

T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ  
KOORDİNASYON BİRİMİ



**ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM İNHİBİTÖRLERİNE SEKONDER  
ÖKSÜRÜĞÜ OLAN HASTALAR ASTİM HASTALARI MI?**

**Proje No:TIR-2016-6345**

Uluslararası işbirliği projesi

**SONUÇ RAPORU**

**Proje Yürütücüsü:**

Doç. Dr. İnsu Yılmaz

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, İmmünoloji ve Allerji  
Hastalıkları BD

**Araştırmacılar**

Doç .Dr. İnsu Yılmaz, Arş Grv. Burcu Baran Ketencioğlu, Arş. Grv. Zeki Çetinkaya, Doç .Dr.  
Nuri Tutar, Prof. Dr. Fatma Sema Oymak, Prof. Dr. İnci Gülmez,  
Prof. Dr. N. Franklin Adkinson

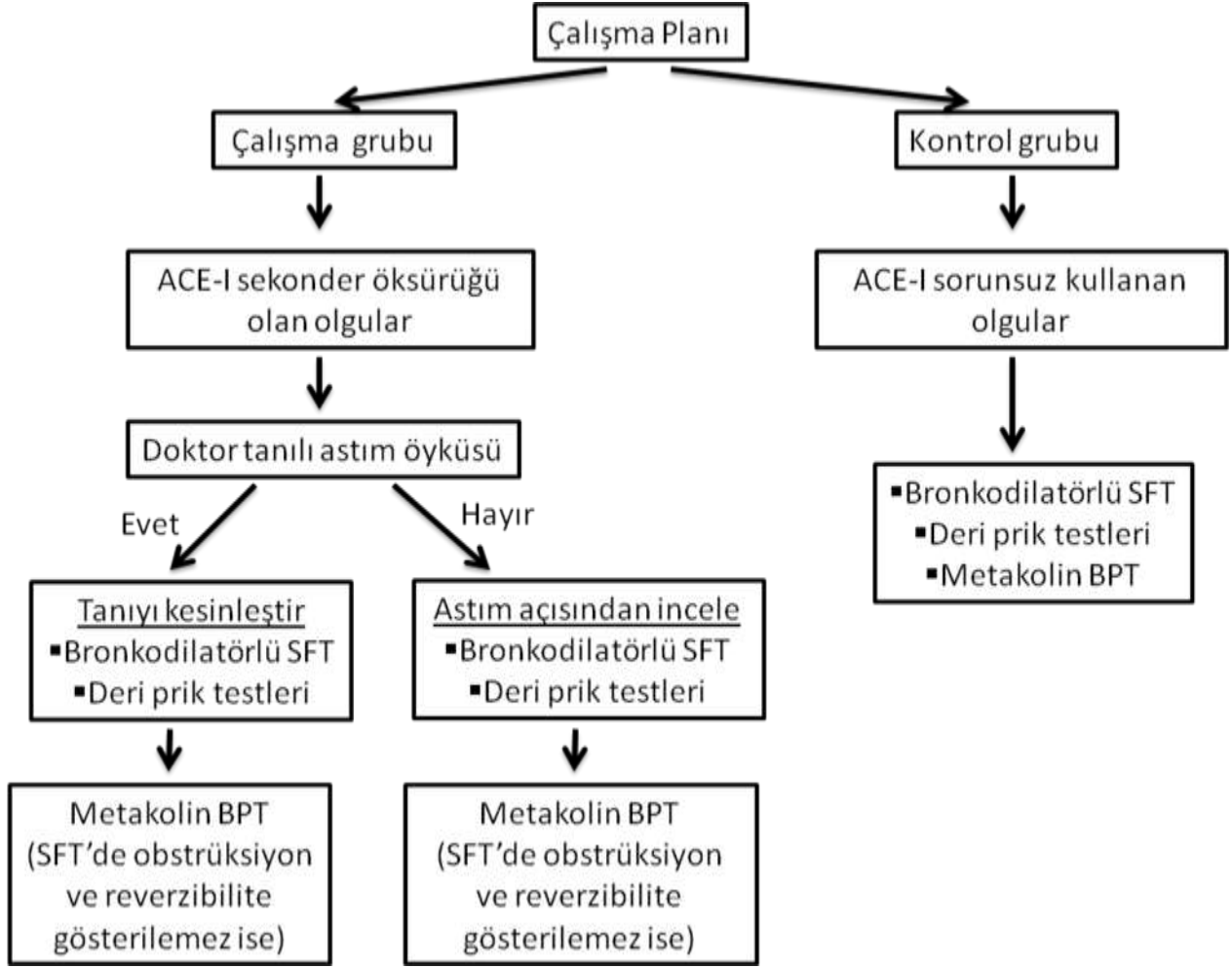
Nisan 2017

KAYSERİ



**Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından projemize sağlanan desteğin nasıl kullanıldığını ve çalışma sonuçlarımızı özetleyen rapor.**

Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörlerine Sekonder Öksürüğü Olan Hastalar Astım Hastaları mı? başlıklı TIR-2016-6345 proje numaralı uluslararası işbirliği projemize Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan ve gerekli fon sağlandıktan sonra Mart 2016 tarihinde başlanmıştır. Çalışma grubunu anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I) sekonder öksürük yakınması olan olgular, kontrol grubunu da ACE-I en az altı ay sorunsuz kullanan olgular oluşturmuştur. Çalışma grubuna 43 hasta, kontrol grubuna da 50 hasta alınmıştır. Çalışmanın düzenlenmesi ve yürütülmesi için Ocak 2016- Nisan 2016 tarihlerinde Johns Hopkins Üniversitesi Klinik İmmünoloji ve Allerji Bölümü'nde Prof. Dr. N. Franklin Adkinson ile birlikte çalışılmıştır. Çalışmamız Johns Hopkins Üniversitesi Klinik İmmünoloji ve Allerji Bölümü'nde tarafınca sunulmuştur. Sunum sonrasında Prof. Dr. N. Franklin Adkinson tarafından gerekli önerilerde bulunulmuş ve çalışma metodolojisi ve yürütülmesine son şekli verildikten sonra Mart 2016'da çalışmamız başlatılmıştır. Çalışma planı aşağıda gösterilmiştir.



### Hasta seçimi:

Çalışma ve kontrol grubuna hasta alımı ve uygulanacak yöntemler aşağıda detaylı olarak belirtilmiştir. Burada uygulanan yöntemlere yönelik hizmet alımı masrafları “Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi” tarafından projemize sağlanan destek tarafından karşılanmıştır.

### Birinci aşama:

1) Çalışma grubuna: kardiyoloji polikliniğinde ACE-I başlanan ve yukarıdaki tanı kriterine göre ACE-I sekonder öksürük tanısı konulan hastalar alındı. Hasta alımından sorumlu araştırmacılar bias önlemek amacıyla çalışmanın amacı hakkında bilgilendirilmedi.

Bu olguların demografik özelliklerini, kronik hastalıklarını, kullandıkları ilaçları, sigara durumunu, gastroözefageal reflü semptomlarını, alerjik rinit semptomlarını, bronşial hiperreaktivite klinik yansımalarını (toz, duman, kimyasal, soğuk hava, egzersiz, gülme vb.

maruizyeti sonrası öksürük, nefes darlığı gelişmesi) sorgulayan anket formu dolduruldu. Ayrıca daha önce doktor tanılı astımı olup olmadığı, inhaler kullanım öyküsü, çalışma anında astımına yönelik inhaler kullanıp kullanmadığı bu ankette sorgulandı. Hastaların tümüne SFT ve deri prik testleri uygulandı.

2) Kontrol grubuna alınan hastalar; kardiyoloji polikliniklerine başvuran ve öksürük yakınması olmayan ACE-I'yi en az 6 ay sorunsuz kullanan hastalardan randomize olarak seçildi. Kronik hastalıklarını, kullandıkları ilaçları, sigara durumunu, gastroözefageal reflü semptomlarını, alerjik rinit semptomlarını, bronşial hiperreaktivite klinik yansımalarını (toz, duman, kimyasal, soğuk hava, egzersiz, gülme vb. maruizyeti sonrası öksürük, nefes darlığı gelişmesi) sorgulayan anket formu dolduruldu. Ayrıca daha önce doktor tanılı astımı olup olmadığı, inhaler kullanım öyküsü, çalışma anında astımına yönelik inhaler kullanıp kullanmadığı bu ankette sorgulandı. Hastaların tümüne SFT ve deri prik testleri uygulandı.

### **İkinci aşama:**

1) Hasta grubu: ACE-I sekonder öksürük tanısı ile anketleri doldurulan ve testleri yapılan hastalar çalışma yürütücüsüne yönlendirildi.

Hastalardan daha önce doktor tanılı astım öyküsü olan hastaların astım tanısı: Hastanın öyküsü, muayenesi, SFT ve deri prik test sonuçlarına göre tekrar değerlendirildi.

- Daha önceki doktor tanılı astımı şüpheli olan olgularda klinik ve SFT ve deri prik testleri astım tanısını koydurmada yeterli değilse bu olgulara metakolin BPT uygulandı. Astım semptomları olup metakolin BPT negatif olanlarda astım tanısı dışlandı.
- Klinik öyküsü, SFT ve atopik durumu astımı düşündüren hastalarda da daha önceki doktor tanılı astım tanısı konfirme edildi.

2) Kontrol grubu: ACE-I sekonder öksürüğü olmayan kontrol grubu hastalardan anketleri doldurulan ve testleri yapılan hastalar çalışma yürütücüsüne yönlendirildi.

Aynı şekilde hastalardan daha önce doktor tanılı astım öyküsü olan hastaların astım tanısı: Hastanın öyküsü, muayenesi, SFT ve deri prik test sonuçlarına göre tekrar değerlendirildi.

- Daha önceki doktor tanılı astımı şüpheli olan olgularda klinik ve SFT ve deri prik testleri astım tanısını koydurmada ya da dışlamada yeterli değilse bu olgulara metakolin BPT uygulandı. Astım semptomları olup metakolini BPT negatif olanlarda astım tanısı dışlandı.

- Klinik öyküsü, SFT ve atopik durumu astımı düşündüren hastalarda da astım tanısı konfirme edildi.

Sonuç olarak; ACE-I tedavisi alan hastaların neden bazılarında öksürük gelişirken bazılarında gelişmiyor? sorusuna yanıt bulmak amacıyla bu hastalar astım hastaları olabilir mi? hipotezimizden yola çıkarak yaptığımız çalışmamızın en çarpıcı sonucu ACE-I sekonder öksürük gelişen olgularda astımın risk faktörü olarak bulunmasıdır. Aynı zamanda ACE-I sekonder öksürük olan hasta grubunda kadın cinsiyet, rinit semptomları ve bronşial hiperreaktivite klinik öyküsü, ailede astım öyküsü kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır.

## TEŐEKKÖR

Anjiotensin DönüŐtörücü Enzim İnhibitörlerine Sekonder Öksürüğü Olan Hastalar Astım Hastaları mı? başlıklı TIR-2016-6345 proje numaralı uluslararası işbirliğı projemize“Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi” tarafından verilen desteklerden dolayı çok teşekkür ediyoruz. Aynı zamanda projemizi destekleyen Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneğı'ni de teşekkürlerimizi sunuyoruz.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>ÖZET.....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>3</b>
<b>1. GİRİŞ/AMAÇ VE KAPSAM.....</b>	<b>4</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>6</b>
<b>2.1. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibisyon Mekanizması.....</b>	<b>6</b>
<b>2.2. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörlerinin Yan Etkileri.....</b>	<b>7</b>
<b>2.3. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörlerine Bağlı Öksürük.....</b>	<b>8</b>
<b>2.4. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörlerine Bağlı Öksürük Patogenezi.....</b>	<b>9</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>13</b>
<b>3.1. Hasta seçimi.....</b>	<b>13</b>
<b>3.2. Solunum Fonksiyon Testleri.....</b>	<b>15</b>
<b>3.3. Bronş Provokasyon Testleri.....</b>	<b>15</b>
<b>3.4. Deri prik testleri.....</b>	<b>17</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>18</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>21</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>29</b>



## ÖZET

### **Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörlerine Sekonder Öksürüğü Olan Hastalar Astım Hastaları mı?**

**Giriş:** Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE-I) kullanan hastaların neden bazılarında öksürük gelişirken bazılarında gelişmiyor? sorusunun yanıtı halen tartışmalıdır. ACE-I sekonder öksürüğün etiyopatogenezinde astım, bronşial hiperreaktivite (BHR) ve gen polimorfizmleri suçlanmıştır. Fakat bu durumun netleştirilmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

**Amaç:** ACE-I sekonder öksürük gelişen hastaların altta yatan astımlarının olup olmadığını araştırmak.

**Metod:** Mart 2016 - Mart 2017 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kardiyoloji polikliniklerinde ACE-I sekonder öksürük tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta seçiminden sorumlu araştırmacılar biası önlemek amacıyla çalışmanın amacı hakkında bilgilendirilmedi. ACE-I sekonder öksürük; ACE-I başlandıktan sonra dört hafta içerisinde gelişen ve ilaç kesildikten sonra dört hafta içerisinde gerileyen öksürük olarak tanımlandı. Fakat bu birer aylık dönemler içerisinde solunum yolu infeksiyonu geçiren, ek inhalasyon ya da bronkodilatör tedavi alan ve gastroözefageal reflü tedavisi başlanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. ACE-I en az altı boyunca sorunsuz kullanan hastalar da kontrol grubu olarak alındı. Tüm hastalara demografik özelliklerini ve astım öykülerini sorgulayan yüz-yüze anket, solunum fonksiyon testleri (SFT) ve deri prik testleri uygulandı. Astım öyküsü ve fonksiyonel parametreler arasında uyumsuzluk olan hastalara astım tanısını konfirmasyon etmek ya da dışlamak amacıyla metakolin bronş provokasyon testi (BPT) yapıldı.

**Bulgular:** BHR kliniği, rinit semptomları, atopi ve ailede astım öyküsü ACE-I sekonder öksürük tanısı alan hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla saptandı ( $p < 0.001$ ). Doktor tanılı astım öyküsü, hasta grubunda daha fazla olmakla birlikte kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ( $p = 0.051$ ). Fakat hastalar klinik semptom ve bulguları, SFT'leri, deri prik testleri ve metakolin BPT sonuçlarına göre tekrar değerlendirildiğinde ACE-I sekonder öksürük gelişen hasta grubunda konfirmasyon edilmiş astım tanısı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulundu ( $p < 0.001$ ).

**Sonuçlar:** ACE-I sekonder öksürük gelişen hastalar gelişen hastalar mutlaka astım açısından değerlendirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, öksürük, astım, bronşial hiperreaktivite

## **ABSTRACT**

### **Do Patients Who Develop Cough After initiation of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors Have Asthma?**

**Introduction:** Why does not the cough appear in all patients who are prescribed angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)? The etiopathogenesis of ACEI-induced cough remains controversial and requires more studies.

**Aim:** To investigate whether asthma is the underlying cause of the ACEI-induced cough

**Methods:** Patients diagnosed with ACEI-induced cough between March 2016 and March 2017 were included in this study. Researchers responsible for patient selection were not informed about the aim of the study to prevent bias. ACEI-induced cough is defined as follows: Patients who developed cough within four weeks after initiation of ACE-I and cough improved within four weeks after discontinuation of the drug. Patients who had respiratory tract infection, additional inhalation or bronchodilator treatment and who were under gastroesophageal reflux therapy within this one month period were not included in the study. Patients who were under ACE-I treatment for at least six months without any side effects were included in the study as a control group. Face-to-face questionnaires, pulmonary function tests (PFT) and skin prick tests were applied to all of the patients. If there is a discordance between their asthma history and functional parameters, methacholine bronchial provocation tests (BPT) were performed.

**Results:** Bronchial hyperreactivity manifestations, rhinitis symptoms, atopy and family history of asthma were more frequent in patients with ACE-I-induced cough ( $p < 0.001$ ). There was no statistically significant difference ( $p = 0.051$ ) between ACE-I-induced cough group and control group in terms of physician-diagnosed asthma history. However, reevaluation of these patients according to clinical findings, PFT, skin prick and methacholine BPT results revealed a significantly higher number of asthma diagnoses in the ACE-I-induced cough group than in the control group ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Patients who developed ACE-I induced cough should definitely be evaluated in terms of underlying asthma.

**Keywords:** Angiotensin converting enzyme inhibitors, cough, asthma, bronchial hyperreactivity

## GİRİŞ / AMAÇ VE KAPSAM

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-I) hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve miyokard infarktı gibi hastalıklarda oldukça sık kullanılan ilaçlardandır. Fakat öksürük bu ilacın kullanımı kısıtlayan major istenmeyen ilaç reaksiyonlarından birisidir ve mekanizması halen kesin olarak anlaşılabilmiş değildir. Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından yıkılan bradikinin ve substans P gibi öksürüğe yol açma potansiyeli olan mediatörlerin ACE-I'nin kullanımı ile üst solunum yollarında ve akciğerde birikmesi, bradikinin ile stimüle edilen prostoglandinin artması gibi nedenlerin öksürüğe yol açabileceği öne sürülmektedir (1). Fakat bu durumda, neden tüm ACE-I kullananlarda öksürük ortaya çıkmıyor? sorusu akla gelmektedir. Hava yolu duyuşal sinirlerinin bradikinine duyarlı olması ve bradikinin reseptör gen polimorfizmi bu durumu açıklayabilecek nedenler olarak ileri sürülmüştür (2-4). Fakat Okumura ve ark. kronik nefrit ya da hipertansiyon nedeniyle ACE-I kullananlarda gelişen öksürük ile ACE gen polimorfizmi, plazma bradikinin, substans P ve ACE-I düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, bu parametreler ile öksürük arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (5). Yine bir başka çalışmada ACE gen polimorfizmi ya da bradikinin reseptör B2 (BDKRB2) gen varyasyonu ile ACE-I sekonder öksürük arasında bir ilişki bulunamamıştır (6). Bu çalışmaların sonucunda görüldüğü gibi ACE-I sekonder öksürüğün patofizyolojisinde halen bilinmeyenler ve çelişkili sonuçlar vardır.

ACE-I sekonder öksürük ile bronşial hiperreaktivite (BHR), astım ilişkisi de bir başka merak edilen konu olmuştur. Daha önceki çalışmalarda asemptomatik BHR olan hastalar ya da astımı olan hastalar alınmış ve bu gruplar üzerine ACE-I etkisi araştırılmıştır. Bu grup hastalarda ACE-I'nin öksürüğe yol açabileceğinin gösterildiği çalışmalar olduğu gibi sorunsuzca kullanılabilirdiğinin gösterildiği çalışmalar da mevcuttur. Sağlıklı kişilerde ACE-I verilen olgularda bu ilaçların BHR üzerine olan etkileri incelenmiş ve BHR gelişiminde etkili olmadıkları gösterilmiştir (7, 8). Tüm bu çalışmalardan çıkan sonuç aslında ACE-I sekonder öksürükten sorumlu tek bir mekanizma olamayacağını, yukarıdaki mekanizmalardan iki ve ya daha fazlasının kombinasyonu sonucu ACE-I sekonder öksürük gelişebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda da ACE-I sekonder öksürük ile astım ilişkisi araştırılmıştır. Fakat bu konuda yapılmış diğer çalışmalardan farklı olarak; ACE-I'nin BHR gelişimi üzerine olan etkilerini ya da astımı, BHR'si olan hastalarda ACE-I'nin solunumsal semptomlar üzerine olan etkilerini değil, ACE-I başlandıktan sonra öksürük yakınması ile polikliniğe

başvuran ve ACE-I sekonder öksürük tanısı konulan hastaların alta yatan astımlarının olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmamızın hipotezi, ACE-I ile öksürük şikayetleri olan hastaların ya daha önceden astım tanılı hastalar olduğunu ya da ACE-I'nın bronşları provoke etmesi ile ortaya çıkan yeni tanılı astım hastaları olduğunu düşünmekteyiz. Çünkü ACE-I'de, tıpkı astım tanısında BHR ortaya koymak adına yapılan metakolin, mannitol, soğuk hava, egzersiz indirekt ve direkt provokasyon testlerinde olduğu gibi hava yollarında kronik inflamasyonu bulunan ve daralmaya meyilli olan asemptomatik olgularda astım kliniğini ortaya çıkarabilmektedir.

Biz de bu nedenle aşağıda maddeler halinde sunulmuş sebeplerden dolayı ACE-I sekonder öksürük gelişimi ile astım ilişkisini araştırmayı amaçladık.

- Göğüs Hastalıkları/Allerji polikliniğimize öksürük şikayeti ile başvuran ve ACE-I sekonder öksürük tanısı konulan hastaların ya astım hastası olması ya da yeni tanı astım saptanması,
- ACE-I sekonder öksürük patofizyolojisindeki belirsizlikler ve çelişkili sonuçlar,
- Bu grup hastaların demografik özelliklerinin değerlendirildiği çalışmalar olmakla birlikte, alta yatan astım durumlarının ayrıntılı tanısal tetkiklerle değerlendirilmemiş olması

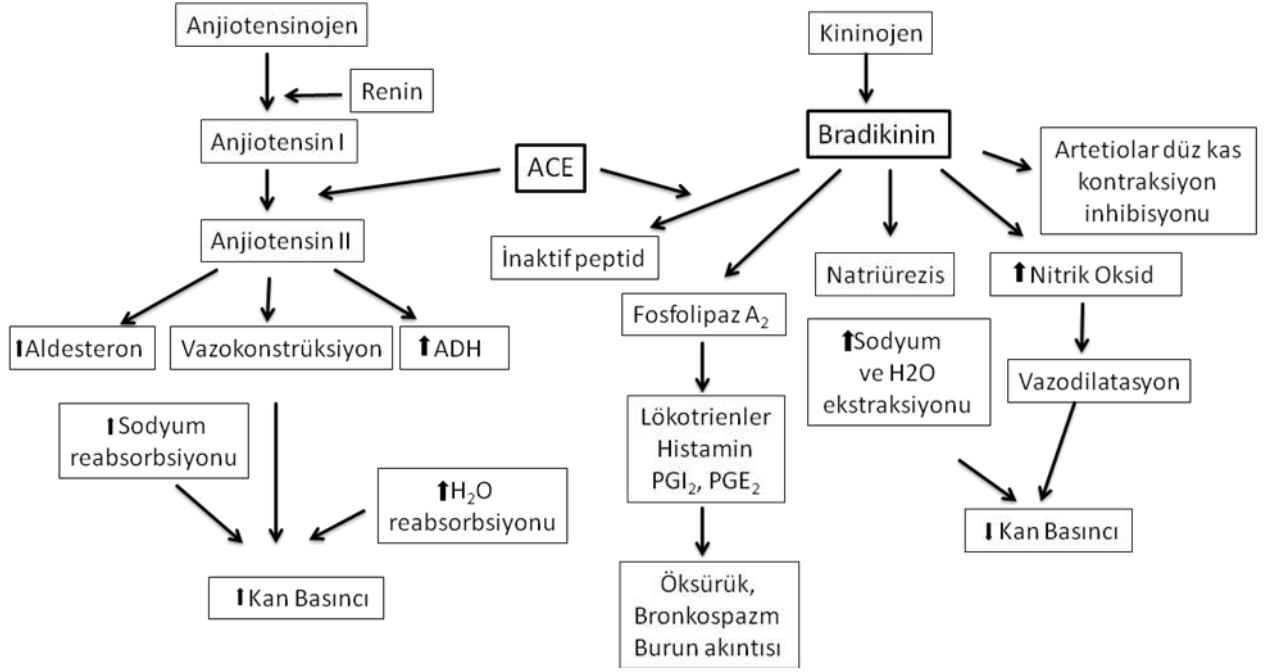
## **GENEL BİLGİLER**

ACE-I kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Antihipertansif etkilerinin yanında koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, diyabet ve diyabete bağlı nöroopti gibi hastalıkların komplikasyonları ve mortaliteleri üzerine azaltıcı etkileri de gösterilmiştir (9). Bu ilaçlar aynı zamanda post-miyokardiyal infarkt ve proteinüri ile seyreden kronik böbrek yetmezliği tedavilerinde de oldukça sık kullanılır hale gelmiştir (10). ACE-I iyi tolere edilebilen ilaçlar olmakla birlikte, hastaların yaklaşık beşte biri başta kronik öksürük olmak üzere ilaç yan etkileri nedeniyle tedavilerini kesmektedirler (11). ACE-I sekonder öksürük yan etkisi farklı çalışma popülasyonlarında yapılan anket çalışmalarında oldukça geniş bir yüzde aralığında saptanmış ve bu durumun anket uygulanan popülasyonlardaki yaş, cinsiyet, etnik köken ve coğrafik lokasyonlara ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Öksürüğün başlaması bu ilaçların ilk alımından saatler sonra başlayabileceği gibi aylar sonra da ortaya çıkabilmektedir (12).

### **Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibisyon Mekanizması**

Hipertansiyon tedavisinde ACE inhibisyon mekanizmasının ortaya konulması çok önemli bir gelişmedir. ACE inhibisyonu ile renin-anjiotensin-aldosteron kaskadı bloke edilmektedir. Normalde renin böbreğin jukstaglomerüler aparatından kan basıncının düşmesine karşılık olarak ya da sodyum klorid konsantrasyonunun filtrasyonunun düşmesine cevap olarak üretilir ve salgınır. Renin hepatic anjiotensinojeni inaktif peptidi olan anjiotensin-I'e parçalar. Angiotensin-I daha sonra başlıca alveollerdeki kapiller tarafından üretilen ACE tarafından aktif anjiotensin-II'ye dönüştürülür. Anjiotensin-II birçok fizyolojik etkiye sahiptir. Kan damarları direncini artırır, adrenal korteksten aldestron salgınımına neden olur, hipofiz posteriorundan antidiüretik hormon olan vazopressin salgınımını uyarır, susama merkezini stimüle eder, sempatik sinir uçlarından norepinefrin salgınımını kolaylaştırır ve norepinefrin geri emilimini inhibe eder (10, 13-15). ACE-I ACE kompetitif inhibitördür ve ACE-I'in anjiotensin-II'ye dönüşümünü engeller. ACE aynı zamanda bradikinin yıkımından sorumludur. Aktif bradikinin, prokürsörü olan kininojen tarafından üretilir, kininojen ise kallikrein tarafından parçalanır. Bradikinin ACE tarafından hızlıca yıkıldığı için kısa yarı ömre sahiptir (Şekil 1) (15). Bu yüzden ACE-I ilaçlar tarafından ACE inhibisyonu ile bradikinin yarı ömrü uzayabilir, böylece aktivitesi ve konsantrasyonu artar. Anjiotensin-I reseptör antogonsti olarak da bilinen anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) anjiotensin-II'nin reseptörlerine bağlanmasını bloke ederek vazodilatasyona, vazopressin sekresyonunun

azalmasına, aldesteron üretim ve sekresyonunun azalmasına yol açarlar (16). ACE-I'de olduğu gibi ARB'ler de hipertansiyon, KKY, diyabetik nefropati de endikedir. ARB'lerin ACE aktiviteleri üzerine ise herhangi bir etkisi yoktur ve bradikinin yıkımının inhibisyonuna neden olmazlar. Bu nedenle ACE-I ve ARB'lerin yan etkilerinin bazıları farklılık göstermektedir.



**Şekil 1.** Renin-anjiotensin/kallikrein-kinin sisteminin kan basıncı regülasyonu üzerine etkisi  
ACE: Anjiotensin-dönüştürücü enzim; ADH: Antidiüretic hormon; PG: Prostaglandin

### Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörlerinin Yan Etkileri

ACE-I'nin birçok faydalı etkisi olmakla birlikte çeşitli ilaç yan etkilerine de sahiptir. Yan etkiler çoğunlukla ilacın kendisinden ziyade etki mekanizmasına bağlı olarak ilaç sınıfına özgüdür. Bu nedenle herhangi bir ACE-I ile oluşan yan etki diğer ACE-I ilaçların kullanımını da engelleyebilmektedir. Bir kohort çalışmasında ACE-I kullanan hastaların %19'unun ilaçlarını yan etkileri (çoğunlukla persistan öksürük olmak üzere) nedeniyle kestiği gösterilmiştir (11). Etki mekanizmasından dolayı ACE-I'ye bağlı hipotansiyon görülebilir ve genellikle belirgin bir tuz düşüklüğü ya da diüretik etkisi olan başka ilaçlarla birlikte kullanılmasına sekonder gelişir. Ayrıca ACE-I'nin nitratlar,  $\beta$  blokerler gibi vazodilatörlerle

birlikte kullanımı ile özellikle ejeksiyon fraksiyonunun düştüğü kalp yetmezliği olgularında hipotansiyon görülebilmektedir (17). Hipotansiyon, halsizlik, baş dönmesi, sersemlik ya da bayılma gibi yan etkiler hastaların %1.7'sinin ilaçlarını bırakmasına neden olmaktadır (14). Hiperkalemi diğer bir sık görülen yan etkisidir. ACE-I aldesteron salınımını inhibe eder, bu da üriner potasyum ekstraksiyonu için major bir stimulustur. ACE-I ile tedavi edilen hastalarda hiperkalemi insidansı yaklaşık olarak %3.3'dür (18-19). Özellikle böbrek fonksiyonlarında bozulma olan, renal kan akımının düştüğü olgularda, kalp yetmezliği ya da evre 4 kronik böbrek yetmezliği olanlarda diyetle potasyum alımına da devam ediliyorsa ortaya çıkabilir. Diyabetiklerde ise hiperkalemi özellikle glukoz seviyeleri kontrol altında olmayan ve hiporeninemik hipoaldestorinizm (tip 4 renal tübüler asidoz) olan olgularda görülebilir. ACE-I ile birlikte aldestron antagonistleri kullanan veya belirgin sodyum kısıtlama diyeti yapanlarda hiperkalemi daha da alevlenebilir. Gebelikte kullanımı fetal defektlere ve ölüme yol açabildiği için kontrendikedir. ACE-I'ye sekonder gelişen öksürük ve anjiödem ise idiosenkreatik bir reaksiyondur ve doz bağımsızdır (17). Bu ilaçların kullanımı ile üst hava yolu semptomları ve öksürük gelişen olgularda ACE-I obstrüktif uyku apne şiddetini artmasında katkıda bulunabilir (12). ACE-I'nin etki mekanizmasına bağlı yan etkilerin yanında ilacın molekül yapısına bağlı olarakta spesifik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Örneğin kaptopril sülfidril ilişkili cilt döküntüsü, nötropeni, tat alma bozuklukları, ve nefritik sendrom gibi yan etkilere neden olabilir. Bu yan etkilerin bazıları idiosenkreatik iken bazıları doz ilişkilidir (20).

### **Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörlerine Bağlı Öksürük**

Bu yan etki sadece duyarlı bireylerde ilaç dozundan bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Yani idiosenkreatik bir reaksiyondur. Yeni terminolojye göre immün aracılı olmayan Tip B hipersensitivite reaksiyonudur ve ACE-I'nin iyi tanımlanmış yan etkilerinden birisidir. Bu öksürük tipik olarak kuru vasıfta, boğazda gıcıklanma ya da gıdıklanma hissi şeklindedir. ACE-I kullanan hastalar arasında ilaca bağlı öksürük insidansının %5-35 arasında olduğu bildirilmiştir (21, 22). Diğer yandan kronik öksürük yakınması ile başvuran hastaların değerlendirildiği prospektif çalışmalarda ise kronik öksürük etiyolojisinde ACE-I'nin %0-3 arasında sorumlu olduğu gösterilmiştir (23-25).

ACE-I bağlı öksürük ilk dozu aldıktan sonra saatler içerisinde de gelişebileceği gibi haftalar hatta aylar sonra bile ortaya çıkabilmektedir. ACE-I öksürük refleksini duyarlı hale getirebilir.



Bu nedenle kronik öksürük yapabilecek diğer nedenleride güçlendirebilir (26). Bu ilaçlara bağlı gelişen öksürük ilaç kesildikten sonra 1-4 hafta içerisinde gerilemekle birlikte bazı olgularda bu süre üç ayı bulabilmektedir (1).

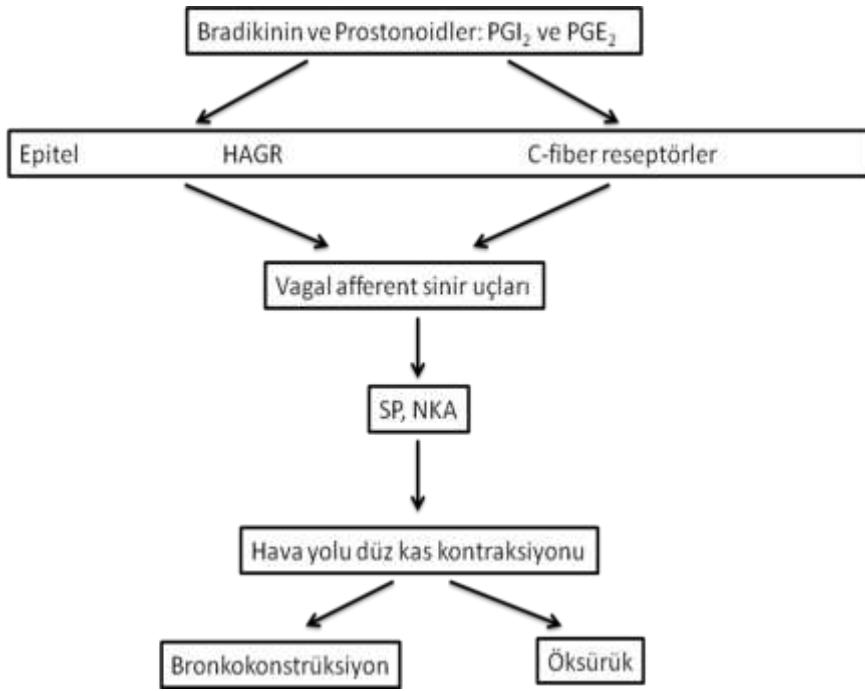
ACE-I sekonder öksürük ile astım ve BHR arasındaki ilişkiyi sorgulayan çalışmalar ilk merak edilen araştırma konuları olmuştur. BHR olduğu bilinen 21 kişinin dahil edildiği prospektif, randomize, çift kör bir çalışmada ACE-I'nin üç hafta boyunca verilmesinden sonra 21 olgunun sadece üçünde öksürük ortaya çıkmış. Öksürük gelişen bu üç olgunun ikisinin astım, diğerinde allerjik rinit hastaları olduğu görülmüştür (8). Bir diğer çalışma da retrospektif olarak yapılmış, ACE-I alan ve öksürük gelişen dokuz hastanın sekizinde BHR gösterilmiş. ACE-I alan fakat öksürük yakınması olmayan dokuz hastanın ise sadece birisinde BHR saptanmıştır. Altta yatan BHR'nin ACE-I sekonder öksürükle ilişkili olabileceği düşünülmüş ve BHR olan ya da astımı olan kişilerde ACE-I kullanılırken dikkat edilmesi şeklinde yorum yapılmıştır (27). Yine bir başka çalışmada ACE-I sekonder öksürük yakınması olan altı hasta ve astım kontrolü bozulan iki hasta çalışma grubu olarak alınmış, bu ilaçları sorunsuz kullanan dokuz hastada da kontrol grubu olarak alınmıştır. Kontrol grubu hastalara solunum fonksiyon testleri (SFT) ve bronş provokasyon testleri (BPT) uygulanmış. Çalışma grubu hastalarında ise bunlara ek olarak iki haftalık ACE-I ile verilmesinin öncesinde ve sonrasında öksürük refleksi ölçülmüştür. ACE-I tekrar verilmesinden sonra birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volümde (FEV<sub>1</sub>) anlamlı azalma, histamin BPT'de %35 düşme ve öksürük refleksinde anlamlı artış saptanmış. Bu çalışmada ACE-I sekonder öksürüğün astımdaki öksürüğün bir varyantı olabileceği düşünülmüştür (28). Fakat bu çalışmaların tersine daha önce astım ya da BHR öyküsünün olmasının ACE-I sekonder öksürük gelişmesi için bir risk oluşturmayacağını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (8, 29, 30).

ACE-I sekonder öksürük gelişme potansiyeli olan bazı risk grupları da rapor edilmiştir. KKY nedeni ile ACE-I alan hastalarda ilaca bağlı gelişen öksürük oranları hipertansiyonu nedeniyle bu ilaçları kullanan olgulara göre daha yüksek saptanmıştır (22). Ayrıca ACE-I sekonder öksürüğün daha çok kadınlarda ve sigara içmeyenlerde görüldüğü bildirilmiştir (21, 31-34)

### **Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörlerine Bağlı Öksürük Patogenezi**

ACE-I sekonder öksürüğün mekanizması halen belirsizliğini sürdürmektedir. Öksürük gelişmesinde rol oynayan muhtemel mediatörler ACE tarafından yıkılan bradikinin ve

substans P'dir. Bu yüzden bu enzimin ACE-I tarafından inhibe edilmesi ile bradikinin ve substans P üst ve alt solunum yollarında birikir. Bradikinin prostaglandinleri de stimüle eder (3, 21). Şekil 2'de ACE-I sekonder pulmoner disfonksiyon mekanizmaları gösterilmiştir. Bradikinine bağlı hava yolu duyuşal sinir liflerinin duyarlılığında artış ACE-I sekonder öksürüğün potansiyel mekanizmalarından birisi olarak ileri sürülmüştür (3). Ayrıca bazı çalışmalarda bradikinin reseptör aktivasyonu ile ACE-I sekonder öksürük arasında bir ilişki saptanmış ve bu durumun bradikinin reseptör gen polimorfizmi ile bağlantılı olabileceği sonucuna varılmıştır (2, 35). BHR ile ACE-I sekonder öksürük arasındaki ilişki de bir diğer merak edilen araştırma konusu olmuştur (7). Kapsasain ile yapılan deneysel stimülyolarla ACE-I sekonder öksürüğü olan hastalarda artmış öksürük refleks duyarlılığı gösterilmiş, ilaç kesilince bu duyarlılık azalmıştır (26, 36).

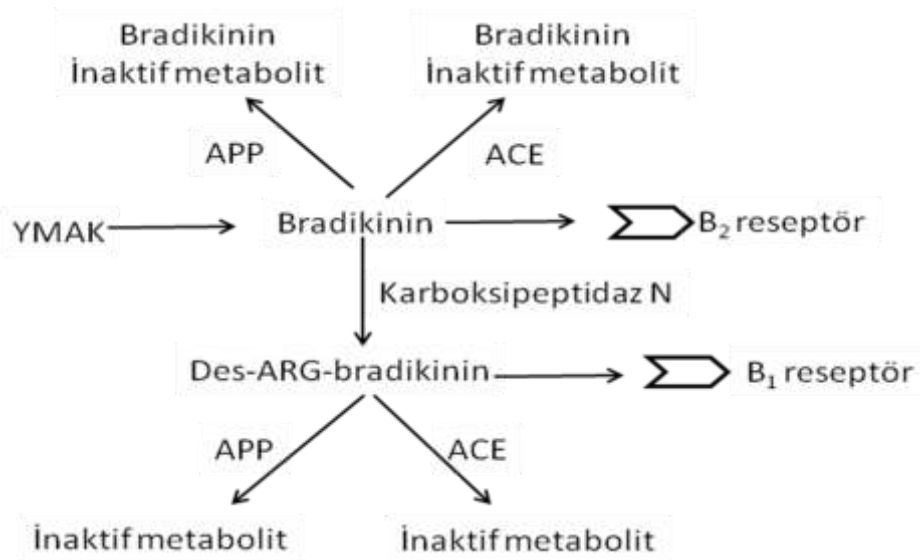


**Şekil 2.** ACE-I sekonder pulmoner disfonksiyon.

ACE: Angiotensin-converting enzyme; NKA = Nörokinin A; PG: Prostaglandin; HAGR: Hızlı adepte olan gerilme reseptörleri; SP: Substans P

ACE-I sekonder öksürüğü açıklayabilecek bir diğer olası mekanizma bradikinin yıkımındaki bir defekt ile ilişkili olabilmesidir. Normalde bradikinin hızlı yıkılması nedeniyle kısa yarı ömre sahiptir. Üç metalloproteinaz bradikinin yıkımından sorumludur. Bunlar ACE/kininaz II, aminopeptidaz P (APP) ve nötral endopeptidazdır (NEP). ACE bradikinin yıkımında APP'den daha etkilidir, AAP'de NEP'ten daha etkilidir (37, 38). ACE-I ACE/kininase II aktivitesini bloke eder ve böylece bradikinin yıkımını azaltarak seviyesinin artmasına neden olur (Şekil

3). Fakat ACE-I sekonder öksürük bu ilacı alan hastaların küçük bir kısmında ortaya çıkmaktadır. Bu noktada ACE-I sekonder öksürük patogenezinde diğer mekanizma ya da mekanizmalar akla gelmektedir. ACE inhibisyonunun kinin metabolizması üzerine etkisi ve AAP enziminin rolünün bu ilaçların etkilerinin ortaya çıkmasında önemli etkileri oldukları düşünülmektedir (38). Fakat daha çok bradikinin yıkımı ile ACE-I sekonder anjiyoödem ilişkisini araştıran çalışmalar üzerine yoğunlaşmıştır. Bradikinin ACE/kininaz II tarafından aktif bradikinin metaboliti olan N-Arg-bradikinine metabolize edilmektedir. ACE-I sekonder anjiyoödem yaşayan hastaların yarısında bu aktif molekülün yıkımında enzimatik bir defekte sahip oldukları gösterilmiştir. Bunun içinde ACE-I'nin kullanılmasıyla bradikinin aktivitesindeki artış çok daha fazla olacaktır (38, 39). Bir diğer çalışmada ACE-I sekonder anjiyodemi olanlarla sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında Carboxypeptidase-N enzimi (kininaz I enzimi) açısından aralarında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bundan dolayı azalmış plazma AAP aktivitesinin ACE-I sekonder anjiyodem gelişmesi için artmış bir risk faktörü oluşturmayacağı ileri sürülmüştür (40). Bu durumun ACE-I sekonder öksürüğü olan hastalar için de geçerli olup olmayacağına yönelik ise veri bulunmamaktadır.



**Şekil 3.** Bradikinin metabolizmasının majör yolları (38)

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim; APP: Aminopeptidaz-P; YMAK: Yüksek molekül ağırlıklı kininojen

ACE-I sekonder öksürük gelişiminde kişisel risk faktörleri değişkenlik göstermektedir. Fakat kişisel risk faktörlerinden olan genetik faktörlerin önemli bir rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu ilaçlar ile tedavi edilen Çin’li hastalarda ilaca bağlı kuru

öksürük nedeni ile tedaviyi kesme insidansları %23 iken bu oran Kafkas ırkında %5-11 arasında saptanmıştır (41, 42). Ayrıca bazı çalışmalarda ACE-I bağlı yan etkiler ile ilişkisi gösterilen genetik varyasyonlar saptanmıştır. Fakat farklı aday gen çalışmalarının sonuçları birbirleriyle uyumsuz ve çalışma grupları küçüktür (43-46). ACE-I sekonder öksürük farmokinetiğinin incelendiği bir metaanalizde ACE insersiyon/delesyon polimorfizmi ile bu ilaçlara sekonder öksürük gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır (47).

ACE genlerinden sonra BDKRB2 genleri, farklı polimorfizmler üzerine yapılan çalışmalar ile en sık araştırılan ikinci genlerdir (47). ACE-I sekonder öksürük ile BDKRB2-58T/C polimorfizmi (rs1799722) arasındaki ilişki bazı çalışmada saptanmıştır. Bunların çoğunda çalışılan popülasyon Doğu Asya orjinlidir (2, 4, 48-50). Bu Doğu Asyalı'larda yapılan çalışmaların üçü daha önceki bir metaanalizle birleştirilmiş ve ACE-I sekonder öksürük ile aralarında anlamlı ilişki bulunmuştur (51). Fakat Çin'li insüline bağlı olmayan diyabeti olanların yer aldığı çalışmada bu ilişki gösterilememiştir (52). Yine Kafkas ırkından İspanyollar'ın alındığı bir çalışmada ACE-I sekonder öksürük ile BDKRB2-58T/C arasındaki ilişki gösterilememiş fakat BDKRB2 genindeki farklı bir single-nucleotide polymorphisms (SPN) ile olan ilişkisi ortaya konulmuştur (48). Bir diğer İspanyol çalışmasında BDKRB2 genindeki dört farklı SPN ile ACE-I sekonder öksürük arasındaki ilişki gösterilmiştir (49). Bu iki geniş katımlı İspanyol çalışmasında ABO, MME, PTGER3, ACE gibi genleri içeren SPN'ler ile anlamlı ilişki gösterilmiştir. Fakat bu çalışmaları destekleyen çalışmalar raporlanmamıştır (47).

Bir diğer bradikinin reseptörü olan Bradikinin 1 reseptör genlerindeki SPN'ler ile ACE-I sekonder öksürük arasında ise böyle bir ilişki gösterilememiştir (48, 49). ACE-I sekonder öksürük ile ilişkili olarak BDKRB2 gen polimorfizminden başka gen polimorfizmleride saptanmıştır. Koreli hasta kohortunun alındığı bir çalışmada ACE-I sekonder öksürük ile nörokinin 2 gene reseptör polimorfizmi arasında ilişki rapor edilmiştir (50).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2016 - Mart 2017 yılları arasında ACE-I sekonder öksürük tanısı konulan hastalar çalışma grubu olarak alındı. ACE-I en az 6 ay boyunca sorunsuz kullanan hastalar da kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onam formları alındı. Çalışma için Erciyes Üniversitesi etik kurul onayı alındı (Tarih: 25.12.2015, Karar No: 2015/586).

ACE-I sekonder öksürük tanısı: İlaç başlandıktan sonra dört hafta içerisinde öksürük gelişen ve ilacın kesilmesinden sonra dört hafta içerisinde öksürüğü tamamen gerileyen hastalarda, öksürük ACE-I'ye sekonder düşünüldü. Fakat bu bir aylık bu süre içerisinde solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olanlar, reflü tedavisi alanlar ve ek bir inhaler ya da bronkodilatör tedavi alanlar çalışmaya dahil edilmedi.

### **Hasta seçimi:**

Çalışma ve kontrol grubuna hasta alımı ve uygulanacak yöntemler aşağıda detaylı olarak belirtilmiş ve Şekil 4'te özetlenmiştir.

### **Birinci aşama:**

1) Çalışma grubuna: kardiyoloji polikliniğinde ACE-I başlanan ve yukarıdaki tanı kriterine göre ACE-I sekonder öksürük tanısı konulan hastalar alındı. Hasta alımından sorumlu araştırmacılar bias önlemek amacıyla çalışmanın amacı hakkında bilgilendirilmedi.

Bu olguların demografik özelliklerini, kronik hastalıklarını, kullandıkları ilaçları, sigara durumunu, gastroözefageal reflü semptomlarını, allerjik rinit semptomlarını, BHR klinik yansımalarını (toz, duman, kimyasal, soğuk hava, egzersiz, gülme vb. maruziyeti sonrası öksürük, nefes darlığı gelişmesi) sorgulayan anket formu dolduruldu. Ayrıca daha önce doktor tanımlı astımı olup olmadığı, inhaler kullanım öyküsü, çalışma anında astımına yönelik inhaler kullanıp kullanmadığı bu ankette sorgulandı. Hastaların tümüne SFT ve deri prik testleri uygulandı.

2) Kontrol grubuna alınan hastalar: kardiyoloji polikliniklerine başvuran ve öksürük yakınması olmayan ACE-I'yi en az 6 ay sorunsuz kullanan hastalardan randomize olarak seçildi. Kronik hastalıklarını, kullandıkları ilaçları, sigara durumunu, gastroözefageal reflü semptomlarını,

allerjik rinit semptomlarını, BHR klinik yansımalarını (toz, duman, kimyasal, soğuk hava, egzersiz, gülme vb. maruziyeti sonrası öksürük, nefes darlığı gelişmesi) sorgulayan anket formu dolduruldu. Ayrıca daha önce doktor tanılı astımı olup olmadığı, inhaler kullanım öyküsü, çalışma anında astımına yönelik inhaler kullanıp kullanmadığı bu ankette sorgulandı. Hastaların tümüne SFT ve deri prik testleri uygulandı.

### **İkinci aşama:**

1) Hasta grubu: ACE-I sekonder öksürük tanısı ile anketleri doldurulan ve testleri yapılan hastalar çalışma yürütücüsüne yönlendirildi.

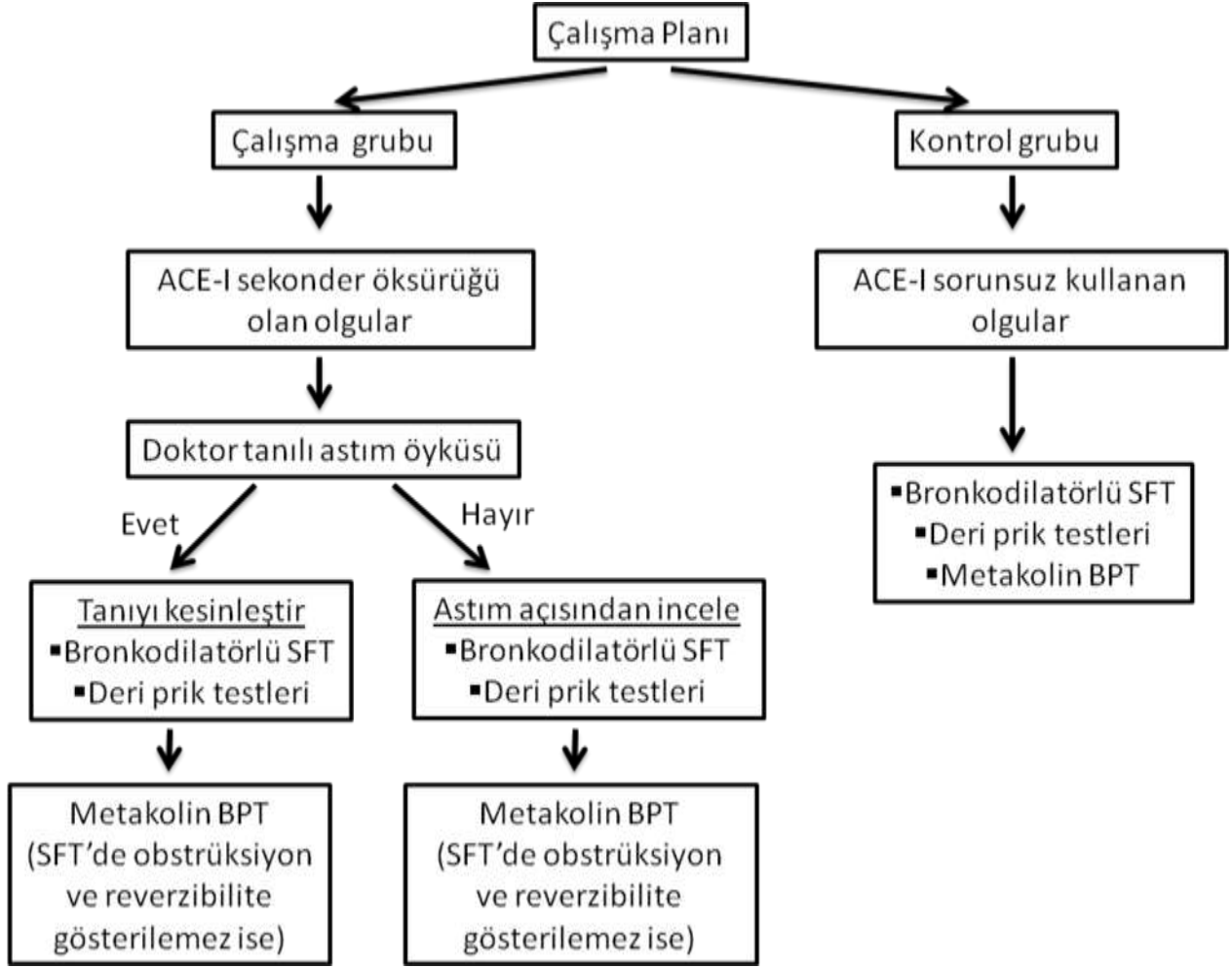
Hastalardan daha önce doktor tanılı astım öyküsü olan hastaların astım tanısı: Hastanın öyküsü, muayenesi, SFT ve deri prik test sonuçlarına göre tekrar değerlendirildi.

- Daha önceki doktor tanılı astımı şüpheli olan olgularda klinik ve SFT ve deri prik testleri astım tanısını koydurmada yeterli değilse, metakolin BPT uygulandı. Astım semptomları olup metakolin BPT negatif olanlarda astım tanısı dışlandı.
- Klinik öyküsü, SFT ve atopik durumu astımı düşündüren hastalarda da daha önceki doktor tanılı astım tanısı konfirme edildi.

2) Kontrol grubu: ACE-I sekonder öksürüğü olmayan kontrol grubu hastalardan anketleri doldurulan ve testleri yapılan hastalar çalışma yürütücüsüne yönlendirildi.

Aynı şekilde hastalardan daha önce doktor tanılı astım öyküsü olan hastaların astım tanısı: Hastanın öyküsü, muayenesi, SFT ve deri prik test sonuçlarına göre tekrar değerlendirildi.

- Daha önceki doktor tanılı astımı şüpheli olan olgularda klinik ve SFT ve deri prik testleri astım tanısını koydurmada ya da dışlamada yeterli değilse, metakolin BPT uygulandı. Astım semptomları olup metakolini BPT negatif olanlarda astım tanısı dışlandı.
- Klinik öyküsü, SFT ve atopik durumu astımı düşündüren hastalarda da astım tanısı konfirme edildi.



Şekil 4. Çalışma planı

#### Solunum Fonksiyon Testleri:

Tüm katılımcıların SFT'leri Erciyes Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Bölümüne kayıtlı SensorMedics Vmax 20c cihazı kullanılarak yapıldı. SFT oturma pozisyonunda ve burun mandalı kullanılarak yapıldı. Her bir kişi için en az üç ölçüm yapılarak en iyi değerler kaydedildi. Değerler o yaş ve boy için beklenen değerin yüzdesi olarak alındı. FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, peak expiratory flow (PEF) ve forced expiratory flow 25-75% (FEF<sub>25-75</sub>) değerleri ölçüldü. Tüm hastalara 400 µg salbutamol inhalasyonundan 15-20 dakika sonra SFT tekrar uygulandı. FEV<sub>1</sub>'de %12 veya 200 ml artış ya da PEF değerinde %20 artış reverzibilite pozitif olarak kabul edildi.

#### Bronş Provokasyon Testleri:

Hasta ve kontrol grubunda uygun hastalara astım tanısını konfirme etmek ya da dışlamak amacıyla nonspesifik BHR değerlendirmek için metakolin BPT uygulandı. Metakolin BPT

uygulaması için Medic-Aid nebulizerlerin kullanıldığı tek konsantrasyon (16mg/ml) 4 soluk dozimetre metodu tercih edildi (Tablo 1). Başlangıç FEV<sub>1</sub> değerleri, beklenen FEV<sub>1</sub>'e göre %70'in altında olan olgulara metakolin BPT uygulanmadı. Metakolin PC<sub>20</sub>'nin <16mg/ml olması pozitivite kriteri olarak alındı (53).

Metakolin BPT uygulama protokolü aşağıda belirtilmiştir.

- Hastalara test sabahı kafein içeren yiyecek ve içecek almaması anlatılır.
- Metakolin solusyonu (16mg/ml'lik konsantrasyonda) test başlamadan 30 dakika önce buzdolabından çıkartılır.
- 16mg/ml metakolin solüsyonundan 2 ml nebulizatöre konulur.
- Başlangıç FEV<sub>1</sub> değeri ölçülür.
- 4-5 kere tidal volümde nefes alıp verdikten sonra hastadan nebulizerden yavaş ve derin nefes alıp vermesi istenir. Dozimetre nefes almaya başlayınca tetiklenir. Birinci basmakta bir derin soluk alınıp verilir.
- İnhalasyon bitiminden 30-90 saniye sonra FEV<sub>1</sub> ölçümü yapılır. Her dozdan sonra en fazla 2 ya da 3 FEV<sub>1</sub> manevrası yaptırılır. Bu manevraların toplam süresi 3 dakikayı geçmemelidir. İki basamak arasında 5 dakika beklenir.
- Eğer FEV<sub>1</sub> değeri başlangıç değerine göre %20'den az düşerse, aynı konsantrasyonda bir sonraki basamak olan beş soluk alıp vermeye geçilir.
- Herhangi bir basmakta başlangıç FEV<sub>1</sub> değerinin %20'sinden fazla bir düşme olduğunda ya da son basamak uygulandığında (4. basamak 16mg/ml konsantrasyonda 13 soluk) semptom ve bulgular kaydedilir ve test sonlandırılır. Kısa etkili bronkodilatör inhale ettirilir, 15 dakika sonra spirometrik ölçüm tekrarlanır.



**Tablo 1.** Tek konsantrasyon 4 basamak dozimetri protokolü. Aerosol çıkışı 240µl/dakika olan Medic-Aid nebulizer kullanılır (54, 55).

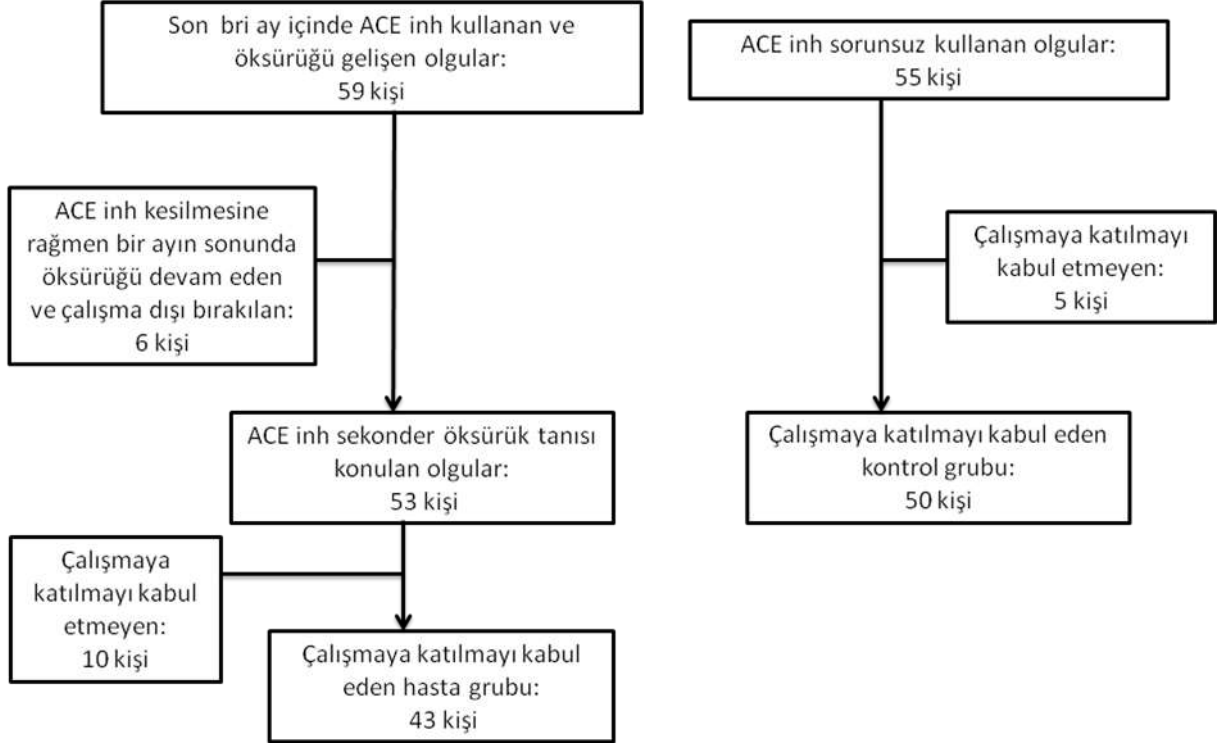
Basamak	Her soluk için nebulizasyon zamanı (saniye)	Soluk sayısı	Metakolin konsantrasyonu (mg/ml)	Metakolin dozu (µg)	Kümülatif metakolin dozu(µg)
1	0.234	1	16	15	15
2	0.352	2	16	45	60
3	0.563	5	16	180	240
4	0.865	13	16	720	960

#### **Deri prik testleri:**

Prik testi genel aeroallerjen (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, çayır, ağaç, hububat ve yabani ot polenleri, kedi, köpek, Aspergillus, Alternaria, Cladosporium, hamamböceği) kullanılarak yapıldı (Allergopharma, İsveç). Hastaların işlem öncesi en az bir hafta içerisinde deri testi cevabını etkileyebilecek antihistaminik veya benzeri ilaçları almamalarına dikkat edildi. Allerjen ekstreleri hastanın koluna damlatıldıktan sonra epidermis ince bir lanset yardımıyla delinerek 20 dakika beklendi. Allerjen ekstreleri arasındaki mesafe 2 cm. den fazla olacak şekilde uygulandı. Negatif kontrol olarak serum fizyolojik, pozitif kontrol olarak histamin kullanıldı. 20 dakika sonunda endurasyon çapının, negatif kontrol ile ortaya çıkan endurasyon çapından  $\geq 3$ mm olması pozitif olarak kabul edildi (56).

## BULGULAR

Çalışma grubunda ACE-I başlandıktan sonra bir ay içerisinde öksürük şikayeti gelişen, ilacın kesilmesinden sonra da bir ay içerisinde öksürüğü gerileyen ACE-I sekonder öksürük tanısı konulan 43 hasta mevcuttu. Kontrol grubunda ise ACE-I'yi en az altı ay sorunsuz kullanan 50 kişi vardı (Şekil 5).



Şekil 5. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların dağılımı

ACE-I sekonder öksürük gelişen olguların ortalama yaşı 57.1 saptandı ve kadın cinsiyet hakimiyeti mevcuttu (%79). Kontrol grubunda ise yaş ortalaması benzerdi (60.2) fakat erkek cinsiyet hakimiyeti vardı (%58). BHR öyküsü, rinit semptomları, atopi ve ailede astım öyküsü ACE-I sekonder öksürük gelişen hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla saptandı. Olguların demografik özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Tüm olguların demografik özellikleri

	<b>HASTA</b> <b>N=43</b>	<b>KONTROL</b> <b>N=50</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	57.14 ± 8.6	60.26 ±10.77	0.134
<b>Cinsiyet; kadın/erkek</b>	34/9	21/29	<b>&lt;0.001</b>
<b>Aktif içici; n (%)</b>	4 (9.3)	13 (26)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Bırakmış; n (%)</b>	10 (23.3)	20(40)	
<b>Hiç içmemiş; n (%)</b>	25 (58.1)	10 (20)	
<b>Alerjik rinit semp; n (%)</b>	17 (39)	4 (8)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Bronş hiperreakt semp; n (%)</b>	32 (74)	12 (24)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Ailede astım; n (%)</b>	25	9 (18)	<b>&lt;0.001</b>
<b>FEV1; %</b>	87.66 ± 21.96	91.43 ± 19.08	0.39
<b>FEV1/FVC; %</b>	74.95 ± 8.5	75.33 ± 7.66	0.83
<b>Atopi; n (%)</b>	26	12	<b>&lt;0.001</b>
<b>Koroner arter hastalığı; n (%)</b>	10 (23)	34 (68)	<b>&lt;0.001</b>
<b>KOAH; n (%)</b>	1 (2.3)	4 (8)	0.37
<b>GERH semp; n (%)</b>	14	5 (10)	<b>0.01</b>

ACE-I sekonder öksürük gelişen hasta grubunda doktor tanılı astım öyküsü kontrol grubuna göre daha fazla olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık elde edilemedi ( $p=0.051$ ). Fakat klinik, SFT, deri prik ve metakolin BPT sonuçlarına göre bu hastalar tekrar değerlendirildiğinde hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla astım saptandı (Tablo 3).

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol grubunun astım durumlarını karşılaştırılması

	<b>HASTA</b> <b>N=43</b>	<b>KONTROL</b> <b>N=50</b>	<i>p</i>
<b>Doktor tanıli astım öyküsü; n (%)</b>	20 (46)	13 (26)	0.051
<b>Astım tanısı; n (%)</b>	32 (74)	13 (26)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Daha önce inhaler kullanma öyküsü; n (%)</b>	20 (46)	14 (28)	0.082
<b>Çalışmaya dahil edilme anında inhaler kullanma öyküsü; n (%)</b>	13 (30)	7 (14)	0.077

ACE-I sekonder öksürük gelişen hasta grubunda daha önce doktor tanıli astımı olanların tümünde astım tanısı konfirme edildi. Daha önce astım tanısı olmayan 12 hastaya yeni tanı astım tanısı konuldu. Kontrol grubunda ise daha önce doktor tanıli astım tanısı olan 13 hastanın 11'inde astım tanısı konfirme edildi, 2 hastada ise astım tanısı dışlandı. Daha önce doktor tanıli astımı olmayan 2 hastaya yeni tanı astım konuldu (Tablo 3).

Hasta grubunda tanı anındaki saptanan astımın ağırlık derecesi %46.9 oranında hafif intermitan kontrol grubunda ise %53.8 oranında hafifi intermitan olarak saptandı (Tablo 4).

**Tablo 4.** Tanı anındaki astım ağırlık dereceleri

	<b>HASTA</b> <b>N=43</b>	<b>KONTROL</b> <b>N=50</b>
Hafif intermitan; n(%)	15 (46,9)	7 (53,8)
Hafif persistan; n(%)	7 (21,9)	-
Orta persistan; n(%)	8 (25)	6 (46,2)
Ağır persistan; n(%)	2 (6,3)	-

## TARTIŞMA VE SONUÇ

ACE-I tedavisi alan hastaların neden bazılarında öksürük gelişirken bazılarında gelişmiyor? sorusuna yanıt bulmak amacıyla bu hastalar astım hastaları olabilir mi? hipotezimizden yola çıkarak yaptığımız çalışmamızın en çarpıcı sonucu ACE-I sekonder öksürük gelişen olgularda astımın risk faktörü olarak bulunmasıdır. ACE-I sekonder öksürük gelişen hastaların mutlaka astım açısından değerlendirilmesi gerektiği ortaya konulmuştur. Aynı zamanda ACE-I sekonder öksürük olan hasta grubunda kadın cinsiyet, rinit semptomları ve bronşial hiperreaktivite klinik öyküsü, ailede astım öyküsü kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır.

Kuru vasıfta öksürük ile başvuran bir hastada öksürüğün nedeninin hastanın kullandığı ACE-I sekonder olup olmadığını anlamak için yapılması gereken ACE-I başlanma tarihi ya da öksürüğün başlangıç zamanından bağımsız olarak ACE-I'nin kesilmesidir. ACE-I sekonder öksürük tanısı ilaç kesildikten sonra genellikle 1-4 hafta içinde öksürüğün gerilemesi ile konulur. Fakat bazı olgularda öksürüğün gerilemesi üç aya kadar uzayabilmektedir (1). Çalışmamızda ACE-I sekonder öksürük tanısı daha sıkı kriter ile konulmuştur. ACE-I başladıktan sonra dört hafta içerisinde öksürük gelişen ve ilacın kesilmesinden sonra dört hafta içerisinde öksürüğü tamamen gerileyen hastalarda ACE-I sekonder öksürük tanısı konuldu. Bu bir aylık bu süre içerisinde solunum yolu infeksiyonu geçirmiş olanlar, reflü tedavisi alanlar ve ek bir inhaler ya da bronkodilatötör tedavi alanlar çalışmaya dahil edilmedi. Bundan dolayı çalışma grubumuzdaki hastaların kesinlikle ACE-I sekonder öksürüğü gelişen hastalar olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca ACE-I sekonder öksürük tipik olarak kuru vasıfta, boğazda gıcıklanma ya da gıdıklanma hissi şeklindedir (21). Çalışma grubumuzdaki hastaların öksürük paternleri de ACE-I sekonder öksürük paterni ile birebir örtüşüyordu.

ACE-I sekonder öksürüğün mekanizması halen belirsizliğini sürdürmektedir. Öksürük gelişmesinde rol oynayan muhtemel mediatörler ACE tarafından yıkılan bradikinin ve substans P'dir. Bu yüzden bu enzimin ACE-I tarafından inhibe edilmesi ile bradikinin ve substans P üst ve alt solunum yollarında birikmektedir (1, 3, 21). Fakat olası mekanizma bu olmasına rağmen neden tüm ACE-I kullananlarda öksürük ortaya çıkmıyor konusu halen tartışmalıdır. Bu durumu aydınlatmak amacıyla yapılan çalışmalarda; ACE-I sekonder öksürüğü olan hastaların BHR'ye sahip olması (27), öyküsünde astımlarının olması (8), konjestif kalp yetmezli olan hastalar olması (22), bradikinin bağlı hava yolu duyusal sinir

liflerinin duyarlılığında artış (3), bradkinin reseptör gen polimorfizmi (2, 35), artmış öksürük refleks duyarlılığı (26, 36), bradkinini yıkımındaki APP enzim defekti (38), ACE insersiyon/delesyon polimorfizmi gibi mekanizmalar ileri sürülmüştür (52).

Aslında tüm bu çalışmalardan çıkan sonuç, ACE-I sekonder öksürükten sorumlu tek bir mekanizma olamayacağını, yukarıdaki mekanizmalardan iki ve ya daha fazlasının kombinasyonu sonucu ACE-I sekonder öksürük gelişebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda olduğu gibi ACE-I sekonder öksürük gelişiminde olguların altta yatan astımlarının olması bir risk faktörü olarak bulunmuştur ve bu sonucumuzu destekler nitelikte de çalışmalar mevcuttur. Fakat astım ve BHR ile ACE-I sekonder öksürük arasında bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ayrıca çalışmamızda astımı olupta ACE-I'yi sorunsuz kullanan hastalar olduğu gibi, altta yatan astımı olmadığı halde ACE-I kullanımına bağlı öksürük gelişen olgular da mevcuttur. Bu durum etiyoopatagonezde birden fazla mekanizma olabileceği görüşümüzü desteklemektedir. ACE-I sekonder öksürük etiyoopatagenizinden sorumlu olabilecek olası mekanizmalar sonraki paragraflarda tek tek tartışılmıştır.

ACE-I sekonder öksürük ile astım ve BHR arasındaki ilişkiyi sorgulayan çalışmalar ilk merak edilen araştırma konuları olmuştur. BHR'si olduğu bilinen 21 kişinin dahil edildiği prospektif, randomize, çift kör bir çalışmada ACE-I'nin üç hafta boyunca verilmesinden sonra 21 olgunun sadece üçünde öksürük ortaya çıkmış. Öksürük gelişen bu üç olgunun ikisinin astım diğerrinin de allerjik rinit hastaları olduğu görülmüştür (8). Bir diğerr çalışmada retrospektif olarak yapılmış, ACE-I alan ve öksürük gelişen dokuz hastanın sekizinde BHR gösterilmiş. ACE-I alan fakat öksürük yakınması olmayan dokuz hastanın ise sadece birisinde BHR saptanmıştır. Altta yatan BHR'nin ACE-I sekonder öksürükle ilişkili olabileceği düşünülmüş ve BHR olan ya da astımı olan kişilerde ACE-I kullanılırken dikkat edilmesi şeklinde yorum yapılmıştır (27). Bu çalışmalar BHR ve/veya astımı olan kişilerde ACE-I sekonder öksürük gelişebileceğini göstermekte ve çalışmamızın hipotezini güçlendirmektedir. ACE-I'nin kendisinin BHR'ye neden olup olmadığı da bir diğerr araştırma konusu olmuştur. Sağlıklı kişilerde ACE-I verilen olgularda bu ilacın BHR üzerine olan etkileri incelenmiş ve ACE-I'nin BHR gelişiminde etkili olmadıkları gösterilmiştir (7, 8). Fakat biz çalışmamızda farklı olarak; ACE-I'nin BHR gelişimi üzerine olan etkilerini ya da astımı, BHR'si olan hastalarda ACE-I'nin solunumsal semptomlar üzerine olan etkilerini değil, bu ilaçlar başlandıktan sonra

öksürük yakınması ile polikliniğe başvuran ve ACE-I sekonder öksürük tanısı konulan hastaların altta yatan astımlarının olup olmadığını araştırdık. ACE-I sekonder öksürük ile astım ilişkisini araştıran çalışmamızla kısmen benzer metodolojide olan ve bu ilişkinin gösterilmediği çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalardan birisinde, daha önce astım öyküsünün olmasının ACE-I sekonder öksürük için bir risk oluşturmayacağı ileri sürülmüştür (29). ACE-I kullanan 1013 hasta ve bezafibrat kullanan 1017 hastanın 3 yıllık bir süre boyunca verileri toplanmıştır. ACE-I alan hastalarda öksürük insidansı (% 12.3'e karşı % 2.7,  $p < 0.0001$ ) ve bronkospazm (% 5.5'e karşı % 2.3;  $p < 0.0001$ ) daha yüksek saptanmıştır. Fakat önceden astım veya bronkospazm öyküsü olan hastalarda bronkospazm öyküsü bulunmayan hastalara göre (% 16) advers solunum reaksiyonu insidansı artışı bildirilmemiştir ( $p = 0.447$ ). Bu durum astım öyküsü olan hastalarda ACE-I kullanılması ile bronkospazm veya öksürük riskinin yüksek olmadığını göstermektedir (29).

Astımlı hastalarda ACE-I sekonder öksürük ile akciğer fonksiyonlarındaki azalma arasındaki ilişki de araştırılmış ve herhangi bir anlamlı bağlantı gösterilememiştir (8). ACE-I kullanan 21 hastada (14 astım, 7 allerjik rinit) pulmoner fonksiyonlar çift kör bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Bir ilaçtan arınma periyodundan sonra bazal FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC oranı ve metakolin BPT değerleri ölçülmüştür. Hastalara daha sonra spirapril veya enalapril üç hafta süreyle başlatılmış ve üç hafta sonunda SFT, metakolin BPT ölçümleri tekrar edilmiştir. Yazarlar, tedaviden önce veya sonra spirometrik ölçümlerde veya metakolin BPT'de belirgin bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Öte yandan, öksürük ve hırıltılı solunum sıklığı her iki grupta da artmış, ancak genel nüfusta bildirilenden daha fazla olmadığı saptanmıştır (% 14 öksürük; % 5 wheezing). Ne yazık ki, bu çalışmada hastalara spirometri ve metakolin provokasyonundan 36 saat öncesine kadar teofilin preparatları ve oral veya inhaler  $\beta$ -agonistleri gibi ilaçlara devam etmelerine izin verilmiştir. ACE-I ile tedavi sonrası inhaler kullanımının artışı rapor edilmemiştir. Fakat çalışmanın en önemli kısıtlılığı aktif bir kontrol grubundan yoksun olmasıdır ve değerlendirmelerin genel polülasyonla karşılaştırılmasıdır (8). Bazı prospektif çift kör kestitel çalışmalardan birisi olan Riska ve ark yaptığı çalışmada, kaptopril ile kalsiyum kanal antagonisti olan verapamilin stabil astımı olan 12 hastanın pulmoner fonksiyonu üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Araştırmacılar, kaptopril veya verapamil ile dört haftalık tedaviden sonra, iki tedavi arasında astım semptomları, pik ekspiriyum akışı veya FEV<sub>1</sub> arasında herhangi bir fark bulamamışlardır (57). Üç yıl sonra aynı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmada kaptopril ya da verapamil tedavisi öncesi ve

sonrası FEV<sub>1</sub> değişimlerinde farklılık saptanmamıştır. Her iki kolda dört haftalık tedavi alan hastaların kortikosteroid ve bronkodilatör kullanmalarına izin verilmiş, bu durum ACE-I ile ortaya çıkabilecek semptomları maskeleyebilir. Fakat her iki grupta β2 agonist ve kortikosteroid kullanım oranlarında da artış saptanmamış. Ayrıca artmış öksürük insidansı hem aktif ilaç grubunda hem de plasebo grubunda benzer olarak bulunmuştur (58). Sala ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada, 16 astımlı hastaya ACE-I kaptopril dört hafta verilmiş, öncesi ve sonrasında bronşiyal yanıtın farklılığını araştırmışlardır. ACE-I ile tedavi öncesi ve sonrasında, FEV<sub>1</sub>'de (PD20-FEV<sub>1</sub>) % 20'lik bir azalma oluşturan metakolin inhalasyonuna verilen yanıt ile, FEV<sub>1</sub> değerleri ölçülmüştür. Çalışmada öksürük insidansı bildirilmemiş, ancak araştırmacılar tedaviden önce ve sonra hastalarda metakolin BPT ile ölçülen BHR'de önemli bir fark bulamamışlardır (30). Sonuç olarak, bu çalışmalarda kronik hava yolu obstrüksiyonu ile giden hastalıklarda ACE-I kullanımı sürecinde FEV<sub>1</sub> değişimleri saptanmamıştır (8). Genel olarak hem prospektif hem de geriye dönük veriler ACE-I kullanımı nedeniyle astımlıların bronkospazm veya öksürük açısından artmış risk altında olmadığını göstermektedir (15). Yayınlanan çalışmalar, astımlı hastalarda ACE-I kullanımı sonucu ortaya çıkan bronşiyal yanıtın genel popülasyondan daha yüksek olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, bu çalışmaların kısa süreli ACE-I kullanımı sonucu elde edilen veriler olması, istatistiksel güç analizlerinin düşük olması, pulmoner fonksiyonu etkileyebilecek bazı ilaçların kullanımının kontrolünün yapılmaması ve bu ilaçların muhtemelen ACE-I'ye atfedilen öksürüğü baskılayabilme potansiyelleri nedeniyle kesin kaniya varmak zor gibi gözükmektedir. Bizim çalışmamızda da FEV<sub>1</sub> oranları açısından iki grup arasında farklılık saptanmamıştır, fakat öksürük astım tanısı konulan hastalarda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Yine astımı destekler nitelikte BHR kliniği, ailde astım öyküsü ve atopi hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Yani ACE-I sekonder öksürük gelişiminde FEV<sub>1</sub>'den bağımsız olarak astım ve astım tanısını destekleyen BHR kliniği, atopi, aile astım öyküsü çok daha önemli parametreler gibi gözükmektedir. Burada önemli olan bir diğer noktada, hasta grubunda bazı hastaların astım tanısı almaması ve kontrol grubunda da astım tanısı konulan fakat öksürüğü olmayan hastaların olmasıdır. Bu durum birkaç şekilde açıklayabiliriz. Birincisi, astım hastalarının bronkodilatör kullanmaları ACE-I sekonder öksürük ortaya çıkmasını engelliyor olabilir, ayrıca inhale kortikosteroidler ve diğer kontrol edici ajanlar ile astımı kontrol altında olan hastalarda ACE-I sekonder öksürük ortaya çıkmıyor olabilir. ACE-I sekonder öksürük ortaya çıkan astım hastalarının ise astımları kontrol altında olmayabilir, ya da hafif intermitan astımlı olup gereğinde kurtarıcı ilaç



kullanan hastalar olabilir. Fakat çalışmamızda her iki grupta da olguların çoğunun hafif intermitan astım olması ve çoğunun ACE-I başladığı dönemde inhaler tedavi almıyor olmaları ya da lüzümü halinde ventolin kullanıyor olmaları bu teoriyi zayıflatmaktadır. Bir diğer açıklamada astımı olan ve öksürük gelişen olgularda, KKY, bradikinin reseptör gen polimorfizmi, ACE insersiyon/delesyon polimorfizmi, bradikinin bağlı hava yolu duyuşal sinir liflerinin duyarlılığında artış, bradikinin yıkımındaki APP enzim defekti, artmış öksürük refleks duyarlılığı, gibi diğer mekanizmalardan bir ya da daha fazlasının eşlik ediyor olabilmektedir.

Bunlardan ilki KKY ve ACE-I sekonder öksürük arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalardır. Ravid ve ark. sistemik hipertansiyon nedeniyle ACE-I (n = 164) kullanan hastalar ile KKY nedeniyle ACE-I kullanan hastalar (n = 104) arasında öksürük gelişimi açısından önemli farklılıklar olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada ACE-I alan hastaların 50'sinde (% 18.6) öksürük gelişmiş. Sistemik hipertansiyonlu 23 (% 14) hasta ortalama  $24.7 \pm 17.1$  haftada, KKY'li 27 hastada (% 26) ise  $12.3 \pm 12$  haftada öksürük geliştiği saptanmıştır (p <0.001). Yazarlar ACE-I'den kaynaklanan öksürük sıklığının, KKY'li hastalarda hipertansiyonlu hastalardan daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır (22). Fakat ACE-I ile ilişkili öksürüğün kalp yetmezliği olan olgularda ki gerçek insidansını söylemek oldukça zordur. Çünkü kalp yetmezliğinin kendisinde öksürüğe neden olabilir. Üstelik bazı hastalarda ACE-I tedavisi ile kalp yetmezliği ile ilişkili öksürük gerileyebilir. Bu etkilerini alveolar-kapiller gaz transferini iyileştirmesi, ventilasyon/perfüzyon dengesini sağlaması ve/veya pulmoner konjesyonu iyileştirme etkisi nedeniyle gerçekleştirebilirler (12, 59). Çalışmamızda ise ACE-I sekonder öksürüğü olanlarda koroner arter hastalığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az saptanmıştır. Aslında bu sonuç Ravid ve ark. yaptığı yukarıda bahsedilen çalışmanın sonuçları ile uyumsuzdur. Fakat biz çalışmamızda hastaların koroner arter hastalığını sorguladık, ekokardiyografi sonuçlarını değerlendirmedik. Bu nedenle hastaların koroner arter hastalığı tanısı olsa bile konjestif kalp yetmezliği olup olmadıklarını söyleyemiyoruz. Fakat bu sonucu dikkate alarak astıma eşlik eden diğer risk faktörlerinden bir ya da daha fazlasının birlikteliğinin hasta grubumuzda olduğu düşünülebilir.

İlaçlar ve diğer kimyasallara cevabın genetik belirleyicilerini ortaya çıkartmaya çalışan farmakogenetik, genetiğin çok hızlı gelişmekte olan bir koludur. İlaç farmakodinamikleri ve farmakokinetiklerini ile ilgili çalışmaları içermektedir. Genlerde lokalize herhangi bir

değişkenlik ya da polimorfizm ilaç metabolizması ya da reseptörlerini etkileyerek belirli ilaçlara kişisel cevabı farklılaştırabilir. Bir polimorfizm tek bir nükleotitte olabilir (single nucleotide polymorphism- SPN) ya da bu genin çok sayıda fragmanında ortaya çıkabilir (insertion/deletion/duplication/inversion). Bazı ilaçlar için tek bir gen içerisindeki polimorfizmler ilacın metabolizmasını belirleyebilir. Bu durum için klasik örnek, insanlarda izoniyazid metabolizmasından sorumlu N-acetyltransferase 2 gen (NAT2) polimorfizmidir. Farklı alleller izoniyazidin farklı asetilasyon oranları ile ilişkilidir ve izoniyazid ile ilişkili periferik nöropati gibi yan etki gelişme riskinin belirlenebilmesine olanak sağlar. Fakat bir çok ilaç için bu metabolizma ve farmakolojik etkiler oldukça kompleksdir. Genellikle çevresel faktörler ile multibl genlerdeki polimorfizm arasındaki karşılıklı etkileşim sonucu ortaya çıkmaktadır (poligenik kalıtım) (38). Buradan yola çıkarak ACE-I sekonder öksürük gelişiminden sorumlu olabilecek ACE ve BDKRB2, SPN ve insersiyon/delesyonlar polimorfizmleri araştırılmıştır.

Dolaşımdaki bradikininin yıkılması ACE DD geneotipi olanlarda çok daha hızlı olmaktadır. Bu genotip protüsif peptitlerin, substans P'nin ve bradikinin solunumsal konsantrasyonlarını azaltmaya katkıda bulunuyorlar gibi gözükmektedir (60). Bunun anlamı ACE-I tarafından doğal olarak yıkılan ACE üst solunum yollarında ve farenks te var olan glassofarengeal ve vagal duyuşal liflerden salınan substans P yükselmesine neden olacaktır. Bu durumda öksürük refleksini arttıracaktır. Yüksek substans P düzeyleri ACE-I sekonder öksürükle ilişkili bulunmuştur (12, 61).

Anjiotensin-aldesteron yolağı ile ACE-I sekonder öksürük arasında ilişki olup olmadığını belirlemek için de ACE ve BDKRB2 gen polimorfizmleri üzerine bazı çalışmalar yapılmıştır (2, 5, 52, 62, 63). Bir çalışmada ACE-I sekonder öksürüğü olan 30 hastada BDKRB2'nin promoter bölgesindeki C/T polimorfizmi ile arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiş (2). Bir başka çalışmada ise böyle bir ilişki gösterilememiştir. Fakat ACE insersiyon/delesyon polimorfizmi ve öksürük arasında ilişkiyi gösteren anlamlı bir sonuç saptanmıştır (52) Diğer çalışmalarda ACE ve BDKRB2 gen polimorfizmi arasındaki ilişki üzerine tutarsız sonuçlar rapor edilmiştir.

Birçok genetik çalışma sağlıklı kontrollerle hastalar arasındaki polimorfizmin dağılımını karşılaştırma için dizayn edilmiştir. Bu ilişkilendirme çalışmaları bir gen adayı bulabilmek

amacıyla yapılmıştır. Bu karmaşık genetik özelliklerde genetik faktörleri belirlemek için kabul edilebilir bir yöntemdir. Ancak aynı zamanda bazı sınırlamaları da getirmektedir. Farklı ilişkilendirme çalışmalarındaki tutarsızlık; çalışma tasarımındaki değişiklikler, küçük rölatif risk büyüklüğü, etiyolojik heterojenlik ve nedensel olmayan polimorfizmlerin seçimi ile açıklanabilir (38, 64). Bizim düşüncemizde yukarıdaki nedenlere ek olarak özellikle ACE-I sekonder öksürük gelişiminde tek bir nedensel faktörün araştırılmaya çalışılmasıdır. Bu hastalarda öksürüğün, daha önce araştırılan ve risk faktörü olarak gösterilen nedenlerden birden fazlasının aynı hastada olması sonucu ortaya çıktığını düşünmektedir. Yani astımı olan ve ACE-I sekonder öksürüğü gelişmeyen hastalarda bu nedensel faktörlerden birisi olabilir ya da hiçbirisi olmayabilir. Astımı olmayıp ACE-I sekonder öksürüğü gelişenlerde ise astım dışındaki risk faktörlerinden iki ve ya daha fazlasının aynı hastada olması nedeniyle öksürük ortaya çıkıyor olabilir. Tabii ki bu teoriyi destekleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Bradikinin bağlı hava yolu duyuşal sinir liflerinin duyarlılığında artış ACE-I sekonder öksürüğün potansiyel mekanizmalarından birisi olarak ileri sürülmüştür (3). Kapsasain ile yapılan deneysel stimülayolarla ACE-I sekonder öksürüğü olan hastalarda artmış öksürük refleks duyarlılığı gösterilmiş, ilaç kesilince bu duyarlılık azalmıştır (26, 36). ACE-I sekonder öksürüğü açıklayabilecek bir diğer olası mekanizma da bradikinin yıkımındaki bir defekt ile ilişkili olabilir. Normalde bradikinin hızlı yıkılması nedeniyle kısa yarı ömre sahiptir. Üç metalloproteinaz bradikinin yıkımından sorumludur. ACE/kininaz II, APP ve NEP. ACE bradikinin yıkımında APP'den daha etkilidir, AAP'de NEP'ten daha etkilidir (37). ACE-I ACE/kininase II aktivitesini bloke eder ve böylece bradikinin yıkımını azaltarak bradikinin seviyesinin artmasına neden olur. Fakat ACE-I sekonder öksürük bu ilacı alan hastaların küçük bir kısmında ortaya çıkmaktadır. Bu noktada ACE-I sekonder öksürük patogeneğinde diğer mekanizma ya da mekanizmalar akla gelmektedir. ACE inhibisyonunun kinin metabolizması üzerine etkisi ve AAP enziminin rolünün ACE-I yan etkileri gelişmesinde önemli etkileri oldukları düşünölmektedir (38). ACE-I sekonder öksürük ilk dozu aldıktan sonra saateler içerisinde de gelişebileceği gibi haftalar hatta aylar sonra bile ortaya çıkabilmektedir. ACE-I öksürük refleksini duyarlı hale getirebilir. Bu nedenle kronik öksürük yapabilecek diğer nedenleri de güçlendirebilir (26). ACE-I sekonder öksürüğü olan olguların kapsasain öksürük refleks duyarlılığının arttığı gösterilmiştir. Ayrıca ACE-I

kesilmesi ile bu durumun düzeldiği ortaya konulmuştur (26, 36). Astım hastalarında da kapsasain öksürük refleksi duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (65, 66).

ACE-I sekonder öksürük daha çok kadınlarda ve sigara içmeyenlerde görülmektedir (21, 31-34) Çalışmamızda da ACE-I sekonder öksürük olan hasta grubunda kadın cinsiyet, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla saptandı, sigara içme oranları ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha azdı. Bu sonuçlar daha önce bu konuda yapılan çalışmalarla benzer şekilde saptandı. Buradaki ilginç bir nokta da benzer sonuçların astımlı hastalar içinde geçerli olmasıdır.

Sonuç olarak çalışmamız, ACE-I sekonder öksürük gelişen hastaların bir kısmının ACE-I'nin bronşları provoke etmesi ile ortaya çıkan astım hastaları olduğu gösterilmiştir. ACE-I'nin de tıpkı astım tanısında BHR ortaya koymak adına yapılan metakolin, mannitol, soğuk hava, egzersiz indirekt ve direkt provokasyon testlerinde olduğu gibi hava yollarında kronik inflamasyonu bulunan ve daralmaya meyilli olan olgularda öksürük semptomunu ortaya çıkarabileceğini düşünüyoruz. Bu nedenle bu hastaların astım açısından mutlaka değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Fakat bazı hastalarda ACE-I sekonder öksürük gelişmesine rağmen astım tanılarının olmaması ACE ve bradikinin gen polimorfizmleri, bradikinin yıkımdaki enzim defektleri gibi nedenlerinde etiyolojide önemli diğer faktörler olduğunu düşündürmektedir. Astımları olduğu halde ACE-I sekonder öksürük gelişmeyen kontrol grubundaki olgularda olduğu gibi öksürük mekanizmasının da tek başına astımın yeterli bir risk faktörü olmayacağı, ACE-I sekonder öksürük gelişen astımlı olgularda öksürük gelişme potansiyeline neden olabilecek diğer faktörlerinde bu hasta gruplarında var olabileceği işaret etmektedir. Fakat bu konuda tüm bu risk faktörlerini bir arada değerlendirildiği geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1- Dicipinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006 ;129(1):169-173.
- 2- Mukae S, Aoki S, Itoh S, et al. Bradykinin B2 receptor gene polymorphism is associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related cough. *Hypertension* 2000; 36:127–131.
- 3- Fox AJ, Lalloo UG, Belvisi MG, et al. Bradykinin-evoked sensitization of airway sensory nerves: a mechanism for ACE-inhibitor cough. *Nat Med* 1996; 2:814–7.
- 4- Mukae S, Itoh S, Aoki S et al. Association of polymorphisms of the renin-angiotensin system and bradykinin B2 receptor with ACE-inhibitor-related cough. *J Hum Hypertens*. 2002;16(12):857-63.
- 5- Okumura H, Nishimura E, Kariya S, et al. [No relation between angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor-induced cough and ACE gene polymorphism, plasma bradykinin, substance P and ACE inhibitor concentration in Japanese patients]. *Yakugaku Zasshi* 2001;121(3):253-7.
- 6- Woo SW, Bang S, Chung MW, et al. Lack of association between ACE and bradykinin B2 receptor gene polymorphisms and ACE inhibitor-induced coughing in hypertensive Koreans. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(5):561-7.
- 7- Dicipinigaitis PV, Dobkin JB. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on bronchial responsiveness. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:361–364.
- 8- Kaufman J, Schmitt S, Barnard J, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with bronchial responsiveness and asthma. *Chest* 1992; 101:922-5.
- 9- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19):2560-72.

10- Bicket DP. Using ACE inhibitors appropriately. *Am Fam Physician* 2002;66(3):461-8.

11- Morimoto T, Gandhi TK, Fiskio JM et al. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J. Eval. Clin. Pract.* 2004; 10(4): 499–509.

12- Sica DA, Brath L. Angiotensin-converting enzyme inhibition-emerging pulmonary issues relating to cough. *Congest Heart Fail.* 2006;12(4):223-6.

13- Smith RE, Ashiya M. Antihypertensive therapies. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6(8):597-8.

14- ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547-59.

15- Packard KA, Wurdeman RL, Arouni AJ. ACE inhibitor-induced bronchial reactivity in patients with respiratory dysfunction. *Ann Pharmacother* 2002;36:1058-67

16- Kyrmizakis DE, Papadakis CE, Liolios AD, Karatzanis AD, Malandrakis S, Skoulakis CE, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(12):1416-9.

17- Izzo JL Jr, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13:667–675.

18- Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Young JB, et al. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(20):1959-66.

19- Bezalel S. Mahlab-Guri K. Asher I. Werner B. Sthoeger ZM. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Induced Angioedema. *The American Journal of Medicine*

- 20- Jackson B, Maher D, Matthews PG, McGrath BP, Johnston CI. Lack of cross sensitivity between captopril and enalapril. *Aust N Z J Med*. 1988;18(1):21-7.
- 21- Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: a review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1992; 117:234–242.
- 22- Ravid D, Lishner M, Lang R, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: a prospective evaluation in hypertension and in congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 1994; 34:1116–20.
- 23- Mello CJ, Irwin RS, Curley FJ. The predictive values of the character, timing, and complications of chronic cough in diagnosing its cause. *Arch Intern Med* 1996; 156:997–1003.
- 24- 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; 141:640–647.
- 25- Smyrnios NA, Irwin RS, Curley FJ. Chronic cough with a history of excessive sputum production: the spectrum and frequency of causes and key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Chest* 1995; 108:991–997
- 26- Morice AH, Lowry R, Brown MJ, et al. Angiotensin-converting enzyme and the cough reflex. *Lancet* 1987;2:1116–18.
- 27- Kaufman J, Casanova JE, Riendl P, et al. Bronchial hyperreactivity and cough due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Chest* 1989; 95:544-48.
- 28- Bucknall CE, Neilly JB, Carter R et al. Bronchial hyperreactivity in patients who cough after receiving angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296:86-8.

- 29- Wood R. Bronchospasm and cough as adverse reactions to the ACE inhibitors captopril, enalapril and lisinopril. A controlled retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;39:265–270.
- 30- Sala H, Abad J, Juanmiquel L, Plans C, Ruiz J, Roig J, et al. Captopril and bronchial reactivity. *Postgrad Med J* 1986;62(suppl 1):76-7
- 31- Bratland B, Dahlof B, et al. Female preponderance for lisinopril-induced cough in hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7:1012–1015.
- 32- Coulter DM, Edwards IR. Cough associated with captopril and enalapril. *BMJ* 1987; 294:1521–1523.
- 33- Strocchi E, Malini PL, Valtancoli G, et al. Cough during treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors: analysis of predisposing factors. *Drug Invest* 1992; 4:69–72
- 34- Gibson GR. Enalapril-induced cough. *Arch Intern Med* 1989; 149:2701–2703
- 35- Ignjatovic T, Tan F, Brovkovich V, et al. Novel mode of action of angiotensin I converting enzyme inhibitors. *J Biol Chem* 2002; 277:16847–52.
- 36- O’Connell F, Thomas VE, Pride NB, et al. Capsaicin cough sensitivity decreases with successful treatment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:374–80.
- 37- Moreau ME, Garbacki N, Molinaro G, Brown NJ, Marceau F, Adam A. The kallikrein-kinin system: current and future pharmacological targets. *J Pharmacol Sci.* 2005;99(1):6-38.
- 38- Nikpoor B, Qing Ling D, Rouleau GA. Acute adverse reactions associated with angiotensin converting enzyme inhibitors: genetic factors and therapeutic implications. *Expert Opin. Pharmacother.* 2005; 6(11): 1851-56.



- 39- Molinaro G, Cugno M, Perez M, Lepage Y, Gervais N, Agostoni A, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema is characterized by a slower degradation of des-arginine(9)-bradykinin. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;303(1):232-7.
- 40- Adam A, Cugno M, Molinaro G, Perez M, Lepage Y, Agostoni A: Aminopeptidase P in individuals with a history of angio-oedema on ACE inhibitors. *Lancet* 2002; 359(9323):2088-89.
- 41- Chan WK, Chan TY, Luk WK, Leung VK, Li TH, Critchley JA. A high incidence of cough in Chinese subjects treated with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 1993; 44(3), 299–300.
- 42- Woo KS, Nicholls MG. High prevalence of persistent cough with angiotensin converting enzyme inhibitors in Chinese. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1995; 40(2), 141–4.
- 43- Burkhart DG, Brown NJ, Griffin MR, Ray WA, Hammerstrom T, Weiss S. Angiotensin converting enzyme inhibitor-associated angioedema: higher risk in blacks than whites. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 1996; 5(3), 149–154.
- 44- Mahoney EJ, Devaiah AK. Angioedema and angiotensin-converting enzyme inhibitors: are demographics a risk? *Otolaryngol. Head Neck Surg* 2008;139(1), 105–8.
- 45- Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, Fincke BG, Stang P, Lillienfeld DE. Angioedema incidence in US veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension* 2008; 51(6), 1624–30.
- 46- Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch. Intern. Med.* 2005;165(14), 1637–42.
- 47- Mahmoudpour SH, Leusink M, van der Putten L, Terreehorst I, Asselbergs FW, de Boer A, Maitland-van der Zee AH. *Pharmacogenomics.* 2013;14(3):249-60.

- 48- Grilo A, Saez-Rosas MP, Santos-Morano J *et al.* Identification of genetic factors associated with susceptibility to angiotensin-converting enzyme inhibitors-induced cough. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21(1), 10–7.
- 49- Mas S, Gasso P, Alvarez S *et al.* Pharmacogenetic predictors of angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: the role of *ACE*, *ABO*, and *BDKRB2* genes. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21(9), 531–8.
- 50- Kim TB, Oh SY, Park HK *et al.* Polymorphisms in the neurokinin-2 receptor gene are associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2009; 34(4), 457–64.
- 51- Nishio K, Kashiki S, Tachibana H, Kobayashi Y. Angiotensin-converting enzyme and bradykinin gene polymorphisms and cough: a meta-analysis. *World J. Cardiol.* 2011; 3(10), 329–336.
- 52- Lee YJ, Tsai JC. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion, not bradykinin B2 receptor -58T/C gene polymorphism, associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related cough in Chinese female patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 2001; 50(11), 1346–1350.
- 53- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 161(1): 309–29.
- 54- Merget R, Jörres RA, Heinze E, Haufs MG, Taeger D, Brüning T. Development of a 1-concentration-4-step dosimeter protocol for methacholine testing. *Respiratory Medicine* 2009; 103: 607-13.
- 55- Schulze J, Rosewich M, Riemer C, Dressler M, Rose MA, Zielen S. Methacholine challenge--comparison of an ATS protocol to a new rapid single concentration technique. *Respiratory Medicine* 2009; 103: 1898-903.

- 56- Skin tests used in type I allergy testing Position paper. Sub-Committee on Skin Tests of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 1989; 44: 22-30.
- 57- Riska H, Stenius-Aarniala B, Sovijarvi AR. Comparison of the effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor and a calcium channel blocker on blood pressure and respiratory function in patients with hypertension and asthma. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10(10):79-81.
- 58- Riska H, Sovijarvi AR, Ahonen A, Salorinne Y, Sundberg S, SteniusAarniala B. Effects of captopril on blood pressure and respiratory function compared to verapamil in patients with hypertension and asthma. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;15:57-61.
- 59- Agusti A, Bonet S, Arnau JM, et al. Adverse effects of ACE inhibitors in patients with chronic heart failure and/or ventricular dysfunction: meta-analysis of randomised clinical trials. *Drug Saf*. 2003;26:895–908.
- 60- P. Brown NJ, Blais C Jr, Gandhi SK, et al. ACE insertion/deletion genotype affects bradykinin metabolism. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32:373–7.
- 61- Tomaki M, Ichinose M, Miura M, et al. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor-induced cough and substance P. *Thorax* 1996;51:199–201
- 62- Zee RY, Rao VS, Paster RZ, Sweet CS, Lindpaintner K: Three candidate genes and angiotensin converting enzyme inhibitor-related cough: a pharmacogenetic analysis. *Hypertension* 1998; 31(4):925-58.
- 63- Takahashi T, Yamaguchi E, Furuya K, Kawakami Y: The ACE gene polymorphism and cough threshold for capsaicin after cilazapril usage. *Resp. Med*. 2001; 95(2):130-5.
- 64- Tabor HK, Risch NJ, Myers RM: Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: practical considerations. *Nat. Rev. Genet*. 2002; 3:391-7

65- Nakajima T, Nishimura Y, Nishiuma T, et al. Cough sensitivity in pure cough variant asthma elicited using continuous capsaicin inhalation. *Allergology Int* 2006; 55: 149-155.

66- Jesenak M, Babusikova E, Petrikova M, et al. Cough reflex sensitivity in various phenotypes of childhood asthma. *J Physiol Pharmacol*. 2009 ;60(5):61-5.