

---

# Sigara içenlerde kapsaisin ile öksürük duyarlılığı

Çetin Aydın YILDIRIM<sup>1</sup>, Pınar ÇELİK<sup>1</sup>, Yavuz HAVLUCU<sup>1</sup>, Evşen COŞKUN<sup>1</sup>, Arzu YORGANCIOĞLU<sup>1</sup>, Ayşın ŞAKAR<sup>1</sup>, Gönül DİNÇ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

<sup>2</sup> Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Manisa.

## ÖZET

### *Sigara içenlerde kapsaisin ile öksürük duyarlılığı*

Bu çalışmada, öksürük refleksi duyarlılığı üzerine uzun süreli sigara içmenin etkisini araştırmak amaçlandı. Prospektif olarak, sağlıklı, halen sigara içen olgular, hiç sigara içmemiş, yaş ve cinsiyet dağılımı benzer olgularla inhale kapsaisin öksürük provokasyon testi (İKÖPT) yapılarak karşılaştırıldı. Sigara içenlerin 50'si erkek, 39'u kadın, sigara içmeyen kontrol grubunun 20'si erkek, 21'i kadındı. Sigara içen ve içmeyenlerin ortalama ve log C5 dozları, sigara içenlerde cinsiyete göre ortalama ve log C5 dozları Mann-Whitney U-test, sigara içenlerde ve içmeyenlerde İKÖPT sonuçları Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test, sigara içenlerde sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, paket yılı ve sigara/gün ile İKÖPT sonuçlarının karşılaştırılması Mann-Whitney U-test ile değerlendirildi. Sigara içenlerde içmeyenlere göre ortalama C5 ve log C5 dozları anlamlı olarak daha az bulundu ( $p < 0.00$ ). Sigara içen erkeklerde C5 ve log C5 dozları anlamlı olarak daha az saptandı ( $p < 0.002$ ). Sigara içenlerle kontrol grubu arasında İKÖPT sonuçları karşılaştırıldığında, sigara içenlerde 0.49, 0.98, 1.95, 3.9, 7.8, 15.6  $\mu$ M konsantrasyonlarda içmeyenlere göre öksürük refleksi duyarlılığının anlamlı olarak daha az olduğu görüldü. Sigara içenlerde sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, paket yılı ve sigara/gün ile İKÖPT sonuçları karşılaştırıldığında, 0.98, 1.95, 3.9, 7.8, 15.6, 31.2  $\mu$ M konsantrasyonlar ile sigara içme süresi ve paket yılı arasında anlamlı korelasyon saptandı. 15.6, 31.2, 62.5, 125  $\mu$ M konsantrasyonlar ile sigara/gün arasında anlamlı korelasyon olduğu görüldü. Bu sonuçlar hava yolları içinde C-liflerin nikotine bağlı inhibe olduğu ya da nöropeptidlerin tükenmesini indükleyerek duyarlılığın azaldığı hipotezini desteklemektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kapsaisin öksürük provokasyon testi, sigara içme.

---

## Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Çetin Aydın YILDIRIM, Gülkent Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Uzmanı,  
ISPARTA - TÜRKİYE

e-mail: cayildirim@hotmail.com

## SUMMARY

### Sensitivity of cough with capsaicin in smokers

Çetin Aydın YILDIRIM<sup>1</sup>, Pınar ÇELİK<sup>1</sup>, Yavuz HAVLUCU<sup>1</sup>, Evşen COŞKUN<sup>1</sup>, Arzu YORGANCIOĞLU<sup>1</sup>, Ayşın ŞAKAR<sup>1</sup>, Gönül DİNÇ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey,

<sup>2</sup> Department of Public Health, Faculty of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey.

*In this study, effect of long term smoking on sensitivity of cough reflex was investigated. Healthy, current smoker male and female was evaluated by capsaicin cough challenge test and they were compared with healthy, non-smoker persons with similar age and gender, prospectively. In current smokers, there were 50 male and 39 female, in non-smoker control group, there were 20 male and 21 female. Mean and log C5 dosage in current smoker and non-smoker groups and mean and log C5 dosage in current smoker according to gender were calculated by using Mann-Whitney U-test. Results of capsaicin cough challenge test in current and non-smoker groups were evaluated by using Pearson Chi-Square test and Fisher's Exact test. In current smokers comparison of results of capsaicin cough challenge test with smoking history (age with first smoking, duration, pocket year and smoking per day) was evaluated by using Mann-Whitney U-test. Mean C5 and mean log C5 dosage were found decreased in current smokers when they were compared to control group ( $p < 0.00$ ). In current smoker group mean C5 and mean log C5 dosage were found decreased in male ( $p < 0.002$ ). When the results of capsaicin cough challenge test were compared between current smoker and control groups, sensitivity of cough reflex in concentration with 0.49, 0.98, 1.95, 3.9, 7.8, 15.6  $\mu\text{M}$  was significantly decreased in current smoker group. Also there was a significant correlation between concentration with 0.98, 1.95, 3.9, 7.8, 15.6, 31.2  $\mu\text{M}$ , and duration of smoking and pocket year of smoking. Also there was a correlation between concentration with 15.6, 31.2, 62.5, 125  $\mu\text{M}$  and smoking per day. This results were correlated with hypothesis about inhibition of C-fibers with nicotin or decrease of C-fibers' sensitivity due to induction of neuropeptide wasting.*

**Key Words:** Capsaicin cough challenge test, smoking.

Öksürük, göğüs hastalıklarında en sık rastlanan yakınmalardan biri olup, solunum yollarının aşırı sekresyon ve yabancı materyallerden temizlenmesine yardımcı olan önemli bir savunma mekanizmasıdır (1,2).

Kapsaisin, kırmızı biberin içindeki maddelerden biridir. Kapsaisin miyelinsiz yavaş C-liflerini uyarak öksürük yaptığı bilinen bir ajandır. Substans P ve nörokinin A olarak bilinen takikininler, solunum epiteli C-lifleri içindeki veziküllerde bulunur. C-lifleri, nörotoksin olan kapsaisine hassastır. Aktivasyonu öksürük, bronkokonstrüksiyon ve mukus sekresyonuna neden olur (3). İn-hale kapsaisin öksürük provokasyon testi (İKÖPT), en iyi doz-yanıt eğrisine sahip olması ve yan etkisinin çok az olması nedeniyle öksürük şiddetinin objektif olarak değerlendirilmesinde ve hava yolu inflamasyonunun gösterilmesinde uygun bir testtir (4).

Bu çalışmanın amacı, öksürük refleksi duyarlılığı üzerine uzun süreli sigara içmenin etkisini araştırmaktır. Bu amaçla sağlıklı, halen sigara içen erkek ve kadın olgulara İKÖPT yapılmış, bulgular sağlıklı, hiç sigara içmemiş, yaş ve cinsiyet dağılımı benzer erkek ve kadın olguların İKÖPT sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır.

### MATERYAL ve METOD

Çalışmaya solunum sistemi yakınması olmayan, iki yönlü akciğer radyogramı ve solunum fonksiyon testi (SFT) parametreleri ( $\text{FEV}_1$ , FVC ve  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ ) normal olan ( $\text{FEV}_1 >$  beklenenin %80, FVC  $>$  beklenenin %80'i ve  $\text{FEV}_1/\text{FVC} >$  %80)'i, halen sigara içen, sigara içme süresi ve sayısı bir yılda günde en az beş adet olan 89 olgu katıldı. Hiç sigara içmemiş, solunum fonksiyon parametreleri normal, yaş ve cinsiyet dağılımı benzer 41 olgu kontrol grubu olarak alındı.

Sigara içen ve içmeyen tüm olgulardan aydınlatılmış onam formu alındı. Akciğer hastalığı olan (astım, kronik bronşit vb., önceki kronik öksürük öyküsü dahil), son dört hafta içinde solunum yolu infeksiyonu geçiren, mevsimsel allerji, postnazal akıntı sendromu, gastroözefageal reflü ve ilaç alımı öyküsü (öksürük refleksi duyarlılığını etkilediği bilinen) olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların tamamından aynı hekim tarafından ayrıntılı bir anamnez alınarak fizik muayeneleri yapıldı. İki yönlü akciğer grafisi normal olan olgulara SFT, Jaeger Master Screen Pneumo cihazıyla yapıldı. FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC parametreleri her olguda oturur pozisyonda, üçer kez ölçüldü, en yüksek değerler kaydedildi.

İKÖPT öncesinde, halen sigara içen gruptaki olguların sigara içme alışkanlıklarını belirlemek üzere tarafımızdan hazırlanan bir form dolduruldu. Olgulara test sırasında olması beklenen semptomdan söz edilmedi. Çalışmanın amacı konusunda bilgi sahibi olmayan ancak her aşamada oluşan öksürük sayısını kaydetmesi istenen bir kişi gözlemci olarak çalışmada yer aldı. İKÖPT, Toraks Derneği'nin önerdiği metoda uygun olarak yapıldı (5).

30.5 mg kapsaisin (Sigma Chemical Co) 1 mL tween 80 ve 1 mL etanolde çözüldü. Daha sonra 8 mL serum fizyolojik (SF) içinde çözülerek 10 mL 1 x 10<sup>-2</sup> M'lık bir konsantrasyonda solüsyon elde edildi ve -20°C'de saklandı. Bu solüsyonun 1 mL'si 1 mL SF ile karıştırılınca 1000 µM'lık bir konsantrasyon elde edildi. Bu doz daha sonra iki kat dilüsyonla seyreltilerek 500, 250, 125, 62.5, 31.2, 15.6, 7.8, 3.9, 1.95, 0.98, 0.49 µM gibi konsantrasyonlar elde edildi. 0.21 mL/dakika çıkışlı, 3.60 µM çapında nebulizasyon yapan nebulizatör kullanıldı. Olguların burnu klipslendikten sonra, 15 saniye süresince ağızdan nebulizasyon yaptırıldı. Her olguda SF kontrolü ile başlandı. Daha sonra en düşük kapsaisin konsantrasyon dozu ile başlanarak doz giderek artırıldı. Uygulanan her dozdan sonra ilk 30 saniyedeki öksürük sayısı sayıldı. Beş öksürük oluşturan doz (C5) kaydedildi. Olgularda her bir kapsaisin dozu için beş ve daha fazla öksürük oluştuğunda "yanıt var", oluşmadığında ise "yanıt yok" olarak değerlendirildi. Tekrarlanabilirlik

özelliği açısından aynı konsantrasyon bir kez daha yineleni. Öksürük görülmediğinde maksimum doza kadar ilerlendi.

Sigara içen grup ve kontrol grubunun demografik özellikleri, ortalama ve log C5 dozları, İKÖPT sonuçları karşılaştırıldı. Sigara içenlerde cinsiyet, sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, paket yılı ve sigara/gün ile İKÖPT sonuçları karşılaştırıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 10 paket programı kullanılarak yapıldı. Sigara içen grup ve kontrol grubunun demografik özellikleri ki-kare test, her iki grubun ortalama ve log C5 dozları Mann-Whitney U-test, sigara içenlerde cinsiyete göre ortalama ve log C5 dozları Mann-Whitney U-test, sigara içenlerde ve kontrol grubunda İKÖPT sonuçları Pearson ki-kare test veya gerektiğinde Fisher's Exact test, sigara içenlerde sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, paket yılı ve sigara/gün ile İKÖPT sonuçlarının karşılaştırması Mann-Whitney U-test ile yapıldı. p < 0.05 düzeyindeki farklar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BÜLGÜLAR

Sigara içen 89, kontrol grubu 41 olmak üzere toplam 130 olgu çalışmaya alındı.

Sigara içen grubun 50 (%56.2)'si erkek, 39 (%43.8)'u kadın, sigara içmeyen kontrol grubunun 20 (%48.8)'si erkek, 21 (%51.2)'i kadındı (p > 0.05, Pearson ki-kare test).

Sigara içen grubun yaş ortalaması 39.12 ± 11.61 (20-70), kontrol grubunun yaş ortalaması ise 38.05 ± 12.23 (20-67) idi (p > 0.05, Pearson ki-kare test). Sigara içenler ortalama 19.20 ± 10.65 yıldır sigara içmekte olup, 18.55 ± 14.96 paket-yılı sigara anamnezine sahipti. Sigara içmeye başlama yaşı 19.70 ± 5.36 idi. İKÖPT, sigara içen grup ve kontrol grubu tarafından iyi tolere edildi, inhalasyon süresince ve sonrasında ilaca bağlı bir yan etki gözlenmedi.

Sigara içen grup ve kontrol grubu, SFT parametreleri (FEV<sub>1</sub>, FVC ve FEV<sub>1</sub>/FVC) açısından karşılaştırıldığında benzer özellikler taşımaktaydı, iki grup arasında farklılık saptanmadı (p > 0.05) (Tablo 1).

**Tablo 1. Sigara içen grup ve kontrol grubunun solunum fonksiyon testi özellikleri.**

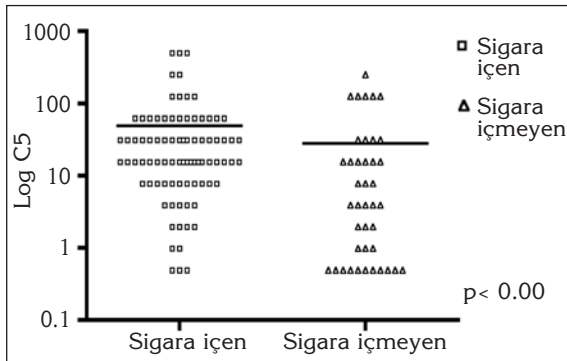
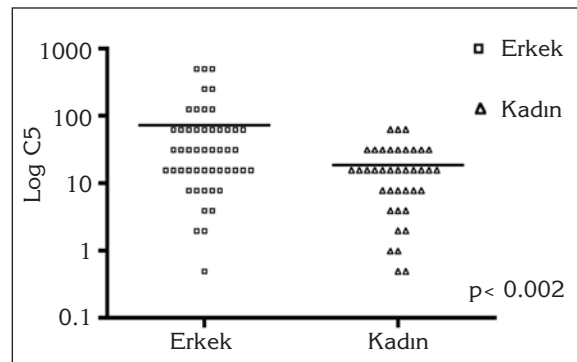
	Sigara içenler (n= 89)	Sigara içmeyenler (n= 41)
FEV <sub>1</sub> (L)*	3.40 ± 0.84	3.26 ± 0.75
FEV <sub>1</sub> (%)*	102.47 ± 11.68	106.12 ± 12.82
FVC (L)*	4.02 ± 1.03	3.83 ± 0.91
FVC (%)*	102.45 ± 13.45	104.94 ± 14.70
FEV <sub>1</sub> /FVC*	83.33 ± 5.08	83.47 ± 4.48
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)*	103.67 ± 6.87	106.27 ± 7.25

\*p&gt; 0.05, Student's t-test.

Sigara içen grup ile kontrol grubunun ortalama C5 dozları, sigara içenlerde  $49.04 \pm 95.24$   $\mu\text{mol/L}$  (median 15.60), kontrol grubunda  $28.06 \pm 53.37$   $\mu\text{mol/L}$  (median 3.90) olarak saptandı ( $p < 0.00$ ). Sigara içenler ile kontrol grubu arasında ortalama C5 ve log C5 dozları karşılaştırıldığında, sigara içenlerde öksürük refleksi duyarlılığının anlamlı olarak daha az olduğu görüldü (Şekil 1).

Sigara içen erkeklerde ortalama C5 dozu  $72.88$   $\mu\text{mol/L}$  (median 31.20), kadınlarda  $18.48$   $\mu\text{mol/L}$  (median 15.60) olarak bulundu ( $p < 0.002$ ). Sigara içenler cinsiyete göre ortalama C5 ve log C5 dozları açısından karşılaştırıldığında, erkeklerde öksürük refleksi duyarlılığının anlamlı olarak az olduğu görüldü (Şekil 2).

Kapsaisinın 0.49 ve 15.6 değerleri arasındaki dozları için sigara içenlerde yanıt verenlerin oranlarının sigara içmeyenlerdeki yanıt oranlarından daha düşük olduğu saptandı (tüm dozlar için  $p < 0.05$ , Pearson ki-kare test). 31.2 ve ü-

**Şekil 1. Sigara içen grup ve kontrol grubu arasındaki ortalama log C5 dozlarının karşılaştırılması.****Şekil 2. Sigara içen grupta cinsiyete göre ortalama log C5 dozlarının karşılaştırılması.**

tündeki dozlar için içen ve içmeyenlerin yanıt oranları arasında farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ , Pearson ki-kare test veya gerektiğinde Fisher's Exact test).

Sigara içenler ile içmeyenler arasında İKÖPT sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 3'te farklı kapsaisin dozlarının her biri için yanıt veren ve vermeyen kişilerin sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, sigara/gün ve paket yılı verilerinin ortalamaları karşılaştırılmıştır. Kapsaisinın 0.98 ve 31.2 arasındaki dozlarında yanıt verenlerin sigara içme süresinin yanıt vermeyenlerden daha uzun olduğu (tüm dozlar için  $p < 0.05$ ) ve yanıt verenlerin paket yılı ortalamasının yanıt vermeyenlerin paket yılı ortalamasından daha düşük olduğu ( $p < 0.05$ ), 15.6 ve 125 arasındaki dozları için ise sigara/gün ortalamasının yanıt verenlerde daha uzun olduğu saptanmıştır ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 2. Sigara içenler ve içmeyenler arasında İKÖPT sonuçlarının karşılaştırılması.**

Kapsaisin dozu	Sigara içen (%)	Sigara içmeyen (%)	p	Test
0.49	3.4	26.8	<b>0.000</b>	ki-kare
0.98	5.6	34.1	<b>0.000</b>	ki-kare
1.95	10.1	41.5	<b>0.000</b>	ki-kare
3.9	15.7	53.7	<b>0.000</b>	ki-kare
7.8	28.1	61.0	<b>0.000</b>	ki-kare
15.6	55.1	75.6	<b>0.025</b>	ki-kare
31.2	75.3	85.4	0.1	ki-kare
62.5	89.9	85.4	0.3	Fisher's Exact
125	94.4	97.6	0.3	Fisher's Exact
250	96.6	100	0.3	Fisher's Exact
500	100	100		
1000	100	100		

İKÖPT: İn hale kapsaisin öksürük provokasyon testi.

**Tablo 3. Sigara içenlerde sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, paket yılı ve sigara/gün ile İKÖPT sonuçlarının karşılaştırılması.**

Kapsaisin dozu	Başlama yaşı	p*	Sigara içme süresi	p*	Paket yılı	p*	Sigara/gün	p*	
0.49	Yanıt var (n= 3)	18.3 ± 3.5	0.7	10 ± 1	0.1	10 ± 1	0.4	20 ± 0	0.6
	Yanıt yok (n= 86)	19.7 ± 5.4		19.5 ± 10.7		18.8 ± 15.1		18.8 ± 7.6	
0.98	Yanıt var (n= 5)	19.2 ± 3.3	0.9	8.2 ± 2.8	<b>0.01</b>	7.6 ± 3.4	<b>0.043</b>	18 ± 4.5	0.9
	Yanıt yok (n= 84)	19.7 ± 5.5		19.8 ± 10.6		19.2 ± 15.1		18.9 ± 7.7	
1.95	Yanıt var (n= 9)	18 ± 3	0.2	7.3 ± 2.7	<b>0.000</b>	6.1 ± 3.1	<b>0.000</b>	16.7 ± 5	0.4
	Yanıt yok (n= 80)	20 ± 5.5		20.5 ± 10.4		19.9 ± 15.1		19.1 ± 7.2	
3.9	Yanıt var (n= 14)	20.6 ± 8.8	0.8	8.2 ± 3.2	<b>0.000</b>	7.3 ± 3.3	<b>0.000</b>	17.8 ± 4.2	0.8
	Yanıt yok (n= 75)	19.5 ± 4.5		21.2 ± 10.3		20.6 ± 15.4		19.7 ± 8	
7.8	Yanıt var (n= 25)	21.4 ± 7.7	0.2	12 ± 6.9	<b>0.000</b>	9.5 ± 6	<b>0.000</b>	16.9 ± 5.3	0.2
	Yanıt yok (n= 64)	19 ± 3.9		22 ± 10.5		22.1 ± 15.9		19.6 ± 8.1	
15.6	Yanıt var (n= 49)	20.4 ± 5.9	0.2	15.7 ± 9.5	<b>0.001</b>	12.8 ± 9.1	<b>0.000</b>	17 ± 6.4	<b>0.011</b>
	Yanıt yok (n= 40)	18.9 ± 4.5		23.4 ± 10.6		25.6 ± 17.6		21.2 ± 8.2	
31.2	Yanıt var (n= 67)	20.2 ± 5.6	0.1	17.3 ± 9.3	<b>0.017</b>	15 ± 10.1	<b>0.002</b>	17.7 ± 7.1	<b>0.008</b>
	Yanıt yok (n= 22)	18.3 ± 4.2		24.8 ± 12.6		29.3 ± 21.3		22.4 ± 7.8	
62.5	Yanıt var (n= 80)	20 ± 5.5	0.4	18.6 ± 10.1	0.2	17.3 ± 13.4	0.054	18.4 ± 7.6	<b>0.022</b>
	Yanıt yok (n= 9)	18 ± 3.2		24.4 ± 14.5		29.9 ± 23.1		23.3 ± 5	
125	Yanıt var (n= 84)	19.7 ± 5.5	0.8	19.2 ± 10.4	0.7	18.4 ± 15	0.5	18.4 ± 7.4	<b>0.014</b>
	Yanıt yok (n= 5)	19 ± 3.2		19.6 ± 15.6		21.4 ± 16.3		26 ± 5.5	
250	Yanıt var (n= 86)	19.8 ± 5.4	0.5	18.9 ± 10.5	0.1	18.2 ± 14.8	0.1	18.7 ± 7.5	0.2
	Yanıt yok (n= 3)	17.7 ± 3.5		28.3 ± 14.4		29.7 ± 16.6		23.3 ± 5.8	
500	Yanıt var (n= 89)								
	Yanıt yok (n= 0)								
1000	Yanıt var (n= 89)								
	Yanıt yok (n= 0)								

\* Mann Whitney U-testi.

İKÖPT: İn hale kapsaisin öksürük provokasyon testi.

## TARTIŞMA

Öksürük, beyin sapındaki öksürük merkezini aktive eden afferent impulsların solunum yolu içindeki duysal reseptörleri uyarmasından kaynaklanır. Oluşmasında ince, miyelinli, afferent lifleri olan hızlı adaptasyon gösteren akciğer gerilim reseptörleri (RARs) ve miyelinsiz afferent fibrilleri olan akciğer ve bronş C-lif reseptörleri olmak üzere iki tip reseptör etkilidir. RARs'ların primer duysal yolak aracılığıyla öksürüğü indüklediğine inanılır. Oysa C-lifleri periferik yolla RARs'ları aktive eden duysal nöropeptidlerin salınımına sebep olarak öksürüğü stimüle edebilirken, santral yolaklar aracılığıyla öksürüğü inhibe eder (6).

Kırmızı biberin içindeki bir madde olan kapsaisinin duysal sinir sisteminin miyelinsiz yavaş C-liflerini stimüle ettiği bilinir. Gerçekten C-lifleri nörotoksik kapsaisine duyarlılıkları ile karakterizedir (3). Yüksek dozlarda kapsaisin, nöropeptidleri etkin biçimde etkisizleştirirken, küçük dozlarda C-lif sonlarından nöropeptidleri salar. Substans P, nörokinin A ve kalsitonin geni ile ilişkili peptid takikinleri dahil bu nöropeptidler, solunum epitelinin C-liflerindeki veziküllerde bulunur. Aktivasyon öksürük, bronkokonstrüksiyon ve mukus sekresyonu gibi çeşitli etkilere yol açar (3). Öksürük ajanı kapsaisinin, öksürük refleksi duyarlılığının ölçümü için mükemmel bir araç haline getirilerek, güvenli, tekrarlanabilen ve doz bağımlı biçimde insanlarda öksürüğü indüklediği gösterilmiştir (7).

Millqvist ve Bende'nin yaptığı, çalışmamızdan farklı bir protokolün uygulandığı çalışmada, sigara içen 15 olgu ile sigara içmeyen 39 olgu, kapsaisin ile öksürük provokasyonunun etkisi bakımından karşılaştırılmıştır. Kapsaisinin bütün olgularda doza bağlı öksürüğü indüklediği, 2 ve 10 µM konsantrasyonlarda sigara içenler ile içmeyenler arasında anlamlı fark olduğu saptanmıştır (8).

İki, beş ve daha fazla öksürük elde edene kadar inhale kapsaisinin artan dozları ile öksürük provokasyon testi uygulanan diğer bir çalışmada, halen sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre anlamlı olarak öksürük refleksi duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir (9).

Doherty ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 53 astım ve 56 kronik obstrüktif akciğer has-

tası, 96 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış, halen sigara içen, sigarayı bırakmış ve hiç sigara içmemiş sağlıklı kontrollerle aralarında kapsaisine duyarlılık yönünden median C5 dozları açısından fark saptanmamıştır (10).

Çalışmamızda sigara içenlerde ortalama C5 kapsaisin konsantrasyonu 49.04, sigara içmeyenlerde 28.06, log C5 değerleri sigara içenlerde 1.69, kontrol grubunda 1.44 olarak bulundu. Önceki çalışmalar ile uyumlu olarak, sigara içenlerde öksürük refleksi duyarlılığı içmeyenlere göre İKÖPT sonrası azalmış olarak saptandı (8,9).

Nikotin tarafından uyarılan solunum refleksleri kapsaisin ile ortaya çıkarılanlara benzerdir, ancak bu reflekslere aynı tip duysal sinirlerin aracılık edip etmediği açık değildir (11). Yüksek dozlarda nikotinin kapsaisine benzer bir yolla C-lif sonlarından nöropeptidleri elimine etmesi olasıdır (3). Bu teori, bulgularımız için bir açıklama sağlayabilir ve böylece sigara içmeyi bırakan insanlarda sıklıkla görülen üst ve alt hava yollarında artan semptomları da açıklayabilir (8).

Sigara içenlerde azalan öksürük refleksi duyarlılığının mekanizması açık değildir. Tütün dumanına uzun süreli maruziyet hava yolu epitelindeki öksürük reseptörlerini desensitize edebilir. Öksürük reseptör desensitizasyonu sigara içmeyenlere göre sigara içenlerde ACE inhibitörlerine bağlı öksürüğün düşük insidansını açıklayabilir (9). Bu hipotez, sigarayı bırakma sonrası sıklıkla geçici olarak öksürüğün arttığı gözlemini de doğrulayabilir (9).

Alternatif olarak, uzun süreli tütün dumanına bağlı hava yolu mukus karakterindeki değişiklikler öksürük refleksi duyarlılığının modülasyonunda bir rol oynayabilir (9). Önceki çalışma, sigara içmeyenlerin mukusu ile karşılaştırıldığında mukosilyer klerens ve volüm artışı ile birlikte, asemptomatik sigara içenlerdeki mukusun kompozisyonunda kalitatif fark kadar kantitatif fark da olduğunu göstermiştir (12). Artmış mukus, yüzeyel hava yolu öksürük reseptörlerini örterek öksürük stimülasyonuna engel olabilir (9).

İnsanlarda inhale nikotinin konsantrasyona bağlı olarak öksürüğü indüklediği, deneysel elektrofizyolojik çalışmalarda, nikotinin öksürüğü in-

dükleyen RARs'ları uyardığı gösterilmiştir (11). Uzun süreli tütün dumanına maruziyetin hava yollarında takikinin sentezi ve salınımını stimüle ederek öksürük refleksi duyarlılığını arttırdığı saptanmıştır (13-15).

Sağlıklı, atopi öyküsü olmayan, sigara içmeyen 40 genç kadın, 40 genç erkek, 40 orta yaşlı kadın, 40 orta yaşlı erkek arasında kapsaisin öksürük eşiğinin karşılaştırıldığı çalışmada, kadınlarda öksürük eşiğinin daha düşük olduğu bulunmuş, orta yaşlı premenopozal kadınlarda öksürük eşiği postmenopozal olanlardan belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Kapsaisin öksürük testinde aynı cinsiyet grubunda genç ve orta yaş grupları arasında öksürük eşiği açısından fark bulunmamıştır (16). Kronik öksürük yakınması olan olgulara kapsaisin ve sitrik asit inhalasyon testi yapılmış, kadınlarda erkeklere göre öksürük yanıtı belirgin olarak düşük bulunmuştur (17). Choudry ile Doherty'nin yaptıkları iki ayrı çalışmada ise kapsaisine öksürük eşiğinde cinsiyet açısından farklılık saptanmamıştır (13,18).

Çalışmamızda sigara içen erkek ve kadınlar arasında hem ortalama C5 hem de ortalama log C5 dozları karşılaştırıldığında, erkeklerde öksürük refleksi duyarlılığının anlamlı olarak daha az olduğu görüldü.

Millqvist ve Bende yaptıkları çalışmada, sigara içenlerde kapsaisin provokasyonu sonrası öksürük sayısı ile içilen günlük sigara sayısı (sigara/gün) arasında ilişki olmadığını saptamışlardır (8).

Çalışmamızda farklı kapsaisin dozlarının her biri için yanıt veren ve vermeyen kişilerin sigaraya başlama yaşı, sigara içme süresi, sigara/gün ve paket yıl verilerinin ortalamalarının genelde yanıt vermeyenlerde daha uzun olması, bir başka ifadeyle kapsaisin yanıtının genelde artan sigara maruziyeti ile düşüyor olması sigaranın öksürük refleksi duyarlılığını azalttığını desteklemektedir. Halen sigara içenlerde öksürük refleksi duyarlılığının azalmasının anlamı bugün net olarak bilinmemektedir. Öksürük refleksinde uzun süreli tütün dumanına bağlı değişikliklerin anlamı ve klinik spektrumu ileriye yönelik çalışmalarla açıklığa kavuşturulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Irwin RS, Curley FJ. The treatment of cough: A comprehensive review. *Chest* 1991; 99: 1477-84.
2. Pratter MR, Barter T, Akers S, et al. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 1993; 119: 977-83.
3. James DE, Nijkamp FP. Neuro-immune interactions in the lung. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1309-19.
4. Songür N, Songür Y, Doğan I ve ark. Öksürük ve gastro-özofageal reflü: 24 saatlik pH monitörizasyonu ve kapsaisin testinin rolü. *Toraks* 2004; 5: 32-8.
5. Türkteş ve ark. Astımda tanıya yönelik pratik uygulama kılavuzu. *Toraks* 2003; 4.
6. Widdicombe JG. Neurophysiology of the cough reflex. *Eur Respir J* 1995; 8: 1193-202.
7. Midgren B, Hansson L, Karlsson JA, et al. Capsaicin-induced cough in humans. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 347-51.
8. Millqvist E, Bende M. Capsaicin cough sensitivity is decreased in smokers. *Respir Med* 2001; 95: 19-21.
9. Dicipinigaitis PV. Cough reflex sensitivity in cigarette smokers. *Chest* 2003; 123: 685-8.
10. Doherty MJ, Mister R, Pearson MG, et al. Capsaicin responsiveness and cough in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55: 643-9.
11. Hansson L, Choudry NB, Karlsson JA, et al. Inhaled nicotine in humans: Effect on the respiratory and cardiovascular systems. *J Appl Physiol* 1994; 76: 2420-7.
12. Rubin BK, Ramirez O, Zayas JG, et al. Respiratory mucus from asymptomatic smokers is better hydrated and more easily cleared by mucociliary action. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 545-7.
13. Bergren DR. Chronic tobacco smoke exposure increases cough to capsaicin in awake guinea pigs. *Respir Physiol* 2001; 126: 127-40.
14. Karlsson JA, Zackrisson C, Lundberg JM. Hyperresponsiveness to tussive stimuli in cigarette smoke-exposed guinea pigs: A role for capsaicin-sensitive, calcitonine gene-related peptide containing nerves. *Acta Physiol Scand* 1991; 141: 445-54.
15. Kwong K, Wu ZX, Kashon ML, et al. Chronic smoking enhances tachykinin synthesis and airway responsiveness in guinea pigs. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25: 299-305.
16. Fujimura M, Kasahara K, Kamio Y. Female gender as a determinant of cough threshold to inhaled capsaicin. *Eur Respir J* 1996; 9: 1624-6.
17. Kastelik JA, Thompson RH, Aziz I, et al. Sex related differences in cough reflex sensitivity in patients with chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 961-4.
18. Choudry NB, Fuller RW. Sensitivity of the cough reflex in patients with chronic cough. *Eur Respir J* 1992; 5: 296-300.