan veya uyandırılmış balgam örneklerinde eozinofil oranının %2.5'in üzerinde olduğunu gösteren patofizyolojik bir tanımlamadır. Balgamda eozinofili asemptomatik sağlıklı kişilerde de (%10) görülebilmektedir^[1]. Astım, hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır ve eozinofiller bu inflamasyonda önemli rol oynar^[2]. Son yıllarda eozinofilik inflamasyonun astımdan farklı olarak hava yolu obstrüksiyonuna yol açmaksızın öksürük varyant astım (ÖVA), nonastmatik eozinofilik bronşit (NAEB), atopik öksürük, allerjik rinit ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ile birlikte görülebildiği bildirilmiştir^[3-10].

Birçok prospektif çalışma, sigara içmeyen yetişkinlerde astımın kronik öksürüğün en sık sebebi olduğunu göstermiştir (%24-29)^[11-13]. Astımda öksürük, dispne ve vizing gibi semptomlar birlikte görülürken, ÖVA ve NAEB'de tek şikayet, öksürüktür.

ÖKSÜRÜK VARYANT ASTIM

İlk kez 1979 yılında Carroa, sekiz haftadan uzun süreli kronik öksürük yakınması olan, ancak solunum fonksiyon testleri (SFT) normal olan ve metakolin inhalasyon testi ile hava yolu aşırı duyarlılığı (HAD) gösterilen bir hasta grubuna dikkat çekmiş ve bu klinik tablo, ÖVA olarak adlandırılmıştır^[14].

Fizyopatoloji

ÖVA balgam, bronkoalveoler lavaj (BAL) ve bronş biyopsi örneklerinde "klasik astım" ile benzer oranlarda eozinofil, eozinofil katyonik protein (ECP), interlökin (IL)-5, IL-8 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) düzeylerinin art-

ması ile karakterizedir. Eozinofilden zengin inflamasyon, astımlı hastalardaki kadar şiddetli olmasa da subepitelial tabaka kalınlaşmasına yol açmaktadır^[6,15-20]. ÖVA'lı hastalarda eozinofilik inflamasyon hem santral hem de periferik hava yollarında mevcuttur. Ancak eozinofil inflamasyonunun lokalizasyonu, astım ve ÖVA'lı hastalardaki semptom farklılığından sorumlu değildir^[21-23].

Klinik Özellikler ve Tanı Kriterleri

ÖVA, yetişkinlerde olduğu kadar çocuklarda da en sık kronik öksürük sebeplerinden biridir. Astımda öksürüğe vizing, göğüste sıkışma hissi ve nefes darlığı eşlik eder. Oysa ki ÖVA'da tek semptom öksürüktür ve astım öksürüğüne benzer olarak noktürnal ataklar ile seyredebilir, şiddeti gün içerisinde değişkenlik gösterebilir, soğuk ve egzersiz uyarıcı olabilir. ÖVA'lı hastalarda astımdan farklı olarak fizik muayene ve SFT normaldir ve bu durum zaman zaman tanıda gecikmeye neden olabilmektedir. Bu gibi durumlarda tanının kesinleştirilmesi için bronkoprovokasyon testleri tercih edilmelidir. ÖVA tanısında metakolin inhalasyon testi [methacholin inhalation challenge (MIC)] ile HAD gösterilebilir. Pozitif MIC testi, ÖVA tanısını destekler. Negatif MIC testi ile ÖVA tam olarak ekarte edilemezken, "klasik astım" tanısı ekarte edilebilir. ÖVA'da spesifik astım tedavisiyle öksürük düzeleneye kadar kesin tanı konulamaz (Tablo 1)^[24].

Metakolin provokasyon testinin yaygın olarak uygulanamaması, klinikte zorluklara sebep olabilmektedir. Bu gibi durumlarda, günlük zirve akım hızı [peakflow (PEF)] değerleri takip edilebilir. ÖVA'lı hastalarda sabah PEF de-

Tablo 1. Öksürük varyant astımda tanı kriterleri.

- Kronik öksürük ≥ 8 hafta
- Nefes darlığı ve vizing yok
- Postnazal akıntı yok
- $FEV_1 \geq \%80$, $FVC \geq \%80$,
 $FEV_1/FVC \geq \%70$
- $FEV_1 (PC20-FEV_1) < 10$ mg/mL
- Akciğer grafisi normal
- İnhale bronkodilatör ve/veya kortikosteroid tedavisiyle öksürüğün rahatlaması

ğerleri, akşam PEF değerlerinden daha düşüktür, tedaviyle sabah PEF değerleri artar. Günlük PEF değişkenliğinin %20'nin üzerinde olmasıyla birlikte bronkodilatör tedaviye cevap alınmasının ÖVA lehine kabul edilebileceği bildirilmiştir^[25,26].

Öksürük Varyant Astım “Klasik Astım”ın Öncüsü mü?

ÖVA'lı hastaların takibi son derece önemlidir, çünkü hastaların bir bölümünde vizing gelişmektedir. Corrao ve arkadaşları altı ÖVA'lı hastanın %33'ünde, Braman ve arkadaşları 16 ÖVA'lı hastanın %37'sinde, Kim ve arkadaşları 51 ÖVA'lı hastanın %47'sinde, Fujimura ve arkadaşları ise 27 ÖVA'lı hastanın %29'unda astım geliştiğini göstermişlerdir^[14,27-29]. ÖVA'lı hastaların yaklaşık %30'unda astım geliştiğinin gösterilmesiyle ÖVA “astım öncesi evre” veya “hafif persistan astımın erken evresi” olarak kabul edilmektedir.

Öksürük Varyant Astımda “Klasik Astım” Gelişimini Kolaylaştıran Faktörler Nelerdir?

Astımın bir öncüsü olarak kabul edilen ÖVA'lı hastalarda balgam eozinofil oranının ve HAD'nin “klasik astım” gelişimine sebep olan en önemli bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Hastalarda klinik tedavi öncesi, balgam ayırıcı hücre sayımı ile eozinofil oranının gösterilmesi, hastalığın takibinde kullanılacak parametrelerden biridir^[18,28,29].

Öksürük Varyant Astımda Öksürüğün Sebebi Artmış Öksürük Refleks Duyarlılığı mıdır?

Öksürük, hava yollarında öksürük reseptör duyarlılığının artması ya da bronkokonstrüksiyona bağlı olarak gelişir. Öksürük refleks duyarlılığı, kapsaisin testi ile ölçülür^[30]. Yaptığı-

mız çalışmalar ile ÖVA'da stabil astımlı hastalarda olduğu gibi öksürük refleks duyarlılığının normal sınırlarda olduğu, tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen öksürük eşik değerlerinin değişmediği açıkça gösterilmiştir^[31-33]. Öksürük refleks duyarlılığı HAD'den ve bronkokonstrüksiyondan tamamen bağımsızdır ve hastalığın primer özelliği değildir^[34,35].

Tedavi

ÖVA tedavisi “klasik astım” tedavisiyle benzerdir. Öksürük, inhale bronkodilatör tedavisiyle bir haftada kısmen düzelir. Öksürüğün tam olarak iyileşmesi için inhale bronkodilatör tedavisine inhale kortikosteroidler eklenmeli ve kombine tedavi sekiz haftadan daha uzun süre kullanılmalıdır^[36]. İnhale steroid uygulamasında, kuru toz inhaler veya ölçülü doz inhalerler önerilmektedir. Öksürüğün ciddi olduğu veya inhale steroide kısmi yanıt alınan vakalarda, oral kortikosteroidler tek başına (40 mg prednizolon veya eş değeri) bir hafta süreyle verilmelidir. İdame tedaviye inhale steroidler ile devam edilmelidir^[37].

Son yıllarda yapılan çalışmalar, astım tedavisinde yeni tedavi ajanları olan lökotrien reseptör antagonistlerinin (LTRA) ÖVA tedavisinde kısmen etkili olabileceğini göstermektedir^[38,39]. Fakat astımlı hastalar kadar şiddetli olmayan, bazal membran kalınlığının gösterildiği ÖVA'da, LTRA'nın tek başına uzun dönemde kullanılmasının hava yollarının yeniden yapılanması (remodelling) üzerine etkili olmayacağı henüz tartışılan konulardan biridir (Tablo 2)^[40,41]. ÖVA tedavisinde etkili olduğu gösterilmiş olan diğer tedaviler ise inhale terbutalin, metaproteranol, teofilin, nedokromil sodyum, azelastin hidroklorid, ikinci kuşak H₁ reseptör antagonistleri ve Th2 sitokin inhibitörü “suplatast tosilate”dır. Fakat bu tedavilerin LTRA ile birlikte veya LTRA olmaksızın, inhale bronkodilatör ve inhale kortikosteroid tedavisinden daha üstün olup olmadığı hakkında kesin bilgiler henüz mevcut değildir^[6,40-44].

Tablo 2. Öksürük varyant astımda basamak tedavisi.

- Basamak 1: İnhale bronkodilatör (β -agonist)
- Basamak 2: İnhale kortikosteroid
- Basamak 3: Lökotrien reseptör antagonisti (LTRA)
- Basamak 4: Oral kortikosteroid

NONASTMATİK EOZİNOFİLİK BRONŞİT

NAEB, kronik öksürük sebepleri içinde yeni bir tanımlamadır. Kronik öksürük nedeniyle kliniklere başvuran hastaların %10-30'unda etyolojide rol oynadığı bildirilmektedir^[45-47]. Literatürde "eosinophilic bronchitis without asthma" ve "chronic cough responsive to inhaled corticosteroid" olarak da isimlendirilmektedir^[3,48].

Fizyopatoloji

NAEB ile astım arasında bazı farklılıklar ve benzerlikler vardır. NAEB'li hastaların balgam, BAL ve bronş biyopsi örneklerindeki eozinofil oranlarının artması, bazal membran kalınlaşması ve hücrel infiltrasyon bulguları, astımlı hastalar ile benzerdir^[49-51]. Ek olarak, IL-4 ve IL-5 gibi sitokin salınımı, bronşiyal mukozadaki eozinofil degranülasyonu ve ekspirasyon havasındaki nitrik oksit (NO) düzeyleri açısından da hiçbir farklılık bulunmamaktadır^[49-53]. Eozinofilik inflamasyonda, sisteinil lökotrienler, PGE₂, PGF_{2α} ve TXB₂ gibi vazodilatör, bronkokonstrüktör ve hava yollarında hasara yol açan mediatörler de önemli rol oynamaktadır^[49]. Bununla birlikte, Kanazawa ve arkadaşları astımda artmış vasküler endotelial büyüme faktör (VEGF) üretiminin ve hava yolu geçirgenliğinin NAEB'li hastalarda normal düzeylerde olduğunu, Berry ve arkadaşları da, hava yolu düz kasının IL-4 ve IL-13 salınımına sahip mast hücreleri tarafından infiltrasyonunun sadece astım için karakteristik bir bulgu olduğunu ve NAEB'li hastalarda gösterilemediğini vurgulamışlardır^[51,54,55]. Astımda artmış VEGF ve hava yolu permeabilitesi ile hava yolu düz kaslarındaki mast hücre infiltrasyonunun HAD'de anahtar rolü oynayabileceği ve astım ile NAEB arasındaki semptom farklılığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. NAEB'li hastalarda astıma benzer küçük hava yolu değişikliklerinin olduğu, fakat büyük hava yolu duvar kalınlığının normal olduğu gösterilmiş ve NAEB'de inhale metakoline normal yanıtı açıklayabilecek özelliklerden biri olabileceği belirtilmiştir^[56].

Klinik Özellikler ve Tanı Kriterleri

NAEB'li hastalar genellikle orta yaşta, sigara ve atopi öyküsü olmayan, tek şikayeti kronik öksürük olan kişilerdir. Tanı, kronik öksürüğün diğer sebeplerinin klinik, radyolojik ve fizyolojik ölçümler (spirometri ve metakolin provo-

kasyon testi) ile ekarte edilmesi, uyarılmış balgamda veya bronş lavajında artmış eozinofil (> %3) oranının gösterilmesi ve öksürüğün inhale ve/veya oral kortikosteroid tedavisine cevap vermesiyle konur. Hastalarda günlük PEF değişkenliği yoktur (Tablo 3)^[48,57].

EB'ye eşlik eden öksürük ve kortikosteroid tedaviye yanıt alınması, NAEB ve ÖVA'nın en önemli ortak özelliğidir. Klinik pratikte çoğu zaman gerekli araştırmalar yapılmadan başlanan steroid tedaviye yanıt alınması NAEB'li hastaların yanlışlıkla ÖVA tanısı almasına neden olabilmektedir. Oysa ki NAEB'li hastalar astımlı hastalardan, reversibl hava yolu obstrüksiyonu ve inhale metakoline HAD'nin olmaması ile ayrılırlar^[24].

NAEB Astım ve KOAH'ın Öncüsü mü?

Hastalığın seyri ile ilgili bilgilerimiz birkaç çalışmayla sınırlıdır. Uzunca bir süre hastalığın benign ve kendini sınırlayabilen bir hastalık olduğu düşünülürken, son yıllarda yapılan çalışmalar ve olgu sunumları hastaların bir kısmında "klasik astım" ve irreversibl hava akım kısıtlanması geliştiğini göstermektedir. Tedaviye rağmen FEV₁ değerlerinde görülen hızlı azalmada sigara kullanımı, kadın cinsiyet ve uzun süre devam eden balgam eozinofilisi gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır^[58-60].

NAEB'de Öksürüğün Sebebi

Artmış Öksürük Refleks Duyarlılığı mı?

Astımlı hastalarda öksürüğün hava yolu obstrüksiyonuna bağlı olarak geliştiği ve öksürük reseptörlerinin lokal bronkokonstrüksiyonla uyarıldığı ilk kez Salem ve Aviado tarafından bildirilmiştir^[61]. Bronkodilatör tedavinin öksürüğün tek semptom olduğu hastalarda etkili olması ve bu hastalarda öksürük reseptör

Tablo 3. NAEB'de tanı kriterleri.

- Kronik öksürük ≥ 8 hafta
- Nefes darlığı, vizing ve postnazal akıntı yok
- Akciğer grafisi normal
- FEV₁ > %80 (pred), FVC > %80 (pred)
FEV₁/FVC ≥ %70 (pred)
- PC20-FEV₁ > 16 mg/mL
- Balgam eozinofil > %3
- İn hale ve/veya oral kortikosteroid tedaviye cevap

NAEB: Nonastmatik eozinofilik bronşit.

duyarlılığının normal olduğunun gösterilmesi bu görüşü desteklemektedir^[62]. NAEB'li hastalarda öksürüğün nedeni, öksürük refleksi duyarlılığının artmasıdır. İn hale veya oral kortikosteroid tedaviyle öksürüğün şiddeti, balgam eozinofil oranı ve kapsaisine artmış öksürük refleksi duyarlılığı azalmaktadır^[61-63]. Fakat NAEB'li hastalarda submukozal lokalizasyondaki mast hücrelerinin öksürük reseptörleri ile olan ilişkisi aydınlatılması gereken önemli noktalardan biridir.

Tedavi

NAEB'li hastalarda tedavi yaklaşımı, inhale kortikosteroidler ile antiinflamatuvar tedaviyle birlikte inflamasyonda mesleksi etkenlerin veya allerjen maruziyetinin rol oynadığı durumlarda koruyucu önlemlerin alınmasıdır. Hastaların büyük bir bölümünde inhale kortikosteroid tedaviyle öksürük şikayeti düzelir, balgam eozinofil oranı azalır ve kapsaisine artmış öksürük refleksi duyarlılığı normal düzeye iner^[3,60]. NAEB'li hastalarda uygulanacak inhale kortikosteroid tedavinin hangi dozlarda ve ne kadar süre verileceği belli değildir. İn hale kortikosteroid tedavinin yetersiz doz ve sürede uygulanmasının hastalarda ilerleyici, geri dönüşümsüz hava akım kısıtlanmasına ve "klasik astım" a yol açabileceği bildirildiğinden hastalığın erken tanısı, yeterli doz ve sürede tedavisi son derece önemlidir. Yüksek doz inhale kortikosteroid tedaviye dirençli öksürüklerde ise oral kortikosteroid tedaviye geçilmelidir^[64].

SONUÇ

Eozinofilik bronşit ve öksürük birlikteliği, hem NAEB hem de ÖVA'nın önemli ortak özelliğidir. NAEB astımdan HAD'nin olmaması ile ayrılır. Bu farklılığın nedeni, mast hücrelerinin hava yollarındaki lokalizasyonu ile ilişkili olabilir. Her iki durumda da inhale kortikosteroidler faydalı ilaçlar olmakla birlikte, sistemik kortikosteroid tedaviye de ihtiyaç duyulabilir. Son bilgiler LTRA'nın ÖVA tedavisinde etkili olabileceğini göstermektedir. Ancak, aynı etkinliği kronik astmatik inflamasyonun komplikasyonları için söylemek mümkün değildir. ÖVA ve NAEB'li hastalarda "klasik astım" ve irreversibl hava akım kısıtlılığının geliştiği bildirilmektedir. Bu sonuçlar, her iki durumda da erken tanının, yeterli doz ve sürede tedavinin önemini artırmaktadır.

ÖVA ve NAEB ile ilgili yapılan birçok çalışma, astım ve öksürük fizyopatolojisi ile ilgili bilgilerimizi geliştirmiştir. Ancak, bu hastalarda klinik farklılıklara yol açtığı düşünülen mekanizmalarla ilgili olarak araştırmamız ve yanıt bulmamız gereken daha çok soru olduğu inancındayım.

KAYNAKLAR

1. Gibson PG, Fujimura M, Niimi A ve ark. Eosinophilic bronchitis: Clinical manifestation and implications for treatment. *Thorax* 2002;57:178-82.
2. Bjornsdottir US, Quan SF, Busse WW. Eosinophils and asthma. In: Busse WW, Holgate ST (eds). *Asthma and Rhinitis*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1995:328-46.
3. Gibson PG, Hargreave FE, Girgis G ve ark. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: Examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroids. *Clin Exp Allergy* 1995;25:127-32.
4. Brightling CE, Ward R, Wardlaw AJ ve ark. Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J* 2000;15:682-6.
5. Fujimura M, Nishi K, Ohka T ve ark. Bronchial biopsy and sequential bronchoalveolar lavage in atopic cough: In view of the effect of histamine H₁-receptor antagonist. *Allergol Int* 2000;49:135-42.
6. Fujimura M, Songur N, Kamio K. Detection of eosinophils in hypertonic saline-induced sputum in patients with chronic non-productive cough. *J Asthma* 1997;34:119-26.
7. McGarvey LP, Forsthy P, Heaney LG ve ark. Bronchoalveolar lavage findings in patients with chronic non-productive cough. *Eur Respir J* 1999;13:59-65.
8. Gutierrez V, Prieto L, Torres V ve ark. Peakflow variability and sputum eosinophilia in allergic rhinitis. *Eur Respir J* 1998;81:143-50.
9. Foresi A, Leone C, Pelucchi A ve ark. Eosinophils, mast cells, and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: Relationship to methacoline responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:58-64.
10. Niimi A, Amitani R, Kawai M ve ark. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1511-7.
11. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough: The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outline of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:640-7.
12. Pratter MR, Bartter T, Akers S ve ark. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 1993;119:977-83.

13. McGarvey LP, Heaney LG, Lawson JT ve ark. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998;53:738-43.
14. Carrao WM, Braman SS, Irwin RS ve ark. Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1979;300:633-7.
15. Niimi A, Amitani R, Kawai M ve ark. Sputum eosinophilia in cough variant asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(Suppl):A30.
16. Hsu JY, Huang M, King SL ve ark. Importance of sputum differential cell counting in the diagnosis of airway disease. *J Formos Med Assoc* 1997;96:330-5.
17. McGarvey LP, Forsthy P, Heaney LG ve ark. Bronchoalveolar lavage findings in patients with chronic non-productive cough. *Eur Respir J* 1999;13:59-65.
18. Niimi A, Amitani R, Suzuki K ve ark. Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J* 1998;11:1064-9.
19. Niimi A, Matsomoto H, Minakuchi M ve ark. Airway remodelling in cough variant asthma. *Lancet* 2000;356:564-5.
20. DeDiego A, Martinez E, Perpina M ve ark. Airway inflammation and cough sensitivity in cough variant asthma. *Allergy* 2005;60:1407-13.
21. O'Connell EJ, Rojas AR, Sachs MI. Cough-type asthma: A review. *Ann Allergy* 1991;66:278-85.
22. Woolcock AJ. How does inflammation cause symptoms? *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:21-2.
23. Lallo UG, Barnes PJ, Chung KF. Pathophysiology and clinical presentation of cough. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:91-7.
24. ERS Task Force: Morice AH and Committee Members. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 2004;24:481-92.
25. Sano T, Ueda H, Bando H. A preliminary study of PEF monitoring in patients with chronic cough. *Lung* 2004;182:285-95.
26. Shirata K, Fujimoto K, Arioka H ve ark. Prevalence and clinical features of cough variant asthma in a general internal medicine outpatients clinic in Japan. *Respirology* 2005;10:354-8.
27. Braman SS, Corrao WM. Chronic cough diagnosis and treatment. *Primary Care* 1985;12:217-25.
28. Kim CK, Kim JT, Yoo KY, Koh YY. Sputum eosinophilia in cough variant asthma as a predictor of the subsequent development of classic asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1409-14.
29. Fujimura M, Nishizawa Y, Nishitsuji M ve ark. Predictors for typical asthma onset from cough variant asthma. *J Asthma* 2005;42:107-11.
30. Songur N, Fujimura M, Yumie K. Comparison between tidal breathing and dosimeter methods assessing cough receptor sensitivity to capsaicin. *Respirology* 2000;5:337-42.
31. Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y, Nishi K. Comparison of atopic cough with cough variant asthma: Is atopic cough a precursor of asthma? *Thorax* 2003;58:14-8.
32. Fujimura Y, Nishizawa Y, Nishitsuji M ve ark. Longitudinal decline in pulmonary function in atopic cough and cough variant asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:588-94.
33. Fujimura M, Kamio Y, Hashimoto T, Matsuda T. Cough receptor sensitivity and bronchial hyperresponsiveness in patients with only nonproductive cough: In view of effect of bronchodilator therapy. *J Asthma* 1994;31:463-7.
34. Fujimura M, Kasahara K, Yasui M ve ark. Atopy in cough sensitivity to capsaicin and bronchial responsiveness in young women. *Eur Respir J* 1998;11:1060-3.
35. Fujimura M, Sakamoto S, Kamio Y, Matsuda T. Effects of methacholine-induced bronchoconstriction and procetamol-induced bronchodilation on cough receptor sensitivity to inhaled capsaicin and tartaric acid. *Thorax* 1992;47:441-5.
36. Irwin RS, French CL, Smyrnios NA ve ark. Interpretation of positive results of a methacholine inhalation challenge and 1 week of inhaled bronchodilator use in diagnosing treating cough-variant asthma. *Arch Intern Med* 1997;157:1981-7.
37. Doan T, Patterson R, Greenberger PE. Cough variant asthma: Usefulness of a diagnostic therapeutic trial with prednisone. *Ann Allergy* 1992;69:505-9.
38. Spector SL, Tan RA. Effectiveness of montelukast in the treatment of cough variant asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:232-6.
39. Nishi K, Watanabe K, Ooka T ve ark. Cough variant asthma successfully treated with a peptide leukotriene receptor antagonist. *Jpn J Thoracic Dis* 1997;35:117-23.
40. Diepinigaitis PV. Cough. 4: Cough in asthma and eosinophilic bronchitis. *Thorax* 2004;59:71-2.
41. Diepinigaitis PV. Chronic cough due to asthma: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2006;129:75-9.
42. Garcia CO, Pascual TP, Alvarez AA ve ark. Tos como equivalente asmatico: Características clínicas funcionales; estudio de 63 casos. *Arc Bronconeumol* 1998;34:232-6.
43. Shioya T, Satake M, Sano M ve ark. Antitussive effect of azelastine hydrochloride in patients with bronchial asthma. *Arzneimittelforschung* 1998;48:149-53.
44. Crimi E, Orefice U, De Benedetto F ve ark. Nedocromil sodium versus theophylline in treatment of reversible obstructive airway disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:501-8.
45. Brightling CE, Ward R, Goh KL ve ark. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1991;160:406-10.
46. Carney IK, Gibson PG, Murree-Allen K ve ark. A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:211-6.

47. Ayık SO, Başoğlu OK, Erdiñ M ve ark. Eosinophilic bronchitis as a cause of chronic cough. *Respir Med* 2003;97:695-701.
48. Gibson PG, Dolavich J, Denburg J ve ark. Chronic cough: Eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989;1:1346-8.
49. Brightling CE, Symon FA, Birring SS ve ark. A comparison of the immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax* 2003;58:528-32.
50. Brightling CE, Ward R, Woltmann G ve ark. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in eosinophilic bronchitis and asthma. *Am J Crit Care Med* 2000;162:878-82.
51. Brightling CE, Bradding P, Symon FA ve ark. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002;346:1699-705.
52. Gibson PG, Zlatic K, Scott J ve ark. Chronic cough resembles asthma with IL-5 and granulocyte macrophage colony stimulating factor gene expression in bronchoalveolar cells. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:320-6.
53. Brightling CE, Symon FA, Birring SS ve ark. Th2 cytokine expression in bronchoalveolar lavage fluid T lymphocytes and bronchial submucosa is a feature of asthma and eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:899-905.
54. Kanazawa H, Nomura S, Yoshikawa J. Role of microvascular permeability on physiologic differences in asthma and eosinophilic bronchitis. *Am J Respir and Crit Care Med* 2004;169:1125-30.
55. Berry MA, Parker D, Neale N ve ark. Sputum and bronchial submucosal IL-13 expression in asthma and eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1106-9.
56. Park SW, Lee YM, Lee JH ve ark. Differences in radiological/HRCT findings in eosinophilic bronchitis and asthma: Implication for bronchial responsiveness. *Thorax* 2006;61:41-7.
57. Gibson PG, Hargreave FE, Gabardo GA ve ark. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: Examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroids. *Clin and Exp Allergy* 1994; 25:127-32.
58. Hancox RJ, Leigh R, Kelly MM, Hargreave FE. Eosinophilic bronchitis. *Lancet* 2001;358:1104.
59. Berry MA, Hargadan B, McKenna S ve ark. Observational study of the natural history of eosinophilic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 2005;35:598-602.
60. Brightling CE, Woldmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. Development of irreversible airflow obstruction in a patient with eosinophilic bronchitis without asthma. *Eur Respir J* 1999;14:1228-30.
61. Salem H, Aviado DM. Antitussive drugs. *Am J Med Sci* 1964;247:585-8.
62. Park SW, Kim DJ, Lee JH ve ark. Development of asthma in patients with eosinophilic bronchitis: Prospective follow up study. *Eur Respir J* 2002; 20:51.
63. Brightling CE, Ward R, Wardlaw AJ ve ark. Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J* 2000;15: 682-6.
64. Brightling CE. Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis. ACCP Evidence-Based Clinical Practise Guidelines. *Chest* 2006;129:116-21.