

Kronik Öksürük ve Klinik Yaklaşım *Chronic Cough and Clinic Approach*

Özet

Öksürük değişik uyarılara karşı havayollarının önemli savunma mekanizması olup, havayollarının temizlenmesinde önemli bir rolü vardır. Öksürük refleksinin tam mekanizması anlaşılamamıştır. Bir çok hastada öksürük önemsiz nedenlerden kaynaklanmasına rağmen, hayat kalitesini olumsuz etkilediği için ve altta yatan ciddi hastalıkların bulgusu olabileceği için özellikle kronik öksürük dikkatlice değerlendirilmelidir. Hastalara etiyolojik sebebe göre tedavi edilmelidir. Çocukların küçük erişkinler olmadığı unutulmamalıdır. Bu yüzden kronik öksürüğün değerlendirilmesi çocuklar ve erişkinler arasında bir takım farklılıklar göstermektedir. Dikkatli hikaye alınması ve öksürük reseptörlerinin anatomik dağılımına göre fizik muayene ilk yapılması gerekenlerdir. İkinci olarak sık rastlanan etiyolojik sebepler (astım, gastroösofajialreflü ve postnasaldripsendromu) araştırılmalı. Üçüncü basamakta daha az rastlanan sebepler araştırılmalı ve son olarak tedavi planlanmalıdır. Hastalar değerlendirilirken bu süreçte hastalarının

Abstract

Cough is an important flex defense mechanism and it cleans the airways with the various stimuli. Full mechanism of the cough flex have not been completely analyzed. Even cough is normal for most patients, the presence of cough may be indicative of serious disorders and should be considered important because cough affects the patient's quality of life. All patients with chronic cough should be evaluated for diagnosis. Patients should be treated based on etiology. It should not be forgotten that childrens are not little adults. Son evaluation and treatment of chronic cough shows some differs between children and adults. Carefull medical history and physical examination according to anatomic distirubution of the cough receptors, should beat the beginning of theevaluation. Secondly mostly diagnosed etiologies (asthma, gastroesophageal reflux and post nasal drip syndrome) should be searched. Thirdly rare causses should be search end lastly treatment should be planed.

Giriş

Öksürük hava yollarının en önemli korunma mekanizmalarından biri olmasına karşın hastaların doktora en sık başvuru nedenidir(1). Bu durumun en önemli nedeni, özellikle kronik öksürüğün yaşam kalitesi üzerine önemli etkisinin olmasıdır(2). Kronik öksürük hayat kalitesini olumsuz etkilediği için ve ciddi hastalıkların (örn., akciğer kanseri) ilk be-

Doç. Dr. Mahir İĞDE

*Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Hastalıkları Kliniği, Çocuk
Allerji ve İmmünoloji Bölümü*

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

*Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Hastalıkları Kliniği, Çocuk Allerji
ve İmmünoloji Bölümü, Samsun*

Tel/phone: +90 (362) 311 15 00

E-mail: drmahirigde@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

*Çocuklar , erişkinler, öksürük,
kronik öksürük*

Keywords:

*Children, adults, cough,
chroniccough*

Geliş Tarihi - Received
20/10/2016

Kabul Tarihi - Accepted
30/10/2016

lirtisi olabileceği için mutlaka araştırılmalıdır. Öksürüğün iyi değerlendirilebilmesi ve nedene yönelik tedavi verilebilmesi için öksürük mekanizmasının bilinmesi şarttır.

Öksürük Refleksinin Anatomisi

Her öksürük kompleks bir reflektir. Öksürük refleksinin başlayabilmesi için ilk olarak öksürük reseptörlerinin uyarılması şarttır. Uyarımafferent lifler yardımıyla santralyolağa iletilmesi ve buradan efferent lifler yardımıyla efektör yapıların aktifleşmesi, öksürüğün oluşmasıyla refleks tamamlanmaktadır.

Reseptörler

Reseptörler hava yolunda olanlar ve olmayanlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Histolojik olarak alt hava yolları dışında öksürük reseptörleri sadece farinkste gösterilmiştir. Histolojik çalışmalar havayolundaki reseptörlerin respiratuar yapı boyunca, epitelyumun içinde olduğunu göstermiştir. Ancak diğer bölgelerinde mekanik olarak uyarıldığı durumlarda öksürük cevabı oluşmaktadır. Bu yüzden gösterilemese de, havayolları dışında öksürük reseptörlerinin, dış kulak yolu, timpanikmembranlar, plevra, perikard, diyafragma ve midede bulunduğu kabul edilmektedir(3).

Reseptörler öksürük refleksini başlatan uyarı sonrası ileti liflerine göre 3 gruba ayrılmaktadır.

1. A lifleri:

Hızlı adapte olan reseptörler (Rapidly Adapting Reseptors=RAR) miyelinize olmuş Aδ lifleridir. Bu reseptörlerin uyarılması öksürük refleksinin uyarılmasında esas öneme sahiptir. Akciğerleri örten epitel içinde veya hemen altında olup, mekanik değişikliklere karşı duyarlıdır(4).

2. C-lifleri:

C-liflerinin havayolunun savunma refleksinde önemli rolü vardır. Hem mekanik uyarılara (eşik düzeyi RAR'lara göre daha yüksek) hem de kimyasal uyarılara (sülfür dioksit, kapsaisin, ve bradikinin vb.) duyarlıdır(5).

3. Yavaş Aktive Olan Reseptörler

Yavaş aktive olan reseptörler klasik uyarılara karşı reaksiyon vermemektedir. Bu yüzden bu reseptörlerin öksürüğü başlatmaktan çok, yapılan deneyler sonucu öksürük refleksini kolaylaştırıcı etkisi olduğu düşünülmektedir(6).

Vagus, trigeminus, glossofarengus ve frenik sinirin, öksürük refleksini başlatan reseptörleri innerve ettikleri deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak 20 yıldır yapılan deneylerden elde edilen verilerin ışığında günümüzde öksürüğün tamamıyla vagal bir fenomen olduğuna inanılmaktadır(7).

Vagal sinirin

- **Pulmoner Dalı:** Trakeal, bronşial ve plevral uyarılmayı iletir.
- **Auriküler Dalı (Arnold Siniri):** Dış kulak yolu ve kulak zarını innerve eder.

- **Farinks Dalları:** Farinksiinerve eder.
- **SüperiorLaringeal Dalları:** Larinksiinerve eder.
- **Mide Dalları:** Mideyi inerve eder.
- **Diyafragma Dalları:** Kardiyak ve özofagealinnervasyonu sağlar.

Afferent sinirler uyarıları öksürük merkezine taşımamın dışında, havayolu submukozal bezleri uyararak mukus sekresyonunu arttırmaktadır. Bu şekilde hem kimyasal iritanlara karşı bir bariyer oluşturmakta hem de yabancı cisimlerin havayollarından temizlenmesini kolaylaştırmaktadır(8).

Vagal sinirin dışında öksürük istemli olarak başlatılabildiğinden veya baskılanabildiğinden, daha yüksek merkezlerden de afferent uyarılma olabileceği düşünülmektedir.

Görüldüğü üzere havayolları dışında vagal sinirin uyarıldığı tüm bu anatomik bölgeler öksürük refleksinin oluşmasında önemli olabilir ve öksürük semptom olarak yüzlerce hastalıkla birlikte bulunabilir.

Kronik Öksürük Tanımı

Öksürük yaşa, etiyolojiye (spesifik ve nonspesifik), süresine (akut, kronik), tetikleyen faktörlerin olup olmamasına (mevsimsel değişiklikler, ısı, aktivite, beslenme), karakterine (kuru, balgamlı), zamanına (persistan, intermittan, gece, uykudan uyandıran) ve kalitesine (sert, kentöz, paroksizmal) göre değerlendirilir.

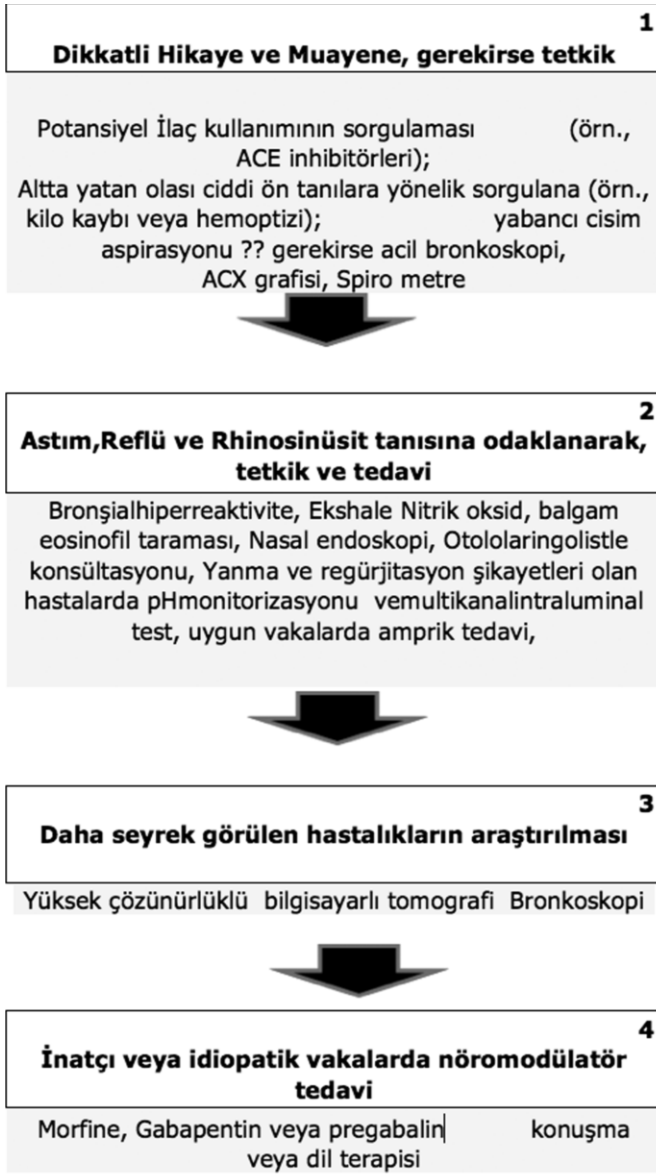
Ancak temel olarak süreye göre sınıflandırılır ve hem tanıya hem tedaviye yönelik yaklaşımlar bu temelle şekillenir.

Kronik/uzamış öksürüğün kesin bir tanımı yoktur(9). Genel olarak öksürüğün 3-8 haftadan uzun sürmesi kronik öksürük olarak tanımlanmaktadır (10). Yaklaşık olarak toplumun %12'sinde 8 haftadan uzun süren kronik öksürük olduğu tahmin edilmektedir(11).

Kronik Öksürüğe Yaklaşım

Başlangıçta; hastanın değerlendirilmesinde öykü alma, muayene, akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testi, alta yatan olası bir çok sebebin araştırılmasını sağlar. Bu değerlendirmelerde ağırlıklı olarak en sık rastlanan hastalıklara yönelmek gerekir(Şekil 1).

Hikaye almada ilaç kullanımı(özellikle ACE inhibitörü), sigara içimi/maruziyeti, diğer çevresel maruziyetler ve alta yatan ciddi hastalıklara ipucu olabilecek belirtiler(kilo kaybı veya hemoptizi gibi akciğer kanseri düşündürilecek bulgular) mutlaka sorgulanmalıdır. Özellikle sigara da dahilirritanmaruziyeti ve ilaç kullanım hikayesi olmayan olmayan hastalarda başlangıçta çekilcek bir akciğer grafisi, akciğer kanseri gibi ciddi patolojileri ekarte etme açısından güvenilir bir tetkiktir. Sigara içenlerde içmeyenlere göre kronik öksürük şikayeti 3 kat daha fazla görülmektedir(12). Sigara içen veya sigara maruziyeti olan kronik öksürük hastalarında ilk aşama sigaranın bırakılması, 1-2 haftalık sigarasız dönemden sonra tekrar değerlendirme yapılmalıdır (izle, bekle ve yeniden değerlendir)(13).



Şekil 1. Kronik öksürükte yaklaşım basamakları

Hışıltı hikayesi astımda önemli bir ipucu olmasına rağmen, hışıltının olmadığı sadece öksürükle kendini belli eden "cough-variant astım" (14) kronik öksürükte mutlaka akılda tutulmalıdır. Solunum fonksiyon testi astımda hem havayolu obstrüksiyonunu hem de bronkodilatatör cevabını göstererek bu durumu açıklığa kavuşturabilir.

Hikayeden yabancı cisim aspirasyonu olasılığının tespiti acil müdahale ve araştırma gerektiren durumlardan birisidir.

Fizik muayenede özellikle öksürük refleksi anatomisi gözönünde bulundurularak, afferent lifleri aktive eden reseptörlerin konsantrasyonlarının arttığı bölgeleri ve bu bölgelerdeki irritatif patolojileri değerlendirir nitelikte olmalıdır (15).

Sigara maruziyeti olmayan kronik öksürük yakınmalı hastalarda, normal grafi ve solunum fonksiyon testi sonucu elde edilirse, ikinci basamakta öksürükle birliktelik gösteren en olası sebeplere odaklanılması gerekmektedir. Astım, gastroösofajial reflü (GÖR) ve postnasal drips sendromu en sık görülen sebepleri oluşturmaktadır (16). Kronik öksürük genellikle aynı anda bulunan birkaç durumdan kaynaklanır. Farklı ça-

lışmalara baktığımızda, sebebin aydınlatılabildiği kronik öksürük vakalarının %38-82 sıklığında tek bir neden, %18-62 oranında ise birden fazla neden bulunmuştur. Vakaların %42'sinde 3 nedenin bir arada olduğu görülmüştür (17).

Birçok astım vakasında rutin solunum fonksiyonlarında srirometre ile tespit edilebilen özgün değişiklikler olması beklenirken, astımlı hastalarda solunum fonksiyon testlerinin normal olabileceği de bilinmektedir. Normal spirometreye rağmen başka belirgin bir sebep yoksa astım olasılığı tekrar değerlendirilmeli ve metakolinprovokasyon testi yapılmalıdır. Bu hasta grubunda solunumla ekshale Nitrik Oksid seviyesinin' de artış olabilir ki bu invaziv olmayan, kolayca bakılabilen ve astım tanısını destekleyen bir tetkiktir (18).

Astımla-reflü arasında son yıllarda daha açık, anlaşılabilir hale gelmiş komplike bir ilişki vardır (19). Rehberlerde anti-asit tedavi verilmesi önerilmektedir (20-22). Ancak öksürük şikayeti olan hastaların çoğunda reflü şikayetleri gözlemlenmemekte ve bir çok çalışmada bu tarz bir tedavinin faydalı olmadığı görüşünü desteklemektedir (23, 24). Yapılan çalışmalar öksürükle beraber yanma, regürjitasyon veya ph monitorizasyonu ile aşırı asit reflü tespit edilen belirgin reflülü hasta grubunun tedaviden fayda gördüğünü destekler niteliktedir (24).

Kronik öksürüğü olan hastalar sıklıkla beraberinde geniz akıntısı birlikteliğini de bildirmektedir. Ancak rehberlere özellikle alerjik rinit varlığında rutin antihistaminik ve intranasal steroid kullanımını önerse de klinik tecrübeler bu yaklaşımın çok etkili olmadığını göstermektedir. Böyle bir durumda alerjik rinit, kronik sinüzit, septal deviasyon gibi geniz akıntısına sebep olan nedenin tespit edilerek uygun tedavinin verilmesi daha uygun olacaktır. Önemli olan nokta kronik öksürük-geniz akıntısı birlikteliğinin atlanmıyarak mutlaka her hastada sorgulanmasıdır.

Astım, reflü, geniz akıntısı açısından değerlendirilerek tanı konamamış hastalarda daha az rastlanan diğer olası sebeplerin araştırılması gerekir. Bu bağlamda obstriktif uyku apnesi (25), eosinofilik bronşit (26), tonsiller hipertrofi, rekürrent tonsillit (27) ve özellikle vagus sinirinin auriküler dalını etkileyebilen dış kulak yolu hastalıkları (28) değerlendirilmelidir. Bütün bu değerlendirmelere rağmen hastaların bir kısmında inatçı öksürük devam edebilmektedir. Böyle durumlarda özellikle akciğer fibrozisi, bronşektazi veya sarkoidozis gibi parankimal zedelenmelere neden olmasına karşın düz grafide tespit edilemeyen hastalıklar düşünülmeli yüksek çözünürlüklü kompütürize tomografi ile tanı konulmaya çalışılmalıdır. Tomografiye rağmen trakeabronkomalasi, kronik bronşit, trakeaosteplastika gibi bazı hastalıklar atlanabilir, özellikle tomografinin sonuç vermediği durumlarda bu hastalıklara yönelik bronkoskopi yapılabilir. Bu hastaların yaklaşık %10'luk bir kısmında bronkoskopide tomografide görülemeyen anomaliler tespit edilebilmektedir (29). Bronşial reaktivitenin tespit edilmediği ancak balgam eosinofil seviyesinin %3'ün üzerinde olduğu hastaların %13'lük bir kısmında eosinofilik bronşit tanısı konulabilmekte ve bu hastalar steroid tedavisinden fayda görmektedir (26).

Bütün girişimlere rağmen kronik öksürüğü olan hastaların %42'lik bir kısmında tanı konulamamaktadır (30). Bu

grup için genellikle “idiyopatik öksürük” veya “öksürük aşırı duyarlılık sendromu” terimi kullanılmaktadır. Özellikle çocuklarda antihistaminikler, dekonjestanlar ve antitusifler etkileri plasebodan farklı olmamakla birlikte ciddi potansiyel yan etkilerinden dolayı tedavide önerilmemektedir(31). Kesin görüş birliği sağlanamamış olmasına, rehberlere girmemesine rağmen düşük doz, yavaş salınımlı morfin sülfatın(5 mg günde 2 doz), gabapentin, pregabaline dil ve konuşma terapisi bu hasta grubunun tedavisinde faydalı olabilmektedir(32, 33).

Çocuklar için yapılmış yeterli sayıda çalışma olmadığından, hangi yaşta erişkinlerdeki protokollerin uygulanabileceği tam olarak bilinmemektedir. Erişkin tipte protokollerin 12 yaşından sonra kullanılabileceği öngörülmüştür(34), bu yüzden mevcut rehberlerin kullanımında çocuğa özgü durumlar göz ardı edilmemelidir. Çocuklardaki kronik hava yolları enfeksiyonunun bir çeşidi olan uzamış bakteriyel bronşitin (UBB) kronik öksürüğün eşlik ettiği en sık görülen nedenlerden olup, son yıllarda tanımlanmıştır (35). Çocukların %17.6'sında erişkinlerden farklı olarak kronik öksürük altında yatan ciddi bir hastalığın ilk bulgusu olabilir (bronşektazi, kistik fibrozis, aspirasyon). Bu hastalıkların özellikle tanı konulamamış kronik öksürüğü olan çocuklarda araştırılması gerekmektedir(34). UBB şu şekilde tanımlanmaktadır: (a) izole kronik (>4 hafta) ıslak/nemli öksürük, (b) antibiyotik tedavisi ile öksürüğün düzelmesi ve (c) öksürüğe neden olabilecek özel bir etmen olmaması. UBB'de 2 haftalık bir antibiyotik tedavisi verilir (36). UBB'de unutulmaması gereken bir diğer önemli nokta trakeo-bronkomalazi, UBB'si olan çocuklarda sık görülen bir bulgudur (35, 37).

Sonuç olarak, kronik öksürük önemli bir sağlık problemi. Kronik öksürükle başvuran hastalara bir anda çok sayıda tetkik istemek, ilaç tedavisi vermek sonuca ulaşmada yetersizliğe neden olur. Öksürüğü kontrol etme şansı, kronik öksürüğün nedeninin tam olarak ortaya konulduğu ve spesifik tedavinin verildiği durumlarda daha yüksektir. Bu konuda izlenmesi gereken yaklaşım; öncelikle dikkatli bir hikaye alınması, öksürük reseptörlerinin anatomik dağılımına göre iyi bir fizik muayene yapılması, sık rastlanan hastalıkların değerlendirilmesine öncelik verilmesi, diğer uzmanlık dallarıyla işbirliği yapılması olmalıdır. Bütün gelişmelere karşın gelinebilen noktada, halen sebebin tam açıklanamadığı çok sayıda “idiyopatik öksürük” tanılı bir hasta grubu bulunmaktadır. Özellikle çocuklarda mevcut rehberlerin yeterli olmaması da diğer bir olumsuzluktur. Hem tanıya, hem yaş gruplarına uygun yeni rehberlere bu yeniliklere uygun yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Morice AH. *Epidemiology of cough. Pulmonary pharmacology & therapeutics.* 2002;15(3):253-9.
2. French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. *Impact of chronic cough on quality of life. Archives of Internal Medicine.* 1998;158(15):1657-61.
3. İğde M, Öksüz BG. *Çocuklarda Öksürük: Klinik Yaklaşım. Journal of Current Pediatrics/Guncel Pediatri.* 2015;13(3).

4. Widdicombe J, Lee L-Y. *Airway reflexes, autonomic function, and cardiovascular responses. Environmental health perspectives.* 2001;109(Suppl 4):579.
5. Canning BJ, Mazzone SB, Meeker SN, Mori N, Reynolds SM, Udem BJ. *Identification of the tracheal and laryngeal afferent neurones mediating cough in anaesthetized guinea-pigs. The Journal of physiology.* 2004;557(2):543-58.
6. Haná ek J, Davies A, Widdicombe J. *Influence of lung stretch receptors on the cough reflex in rabbits. Respiration.* 1984;45(3):161-8.
7. Tatar M, Sant G, Sant F. *Laryngeal and tracheobronchial cough in anesthetized dogs. Journal of applied physiology.* 1994;76(6):2672-9.
8. Coleridge H, Coleridge J. *Reflexes evoked from tracheobronchial tree and lungs. Comprehensive physiology.* 1986.
9. Chang AB, Glomb WB. *Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest Journal.* 2006;129(1_suppl):260S-83S.
10. Morice A. *Review series: chronic cough: epidemiology. Chronic respiratory disease.* 2008;5(1):43-7.
11. Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Morice AH. *Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. Thorax.* 2006;61(11):975-9.
12. Zemp E, Elsasser S, Schindler C, Kunzli N, Perruchoud AP, Domenighetti G, et al. *Long-term ambient air pollution and respiratory symptoms in adults (SAPALDIA study). American journal of respiratory and critical care medicine.* 1999;159(4):1257-66.
13. Pavord ID, Chung KF. *Management of chronic cough. The Lancet.* 2008;371(9621):1375-84.
14. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS. *Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. New England Journal of Medicine.* 1979;300(12):633-7.
15. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R. *Recommendations for the assessment and management of cough in children. Thorax.* 2008;63(Suppl 3):iii1-iii15.
16. Chung KF, Pavord ID. *Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. The Lancet.* 2008;371(9621):1364-74.
17. Irwin RS, Madison JM. *Anatomical diagnostic protocol in evaluating chronic cough with specific reference to gastroesophageal reflux disease. The American journal of medicine.* 2000;108(4):126-30.
18. Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, McCLEAN P, Gutierrez C, Zamel N, et al. *Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. American journal of respiratory and critical care medicine.* 1999;159(6):1810-3.
19. Kahrilas PJ, Smith JA, Dicpinigaitis PV. *A causal relationship between cough and gastroesophageal reflux disease (GERD) has been established: a pro/con debate. Lung.* 2014;192(1):39-46.
20. Morice A, McGarvey L, Pavord I. *Recommendations for the management of cough in adults. Thorax.* 2006;61(suppl 1):i1-i24.
21. Morice A. *The diagnosis and management of chronic cough. European Respiratory Journal.* 2004;24(3):481-92.

22. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST Journal*. 2006;129(1_suppl):80S-94S.
23. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *The Cochrane Library*. 2011.
24. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N, Molloy-Bland M. Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *CHEST Journal*. 2013;143(3):605-12.
25. Wang T-Y, Lo Y-L, Liu W-T, Lin S-M, Lin T-Y, Kuo C-H, et al. Chronic cough and obstructive sleep apnoea in a sleep laboratory-based pulmonary practice. *Cough*. 2013;9(1):1.
26. Brightling CE, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis: an important cause of prolonged cough. *Annals of medicine*. 2000;32(7):446-51.
27. Birring S, Passant C, Patel R, Prudon B, Murty G, Pavord I. Chronic tonsillar enlargement and cough: preliminary evidence of a novel and treatable cause of chronic cough. *European Respiratory Journal*. 2004;23(2):199-201.
28. Feldman JI, Woodworth WF. Cause for intractable chronic cough: Arnold's nerve. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 1993;119(9):1042-.
29. Decalmer S, Woodcock A, Greaves M, Howe M, Smith J. Airway abnormalities at flexible bronchoscopy in patients with chronic cough. *European Respiratory Journal*. 2007;30(6):1138-42.
30. Haque RA, Usmani OS, Barnes PJ. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? *CHEST Journal*. 2005;127(5):1710-3.
31. Schroeder K, Fahey T. Should we advise parents to administer over the counter cough medicines for acute cough? Systematic review of randomised controlled trials. *Archives of disease in childhood*. 2002;86(3):170-5.
32. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, Everett CF, Wright C, Jackson J, et al. Opiate therapy in chronic cough. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175(4):312-5.
33. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9853):1583-9.
34. Chang AB, Robertson CF, Van Asperen PP, Glasgow NJ, Mellis CM, Masters IB, et al. A multicenter study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway. *CHEST Journal*. 2012;142(4):943-50.
35. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Cox NC, Seymour GJ, Chang AB. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *CHEST Journal*. 2006;129(5):1132-41.
36. Marchant J, Masters IB, Champion A, Petsky H, Chang AB. Randomised controlled trial of amoxicillin clavulanate in children with chronic wet cough. *Thorax*. 2012;67(8):689-93.
37. Kompore M, Weinberger M. Protracted bacterial bronchitis in young children: association with airway malacia. *The Journal of pediatrics*. 2012;160(1):88-92.