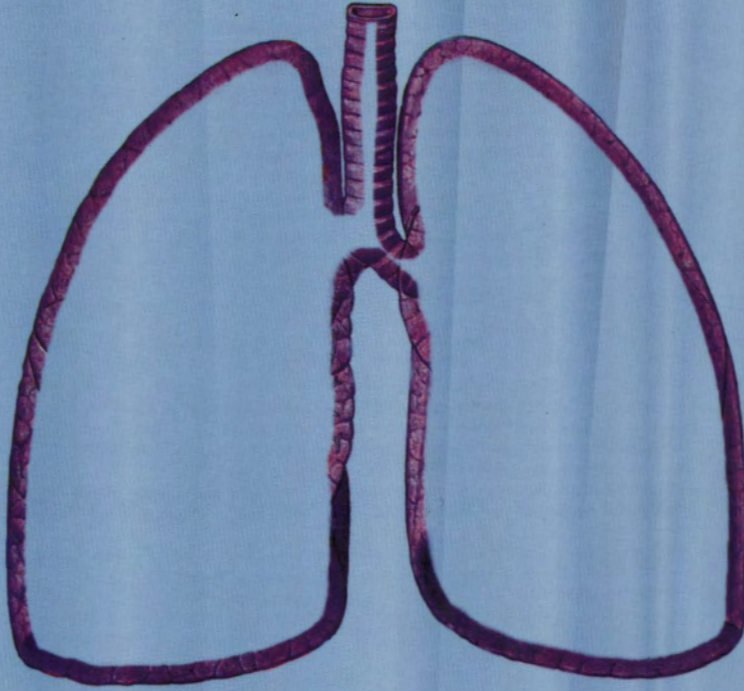


# **BRONŞ ASTMASI ve ANALJEZİK İNTOLERANSI**



**Editör**  
**A. Fuat KALYONCU**

**Ankara 2000**

# **BRONŞ ASTMASI ve ANALJEZİK İNTOLERANSI**

## **Editör**

A. Fuat KALYONCU

## **Yazarlar**

A. Fuat KALYONCU

Gül KARAKAYA

Dilşad MUNGAN

Hakan S. ORER

Metin ÖNERCİ

Andrew SZCZEKLIK

Haluk TÜRKTAŞ

**Ankara 2000**

---

**BRONŞ ASTMASI ve ANALJEZİK İNTOLERANSI**  
A. Fuat KALYONCU

**1. Baskı**  
Ankara-2000

Bu kitabın tüm hakkı editörüne aittir. Yazılı izin alınmaksızın bir kısmı ya da tümü basılamaz, fotokopi, kayıt, tekrar çoğaltma gibi elektronik ve mekanik bir şekilde çoğaltılamaz ve yayınlanamaz. Kaynak gösterilerek kısa alıntılar yapılabilir.

**ISBN**  
975-94702-2-5

**Dizgi ve Baskı**  
BİLİMSEL TIP YAYINEVİ  
Bükreş Sokak No: 3/20 Kavaklıdere-ANKARA  
Tel: (0312) 426 47 47 • 466 23 11  
Faks: (0312) 426 93 93

**bilimsel tıp**  
yayınevi

**Yazışma Adresi**  
Prof. Dr. A. Fuat KALYONCU  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Allerji Ünitesi  
Sıhhiye-ANKARA  
Tel: (0312) 305 15 31 - 305 17 21 • Faks: (0312) 310 08 09  
E-mail: kalyon@ada.net.tr

---

***İTHAF***

*Bu kitap, ülkemizde araştırma ile uğraşan bilim adamlarına ithaf edilmiştir.*

*A. Fuat KALYONCU*



---

## İÇİNDEKİLER

<b>Önsöz</b> .....	<b>5</b>
<b>Kitapta Kullanılan Kısaltmalar</b> .....	<b>7</b>
<b>Analjeziklerle İndüklenen Astmanın Patogenezi</b> .....	<b>9</b>
<i>Prof. Dr. Haluk TÜRKTAŞ</i>	
<b>Aspirin ve Diğer Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar Arasındaki Çapraz Reaksiyonlar</b> .....	<b>19</b>
<i>Doç. Dr. Hakan S. ORER</i>	
<b>Analjeziklerle İndüklenen Astmanın Klinik Özellikleri</b> .....	<b>31</b>
<i>Doç. Dr. Dilşad MÜNGAN</i>	
<b>Analjezik İntoleransı</b> .....	<b>55</b>
<i>Prof. Dr. A. Fuat KALYONCU</i>	
<b>Analjeziklerle İndüklenen Astmanın Tedavi Özellikleri</b> .....	<b>79</b>
<i>Uzm. Dr. Gül KARAKAYA</i>	
<b>Nazal Polipozis Cerrahisi</b> .....	<b>93</b>
<i>Prof. Dr. Metin ÖNERCİ</i>	
<b>Aspirin-Induced Asthma</b> .....	<b>105</b>
<i>Prof. Dr. Andrew SZCZEKLİK</i>	
<b>Dizin</b> .....	<b>123</b>

---

## YAZARLAR

**Prof. Dr. A. Fuat KALYONCU**

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Allerji Ünitesi, Ankara.*

**Uzm. Dr. Gül KARAKAYA**

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Allerji Ünitesi, Ankara.*

**Doç. Dr. Dilşad MÜNGAN**

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Ankara.*

**Doç. Dr. Hakan S. ORER**

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara.*

**Prof. Dr. Metin ÖNERCİ**

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.*

**Prof. Dr. Andrew SZCZEKLİK**

*European Network on Aspirin Induced Asthma Başkanı,  
Jagellonian Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Krakow-Polonya.*

**Prof. Dr. Haluk TÜRKTAS**

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.*

## ÖNSÖZ

Bronş astması, en sık görülen birkaç kronik hastalıktan birisidir. Ülkemizde erişkin nüfus içinde astma görülme sıklığının %2-4, çocuklarda ise %5-8 olduğu kabul edilirse, yaklaşık toplam **2.5 ila 4 milyon** arasında astmalı olduğu tahmin edilebilir. Güvenilir istatistik verilerine sahip ülkelerde bu hastalığın prevalansının giderek artmakta olduğu gösterilmiştir. **Erişkin astmalıların %10'u analjezik intoleransı olan kişilerdir.** Astmalıların genelde üçte ikisi hafif klinik tabloda iken, kalan kısım zaman zaman ciddi sorunlarla karşı karşıya kalmaktadır. Tedavideki ilerlemeler hastane yatışlarını ve acil servis başvurularını azaltmakta, yaşam kalitesini eskiye göre iyileştirmekte ancak mortalite konusunu henüz etkilemez görünmektedir. Bu açıdan bakıldığında analjezik intoleransı olan astmalılar riskli bir grup olarak kabul edilebilir. Gerçekten de bu hastalar yakından incelendiğinde, kendilerine özgü birçok sorunlarının olduğu görülecektir. İşte elinizdeki kitap bu düşünceden yola çıkarak yazılmıştır.

**“Aspirinle indüklenen astma”** olarak bilinen duruma bugün **“Analjeziklere duyarlı astma”** veya ilk tanımlayan araştırmacıya saygı maksadıyla **“Samter sendromu”** da denmektedir. İlerleyen laboratuvar olanakları bu hastaların lökotrien mekanizmalarında bozukluk olduğunu göstermektedir. Bazı metabolik, endokrin hastalıklar, allerjik ve idyopatik vaskülit tabloları bu kişilerde daha sık görülmektedir. Muhtemelen sadece lökotrien değil başka mekanizmalarda da bozukluklar vardır. Neden erişkin dönemde ve hanımlarda sık görüldüğü bilinmemektedir. Genetik yatkınlık konusu, viral etkenlerle ilişkileri, doğal seyri, tedavi farklılıkları araştırılmaktadır. Bu konu ile ilgilenen araştırmacılar **“European Network on Aspirin Induced Asthma (AIANE)”** topluluğunu oluşturmuşlar ve 1999’da ilk kez Ro-

*ma'da "Aspirin Intolerance and Related Syndromes: A Multidisciplinary Approach" başlıklı uluslararası bir toplantı gerçekleştirmişlerdir. Adı geçen bilimsel organizasyonun başkanı olan Prof. Dr. A. SZCZEKLİK'de bu kitapta tecrübelerini aktarmak istemiştir. Yazdığı bölüm elinizdeki kitabın geniş bir özeti olarak da kabul edilebilir. Yazının orijinalliğinin korunması açısından metin İngilizce olarak basılmıştır.*

*Günümüzde her 12 yılda tüm tıbbi bilgilerin ikiye katlandığı kabul edilmektedir. Bu nedenle eğitimimiz meslek yaşamımız boyunca sürmelidir. Bu kitabın amacı hem son bilgileri vermek hem de araştırmacıların ilgisini bu konu üzerine çekebilmektir.*

*Kitabın yazılması için ilham veren hastalarım, konu ile ilgili bilgi ve deneyimlerini aktaran araştırmacı yazar arkadaşlarıma ve basım esnasında emeği geçen herkese teşekkür ederim.*

**Prof. Dr. A. Fuat KALYONCU**  
4 Şubat 2000

## Kitapta Kullanılan Kısaltmalar

- AIANE** : Avrupa Aspirinle İndüklenen Astma Araştırmacıları Grubu (European Network on Aspirin Induced Asthma)
- ĀĀ** : Aspirinle veya Analjeziklerle İndüklenen Astma. Uluslararası literatürde geçtiği üzere kısaltılmıştır (Aspirin Induced Asthma). Eş ismi Samter sendromu, Samter triadı, aspirin triadı, aspirin astması
- ANA** : Antinükleer Antikor
- antiLT** : Antilökotrien
- ASA** : Asetil Salisilik Asit
- ATA** : Aspirin Tolerant Astma
- BAL** : Bronkoalveoler Lavaj
- BT** : Bilgisayarlı Tomografi
- COX** : Siklooksijenaz Enzimi (İzoformları COX<sub>1</sub> ve COX<sub>2</sub>)
- CSS** : Churg-Strauss Sendromu
- CysLT** : Sisteinil Lökotrienler
- ECP** : Eozinofil Katyonik Protein
- FLAP** : 5-lipoksijenazı Aktive Eden Protein
- GM-CSF** : Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
- LAS** : L-lizin Asetil Salisilik Asit
- LT** : Lökotrien
- MBP** : Major Basic Protein
- MBS** : Metabisüfit
- MSG** : Monosodyum Glutamad
- NSAİİ** : Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
- PG** : Prostaglandin
- RANTES** : Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted
- SLE** : Sistemik Lupus Eritematozus
- SRS-A** : Slow Reacting Substance of Anaphylaxis
- 5-LO** : 5-lipoksijenaz



# **Analjeziklerle İndüklenen Astmanın Patogenezi**

**Prof. Dr. Haluk TÜRKTAS**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

## **HAVA YOLU İNFLAMASYONU**

Aspirinle indüklenen astma (AİA); üst ve alt hava yollarında yoğun mukozal inflamasyonu, aşırı sisteinil lökotrien (CysLT) yapımı ve birbirini izleyen tipik klinik bulguları ile karakterize bir hastalıktır (1-4).

AİA'lı hastalardan alınan burun ve bronş mukozal biyopsileri özellikle eozinofillerden zengin kronik persistan bir inflamasyonun varlığını göstermektedir (5). Yapılan çalışmalarda bronş mukozasında eozinofillerin aspirin duyarlılığı olmayan astmalı hastalara göre 4 kat, sağlıklı kişilere göre ise 15 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (6). Eozinofillerin proliferasyonu, maturasyonu ve aktivasyonuna neden olan, yaşam sürelerini uzatıp apoptozisini önleyen, dolayısıyla hava yollarında eozinofilik inflamasyonun oluşmasını sağlayan IL-5'de AİA'lı hastaların biyopsi ve lavajlarında yüksek bulunmaktadır (7). Eozinofillerdeki sayısal artışlarla birlikte aktive olmuş eozinofillerden açığa çıkan eozinofil katyonik protein (ECP), sisteinil lökotrienler gibi mediatör düzeyleri de artmış bulunmaktadır (8). Bu bulgular AİA patogenezi eozinofiller ve bunların mediatörlerinin önemli roller üstlendiklerini göstermektedir.

Aspirin intoleransının ağır astmalı hastalarda daha sık görülmesi, mekanik ventilasyon gerektirecek kadar ağır atakları olan astmalıların yaklaşık %25'inde AİA saptanması da hava yolu inflamasyonunun bu hastalarda ne kadar yoğun olduğunu gösteren klinik bulgulardır (9).

Aspirin duyarlılığı olsun ya da olmasın tüm astmalı hastalarda hava yollarında kronik inflamasyon vardır. Asemptomatik, solunum fonksiyon testleri

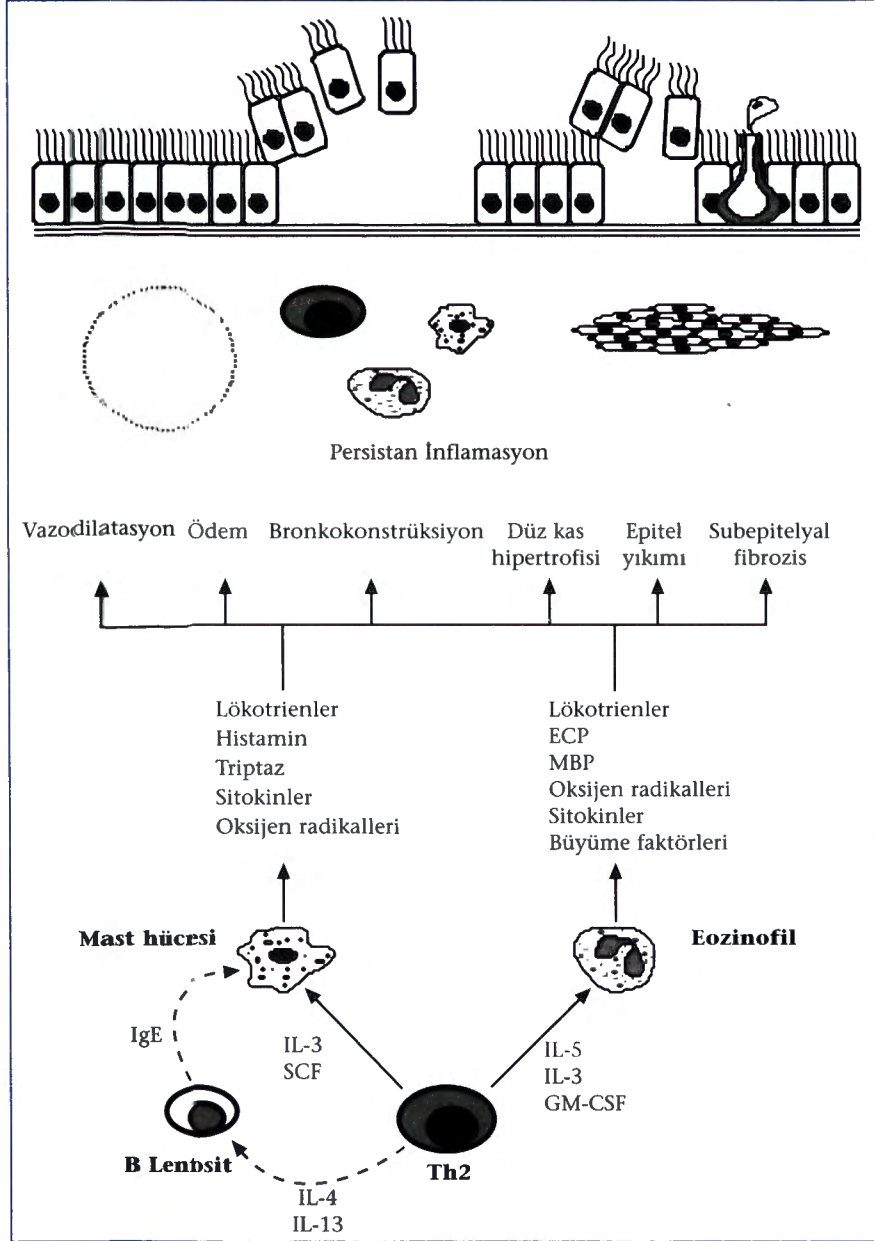
normal sınırlarda olan hafif astmalı hastalarda bile hava yollarında lenfositler, mast hücreleri ve eozinofillerden zengin kronik bir inflamasyonun varlığı birçok biyopsi çalışmasında gösterilmiştir. Astmalı hastalarda görülen bronş hiperreaktivitesi ve diffüz hava yolu obstrüksiyonunun nedeni hava yollarındaki inflamasyon ve yapısal değişikliklerdir. Semptomlar ve solunum fonksiyonundaki bozulmalar mukozadaki inflamasyona sekonder olarak ortaya çıkarlar. Hava yollarındaki inflamasyonun derecesi hastalığın ağırlığını tayin eder. İnflamasyon ne kadar yoğun ise bronş duyarlılığı, hava yolu obstrüksiyonu ve semptomlar da o kadar ağırdır.

Astmada hava yolu inflamasyonu ve buna bağlı oluşan yapısal değişiklikler Şekil 1'de şematize edilmiştir.

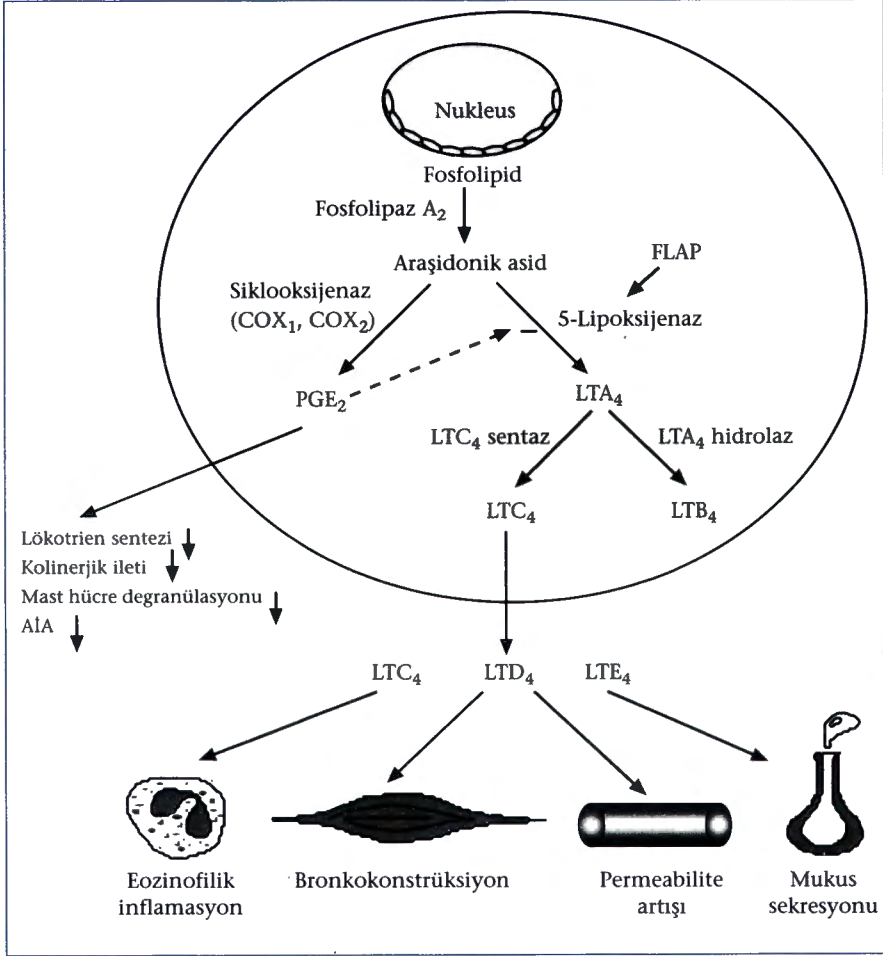
Hava yolu inflamasyonunu yönlendiren hücreler **Th2 lenfositler**dir. Th2 lenfositlerin kontrolü altında mukozaya eozinofiller göç eder. Aktivasyon kazanan eozinofiller ve mast hücrelerinden başta sisteinil lökotrienler olmak üzere ECP, major basic protein (MBP), histamin, triptaz gibi çok sayıda mediatör, değişik sitokinler ve büyüme faktörleri açığa çıkar. Bu mediatörler vazodilatasyon, ödem ve bronş düz kas kasılmasına neden olarak akut inflamatuvar atakları ortaya çıkartır. Eozinofil kaynaklı enzim, sitokin ve büyüme faktörleri ise epitel deskuamasyonu, subepitelyal fibrozis, mukoz bez ve düz kas hipertrofisi gibi kalıcı yapısal değişikliklere neden olur. Ayrıca değişik inflamatuvar hücrelerden açığa çıkan sitokinler de mukozadaki inflamasyonun devamında ve kalıcı olmasında önemli rol oynar (10,11).

Son yıllarda **lökotrienlerin** astma patogenezinde önemli roller üstlendiğini gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Astmalı hastaların idrarlarında LTE<sub>4</sub> düzeylerinin kontrol gruplarına göre arttığı, AİA'sı olan hastalarda ise aspirin duyarlılığı olmayan astmalılara göre 2-10 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (12). AİA'lı hastalarda bazal lökotrien düzeylerinin yüksek olmasının yanısıra aspirin provokasyonundan sonra nazal, sekresyon, bronş lavajı ve idrarda belirgin ek yükselmelerin olduğu da gösterilmiştir (13,14). Bu bulgular sağlıklı kişilerden ve diğer astmalılardan farklı olarak **AİA'lı hastalarda sisteinil lökotrien sentezinin belirgin derecede daha fazla olduğu ve AİA'nın ortaya çıkmasında sisteinil lökotrienlerin temel mediatörler** olduğunu göstermektedir.

Lökotrien sentezini inhibe eden ya da sisteinil lökotrien reseptörünü bloke eden ilaçların aspirine bağlı astma ataklarını kısmen önlemesi ve atağın ağırlığını azaltması da AİA patogenezinde lökotrienlerin rol oynadığı görüşünü desteklemektedir.



**Şekil 1. Astmada hava yolu inflamasyonu ve yapısal değişiklikler.**



**Şekil 2. Lökotrien sentezi.**

## LÖKOTRIEN SENTEZİ

Lökotrienlerin kaynağı burun ve bronş mukozasında yoğun olarak bulunan aktive eozinofiller ve mast hücreleridir. Bu hücrelerde öncelikle perinükleer fosfolipidlerden **fosfolipaz A<sub>2</sub>** enzimi aracılığı ile araşidonik asid sentez edilir (Şekil 2). Araşidonik asid iki şekilde metabolize olur. Siklooksijenaz (COX) enzimi aracılığı ile prostaglandinler sentez edilir. İnaktif durumda bulunan 5-

lipoksijenaz (5-LO) enzimi 5-lipoksijenazı aktive eden protein (FLAP) aracılığı ile aktivasyon kazanarak  $LTA_4$ 'ü sentezler.  $LTA_4$  iki yolla metabolize olur.  $LTA_4$  hidrolaz ile  $LTB_4$ 'e dönüşür. Günümüzde  $LTB_4$ 'ün astma patogeneziinde önemli bir rolü olmadığı kabul edilmektedir.  $LTB_4$  nötrofiller için potent kemotaktik bir faktördür. Dolayısıyla idyopatik akciğer fibrozisi gibi nötrofilik inflamasyonun yoğun olduğu hastalıklarda rol oynayan önemli bir mediatördür. İkinci yolla ise  $LTA_4$ ,  $LTC_4$  sentaz enzimi aracılığı ile  $LTC_4$ 'e dönüşür. Daha sonra  $LTC_4$  de  $LTD_4$  ve  $LTE_4$ 'e metabolize olur. Bu üç lökotriene ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) "**sisteinil lökotrienler**" denir. Eozinofil ve mast hücreleri tarafından sentezlenen sisteinil lökotrienler hücre dışına çıkarak düz kaslarda, salgı bezlerinde ve diğer inflamatuvar hücrelerde bulunan sisteinil lökotrien-1 (CysLT-1) reseptörüne bağlanır. Böylece bu hücrelerin aktivasyonunu sağlarlar.

Daha önceki yıllarda "**Slow Reacting Substance of Anaphylaxis (SRS-A)**" diye bilinen sisteinil lökotrienler astma patogeneziinde önemli roller üstlenirler. Eozinofillerin kemotaksisini ve aktivasyonunu sağlayarak eozinofilik inflamasyonun süregen olmasında, permeabilite artışı, ödem ve bronko-konstrüksiyonda rol oynarlar. Sisteinil lökotrienler histamine göre bin kat daha potent bronkokonstrüktör maddelerdir.

### **AİA PATOGENEZİ**

Aspirin (ASA) ve diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) ile ortaya çıkan semptomlar erken tip hipersensitivite reaksiyonuna benzemektedir. Bu nedenle uzun yıllar AİA patogeneziinde antijen-antikor reaksiyonunun rol oynadığı, immünolojik mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmekteydi. Ancak ASA ve NSAİ ilaçlara karşı cilt testlerinin negatif olması, bunlara karşı antikorların saptanamaması ve daha da önemlisi farmakolojik olarak birbirlerinden çok farklı yapıya sahip olan bu ilaçlara karşı çarpaz immün reaksiyonların ortaya çıkmasının mümkün görülmemesi nedeniyle günümüzde AİA patogeneziinde immünolojik mekanizmaların rol oynayabileceği görüşü geri plana atılmıştır. Ayrıca ne aspirin metabolizmasında, ne de serum aspirin düzeylerinde kontrol gruplarına göre bir fark bulunamamıştır.

AİA'da aşırı miktarda lökotrien sentezinin söz konusu olması nedeniyle günümüzde lökotrien sentezinin herhangi bir aşamasında ortaya çıkan bir anormallik sonucu AİA'nın oluştuğu kabul edilmektedir. Lökotrien sentezi 5-LO enzimi aracılığı ile olmakta ve siklooksijenaz enzim ürünleri ile regüle edilmektedir. Dolayısıyla bu iki yoldan birisi veya her ikisinde oluşabilecek değişiklikler AİA'dan sorumlu tutulmaktadır.

### Siklooksijenaz Teorisi

Aspirin ve diğer NSAI ilaçların astma atağı oluşturma riski bu ilaçların siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe etme güçleri ile paraleldir. İlaç ne kadar potent COX inhibitörü ise astım atağı da o kadar ağır olmaktadır (1,15).

AİA'lı hastalarda COX inhibisyonu sonucu bronkodilatatör prostaglandinlerin (PGE<sub>2</sub>) yapımı azalırken, bronkokonstrüktör prostaglandinlerin (PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>) değişmediği ve bu nedenle astım ataklarının ortaya çıktığı varsayılmaktaydı. Aspirin intoleransı olan ve olmayan astmalı hastalarda aspirinle yapılan segmental bronş provokasyon testinden sonra bronkoalveoler lavaj (BAL)'da siklooksijenaz enzim ürünlerine bakılmıştır. Her iki grup hastada da aspirinle PGE<sub>2</sub> ve tromboksan B<sub>2</sub> düzeylerinin düştüğü, buna karşın AİA'sı olan hastalarda PGD<sub>2</sub> ve PGF<sub>2α</sub> düzeyleri değişmezken kontrol grubunda bunların da düştüğü görülmüştür (16). Ancak her çalışmada benzer bulguların saptanmaması, solunum sistemi epitelinde aspirin duyarlı olan ve olmayan astmalı hastalarda COX enziminin benzer düzeylerde bulunması ve AİA'lı hastalarda aspirin provokasyonundan sonra BAL'da COX enzim düzeylerinde artış olmaması patogeneizde bu teorinin tek başına yeterli olmadığını göstermektedir.

AİA patogenezinde önemli roller üstlenen COX enziminin iki izoformu vardır. Bunlar farklı iki gen tarafından kodlanan **COX<sub>1</sub>** ve **COX<sub>2</sub>**'dir.

COX<sub>1</sub> organizmada birçok hücrede bazal düzeylerde yapısal olarak bulunur. Buna "**constitutive**" form denir. COX<sub>1</sub> aracılığı ile sentezlenen prostaglandinler ve tromboksan organizmada birçok fizyolojik olayın regülasyonunda rol oynar. Burada özellikle COX<sub>1</sub> aracılığı ile sentez edilen "**constitutive**" form PGE<sub>2</sub> önemlidir. Epitel ve endotel hücresi gibi yapısal hücrelerde sentezlenen PGE<sub>2</sub>'nin solunum fizyolojisi ve astım patogenezinde önemli rolleri vardır. Ortamda bulunan PGE<sub>2</sub>:

- 5-LO enzimini inhibe ederek lökotrien sentezini azaltır. Dolayısıyla lökotrien sentezinin regülasyonunda önemlidir. Ortamda PGE<sub>2</sub> düzeyi düşük ise lökotrien sentezi artar (17).

- Kolinerjik iletiyi inhibe eder.
- Mast hücre degranülasyonunu önler.
- Provokasyondan önce verilirse aspirine bağlı astmanın ortaya çıkmasını önler ve provokasyon sonrası idrar LTE<sub>4</sub> düzeylerini düşürür (18,28).

COX<sub>2</sub> ise inflamatuvar uyarılar sonucu ekspresyonu artan bir enzimdir. Buna da "**inducible**" form denir. Bunlardan özellikle COX<sub>1</sub>'i inhibe eden ilaç-

larla ağır astma atakları görülmekte, COX<sub>2</sub> inhibitörlerinin ise astmaya neden olmadığı bilinmektedir. Her iki izoenzim için zayıf bir inhibitör olan parasetamol daha iyi tolere edilirken, her iki izoenzimi de inhibe eden, ancak potent COX<sub>1</sub> inhibitörleri olan aspirin, piroksikam ve indometazin gibi ilaçlarla, duyarlı olan kişilerde düşük dozlarda bile ağır astma atakları görülmektedir. COX<sub>1</sub>'den çok COX<sub>2</sub>'yi inhibe eden meloksikam ve nimesulid gibi ilaçlar ise ancak yüksek dozlarda kullanılırsa rinore ve astma ataklarına neden olmaktadır (19,20). COX<sub>1</sub>'i inhibe etmeden selektif olarak COX<sub>2</sub>'yi inhibe eden selekoksib (Celebrex®) ve rofekoksib (Vioxx®) gibi ilaçların ise teorik olarak astma atağına neden olmadığı kabul edilmektedir.

Aspirin provokasyonundan sonra idrarda, burun ve bronş sekresyonlarında LTE<sub>4</sub> düzeyinin artması ve birlikte tromboksan B<sub>2</sub> ve PGE<sub>2</sub> düzeylerinin düşmesi AİA'da PGE<sub>2</sub>'nin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Günümüzde kabul gören bu teoriye göre COX<sub>1</sub> inhibisyonu ile "constitutive" PGE<sub>2</sub> sentezinin azaldığı, böylece 5-LO enziminin üzerindeki kontrol edici süpresyonun kalktığı ve aşırı miktarda sisteinil lökotrien sentez edildiği düşünülmektedir. Ancak aspirin ve diğer NSAİ ilaçların niçin sadece AİA'lı hastalarda ataklara neden olduğu, diğer astmalı hastalarda ise herhangi bir reaksiyon ortaya çıkartmadığı yanıtı henüz net değildir. Burada iki olasılık sözkonusudur. Ya AİA'lı hastalarda COX enzimi farklıdır, dolayısıyla aspirin duyarlılığı olan hastalarda selektif olarak COX yanıtı değişmiştir. Bu da latent viral infeksiyonlar sonucu COX geninde ortaya çıkan akkiz mutasyonlarla açıklanabilir (21). Ya da her iki grup arasında COX enzimi açısından bir fark yoktur, ancak AİA'lı hastalarda 5-LO yolunda da patolojik bir değişiklik sözkonusudur. Aspirin duyarlılığı olan ve olmayan hastalarda COX enzim ekspresyonunun ve fonksiyonunun farklı olmaması, immünohistokimyasal yöntemlerle her iki grupta COX enzimi aminoasit dizininde bir farklılık saptanmaması AİA'lı hastalarda 5-LO yolunda ek bir patolojinin varlığını desteklemektedir.

### **5-Lipoksijenaz Teorisi**

AİA'lı hastalarda idrarda, burun ve bronş sekresyonlarında bazal LTE<sub>4</sub> düzeyleri yüksek bulunurken, aspirin provokasyonundan sonra daha çok arttığı saptanmıştır. Bu da AİA'lı hastalarda, sağlıklı kişilere ve aspirin duyarlılığı olmayan astmalı hastalara göre sisteinil lökotrien sentezinde anormal bir artışın olduğunu göstermektedir.

Sisteinil lökotrien metabolizmasında ilk aşama 5-LO enzimi ile araşidonik asitten LTA<sub>4</sub>'ün sentezlenmesidir. Yapılan çalışmalarda aspirin duyarlılığı olan ve olmayan astmalı hastalarda 5-LO enziminde genetik bir varyasyon saptan-

mamıştır (22), bu nedenle 5-LO enziminin AİA patogenezinde rolü olmadığı düşünülmektedir.

Sisteinil lökotrien sentezinin son aşamasında görev alan diğer bir enzim ise **LTC<sub>4</sub> sentaz**dır (Şekil 2). LTC<sub>4</sub> sentaz enzimi de astma patogenezinde önemli rolleri olan sitokinler (IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF) ve  $\beta_2$  reseptörler gibi 5. kromozomda kodlanmaktadır (23). Bronş biyopsi çalışmalarında AİA'lı hastalarda, diğer astmalılara göre LTC<sub>4</sub> sentaz enzim ekspresyonu 5 kat, sağlıklı kişilere göre ise 19 kat daha yüksek bulunurken, lökotrien sentezinde rol oynayan 5-LO, FLAP ve LTA<sub>4</sub> hidrolaz gibi diğer enzim ekspresyonları her üç grupta da benzer bulunmuşur (6). Lizin-aspirine karşı oluşan bronş hiperreaktivitesi ile korelasyon gösteren tek enzim ya da marker artmış LTC<sub>4</sub> sentaz ekspresyonudur. Bu bulgular LTC<sub>4</sub> sentaz enzimindeki artışların AİA patogenezinde çok önemli bir faktör olduğunu göstermektedir.

AİA'lı hastalarda LTC<sub>4</sub> sentaz enzim ekspresyonunun artması genetik nedenlerle açıklanabilmektedir. Son yıllarda LTC<sub>4</sub> sentaz enzim polimorfizminin varlığı gösterilmiştir (24). Enzimin, 444. nükleotidinde alanin (A) veya sistein (C) olmasına göre iki izoformu vardır. AİA'lı hastalarda, aspirin duyarlılığı olmayan astmalılara göre C<sub>444</sub> izoformu %60 daha sık görülmektedir. LTC<sub>4</sub> sentaz ekspresyonu artmış bulunan AİA'lı hastalara bakıldığında bunların çoğunun C<sub>444</sub> allellerini taşıyan kişiler olduğu görülmektedir (25). Bazal idrar LTE<sub>4</sub> düzeyleri ile LTC<sub>4</sub> sentaz enzim polimorfizmi arasında bir ilişki saptanamazken, aspirin provokasyonundan sonra özellikle C<sub>444</sub> alleli taşıyan kişilerde idrar LTE<sub>4</sub> düzeyinin hızla arttığı görülmüştür (26). Bu çalışmalar LTC<sub>4</sub> sentaz enzim polimorfizminin AİA patogenezindeki önemini göstermektedir. Ancak, AİA'lı hastaların %70'inde bu genetik varyasyon görülürken, hiçbir semptomu olmayan sağlıklı kişilerin de %25'inde görülmektedir.

CysLT reseptörünün inhalasyonla verilen LTE<sub>4</sub>'e karşı olan yanıtının AİA'lı hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (27). Bu nedenle sisteinil lökotrien sentezinin artmış olabileceği düşünülmektedir. CysLT reseptör duyarlılığının artmasının da farklı genetik kodlama sonucu oluşan reseptör polimorfizmine bağlı olabileceği varsayılmaktadır.

Bu bulgular, aspirin astmasının basit Mendelian geçiş göstermeyen poligenik kalıtsal faktörlerin rol oynadığı, ancak genetik faktörlerle birlikte çevresel faktörlerin de önemli olduğu multifaktöriyel bir hastalık olduğunu göstermektedir.

Genetik predispozisyon ile AİA arasında doğrudan bir ilişkinin saptanmaması bazı tetik çeken çevresel faktörlerin de olabileceğini akıla getirmektedir.

Burada varsayılan en önemli risk faktörü intermittan ya da persistan viral enfeksiyonlardır.

**Sonuç olarak** AİA, COX enzim inhibisyonu ile lökotrien sentezi üzerindeki PGE<sub>2</sub> baskısının kalkması ve genetik kontrol altında LTC<sub>4</sub> sentaz enzim ekspresyonunun artması sonucu aşırı sisteinil lökotrien yapımı ile karakterize bir hastalıktır.

## KAYNAKLAR

1. Szczeplik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:5-13.
2. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Allergy: Principles and Practices*. In: Middleton E, Reed CE, Eloff EF, Atkinson NF (eds). Mosby, St. Louis 1998:1225-34.
3. Stevenson DD. Aspirin-sensitive asthma. *Asthma*. In: Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ (eds). Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997:2025-40.
4. Szczeplik A. Aspirin-induced asthma. *Asthma: Basic Mechanisms and Clinical Management*. In: Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC (eds). Academic Press, San Diego 1998:607-16.
5. Nasser SMS, Pfister R, Christie PE, Sousa AR, et al. Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:90-6.
6. Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Nizankowska E, et al. Overexpression of leukotrien C<sub>4</sub> synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin intolerant asthma. *J Clin Invest* 1998;101:1-13.
7. Sousa AR, Lams BEA, Pfister R, Christie PE, et al. Expression of interleukin-5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in aspirin-sensitive and non-aspirin sensitive asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1384-9.
8. Szczeplik A, Sladek K, Dworski R, Nizankowska E, et al. Bronchial aspirin challenge causes specific eicosanoid response in aspirin sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1608-14.
9. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, Wallaert B, et al. Long-term prognosis for near-fatal asthma. A 6 year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:76-81.
10. Türkteş H (ed). *Astma Patogenezi*. Bozkır Matbaacılık, Ankara 1996:1-106.
11. Türkteş H, Türkteş İ. *Astma*. Bozkır Matbaacılık, Ankara 1998:27-48.
12. Smith CM, Hawksworth RJ, Thein FC, Christie PE, et al. Urinary leukotriene E<sub>4</sub> in bronchial asthma. *Eur Respir J* 1992;5:121-5.

13. Sladek K, Szczeklik A. Cysteinil leukotrienes overproduction and mast cell activation in aspirin-provoked bronchospasm in asthma. *Eur Respir J* 1993;6:391-9.
14. Ferreri NR, Howland WC, Stevenson DD, Spiegelberg HL. Release of leukotrienes, prostaglandins and histamine into nasal secretions of aspirin-sensitive asthmatic during reaction to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:847-54.
15. Lee TH. Mechanism of aspirin sensitivity. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:34-6.
16. Szczeklik A, Sladek K, Dworski R, Nizankowska E, et al. Bronchial aspirin challenge causes specific eicosanoid response in aspirin sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1608-14.
17. Christman BW, Christman JW, Dworski R, Blair IA, et al. Prostaglandin E<sub>2</sub> limits arachidonic acid availability and inhibits leukotriene B<sub>4</sub> synthesis in rat alveolar macrophages by a nonphospholipase A<sub>2</sub> mechanism. *J Immunol* 1993;151:2096-104.
18. Sestini P, Armetti L, Gambaro G, Pieroni MG, et al. Inhaled PGE<sub>2</sub> prevents aspirin-induced bronchoconstriction and urinary LTE<sub>4</sub> excretion in aspirin sensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:572-5.
19. Bianco S, Robuschi M, Petridni G, Scuri M, et al. Efficacy and tolerability of nimesulide in asthmatic patients intolerant to aspirin. *Drugs* 1993;46:115-20.
20. Kosnik M, Music E, Matjaz F, Suskovic S. Relative safety of meloxicam in NSAID-intolerant patients. *Allergy* 1998;53:1231-3.
21. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy* 1988;18:15-20.
22. In KH, Asano K, Beier D, Grobholz J, et al. Naturally occurring mutation in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest* 1997;99:1130-7.
23. Penrose JF, Spector J, Baldasaro M, Xu K, et al. Molecular cloning for human LTC<sub>4</sub> synthase: Organization, nucleotide sequence and chromosomal localization to 5q35. *J Biol Chem* 1996;271:11356-61.
24. Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. Leukotriene C<sub>4</sub> synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997;350:1599-600.
25. Sanak M, Bazan-Socha S, Szczeklik A. Leukotriene C<sub>4</sub> synthase expression in blood eosinophils of patients with asthma. *Eur Respir J* 1998;12(Suppl 28):373.
26. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska E, Mastalerz L, et al. Leukotriene C<sub>4</sub> synthase genetic polymorphism directs urinary cysteinyl-leukotriene response to aspirin-challenge in asthma. *Allergy* 1998;53(Suppl 43):61.
27. Arm JP, O'Hickey SP, Spur B, Lee TH. Airway responsiveness to histamine and leukotriene E<sub>4</sub> in subjects with aspirin-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:148-53.
28. Çelik G, Bavbek S, Mısırlıgil Z, Melli M. In vitro release of cysteinyl leukotrienes with aspirin stimulation and effect of PGE<sub>2</sub> on release of leukotrienes from peripheral blood leukocyte in aspirin-sensitive asthmatic patients. *International Symposium on Aspirin Intolerance and Related Syndromes: A multidisciplinary Approach*. 11-13 Kasım 1999, Roma, İtalya. Özet kitabı: 2.

# Aspirin ve Diğer Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar Arasındaki Çapraz Reaksiyonlar

Doç. Dr. Hakan S. ORER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

Aspirinle indüklenen astmalı (AİA)'lı hastalarda aspirin dışındaki nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ)'larda bronkokonstrüksiyona yol açabilir. Aspirinle çapraz reaksiyona giren NSAİİ'lar arasında indometazin, fenamatlar, profenleri içeren propionik asit türevleri, piroksikam gibi enolik asitler ve pirazon grubu gibi kimyasal yapıları bakımından birbirlerinden çok farklı moleküller bulunmaktadır. Aspirinle çapraz reaksiyona giren antiinflamatuvarların astmalılarda kullanılmaması gerekir. Bu alandaki araştırmalar, NSAİİ'lar arasında astmayı indükleyici etki bakımından farklılıkların olduğunu göstermiştir.

Aspirinin yaygın olarak kullanıma girmesinden sadece birkaç yıl sonra bronş hiperreaktiteli olgular rapor edilmeye başlanmıştır. Zamanla, aspirin ve diğer NSAİİ'larla indüklenen bronkospazm olgularında **iki farklı** patogenetik sürecin olduğu ortaya kondu. Bunlardan **birincisi** basit ürtiker ve/veya anjioödem ile seyreden hatta anafilaktik reaksiyonlara kadar uzanan allerjik olaylardır. Bu gruptaki hastalarda larinks ödemi ya da bronkospazm gibi reaksiyonlara sebep olmayan NSAİİ'lar güvenli olarak kullanılabilir. **İkinci** grup olgularda ise bronkospazm yakınmaları bulunur ama NSAİİ'lara karşı saptanmış bir allerji yoktur. Bu hastalarda, allerjik belirtiler bulunmadığı halde, NSAİİ'lar astma benzeri tablo oluşturabilir ve sıklıkla farklı NSAİİ'lar arasında çapraz reaksiyonlar gözlenir. Ortaya çıkan tabloya **psödoallerjik reaksiyon** da denmiştir. Bu iki farklı grubun varlığı ilk olarak Szczeklik ve çalışma arkadaşları tarafından farkedilerek, sonraki yıllarda etraflıca incelenmiştir (1-3). NSAİİ'larla oluşan astma tablosu idyosenkrazik bir reaksiyon olarak karşımıza çıkar. Altta yatan olay, muhtemelen hastaya ilişkin faktörlerin yanında, kullanılan ilacın siklooksijenaz enzimini inhibe etme gücü (gravimetrik etki gücü) ve ali-

nan doza da bağımlılık göstermektedir. Nitekim, AİA'lı hastaların çoğunda, zayıf siklooksijenaz inhibitörleri mutad dozlarda verildiğinde, rahatça tolere edilebilir.

Bu bölümde ikinci grup -psödoallerjik- reaksiyonlara bağlı astma olgularında aspirin ve diğer NSAİİ'lerin rolleri farmakolojik etki profilleri bakımından değerlendirilecektir.

### **SALİSİLİK ASİT TÜREVLERİ**

Salisilik asit türevleri (salisilatlar), NSAİİ'lerin atası olan aspirin (asetil salisilik asit)'in bulunduğu gruptur. Kullanıma girmesinin üzerinden 100 yılı aşkın bir zaman geçmesine rağmen aspirin hala en yaygın kullanılan analjezik ve antiromatizmal ilaçlardan birisidir ve NSAİİ'lerin etki profillerinin değerlendirilmesinde standart olarak kullanılır. Salisilat grubunda aspirinden başka **sodyum salisilat, salsalat (salisilsalisilik asit), kolin magnezyum trisalisilat** ve **diflunisal** gibi etkin maddeler vardır. Bu gruptaki ilaçların terapötik etkinliği, aspirinin kendi başına protein asetilleyici özelliğinin olması gibi istisnai durumlar dışında, içerdikleri salisilik asit miktarına göre değişir. Sadece diflunisal, salisilik asit türevi olarak sentezlendiği halde in vivo salisilik aside dönüşerek etki göstermez. Salisilik asit (orto hidroksibenzoik asit) kendi başına son derece iritan olduğu için dışarıdan topik olarak kullanılır.

Salisilik asit türevlerinin eskiden beri kullanılması ve NSAİİ'lara bağlı astma tablosunun orjinal olarak aspirin ile tanımlanması, bronş reaktivitesi açısından bu gruptaki ilaçların moleküler yapıları ve farmakolojik etkileri arasındaki ilişkinin ayrıntılı olarak incelenmesini getirmiştir. İlk olarak, Samter ve Bers (4) bazı kişilerde aspirine karşı intoleransın bütün salisilat ailesi için geçerli olmadığını öne sürdü. 1971'de aspirinin antiinflamatuvar etkisinin prostaglandin sentezi inhibisyonu yoluyla olduğunun gösterilmesiyle dikkatler siklooksijenaz (COX) enzimi üzerinde yoğunlaştı. Gerçekten de salisilatların COX inhibisyonu yapma gücü ile intolerans oluşturma potansiyelleri arasında bir ilişki bulunmaktadır. 1980'lerden itibaren Szczeklik ve çalışma arkadaşlarının başını çektiği klinik araştırmalarla, aspirin gibi güçlü COX inhibitörlerinin intolerans oluşturduğu hastalarda, diflunisal gibi orta derecede inhibisyon yapan ajanlar nispeten daha iyi tolere edilmekte (5), salisilsalisilik asit gibi daha güçsüz inhibitörlerle ise tolerans daha da artmaktadır (6). Terapötik dozlarda COX inhibisyonu yapmadığı düşünülen, kolin magnezyum trisalisilat (7) ya da günümüzde artık yaygın olarak kullanılmayan, sodyum salisilat (8)'in ise yine aynı grup hastalarda iyi tolere edildiği bildirilmiştir. İyi tolere edilen salisilat türevleri astma oluşturma potansiyelleri bakımından asetaminofen ile aynı grupta incelenmektedir.

### COX İZOFORMLARI ve NSAİİ YAN ETKİSİ

1991’de COX enziminin indüklenebilen bir izoformu (COX<sub>2</sub>)’nun olduğu gösterilmesi prostaglandin araştırmaları alanında yeni bir dönem başlattı. Ardı ardına yapılan araştırmalar, COX enziminin biri indüklenebilir diğeri ise yapısal (COX<sub>1</sub>) iki izoformunun olduğunu göstermiştir (9,10). COX<sub>1</sub>, fizyolojik olaylarda rol oynayan, mide mukozasının bütünlüğünün korunması gibi doku fonksiyonlarının sürdürülmesi için gerekli ürünlerin sentezinde yer alan, “ faydalı ” bir enzimdir. COX<sub>2</sub> ise bir dış sataşma ya da uyarı olduğunda “ de novo ” üretilen ve inflamatuvar yanıtta rol alan ürünlerin sentezinde görev yapan enzimdir. Antiinflatuar tedavide selektif COX<sub>2</sub> inhibisyonunun NSAİİ’lerin birçok istenmeyen etkisini ortadan kaldırabileceği düşünülerek yeni ürünler geliştirilmektedir. Aspirin terapötik dozlarda COX enziminin her iki izoformunu da inhibe eder. Ancak, COX<sub>1</sub> izoformunu inhibe eden konsantrasyonu COX<sub>2</sub> inhibisyonu yapan konsantrasyonundan 166 kat daha düşüktür (Tablo 1). Yani, aspirin antiinflatuar etki göstermek için “ faydalı ” prostaglandin ürünlerinin sentezini inhibe eden dozdan 166 kat daha yüksek dozda kullanılmamalıdır. Yine aynı tablodan anlaşıldığı gibi, aspirinle çapraz reaksiyon yapmadığı kabul edilen sodyum salisilatın COX<sub>2</sub> ve COX<sub>1</sub> inhibe etme gücü aspirinden çok daha düşüktür. NSAİİ’lerin sebep olduğu gastrointestinal yan etkiler bu ilaçların COX<sub>1</sub> izoformunu selektif olarak inhibe etmesiyle koşutluk göstermektedir. Gastrointestinal yan etkiler bakımından en tehlikeli kabul edilen ketorolak, ketoprofen, indometazin ve piroksikam grubu ile göreceli olarak daha güvenli olan ibuprofen, fenoprofen, diflunisal, diklofenak grubunun COX<sub>1</sub> ve COX<sub>2</sub> enzimlerine seçicilikleri bakımından karşılaştırılması ile gastrointestinal yan etkilere sebep olan esas etmenin COX<sub>1</sub> inhibisyonu olduğu sonucuna varılmıştır (12). Bu durumda, AIA olgularında, NSAİİ’lara karşı gelişen intolerans

**Tablo 1. Salisilatların COX izoformlarını inhibe etme güçleri.**

	IC50 (µmol/L)*	
	COX <sub>1</sub>	COX <sub>2</sub>
Aspirin	1.7	> 100 (280)
Diflunisal	113	8.2
Sulfasalazin	3242	2507
Sodyum salisiat	4956	34440

\* Kaynak 11’den alınmıştır. Veriler insan tam kan esseyi ile elde edilmiştir.

esas COX<sub>1</sub> izoformunun inhibisyonu sonucu oluyor olabilir. Nitekim, aspirinin güçlü astma indükleyici etkisi, daha çok güçlü bir COX<sub>1</sub> inhibitörü olmasıyla ilişkilidir. Bu durum, sodyum salisilatın mutad dozlarıyla neden çapraz reaksiyon görülmediğini de açıklar.

**İnsan hava yolu epitelinde hem COX<sub>1</sub> hem de COX<sub>2</sub>'nin varlığı gösterilmiştir.** Ancak, AİA'lı hastalarda ataklar sırasında enzim ekspresyonu açısından bir fark bulunmamıştır (13). Ne var ki, COX enziminin AİA patogenezinde nasıl bir rol oynadığı tartışmalı da olsa, daha selektif COX<sub>2</sub> inhibitörlerinin aspirin intoleransı olan kişilerde daha iyi tolere edildiği gerçektir. Bu konuya kitabın "*Patogenez*" bölümünde ayrıntılı olarak değinilmiştir.

### **DİĞER NSAİİ'LER**

1970'lerden itibaren, çok sayıda NSAİİ'nin astma benzeri tablo oluşturup oluşturmadığı araştırılmıştır. Başta aspirin olmak üzere NSAİİ'ler yeryüzünde en çok kullanılan ilaçlar arasındadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yılda 10-20 ton kadar sadece aspirin tüketildiği tahmin edilmektedir. **Türk Eczacıları Birliği'nin yaptığı bir araştırmada, ülkemizde kişi başına analjezik-antiromatizmal ilaç tüketimi yılda ortalama 4 kutu olarak bulunmuştur.** Bu nedenle, NSAİİ'lerin astma oluşturma potansiyellerinin bilinmesinin yanında eczacı ve hekimler gibi hastaların da kimi zaman ölümcül olabilen bu tabloya karşı uyarılmaları gereklidir. Aspirinle çapraz reaksiyona giren NSAİİ'lerin geniş bir listesi Tablo 2'de verilmiştir. COX izoformlarının her ikisini de inhibe eden ajanların astma tablosu oluşturma potansiyelleri daha fazladır. Ancak, bu gruptaki ajanlar da COX inhibe etme potansiyellerine göre kendi içinde farklılıklar gösterir. Göreceli olarak daha selektif COX<sub>2</sub> inhibitörleri olan nimesulid ve meloksikam daha iyi tolere edilir. Henüz klinik araştırmalarla desteklenmemekle birlikte, selekoksib ya da rofekoksib gibi selektif COX<sub>2</sub> inhibitörlerinin teorik olarak AİA oluşturmayaacağı iddia edilmektedir (3).

### **GÜÇLÜ COX<sub>1</sub> İNHİBİSYONU YAPAN NSAİİ'LER ve AİA**

Bu grupta yer alan ilaçlardan aspirine yukarıda değinilmiştir. Bunların hepsi teorik olarak aspirine duyarlı kişilerde astma ataklarını indükleyebilir. Dolayısıyla duyarlı kişilerde kullanılmamalıdır. Ancak, yine yukarıda değinildiği gibi çapraz reaksiyon yapma özellikleri arasında farklılıklar vardır. Bir epidemiyolojik çalışmada, gastrointestinal yan etkiler bakımından aspirinden daha güvenli olarak kabul edilen ibuprofenin 2 yaşın altındaki çocuklarda astma benzeri tablo yapma potansiyelinin, parasetamolden farksız olduğu öne sürülmüştür (15). Ancak literatürde, erişkinlerde, ibuprofen ile indüklenen ciddi astma olguları da vardır (16,17).

COX<sub>1</sub> inhibitör etkisi olan ilaçların astma indükleyici etkileri değerlendirilirken, COX<sub>2</sub>'ye olan seçicilikleri de tek başına önemli olmayabilir. Örneğin güçlü analjezik ve antiinflatuar özellikleri olan diklofenakın COX<sub>2</sub> inhibitörü etkisi COX<sub>1</sub> inhibitörü etkisine göre daha fazla olduğu halde, terapötik dozlarda yeterince COX<sub>1</sub> inhibisyonu olmakta ve buna bağlı yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Bir olguda, topik olarak göze uygulanması ile astma bulgularının ağırlaştığı bildirilmiştir (18). Türkiye İlaç Kılavuzu'nda genel olarak NSAİİ'ler için astma ağırlaştırıcı etkilerinin olabileceğine dair bir uyarı notu konmuştur (19). Ayrıca; naproksen, ketoprofen, indometazin ve piroksikam için uyarı yinelenmektedir. Bu ilaçların düşük dozlarda kullanıldığı durumlarda bile mutlaka hastanın **aspirine karşı duyarlılığı** ve **astma, nazal polip, rinait** gibi yakınmalarının olup olmadığı sorgulanmalıdır.

NSAİİ seçiminde büyük oranda ampirik yaklaşımlar egemendir. AİA gibi reaksiyonlarla karşılaşma riski değerlendirilmeden yapılan seçimler ciddi klinik sorunlara sebep olabilir. Klinik kullanımları bakımından özellik taşıyan iki ilaç indometazin ve ketorolaktır.

### **İndometazin**

Metillenmiş bir indol türevi olan indometazin, COX<sub>1</sub> enzimini aspirinden 60 kat daha güçlü inhibe eder. Klinik kullanımını sınırlayan en önemli etmen toksik etkilerinin yaygın olmasıdır. Başta baş ağrısı ve gastrointestinal yakınmalar olmak üzere, yan etkiler özellikle uzun süreli kullanımda ciddi sorun yaratmaktadır. Bu nedenle tedaviyi bırakma %20 gibi yüksek orandadır. İndometazin, klinikte yalnızca duktus arteriosusun kapatılması ve akut gut gibi kısa süreli kullanımda tercih edilmektedir. Ancak, katarakt cerrahisinde perioperatif olarak miyozisi önlemek ve postoperatif inflamasyon için de yaygın olarak kullanılır. Topik kullanımının astma atakları oluşturabileceği bildirilmiştir (20).

### **Ketorolak**

Ketorolak parenteral kullanım için uygun az sayıda NSAİİ'dan birisidir. Özellikle postoperatif ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Parenteral kullanım sırasında toksik etkilerin daha sık ve ciddi olabileceği unutulmamalıdır. Çoğu kez postoperatif ağrıyı azaltmak amacıyla sağlık personeli tarafından rutin olarak ve "iyi sorgulanmadan" kullanıldığından, anesteziyenin yeni çıkmış hastalarda ciddi solunum sıkıntısına yol açabilecek bronkospazm yapabilir. Türkiye'de ketorolakin **parenteral olarak 2 günden daha uzun** kullanılması Sağlık Bakanlığı tarafından yasaklanmıştır. Aspirine duyarlı hastalarda postoperatif ketorolak verilmesi kontrendikedir (21).

**Tablo 2. NSAİİ'lerin astma benzeri tablo oluşturma potansiyelleri bakımından sınıflandırılması.**

Grup Adı	Jenerik Adı	Türkiye'de Pazarlananlar
<b>COX<sub>1</sub> ve COX<sub>2</sub> inhibisyonu yapanlar:</b> AIA oluşturma potansiyelleri vardır. Bu gruptaki ilaçlar AIA'lılarda kontrendikedir.		
Enolik asitler	Piroksikam*	+
Salisilatlar	Salisilik asit	+
	Aspirin	+
	Diflunisal	+
Asetik asitler	İndometazin	+
	Sulindak	-
	Ketorolak*	+
	Diklofenak*	+
	Etodolak**	+
	Tolmetin	+
Aril alifatik asitler	Naproksen	+
	Naproksen sodyum	+
	Fenoprofen	-
	Flurbiprofen	+
	Ibuprofen	+
	Oksaprozin	-
	Ketoprofen*	+
	Fenamatlar	Meklofenamat
	Etofenamat*	+
	Mefenamik asit	+
Alkanonlar	Nabumeton***	+
Pirazolonlar	Aminopirin	-
	Metamizol (Dipiron)*	+
	Sulfinpirazon	-
	Fenilbutazon	-

**Tablo 2. (Devam) NSAİİ'lerin astma benzeri tablo oluşturma potansiyelleri bakımından sınıflandırılması.**

Grup Adı	Jenerik Adı	Türkiye'de Pazarlananlar
<b>Zayıf COX<sub>1</sub>, COX<sub>2</sub> inhibitörleri:</b> Mutad dozlarda AİA oluşturma potansiyelleri zayıftır. Kısa süreli kullanımları sorun yaratmaz. Dikkatli kullanılmalıdır.		
Asetillenmemiş salisilatlar	Salisilsalisilik asit (salsalat)	-
	Kolin salisilat	+
	Sodyum salisilat	+
Paraaminofenoller	Parasetamol	+
	Dekstropropoksifen	-
<b>Göreceli COX<sub>2</sub> selektif olanlar:</b> Klinik epidemiyolojik çalışmalar eksiktir, ancak çapraz reaksiyon rapor edilmemiştir. AİA'larda kullanılabilir.		
	Nimesulid	+
	Meloksikam	+
<b>COX<sub>2</sub> selektif olanlar:</b> Klinik epidemiyolojik çalışmalar henüz yapılmamıştır, ancak teorik olarak AİA oluşturmazlar.		
	Selekoksib	+
	Rofekoksib	+

Kaynak 3 ve 14'den değiştirilerek alınmıştır.

\* Parenteral müstahzarı bulunanlar

\*\* COX<sub>2</sub> seçiciliği yüksektir. Bugüne kadar bildirilmiş astma olgusu yoktur.

\*\*\* Zayıf COX inhibitörü olmasına rağmen AİA bakımından değerlendirilmemiştir. Bu nedenle AİA'larda kullanılması güvenli değildir.

## NSAİİ'LERİN TOPIKAL ve PARENTERAL KULLANIMLARI ve AİA

Türkiye'de parenteral kullanım için uygun müstahzarları olan NSAİİ'ler Tablo 2'de verilmiştir. Görüldüğü gibi bunların tümü, astma oluşturma potansiyeli olan gruptadır. Ketorolak örneğinde olduğu gibi, gerek postoperatif ağrı tedavisinde gerekse renal kolik gibi ağrılı durumlarda parenteral NSAİİ vermeden önce hastanın aspirine duyarlılığı olup olmadığı sorgulanmalıdır.

NSAİİ'lerin topikal kullanım da AİA'larda sorun yaratabilir. Yukarıda sözü edilen diklofenakın yanında, **göz damlası** olarak kullanılan ketorolak, indometazin ve flurbiprofen gibi ajanlar da astma atağına sebep olabilir. Aynı şekil-

de, cilt hastalıklarında topik olarak kullanılan salisilik asidin geniş vücut bölgelerine uygulanmasıyla sistemik yan etkilerin ortaya çıkabileceği de unutulmamalıdır.

### **ZAYIF COX İNHİBİTÖRLERİ**

Bu gruptaki ajanların COX inhibitörü etkileri çok yüksek dozlarda ortaya çıktığından birçoğu için COX izoformlarından birine seçici olup olmadıkları güvenilir şekilde değerlendirilememektedir. Bu ajanların in vivo konsantrasyonları COX inhibisyonu için gereken konsantrasyonlarından çok düşüktür. Dolayısıyla, yan etki oluşturma potansiyelleri de genel olarak zayıftır.

#### **Parasetamol**

Parasetamol, güçlü analjezik ve antipiretik etkileri olan fakat, antiinflamatuar etkileri bakımından zayıf bir ilaçtır. Parasetamolün COX inhibitörü etkisi, inflamasyon alanları gibi peroksit iyonlarının yüksek olduğu ortamlarda çok zayıftır (22). Beyin dokusunda periferik organlara göre daha güçlü COX inhibisyonu yapması Flower ve Vane tarafından yeni bir izozimin (COX<sub>3</sub>) varlığı lehinde yorumlanmıştır (23). Ancak, beyin dokusunda peroksit seviyesinin düşük olduğu da hatırdta tutulmalıdır.

Parasetamol AİA'luların çoğunda sorunsuz olarak kullanılabilir. Ancak, dikkatli olunması gereken hususlar vardır. Yapılan farklı epidemiyolojik çalışmalarda, parasetamole bağlı bronkospazm insidansı %0'dan %34'e kadar geniş bir aralıkta değişmektedir. Bu durumda, parasetamolün güvenilirliğine kuşku düşmektedir. Nitekim, göreceli olarak COX<sub>2</sub> seçici olan nimesulid ile karşılaştırılan bir çalışmada aspirine duyarlı kişilerde eşit derecede yüksek tolerans saptanırken (24), bir diğer çalışmada, 1-1.5 g parasetamol alan duyarlı hastaların %34'ünde bronkospazm olduğu bildirilmektedir (25). Bu nedenle, AİA'lılarda parasetamolün önce deneme amacıyla düşük doz verilmesi ve hastanın 2-3 saat gözlem altında tutulması önerilmektedir. Özellikle aspirin desensitizasyonu yapılan kişilerde parasetamol toleransının arttığı gösterilmiştir (26). Ancak, 1 g'ın üzerindeki parasetamol dozlarında intolerans görülme olasılığının olduğu unutulmamalıdır. Konu kitabın "*Analjezik İntoleransı*" bölümünde daha ayrıntılı olarak verilmiştir.

#### **Diğerleri**

Birçoğu günümüzde artık yaygın olarak kullanılmasa da salazoprin, sodyum salisilat, salisilamid, kolün magnezyum trisalisilat gibi asetillenmemiş salisilat türevleri ile benzdamin, dekstropoksifen, azapropazon ve COX inhi-

bisyonu yapmadan antiinflatuar etki gösteren klorokin de AİA'lı hastalarda kullanılabilir. Bunlardan bazıları için, duyarlı kişilerde uzun süreli yüksek doz kullanımla hafif bronkospazm oluştuğu bildirilmişse de, genel olarak kullanımlarının sakınca yaratmadığı kabul edilmektedir.

Zayıf COX inhibitörlerine karşı tolerans, aspirinle desensitizasyon tedavisinden sonra daha da artmakta, böylelikle AİA'lılarda kullanılmaları daha güvenli hale gelmektedir.

### **GÖRECELİ SELEKTİF COX<sub>2</sub> İNHİBİTÖRLERİ**

Nimesulid 1990'ların ortalarından itibaren yaygın şekilde kullanılmaya başlanan bir sulfanilid bileşiğidir. Prostaglandin sentezi üzerindeki inhibitör etkisi parasetamol gibi zayıftır ancak, COX<sub>2</sub>'ye olan seçiciliği daha fazladır. Parasetamole göre daha güçlü antiinflatuar etki göstermesinde lökositler üzerine olan direkt etkisi ve histamin salıverilmesini inhibe edici etkisinin de rol oynadığı ileri sürülmektedir. AİA'lılarda aspirin alımından sonra LTC<sub>4</sub> düzeylerinde olduğu gibi nazal histamin düzeylerinde de artış olduğu bildirilmiştir (27). Nimesulid aspirine göre daha iyi tolere edilir. AİA'lılarda yapılan bir çalışmada aspirin ile çapraz reaksiyon yapma oranı %3.1 olarak bulunmuştur (28). Bu orana allerjik reaksiyon yüzdesinin de dahil olduğu düşünülürse, nimesulidin parasetamolden daha güvenilir olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Ancak, yukarıda da belirtildiği gibi (*Bkz. Parasetamol*) nimesulidin parasetamol kadar güvenilir olduğunu öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (24,29). Nimesulidin COX<sub>2</sub> seçiciliği 5-50 kat daha fazladır.

Aspirine duyarlılığı olan 6 olguluk bir hasta grubunda COX<sub>2</sub>'ye seçiciliği yüksek meloksikam ile yapılan bir diğer çalışmada ise, verilen mutad dozun hastalardan sadece birinde rinore ve göğüs sıkışması gibi müphem yakınmalara sebep olduğu bildirilmiştir (30). Görüldüğü gibi göreceli olarak COX<sub>2</sub> seçici NSAİ'lar aspirine duyarlı olanlarda daha güvenli kullanılmaktadır. Yine de, teorik olarak bu ilaçların uzun süre yüksek dozlarda kullanılmalarıyla, düşük olasılıkla da olsa, astma benzeri tabloya sebep olabilecekleri kabul edilmelidir. Kono kitabın "*Analjezik İntoleransı*" bölümünde daha ayrıntılı olarak verilmiştir.

### **SELEKTİF COX<sub>2</sub> İNHİBİTÖRLERİ**

COX<sub>2</sub> izoziminin 1992'de tanımlanmasından sadece 7 yıl sonra bazı ülkelerde, ilk COX<sub>2</sub> seçici inhibitörler (selekoksib [Celebrex®] ve rofekoksib [Vioxx®]) klinik kullanıma girdi. Bunlardan rofekoksib, COX<sub>2</sub> izoformuna 50 kat fazla seçicilik göstermektedir (11). Selekoksinin COX<sub>2</sub> seçiciliği rekombinant hücre kültürlerinde çok yüksek olarak bulunmakla beraber, insan tam

kan esseyinde rofekoksibden daha az selektif olduğu bildirilmiştir (11). Bu yeni inhibitörlerin AİA'lılarda ne ölçüde güvenilir oldukları bilinmemekle birlikte, özellikle gastrointestinal yan etkiler bakımından klasik NSAİİ'lara göre bari üstünlükleri olduğu gösterilmiştir (31). Antiinflamatuvar etkinlikleri bakımından klasik NSAİİ'lerle aralarında anlamlı bir fark olmamasına rağmen yan etki potansiyellerinin azlığı, özellikle AİA gibi NSAİİ kullanımını güçleştiren durumlar için bir avantaj yaratabilir. Eğer, AİA'da belirleyici etmen ilacın, COX<sub>1</sub> inhibisyonu yapma potensi ise bu grup ilaçların bronkospazm belirtileri ortaya çıkarmadan etki göstermeleri gerekir. İyimser bir görüşe göre, bu ilaçların COX<sub>1</sub>'in yapısal olarak ürettiği PGE<sub>2</sub>'nin koruyucu etkisini ortadan kaldırmadıklarından aspirine karşı duyarlılığı olanlarda güvenilir şekilde kullanılmaları gerekir (3). Bu konuda daha ileri araştırmalara ve epidemiyolojik çalışmalara gerek vardır.

## KAYNAKLAR

1. Szczeklik A, Gryglewski, RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977;60:276-84.
2. Fabro L, Wuetrich B, Walti M. Acetylsalicylic acid allergy and pyrazolone allergy or pseudoallergy? Results of the skin tests and antibody determinations in a multicenter study. *Z Hautkr* 1987;62:470-8.
3. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:5-13.
4. Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin: Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68:975-98.
5. Szczeklik A, Nizankowska E. The effect of diflunisal on pulmonary function in aspirin sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:158.
6. Stevenson DD, Hougham AJ, Schrank PJ, Goldlust MB, Wilson RR. Salsalate cross-sensitivity in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:749-58.
7. Szczeklik A, Nizankowska E, Dworski R. Choline magnesium trisalicylate in patients with aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990;3:535-9.
8. Rosenkranz B, Fischer C, Messe CO, Froelich JC. Effects of salicylic acid and acetylsalicylic acid alone and in combination on platelet aggregation and prostanoïd synthesis in man. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21:309-17.
9. O'Banion MK, Sadowski HB, Winn V, Young DA. Serum- and glucocorticoid-regulated 4-kilobase mRNA encodes cyclooxygenase-related protein. *J Biol Chem* 1991;266:23261-7.

10. Kujubu DA, Herschman HR. Dexamethazone inhibits mitogen induction of the TIS 10 prostaglandin synthase/cyclooxygenase gene. *J Biol Chem* 1992;267:7991-4.
11. Warner TD, Guiliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:7563-8.
12. Mitchell JA, Warner TD. Cyclo-oxygenase-2: Pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. *Br J Pharmacol* 1999;128:1121-32.
13. Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, Lam BK, Penrose JF, Austen FK, Holgate ST, Sampson AP. Overexpression of leukotriene C<sub>4</sub> synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest* 1998;101:834-46.
14. Dahlén B. Leukotrienes as mediators of asthma induced by aspirin and allergen. Doktora Tezi. Karolinska Enstitüsü (İsveç). Stockholm 1993.
15. Lesko SM, Mitchell AA. The safety of acetaminophen and ibuprofen among children younger than two years old. *Pediatrics* 1999;104:39.
16. Ayres JG, Fleming DM, Whittington RM. Asthma death due to ibuprofen. *Lancet* 1987;1:1082.
17. Mathur SL. Ibuprofen in bronchial asthma. *J Assoc Physicians India* 1988;36:523.
18. Sharir M. Exacerbation of asthma by topical diclofenac. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:294-5.
19. Türkiye İlaç Kılavuzu-1999 Formülleri. In: Kayaalp SO (ed). Turgut Yayıncılık. İstanbul, 1999.
20. Sheehan GJ, Kutzner MR, Chin WD. Acute asthma attack due to ophthalmic indomethacin. *Ann Intern Med* 1989;111:337-8.
21. Hebert WG, Scopelitis E. Ketorolac-precipitated asthma. *South Med J* 1994;87:282-3.
22. Marshall PJ, Kulmacz RJ, Lands WEM. Constraints on prostaglandin biosynthesis in tissues. *J Biol Chem* 1987;262:3510-7.
23. Flower RJ, Vane J. Inhibition of prostaglandin synthase in brain explains the antipyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature* 1972;240:410-1.
24. Quarantino D, Romano A, Papa G, Di Fonso M, Giuffreda F, D'Ambrosio FP, Venuti A. Long-term tolerability of nimesulide and acetaminophen in nonsteroidal antiinflammatory drug-intolerant patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:47-50.
25. Settipane RA, Schrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC, Stevenson DD. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects [see comments]. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:480-5.
26. Settipane RA, Stevenson DD. Cross sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:26-33.

27. Kowalski ML, Sliwinska-Kowalska M, Igarashi Y, White MV, Wojciechowska B, Brayton P, Kaulbach H, Rozniecki J, Kaliner MA. Nasal secretions in response to acetylsalicylic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:580-98.
28. Andri L, Senna G, Betteli C, Givanni S, Scabicabarozzi I, Mezzelani P, Andri G. Tolerability of nimesulide in aspirin-sensitive patients. *Allergy* 1994;72:29-31.
29. Giuseppe P, Antonino R, Alessandro DB, Donato Q, Marina DF, Donatella P, Francesca G, Alberto V. Floctafenine: A valid alternative in patients with adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78(1):74-8.
30. Kosnik M, Music E, Matjaz F, Suskovic S. The predominant COX<sub>2</sub> inhibitor meloxicam is better tolerated than other NSAID in patients with urticaria/angioedema of NSAID. *Allergy* 1998;53:1231-3.
31. Marnett LJ, Kalgutkar AS. Cyclooxygenase 2 inhibitors: Discovery, selectivity and the future. *Trends Pharm Sci* 1999;20:465-9.

# Analjeziklerle İndüklenen Astmanın Klinik Özellikleri

Doç. Dr. Dilşad MUNGAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı

Aspirin ilk kez 1897 yılında Hoffman tarafından elde edilmiş ve izleyen yıllarda; antiinflamatuvar, antiagregan ve antipiretik özellikleriyle yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Aspirin kullanımının astmatik yakınmalara neden olabileceği ilk defa 1911 yılında Gilbert tarafından saptanmıştır. Bunun ardından 1922'de Widal ve arkadaşları bir grup hastada ASA duyarlılığı, astma ve nazal polipozis bulgularının birlikte görüldüğünü öne sürmüşlerdir. Samter ve Beers'in 1967'de bu klinik tabloyu "aspirin triadı" olarak tanımlamalarından sonra, aynı fenomene **Samter triadı, aspirin astması, aspirinle indüklenen astma, ASA triadı, analjezik duyarlı astma, analjeziklere bağlı astma** gibi isimler verilmiştir (1-3).

Aspirin ve yapısal olarak aspirine benzeyen ilaçlar nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar olarak bilinirler. Tüm bu ilaçlar farklı kimyasal gruplar içermekle birlikte antiinflamatuvar özelliklerini araşidonik asitten prostaglandinlerin sentezlenmesinde rol alan siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek gerçekleştirmektedirler. NSAİ ilaçların COX enzimi üzerinde yaptıkları inhibisyon ölçüsünde aspirin ile çapraz reaksiyon verdikleri gözlenmiştir (4,5).

Aspirin ve diğer NSAİ ilaçlar ile en sık gözlenen reaksiyonlar ilaçların yan etkileri olan; mide irritasyonu, peptik ülser oluşumu veya mevcut ülserin aktivasyonudur. Renal fonksiyonları azaltması ile ödem ve kilo alımına yol açtığı bildirilmiştir. Aspirinin ayrıca doz bağımlı olarak; baş ağrısı, tinnitus, iştih kaybı ve metabolik asidoza neden olabileceği bilinmektedir. SLE veya mikslagen doku hastalığı olan kişilerde aspirin ile; ateş, karın ağrısı, bulantı, kusma, karaciğer fonksiyonlarında bozulma olabilmektedir (5-7).

Daha az sıklıkla aspirin ve NSAİ ilaçlar ile klinik olarak allerjik reaksiyonlara benzeyen, ancak immünolojik bir mekanizması olmayan tablolar gelişebilmektedir, bu olaylar **psödoallerjik reaksiyonlar** olarak tanımlanmaktadır. Toplumda bu reaksiyonların görülme sıklığının yaklaşık %0.3-0.9 olduğu kabul edilmektedir. Psödoallerjik reaksiyonlar; ürtiker ve/veya anjioödem, anafilaksi, rinokonjunktivit ve bronkospazm gibi klinik bulgularla karşımıza çıkarabilirler (5,7,8).

ASA triadı olarak tanımlanan tabloda; solunum yollarında yoğun bir inflamasyon vardır, hastalığın ASA veya NSAİ ilaç alımıyla başlaması şart değildir. **Kronik rinosinüzit** ve **astması** olan bir hastada günün birinde ASA veya NSAİ ilaçtan sonra rinore, bronkospazm gibi solunum sistemine ait bulgular oluşması ile hastalık tablosu tamamlanabilmektedir. Aspirin intoleransı dışında bu olguları diğer astmalılardan ayıran çok belirgin özellikler bulunmamaktadır. ASA ve siklooksijenaz inhibisyonuna neden olan diğer NSAİ ilaçlar, solunum sistemi reaksiyonlarına yol açma açısından birbirleriyle çapraz reaksiyon oluşturmaktadır. Ayrıca bu ilaçların neden olduğu solunumsal yakınmalar doz bağımlı olup, düşük dozlar reaksiyona neden olmazken, yüksek dozlar ciddi atakları başlatabilmektedir (7).

Astmalı yetişkinlerin %10'unda, ağır astması olanların %20'sinde analjezik intoleransı görüldüğü rapor edilmektedir (3,9-11). Bununla birlikte değişik araştırmalarda astmalı hastalarda ASA intoleransı görülme sıklığı açısından farklı oranlara (%2-20) rastlamak mümkündür. Öyküye dayanarak verilen oranların daha düşük, referans kliniklerden oral provokasyon testlerine göre bildirilen rakamların ise yüksek olduğu dikkati çekmektedir. Kadınlarda erkeklerden daha sık, çocuklarda ise oldukça nadir olduğu bildirilmektedir. Falliers 1300 astmalı çocukta öyküye dayanarak ASA intoleransının %2'nin altında olduğunu öne sürmüştür (12). Bu bulgu ASA intoleransının çoğunlukla 10 yaş üzeri çocuklarda görüldüğüne dair verilerle benzerlik göstermektedir. Oral provokasyon testi sonuçlarına dayanan analizlerde ise çocuk astmalılarda %0 ile %28 arasında değişen oranlarda ASA intoleransı bildirilmektedir (7).

### **DOĞAL SEYİR**

Olguların çoğunda 3 veya 4. dekatta sıklıkla viral bir infeksiyonun ardından **rinit** semptomları başlar. Rinore ataklarının yerini birkaç gün-ay sonra burun tıkanıklığı alır ve çoğunlukla bu nedenle hasta hekime başvurur. Aylar içinde; **kronik nazal konjesyon**, **anosmi** ve **rinore** tablosu gelişir. Bu aşamada fizik muayenede **polipler** saptanabilmektedir. Böylece viral bir üst solunum yolu infeksiyonu şeklinde başlayan hastalık zaman içinde ağırlaşarak,

**Tablo 3. Aspirin ve/veya NSAİ ilaçlar ile ortaya çıkan solunum sistemine ait reaksiyonlar.**

Reaksiyon	Bulgu
Reaksiyon yok	Semptom yok, FEV <sub>1</sub> 'de < %15 değişim
Nazooküler cevap	Burun akıntısı, tıkanıklık, gözlerde kaşıntı, sulanma
Saf astmatik yanıt	FEV <sub>1</sub> 'de > %20 düşme
Kısmi astmatik yanıt	FEV <sub>1</sub> 'de %15-20 arası düşme
Klasik (komplet) yanıt	Nazooküler reaksiyon + FEV <sub>1</sub> 'de > %20 düşme

poliplerin ve sekonder pürülan **pansinüzitin** eşlik ettiği **kronik eozinofilik bir rinosinüzite** dönüşmektedir. Genellikle astma ve analjezik intoleransı bu semptomlardan yaklaşık 5-10 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Aspirin veya NSAİ ilaç alımını izleyen yaklaşık 2 saat içinde rinore, bronkospazm, periorbital ödem, baş ve boyun bölgesinde "flushing" gibi belirtiler görülmektedir. Bu ilaçların neden olduğu solunum sistemi reaksiyonları Tablo 3'de verilmiştir. Tek doz aspirin veya NSAİ ilaç ağır astma ataklarını başlatabilmekte, ağır bronkospazmın yanısıra şok, bilinç kaybı ve hatta solunum arresti gelişebilmektedir. Hastaların çoğu daha önceden aspirini tolere edebildiklerinden oluşan bu reaksiyonlar genellikle ilk seferlerde ilaca bağlanmamaktadır (9,13-15). Tablo 4'de klasik Samter triadının klinik özellikleri görülmektedir.

Bu tanımlanan klasik tablo dışında hastalığın daha değişik seyri de mümkündür. Bazı olgularda nazal semptomlar hiç oluşmazken, bazılarında astma rinosinüzitten önce başlayabilmektedir. Başlangıç bazen asemptomatik bir şekilde ASA veya NSAİ ilaç alımının ardından ortaya çıkan astma atağı şeklinde olabilmektedir. Klasik Samter triadı yıllar içinde gelişen bir süreç olarak bilinmesine karşın bazen hastalarda iki veya üç klinik formun aynı anda geliştiği görülmektedir (2).

### ÜST SOLUNUM YOLLARINA AİT SEMPTOM ve BULGULAR

Başlangıç genellikle aralıklı, yoğun **rinore** şeklindedir. Hasta burnunun su gibi aktığını ifade etmektedir. Bunu burun tıkanıklığı, anosmi ve sinüzit izler. **Anosmi**; burun tıkanıklığı nedeniyle burunun yukarı bölümlerindeki koku reseptörlerine hava akımının azalması ve/veya mukozadaki inflamasyona bağlı olarak reseptörlerde hasar oluşması ile açıklanmaktadır. Yine burun üst bölge- lerindeki tıkanıklık nedeniyle tad alma bozukluğu gelişebilmektedir (2,3,16).

**Tablo 4. Aspirin intoleransı olan astmalı hastaların klinik özellikleri.**

Başlangıç yaşı	10-40 yaş
Rinit	Kronik konjesyon (> %90) IgE aracılıklı (%20)
Nazal semptomlar	Konjesyon, rinore, anosmi, baş ağrısı, uyku bozukluğu
Nazal inceleme	Eozinofili - değişken* Mast hücreleri - değişken* Lökositler - yoğun Bakteri - değişken
Sinüs radyolojisi	Anormal, sıklıkla pansinüzit
Sinüzit	Aralıklı, giderek kronikleşir.
Geçirilmiş sinüs cerrahisi	Oldukça sık, genellikle birden fazla (Ortalama 3 yılda bir ameliyat)
Astma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Başlangıçta aralıklı semptomlar, sinüzit olmadığı dönemlerde genellikle remisyonda,</li> <li>• Özellikle kronik sinüzit geliştikten sonra kronik ve ağır seyirli</li> </ul>

\* Topikal ve sistemik steroid kullanımı eozinofil ve mast hücresi sayısını azaltmaktadır.

Bu aşamada polipler de olaya eşlik edebilmektedirler. **Polipler** genellikle bilateraldir, orta ve yukarı türbinatlar ve paranasal sinüsleri döşeyen mukozadan köken alırlar. Polipler nedeniyle burun tıkanıklığı arttıkça sekresyon daha kıvamlı bir hal almaktadır. Paranasal sinüslerdeki inflamasyon da olaya eşlik etmekte, bu bölgede seromuköz bezler az, goblet hücreler daha fazla olduğundan sekresyonun kıvamlı hale gelmesine paranasal sinüsler katkıda bulunmaktadır. Maksiller mukozada hiperplazi gelişmekte, polipoid oluşumlar etmoidal boşlukları doldurabilmektedir. Bu durum paranasal sinüsleri bakteriyel infeksiyonlara karşı dirençsiz kılmakta ve **pansinüzit** tablosu gelişmektedir (17). Bu olgularda paranasal sinüslere yönelik radyolojik incelemelerde; havalanma azalması (opasite), hava-sıvı seviyesi, mukozal kalınlaşma gibi bulgular sıklıkla saptanmaktadır. Aspirin intoleransı oral provokasyon testleri ile kanıtlanan bir hasta grubunun %96'sında direkt grafi veya bilgisayarlı tomografi ile sinüs patolojisi saptandığı bildirilmiştir. Ayrıca bu olguların %89'unda geçirilmiş sinüs cerrahisi öyküsü olduğu gözlenmiştir (7).

Öte yandan **poliplere yönelik cerrahi girişimlerin astmatik atakları başlatabileceği** hep tartışılan bir konu olmuştur. Polipektomi sonrası astmanın başladığı, mevcut astmanın şiddetlendiğine ilişkin bulguların yanı sıra cerrahinin astmayı olumsuz etkilemediğine ilişkin verilere rastlamak da mümkündür. Hatta ASA triadı olan hastaların daha fazla bir kısmında astmanın polipektomiden önce geliştiği saptanmıştır. Ayrıca steroid bağımlı astmalı hastalarda cerrahi sonrası steroid gereksiniminin azaldığı öne sürülmektedir (18). Larsen astma ve nazal polipozisle ilgili klinik çalışmaların değerlendirildiği bir metaanalizde; poliplere yönelik cerrahi sonrası astmalı hastaların çoğunda düzelme olduğunu veya en azından klinik kötüleşme olmadığını bildirmiştir. Bunların yanısıra bu metaanalizde cerrahi sırasında %2 oranında bronkospazm geliştiği saptanmış, astma ve ASA intoleransı olan hastalarda poliplerde nüks oranının arttığı gözlenmiştir (19). Bu metaanalizle uyumlu olarak, astma ve analjezik intoleransı varlığının nazal poliplerde tekrarlamaya açısından risk faktörleri olduğu başka çalışmalarda da saptanmıştır (17,18). Çeşitli verilere göre; Samter triadlı hastalarda polip oluşumu %50-95 oranında görülürken, çocuklarda kistik fibrozise poliplerin eşlik etme oranı %6-25, allerjik rinitle polip birlikteliği %2 olarak bildirilmektedir. Nazal polipozisli hastaların %14-35'inde aspirin intoleransı, %40-70'inde astma ve %29'unda rinit saptanmıştır (2). Bu bulgular nazal polibi olan olgularda ASA triadına ait semptomlardan en az birinin olabileceğini düşündürmektedir. Bu konu kitabın "*Nazal Polipler*" bahsinde ayrıntılı olarak irdelenmiştir.

## ASTMA

Samter triadlı hastaların hepsinde ASA ve/veya NSAİ ilaç alımının ardından gelişen astma atağı öyküsü vardır. Ancak hastaların bir kısmında astma atakları sadece ilaç alımının ardından olurken, daha büyük bir kısmında ASA ile şiddetlenen sürekli astma kliniği görülmektedir. Ancak astmalı hastalarda aspirin intoleransına hastalar tarafından ifade edildiğinden daha sık rastlanmaktadır. Bir grup astmalı olguda; öyküye göre ASA intoleransı %16, oral provokasyon testi sonuçlarına göre %19 olarak saptanırken, astma ve sinüzitli olgularda provokasyon sonuçları %50-70 oranlarında aspirin intoleransı varlığını göstermektedir. Benzer şekilde astmalı çocuklarda anamneze göre aspirin duyarlılığı %2'nin altında rapor edilmekte, ancak oral provokasyon testi yapıldığında bu oranın %13-16'ya çıktığı görülmektedir (20).

Klasik bilgilere göre astma kliniği ne kadar ağır ise hastada aspirin intoleransı gelişme olasılığı o oranda yüksek olmaktadır. Aspirin intoleransı olan olguların büyük çoğunluğunun orta veya ağır persistan astmalı olgular olduğu

bilinmektedir. Bununla beraber eğer eşlik eden sinüzit kontrol altındaysa hastalarda hafif astmaya da rastlanabileceği rapor edilmektedir (3,20,21). Son zamanlarda AIANE katılımcılarının gerçekleştirdiği çokuluslu bir çalışmanın sonuçları yayınlanmış ve aspirin astmasının klinik şiddeti ile ilgili benzer bulgular bildirilmiştir (22). Bu araştırmanın sonuçlarına göre; analjezik intoleransı olan hastaların %79'u uzun süreden beri oral veya inhaler steroid kullanmakta, olguların yarısı sadece sistemik steroidlerle, %32'si ise yüksek doz (800-2000 mg/gün) inhaler steroidlerle tedavi edilmektedir. Yine AIANE çalışmasında olguların yaklaşık %20'sine bir önceki yıl intravenöz kortikosteroidler uygulandığı bildirilmektedir (21,22). Başka kaynaklara bakıldığında da bu olgularda ciddi astma sıklığının yüksekliği farkedilmektedir (20). Ciddi atakla hastaneye başvuran olgulardan steroid bağımlı olan grup incelendiğinde; ASA intoleransı oranı %40 olarak saptanırken, oral steroid almayan grupta bu oranın %19 olduğu görülmüştür. Hayatı tehdit eden atak tablosu ile yoğun bakıma yatırılan astmalı olguların %24'ünde aspirin intoleransı öyküsü olduğu bildirilmektedir. Analjezik intoleransı olan astmalı hastalarda çoğunlukla ağır atakların sorumlusu NSAİ ilaç iken, olguların %40'ından fazlasında NSAİ ilaç alımı olmaksızın ciddi atak gelişebilmektedir. Bu bulgular da analjezik intoleransı olan bir hastada NSAİ ilaç kullanımı engellense bile astmanın ciddi seyredebileceğini göstermektedir.

Analjezik intoleransı olan hastalarda bronşlarda; belirgin eozinofili ve epitel harabiyetinin görüldüğü kalıcı inflamatuvar değişiklikler mevcuttur. Bu olgularda hava yolu mukozasında inflamatuvar sitokinler ve adezyon moleküllerinde artış saptanmıştır (23). Aynı hastaların bronş biyopsi incelemelerinde; aspirin intoleransı olmayan astmalı hastalardan 4 kat, normal kişilerden 15 kat daha fazla eozinofil görülmüştür. Sağlıklı gruplarla ve diğer astmalılarla karşılaştırıldığında, CD68+ makrofaj düzeyinde artış bulunurken, T lenfosit sayılarında fark izlenmemiştir (21). Mast hücre yoğunluğuna ait veriler çelişkilidir. Mast hücreleri ve eozinofillerde birlikte artış saptayan çalışmaların yanısıra, mast hücrelerinde değişiklik olmadığını ama eozinofillerde artış görüldüğünü bildiren çalışmalar vardır (21,23,24). Eozinofil infiltrasyonu analjezik intoleransı ile birlikte olan astmanın en önemli özelliklerinden biridir. Ancak yaygın topikal steroid kullanımı nedeniyle nazal yaymalarda eozinofili daha nadir görülmekte, yine sistemik kortikosteroidlerden dolayı periferik eozinofili de basılanabilmektedir. Bu hastalarda; bronkoalveoler lavajda eozinofilik katyonik protein miktarı ve hava yollarında IL-5 yoğunluğunun belirgin artmış olduğu bildirilmektedir. İmmünohistokimyasal çalışmalar ise eozinofillerin fazla miktarlarda LTC<sub>4</sub> sentetaz içerdiklerini göstermektedir. ASA intoleransı olan ast-

malı olguların bronş biyopsilerinde LTC<sub>4</sub> sentetazın aspirin duyarlılığı olmayan olgulardan 5 kat, sağlıklı kontrollerden 9 kat fazla olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar, aspirin intoleransı olan astmalı hastalarda eozinofil ve/veya mast hücre sayılarındaki artışla paralel olarak sisteinil lökotrien salınım kapasitesinde artma ve bazal düzeylerinde yükseklik olduğunu desteklemektedir. Ayrıca kronik rinosinüziti olan olgularda ve polip dokusunda RANTES ve eotaksin düzeylerinde artma saptanmıştır (7,21).

Böyle kronik inflamatuvar bir patolojinin endojen veya ekzojen bir antijene karşı gelişen ve genetik özelliklere dayanan bir reaksiyon olabileceği öne sürülmektedir. Ekzojen bir antijenin işlenmesi ve T lenfositlere sunumunda “**HLA Class II**” genlerinin önemli rolleri olduğu bilinmektedir. Aspirin intoleransı ile birlikte seyreden astma ile **HLA DPB1\*0301** varlığı arasında kuvvetli bir korelasyon saptanmıştır. Yine ASA intoleransı olan astmalılarda **DPB1\*1041** alel sıklığında artış saptanmıştır. Bu iki alel tek bir aminoasit farkı dışında birbirlerine çok benzer özellikler göstermektedirler. Bu nedenle aspirin astması olan hastalarda HLA DPB1\*0301 geninin herhangi bir antijenik uyarıya karşı inflamatuvar yanıt gelişmesinde özel bir rolü olabileceği düşünülmektedir (23). Bu veriler aspirin intoleransı olan hastalarda, antinükleer antikor (ANA) pozitiflik oranlarının yüksek olduğunu (25) ve IgG<sub>4</sub> sentezinin arttığını (26) gösteren çalışmalarla da desteklenmektedir.

Samter ve Beers ilk raporlarında, aspirin triadı olan hastalarda FEV<sub>1</sub> düzeyinde %40 düşmeye neden olan metakolin veya histamin konsantrasyonunu analjezik intoleransı olmayan astmalılardan düşük bulduklarını bildirmişlerdir (2). Ancak izleyen yıllarda çelişkili sonuçlar çıkmış, aspirin intoleransı olan ve olmayan olgularda histamin duyarlılığı açısından fark olmadığı öne sürülmüştür (27,28). Analjezik duyarlılığı olan astmalılarda hava yollarının LTE<sub>4</sub>'e duyarlılığının analjezik intoleransı olmayan astmatiklerden daha fazla olduğu birçok araştırmada varılan ortak bir sonuçtur (27,28). Bununla birlikte, analjezik alımı sonrası ortaya çıkan reaksiyonların bronş duyarlılığı fazla olan hastalarda daha şiddetli olacağı belirtilmektedir. Öte yandan analjezik intoleransı cilt reaksiyonu şeklinde ortaya çıkan ve analjeziklerin astmatik şikayetlere yol açmadığı olgularda, bronş duyarlılığı normal popülasyondan yüksek bulunmuştur (29). Bütün bu veriler analjezik intoleransı olan astmalılarda yoğun bir inflamasyon olduğuna işaret etmektedir.

Sonuç olarak analjezik intoleransı ile birlikte seyreden astma olgularında; belirgin eozinofil infiltrasyonu ve aktivasyonu ile karakterli kalıcı bir hava yolu inflamasyonu vardır. Bu hastalarda astma analjezikleri tolere edebilen astmalı gruba göre daha ağır seyretmektedir.

Çocuk yaş grubunda ise ASA intoleransı yetişkinlerden daha nadir olup, çoğunlukla 10 yaş ve üzerindeki çocuklarda görülmektedir. Oral provokasyon testleri ile %28 gibi oldukça yüksek oranların saptandığı bir çalışmaya bakıldığında bu araştırmaya alınan olguların daha ağır astmalı ve yaşça büyük çocuklar olduğu dikkati çekmektedir. Aspirin intoleransı oral provokasyon testi ile kanıtlanan, 2-14 yaşları arasındaki 16 astmalı çocuk incelendiğinde; yetişkinlerdekine tersine erkeklerin oranının kızlardan fazla olduğu, atopik astmalıların çoğunluğu oluşturduğu gözlenmiştir. Yine aynı grupta sinüzit oranının aspirini tolere edebilen astmalı çocuklardan yüksek olduğu, astmaya ürtikerin yetişkinlere göre daha sıklıkla eşlik ettiği saptanmıştır (7,30). 1979 yılında Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Allerji Ünitesi'nde 52 ASA intoleransı öyküsü olmayan astmalı çocuğa iki gün süre ile çift kör plasebo kontrollü ASA testi oral provokasyon metodu ile yapılmış ve sonuçta 7 çocukta (%13.5) 500 mg dozda ortaya çıkan intolerans saptanmıştır (Beşi erkek ve yaş ortalamaları 12.1) (57).

### KİMYASAL MADDE İNTOLERANSI

Aspirin intoleransı olan astmalı hastalar aynı zamanda diğer NSAİ ilaçlara ve bazı kimyasal maddelere duyarlı olabilirler. Burada sözü edilen intolerans, allerjik bir reaksiyon olmayıp, ilacın farmakolojik etkisinin bir sonucu olarak kabul edilmektedir. Tipik reaksiyon ilacın alınımından 15-180 dakika sonra başlayan; rinore, maküler eritem ve/veya bulantı, kusma, karın ağrısı ve diare olarak tanımlanmaktadır. Astmatik semptomlar nazal semptomlardan birkaç dakika sonra başlamaktadır. Steroidler veya kromalin önceden verilmeleri durumunda bu reaksiyonu baskılamazlar, olayın başlamasından kısa bir süre sonra uygulanan adrenalin veya bronkodilatatörler ile genellikle semptomlar kontrol altına alınabilmektedirler. Hastaların çoğunda akut reaksiyon yaklaşık 2 saat içinde sonlanır. Ancak birkaç gün genel bir yorgunluk hali ve bronşial hiperreaktivite devam edebilir. Aspirin ve diğer NSAİ ilaçlara duyarlılık yaşam boyu devam etmekle birlikte, ilaçla oluşan reaksiyonunun şekli ve şiddeti zaman içinde değişiklik gösterebilmektedir (2,31).

ASA intoleransı tüm **salisilatları** kapsamaz. Aspirin intoleransı olan hastaların sodyum salisilat, salisilamid, kolin magnezyum trisalisilat, benzydamin, klorokin, dekstropropoksifen gibi ilaçları kullanabildikleri bilinmektedir. Ancak bu ilaçlar analjezik etki bakımından güçlü değildir ve antiinflamatuvar etkileri yoktur. ASA intoleransı olan hastalar genellikle parasetamol alabilmektedir. Aspirine duyarlı astmalılarda 1000-1500 mg parasetamol ile %34'e varan oranlarda çapraz reaksiyonlar olduğu bildirilmektedir (2,3,32,33). 1989'da Dr. L. Erkan tarafından bildirilen bir çalışmada 18 AİA'lı hasta (yaş ortalamaları

34.4 ve 8'i erkek) çeşitli klinik ve laboratuvar parametreler tarafından incelenmiştir. Serideki hastaların 16'sında rinosinüzit, 10'unda nazal polip, sekizinde Prick deri testi pozitifliği ile atopik yapı, yedisinde metamizol ve ikisinde de parasetamol intoleransı tespit edilmiştir. Hastaların ASA ile yapılan oral provokasyon testi sonucunda (27 ila 165. dakikalar içerisinde) FEV<sub>1</sub> değerlerinde; %22-69 oranında düşmeler bulunmuştur. Onaltı hastanın bronkospazmı ilk iki saat içinde gelişmiştir. Serideki hastalardan yedisine **metabisülfid** ile oral provokasyon testi de yapılmış ve bunlardan üçünde ASA intoleransına ek olarak sülfid duyarlılığı da saptanmıştır (58).

### **İlaç ve Gıda Katkı Maddeleri ve Astma**

Aspirinle çapraz reaksiyon veren kimyasal maddeler tartışılırken ilaç ve gıda katkı maddelerinden de bahsetmek gerekmektedir.

### **Hidrokortizon Süksinat ve Astma**

Aspirin intoleransı olan astmalılarda intravenöz hidrokortizonun bronko-konstrüksiyona yol açabileceği bildirilmektedir. Hidrokortizonla oluşan ilk anafilaktoid reaksiyon 1974'de yayınlanmış, ardından 1985 yılında Szczeklik grubu ASA intoleransı olan olgularda hidrokortizon süksinata %10 oranında reaksiyon geliştiğini bildirmişlerdir. Ancak Feigenbaum ve arkadaşları 44 analjezik duyarlı astmalı hastadan sadece birinde hidrokortizon süksinat ve metilprednizolon süksinat ile reaksiyon olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar, aspirin desensitizasyonundan sonra da bu hastada hidrokortizon süksinat ile bronkospazm oluşmasına dayanarak, olayın süksinat molekülünün bir hapten rolü oynayarak IgE aracılı bir reaksiyona yol açmasına bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Son yıllarda hidrokortizon süksinata karşı gelişen bu reaksiyonların ASA intoleransı olan astmalılara özgü bir durum olmadığı, diğer astmalılarda da görülebileceği belirtilmektedir. Bu grupta biraz daha sık görülme nedeninin, ASA duyarlılığı olanlarda astmanın daha ağır seyretmesi ve daha sıklıkla intravenöz steroid tedavisine başvurulması olduğu düşünülmektedir (7,21,34).

### **Tartrazin ve Astma**

Daha önceki yıllarda bazı maddeleri renklendirmede kullanılan bir azo boyası olan tartrazinin Samter triadı olan hastalarda bronkospazma neden olduğu bildirilmekteydi. Bu çalışmalarda analjezik intoleransı olan olgularda tartrazin ile %2 oranında aspirine benzer reaksiyonlar geliştiği rapor edilmekteydi (2,3,9). Ancak izleyen yıllarda aspirine duyarlı astmalılarda tartrazin duyarlılığının sanıldığından az oranda olduğu saptanmış ve bu konuda çelişkili sonuçlara rastlamak mümkün olmuştur. ASA ve tartrazin arasında çapraz reaksiyon-

dan bahseden çalışmalar incelendiğinde; hemen hepsinde oral provokasyon sırasında antiastmatik ilaçların kesildiği ve hastaların solunum testi değerlerinin düştüğü saptanmıştır. Bu şekilde bronkodilatatör ilaçlar kesilerek yapılan bir çalışmada; 44 astmalı hastanın 7'sinde tartrazin ile FEV<sub>1</sub>'de %20 düşme olduğu gözlenmiş ve test pozitif olarak değerlendirilmiştir. Aynı hastalarda bir hafta sonra ilaçlar kesilmeden provokasyon tekrarlandığında testin negatif olduğu saptanmıştır (35). Ağır astmalı birçok hastada çalışmalar sırasında provokasyon testi öncesi bronkodilatatör ilaçların verilmemesinin tartrazin ile yalancı pozitif sonuçlar elde edilmesine neden olduğu öne sürülmektedir. Stevenson'a ait oldukça geniş bir seride; ASA intoleransı olan 150 astmalı olguya 25 ve 50 mg tartrazin verildiğinde, %4 hastada pozitif yanıt alınırken, çift kör plasebo kontrollü olarak uygulandığında bu hastalarda testin negatifleştiği görülmüştür (7). Son zamanlarda yapılan kontrollü çalışmalar ASA intoleransı olan astmalı hastalarda tartrazin duyarlılığının son derece nadir olduğunu göstermektedir. Tartrazin bir siklooksijenaz inhibitörü olmadığından, aspirin intoleransı olan astmalı olgularda görülen reaksiyonun çapraz reaksiyon olduğunu iddia etmek zordur (7). Bu durumda ASA duyarlılığı tanımlayan astmalı hastalarda azo boyası içeren madde alımını engellemeden önce mutlaka kontrollü oral provokasyon testleri yapılması ve sonuç doğrultusunda hastanın bilgilendirilmesi en doğru yaklaşım gibi görünmektedir (21).

### Sülfitler ve Astma

Öteden beri özellikle restoranda yenilen yemeklerden sonra, metabisülfit duyarlılığına bağlı olarak gelişen ağır astma ataklarından bahsedilmektedir. Bu nedenle 1986 yılında sebze ve meyvaların sülfitle muamele edilmesi FDA tarafından yasaklanmış, eğer bir gıda maddesi 10 ppm'den fazla sülfürdioksit içeriyorsa etiketlenmesi zorunlu kılınmıştır. 1985-88 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji Ünitesi'nde ikisi ASA intolerant olan 24 astmalı ve 10 sağlıklı kontrol çocukta **metabisülfit** (MBS) duyarlılığı oral provokasyon testiyle araştırılmış ve sonuçta 8 astmalı (%34.8) ve bir sağlıklı çocukta duyarlılık saptanmıştır. Buradaki sonuca göre MBS duyarlılığının astmalı çocuklarda, sağlıklı olanlara göre daha yüksek oranda bulunduğu yorumu yapılmıştır (59). Astmalılarda bu duyarlılık değişen belli bir oranda görülebiliyorsa da, ASA intolerant hastaların sülfitlere duyarlılığı konusu daha sonra yapılan çalışmalarda desteklenmemiş ve kullanılan çeşitli provokasyon metodları da sorgulanmıştır. AIA'sı olan, oldukça geniş bir diğer seride ise, hastalara metabisülfitle yapılan oral provokasyon testleri negatif sonuç vermiştir (7).

### **Monosodyum Glutamad ve Astma**

Monosodyum glutamad (MSG) alımından sonra bronkospazm gelişen astmalı hastaların önemli bir kısmını aspirin intoleransı olan olguların oluşturması, ASA intoleransının monosodyum glutamad duyarlılığı için bir risk faktörü olduğunu düşündürmüştür. Ancak aspirin intoleransı olan 60 astmalı olguya 2.5 mg MSG ile yapılan oral provokasyon testlerinde hastaların hiçbirisinde reaksiyon gelişmediği görülmüştür (7).

### **Amalgam Duyarlılığı ve Aspirin Astması**

Son zamanlarda aspirin intoleransı olan astmalı bir olguda amalgam duyarlılığı saptanmış ve bu olayın astma semptomlarında artışa neden olduğu bildirilmiştir. Amalgam da diğer katkı maddeleri gibi siklooksijenaz inhibitörü olmadığından, amalgam duyarlılığı ve aspirin astması arasındaki ilişki net değildir (36).

## **EŞLİK EDEN RİSK FAKTÖRLERİ ve KLİNİK TABLOLAR**

### **Atopi**

İlk tanımlandığı dönemlerden bu yana aspirin intoleransı olan astmalı hasta grubunun nonatopik olduğu düşünülmüştür. Samter ve Beers bu olgularda atopi insidansının %3'ten az olduğunu bildirmişlerdir. Ancak izleyen yıllarda Samter, ASA triadı olan hastalarda cilt testi pozitifliğine dayanarak atopi oranını %11.3 olarak saptamıştır. O dönemlerde analjezik intoleransı olan astmalı hastalarda atopi olsa bile, zaman içinde hastalığın perennial özellik kazandığına dair gözlemler yayınlanmıştır. Bununla birlikte aspirin intoleransı olan astmalılarda %50-65 arasında değişen oranlarda cilt testi pozitifliği bildiren çalışmaların varlığı da dikkati çekmektedir (2). Son zamanlarda yapılan araştırmalar ise eski bilgilerimizle oldukça çelişkili sonuçlar vermiş ve NSAİ ilaç intoleransı olan astmalılarda atopi oranının normal popülasyondan daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (37). NSAİ ilaç duyarlılığı olan hasta grubunda yapılan bir araştırmada atopik hastalık varlığı ile oral provokasyon testi pozitifliği arasında belirgin ilişki bulunmuştur (38). Ayrıca aspirin intoleransı saptanan astmalı hastalarda ailede atopi öyküsü, total IgE düzeyleri, metal ve besin allerjisi insidanslarının aspirini tolere edebilen astmalılardan daha yüksek olduğu saptanmıştır (39,62). Bu durumda atopik kişilerde analjezik intoleransına daha nadir olarak rastlandığı şeklindeki eski bilgilerimizde değişiklik olmuş, hatta araştırma sonuçlarına dayanarak analjezik intoleransı olan astmalı hastalarda atopi oranının normal popülasyondan yüksek (23), diğer grup astmalılardan ise farksız (21) olduğu yönüne kaymıştır.

## Ürtiker anjioödem

ASA ve NSAİ ilaçların oluşturduğu ürtiker-anjioödem 2 farklı klinik tablo içinde olabilmektedir:

1. Kronik idyopatik ürtikeri olan hastalarda ASA/NSAİ ilaçlar ürtiker-anjioödem ataklarına neden olabilirler. Bu olgularda ilaçların alınımının engellenmesi atakları önlese bile altta yatan kronik hastalığın seyri üzerinde etkili olmamaktadır. Genellikle hastalarda birden fazla NSAİ ilaçla bu reaksiyonlar gelişebilmektedir. Yani arada çapraz reaksiyondan bahsetmek mümkündür.

2. Başka bir hastalığı olmayan sağlıklı kişilerde ASA/NSAİ ilaç alımı ürtiker-anjioödem ataklarına veya anafilaksiye neden olabilirler. Bu durumda hastalar genellikle belli bir NSAİ ilaca duyarlıdır. Aynı gruptaki ilaçlar arasında çapraz reaksiyon olmadığı düşünülmektedir.

Aspirin veya NSAİ ilaçlar, kronik ürtikerli hastalarda %20-40 oranında ürtiker ve anjionörotik ödem ataklarına neden olmaktadır (7,29). Bu ataklar çoğunlukla ürtikerin aktif olduğu dönemlerde görülmektedirler ve NSAİ ilaçlar asemptomatik dönemlerde ürtikeri başlatmamaktadır. Aktif dönemde ASA alımı %70-80 oranında ek lezyonların çıkmasına neden olurken, remisyon döneminde bu ilaçların kullanımı %6-28 olguda ürtiker oluşturmaktadır. Bu hastaların hemen hepsi ürtiker başlamadan önceki dönemde bu ilaçları tolere edebildiklerini ifade etmektedirler (7,13). Anjioödem bazen tek başına görülebileceği gibi ürtikerle birlikte de olabilir. Ürtikerin önce baş ve boyun bölgesinden başladığı, daha sonra vücudun diğer kısımlarına yayıldığı belirtilmektedir. Bu reaksiyonların ayrıca doz bağımlı olduğu, küçük dozların tolere edilebileceği bildirilmektedir (40). ASA intoleransı olan astmalılardan farklı olarak aspirinle ürtiker-anjioödem gelişen hastalarda **aspirin desensitizasyonu** olumlu sonuç vermez. Mathison ve arkadaşları ASA/NSAİ ilaçlarla ürtiker oluşan hastalarda bu başlangıcı izleyen 24-72 saatler arasında semptomların azaldığı refrakter bir periyod olduğunu, ancak ardından aspirine devam edildiği takdirde ilacın kesilmesine kadar süren çok şiddetli ürtiker atakları saptadıklarını bildirmişlerdir (41). Yetmişli yıllarda aspirin duyarlılığı olan olgularda tartrazinin ürtikere neden olabileceğine dair veriler yayınlanmıştır. Ancak astma çalışmalarında olduğu gibi, bunların da kronik ürtiker zemini olan hastalarda antihistaminikler kesilerek yapıldıkları için yalancı pozitif olma olasılıkları üzerinde durulmaktadır. Stevenson grubu tartrazinle ürtiker gelişme öyküleri çok net olmayan 19 hastaya tek kör provokasyon testi uygulamışlar ve bir hastada pozitif yanıt elde etmişlerdir. Ancak bu olgunun daha sonra 650 mg aspirini tolere edebildiği saptanmıştır. Yine aynı grup içinde ASA intoleransı olan 5 hastada

tartrazinle bir reaksiyon gelişmediği gözlenmiş ve bu verilere dayanarak tartrazine bağlı reaksiyonların hastanın aspirin intoleransı ile ilişkili olamayacağı sonucuna varılmıştır (7).

Eşlik eden astma veya kronik ürtikeri olmayan bazı sağlıklı kişilerde aspirin ve/veya NSAİ alımından sonra ürtiker/anjiödem gelişebilmektedir. Sağlıklı 1794 kişide ASA alımını takiben akut ürtiker gelişme oranı %0.1 olarak bildirilmiş, çocuklarda aynı oranın %0.32 olduğu saptanmıştır. Bu olgularda ASA veya NSAİ ilaçların hapten rolü oynayarak IgE aracılı mekanizmayı uyurabileceği düşünülmektedir. Bu görüşü destekleyen bazı bulgular vardır:

1. Genellikle hastalar tek bir ilaca reaksiyon tanımlarlar. Bu bulgu ilaçlar arasında çapraz reaksiyon olmadığını düşündürmektedir.

2. Hastalar IgE aracılı olaylarda olduğu gibi reaksiyonların genellikle ilacın bir veya iki kez alımının ardından geliştiğini tarif ederler.

3. Olgular başka problemi olmayan sağlıklı kişilerdir. Bazen sık NSAİ ilaç kullanımını gerektiren artrit vs. gibi hastalıkları olduğu dikkati çekmektedir.

4. Aspirin provokasyonu ardından akut ürtiker gelişen bazı hastalarda aspirin ile deri testlerinde pozitiflik elde edilmiştir (7).

Kronik ürtikeri olmayıp tek bir NSAİ ilaca duyarlılık sonucu ürtiker anjiödem gelişen hastaların diğer ilaçları genellikle tolere edebildikleri belirtilmesine karşın farklı bulgular da mevcuttur. Asero aspirin alımından sonra ürtiker tanımlayan 163 olguya diğer NSAİ ilaçlarla oral provokasyon testi yaptığında çalışmasına dahil ettiği olguların %20'sinde herhangi bir diğer NSAİ ilaca reaksiyon olduğunu bildirmektedir. Atopi ve aspirine bağlı anafilaktoid reaksiyon öyküsünün alternatif NSAİ ilaç intoleransı gelişme riskini arttırdığını öne sürmekte ve aspirin intoleransı olan hastalarda -kronik ürtikerleri olmasa bile- alternatif bir NSAİ ilacın oral provokasyon testinden sonra verilmesini önermektedir (42).

ASA ve NSAİ ilaçlarla ürtiker-anjiödem gelişen olguların yaklaşık %50'sinin atopik oldukları gözlenmiştir (40). Bu gözlemlere dayanarak aspirine bağlı ürtiker anjiödem ile aspirin astması oluşum mekanizmalarının birbirinden farklı olabileceği düşünülmektedir. Bazı hastalarda ASA veya NSAİ ilaçlara bağlı olarak daha izole ve spesifik reaksiyonlar oluşmaktadır. Yapılan oral provokasyon testleri ile olguların büyük bir kısmında izole periorbital anjiödem geliştiği gözlenmiştir. Bu spesifik yanıtı veren hasta grubunun daha genç olduğu ve bu kişilerde atopi oranının yüksek olduğu vurgulanmaktadır. Blanca grubu

aspirin ile yüzde anjioödem oluşan olgularında ASA spesifik antikorlar saptadıklarını bildirmişlerdir (37,43). Sol gözde travma öyküsü olan bir hastada aspirin alımından sonra izole sol periorbital anjioödem gelişmesi literatürdeki nadir olgulardan biri olarak yayınlanmıştır (44).

Samter sendromu olan hastaların %10'unda ürtiker ve/veya anjioödem görülmektedir. Bu hastalarda aspirin alımı ürtiker ve/veya anjioödem ataklarına neden olmakta, deri bulgularına astma atakları da eşlik edebilmektedir (2).

### **Anafilaksi**

İlaça bağlı anafilaksi olgularının %52'sinden ASA veya NSAİ ilaçların sorumluluğu tahmin edilmektedir (13). Hollanda'da 20 yıllık bir süre içinde anafilaksiye neden olan ilaçlarla ilgili veriler incelendiğinde; en sık anafilaktik reaksiyonlara yol açan grubun NSAİ ilaçlar olduğu saptanmıştır (45). Piroolasetik asid, diklofenak gibi gruplarla anafilaktik şok boyutunda reaksiyonlar bildirilmiştir. Ayrıca SLE veya aspirin intoleransı olan astmalı hastalarda bazı NSAİ ilaçlarla anafilaktik şok gelişebileceği öne sürülmektedir. Pirazolon grubu ilaçların oldukça sık olarak anafilaksiye neden oldukları belirtilmektedir. Bu tabloda gelişen reaksiyonlar makülopapüler döküntü, ürtiker anjioödem, bronkospazm ve hatta şok olabilmektedir. Pirazolonlara karşı gelişen bu reaksiyonlar allerjik ve psödoallerjik olarak ikiye ayrılmaktadır. İlk grupta anafilaktik şok ve ürtiker en sık karşılaşılan bulgulardır, astma atakları ise ancak olguların %5'inde görülmektedir. İkinci grupta ise genellikle astma atağı gelişir, şok çok nadir olarak karşılaşılan bir tablodur (9,14).

### **Diğer deri bulguları**

NSAİ ilaç alan hastaların %3.2'sinde cilt reaksiyonları oluşmaktadır. Bu gruba dahil birçok ilaç ile ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir.

**a. Stevens-Johnson sendromu (Eritema multiforme major):** Olguların %14'ünde NSAİ ilaçlar, %33'ünde analjezikler sorumludur. İlaç alımı yanısıra *Mycoplasma pneumoniae*, Herpes simplex gibi infeksiyonların ardından da gelişebilmektedir. Deride ani başlayan target lezyonlarla birlikte en az iki mukozal yüzeyin tutulumu ile karakterizedir (40,46).

**b. Toksik epidermal nekrozis:** Stevens-Johnson sendromunun daha ağır bir formunu oluşturmaktadır. NSAİ ilaçlar olguların %19'undan, analjezikler %23'ünden sorumlu tutulmuştur. Mortalite oranının ise %34 olduğu bildirilmektedir (40,46).

**c. Fotodermatozlar:** NSAİ ilaçlar genellikle fototoksik reaksiyonlara neden olurlar. Aşırı bir güneş yanığı şeklinde oluşan bu reaksiyon güneş ışınına maruziyet ve ilişkili ilacın alınmasından sonraki 5-20 saat içinde ortaya çıkar. Allerjik bir reaksiyon olmadığından ilaçla daha önceden duyarlanma gerekmemektedir. İlaça bağlı fototoksik reaksiyonun tipik bir histolojik görünümü yoktur. Melanin depolanmasıyla birlikte nonspesifik bir inflamasyon mevcuttur (7,40).

Bunların yanısıra; NSAİ ilaçların **prürit, fiks ilaç erüpsiyonları, purpura, liken planus** gibi cilt reaksiyonlarına neden olabildiği bildirilmektedir. Ayrıca bu ilaçlar ile **vaskülit** rastlanmaktadır. İlaçların hapten rolü oynayarak küçük damar duvarlarında immün komplekslerin çökmesine yol açtıkları düşünülmektedir. Özellikle alt ekstremitelerde görülen palpabl purpuralarla karakterize olan vaskülit, karaciğer, böbrek veya santral sinir sistemi tutulumu olduğunda kötü bir prognoz gösterebilir. ASA, pirazolonlar, indometazin, propionik asit deriveleri, piroksikam ve mefenamik asit ile vaskülit geliştiği bilinmektedir (40,46).

### **Mite ingestion sendromu**

Son yıllarda NSAİ ilaç duyarlılığı ve akarlarla kontamine olmuş unlu gıdalarla oluşan ciddi sistemik reaksiyonlarla karakterize bir sendrom tanımlanmıştır (47). Bu reaksiyonların görüldüğü tüm hastalarda akar allerjisi ve ilişkili solunum sistemi semptomları saptanmış, hiçbirinde gıda allerjisi olmadığı gözlenmiştir. "Mite ingestion" sendromu olarak tanımlanan bu klinik tabloda, hastaların büyük çoğunluğunda (%90) aynı zamanda NSAİ ilaç duyarlılığı olduğu bildirilmektedir. Tanımlanan reaksiyonlar arasında; anafilaksi, rinit, astma ve cilt bulguları yer almaktadır. Olaya neden olan gıdaların hazırlandığı unlar incelendiğinde yüksek oranlarda **Dermatophagoides pteronyssinus** ve **depo akarları** ile kontamine oldukları saptanmıştır. Bu unların ASA ile kontamine olması ihtimali üzerinde durulmuş, ancak yapılan spektrofotometrik araştırmalarda ASA saptanmamıştır. Ayrıca sözkonusu unların üretimi incelenmiş, ASA kontaminasyonuna yol açacak bir durum kaydedilmemiştir. NSAİ ilaçlar ile oral provokasyon yapıldığında, hastalarda periorbital ödem şeklinde yanıt daha sıklıkla görülmüştür. Atopik yapılı ve NSAİ ilaç intoleransı olan hastalarda "mite ingestion" sendromu gelişme riskinin NSAİ ilaçları tolere edebilen olgulardan 300 kat fazla olduğu bildirilmektedir (37). Venezuela'dan bir grup araştırmacı; akar duyarlılığı olan hastalarda unlu gıdaların yenmesinin ardından; nefes darlığı, bronkospazm, rinore, anjiödem geliştiğini ve bu olgularda NSAİ ilaç duyarlılığının %66 oranında olduğunu bildirmişlerdir (48).

**Tablo 5. Astma olmadan analjezik intoleransı olan hastalar (n: 153) ile AİA'lılar (n: 191) arasındaki risk faktörlerinin multipl lojistik regresyon analiz sonuçları. Bu sonuçlar Aİ olan kişilerin astmaya gidiş sürecine etki eden faktörleri göstermektedir (60).**

<b>Risk Faktörü</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Güven Aralığı</b>
Atopi	35	3.6 - 336.5
Nazal polip	14.7	5.35 - 40.2
Sigara ile beraber gıda allerji/intoleransı	7.8	1.4 - 42.6
Kümülatif analjezik tüketimi (Log10 tabanlı)	2.5	1 - 6.2
Yaş artışı (Bir yıllık artış)	1	0.98 - 1.03
Atopi ve yaşta bir artma	0.93	0.9 - 1
Gıda allerji/intoleransı	0.84	0.4 - 1.9
Sigara kullanmak	0.60	0.3 - 1.3
Metal allerjisi	0.38	0.14 - 1.04
Evde hayvan beslemek	0.35	0.16 - 0.8

\* Analiz sonuçlarına göre; analjezik intoleransına ek olarak tespit edilen atopi, nazal polip, sigara içme ile beraber olan gıda allerjisi ve analjezik tüketimindeki artma AİA'ya geçiş için risk faktörleri olarak kabul edilmelidir. Yaşamboyu analjezik tüketimi sorulurken, kullanılan 20 tablet içeren standart kutuların yaklaşık sayısı sorulmuştur.

† Genelde sağlıklı olan kişilerin davranışını belirleyen (sigara içmek veya evde hayvan beslemek gibi) durumlar ise riski görünürde azaltmaktadır. Veya zaten astma olmayacak kişiler, bu davranışları göstermektedir.

Akar duyarlılığı olan kişilerde NSAİ ilaç intoleransı %2 gibi düşük oranlarda görülürken, neden gastrointestinal sistem yoluyla alınan akarlara duyarlılık durumunda NSAİ ilaç intoleransına fazla rastlandığı sorusuna henüz yanıt bulunamamıştır. Ancak altta yatan mekanizmanın genetik bir temeli olabileceği düşünülmektedir.

### **Churg-Strauss sendromu (CSS)**

CSS nadir görülen allerjik granümatöz eozinofilik vasküitle karakterize bir hastalıktır. En önemli özellikleri; astma, allerjik rinit, sinüzit ve sistemik vaskülit bulgularının birlikteliğidir (49).

Hastalık seyrinde 3 aşama bildirilmektedir:

1. Sıklıkla tekrarlayan sinüzit ve astma ataklarıyla birlikte giden allerjik rinit,

2. Periferik eozinofili, pulmoner eozinofilik infiltrasyonlar, astmada ağırlaşma,
3. Sistemik vaskülit gelişmesi.

Bütün bu bulgular gözönüne alındığında CSS ve AIA arasındaki klinik benzerlik dikkat çekmektedir. Özellikle sistemik kortikosteroidler ile tedavi edilen aspirin duyarlı astmalı hastalarda CSS tanısının, kortizonun tabloyu baskılaması yüzünden güçleşebileceği bildirilmektedir. Tipik CSS olgularının yanısıra aspirin intoleransı olan astmalılarda atipik seyirli vakalar da olabileceği vurgulanmaktadır. Bu değişik seyirli olgulardan birisi, steroid dirençli ve aspirin intoleransı olan astmalı bir olguda gelişen CSS'dir. Bu hastanın interferon alfa tedavisine iyi yanıt verdiği, ilacın muhtemelen kemik iliğinde eozinofil üretimini baskılayarak etkili olduğu öne sürülmüştür (22). 1999'da AIANE tarafından izlenen 440 AIA'lı hastada 23 vaskülit görüldüğü, bunların da 9'unun (%2) CSS olduğu bildirilmiştir (61). Hastaların hepsi orta yaş civarında hanımlar olup tedavilerinde sistemik steroid ve interferon kullanılmıştır. Yani bir başka deyişle AIA'lılar arasında CSS'ye geçiş veya birliktelik %2 oranındadır denilebilir.

Sistemik kortikosteroidlerin CSS klinik bulgularını maskeleyebileceği, son yıllarda astma tedavisinde kullanılmaya başlanan lökotrien reseptör antagonistleriyle sıklıkla tartışılır olmuştur. Zafirlukast verilen hastaların bir kısmında ve ardından montelukast ile tedavi edilen astmalı birkaç olguda Churg-Strauss sendromu geliştiği gözlenmiştir. Bu sendromun oluşması ile lökotrien reseptör antagonistleri arasındaki ilişki net olarak açıklanamamıştır. Ancak bu olgularda kullanılan sistemik steroid ile zaten varolan eozinofilik vaskülitin baskılandığı, antilökotrien tedavi sırasında steroid dozunun azaltılması ile bu baskının kalkarak hastalığın ortaya çıktığı öne sürülmektedir (49,50).

Churg-Strauss sendromu fatal seyirli olabilmektedir. Aspirine duyarlı astmalı hastaların klinik özelliklerinin incelendiği geniş bir seride; Kalyoncu ve arkadaşları, steroid bağımlı hale geldikten 4 yıl sonra CSS bulguları ortaya çıkan ve fatal sonuçlanan bir CSS olgusu bildirmişlerdir (51). Durum böyle olunca; özellikle ağır astmalı hastalarda multisistem hastalığı düşündüren; eklem ağrısı, miyalji, halsizlik, kilo kaybı, nöropati, palpabl purpura ve ateş gibi bulguların varlığında altta yatan sistemik bir vaskülitin mutlaka akla getirilmesi gerekmektedir. Oral steroidlerle tedavi edilen ağır astmalı olgularda lökotrien reseptör antagonistleri kullanımına tüm bu nedenlerle daha temkinli yaklaşılması gerekmektedir.

### **Sistemik lupus eritematozus (SLE)**

SLE'de ilaç intoleransı oldukça sık rastlanılan bir durumdur. İbuprofen ile SLE'li hastalarda; yüksek ateş, karın ağrısı ve döküntüler bildirilmiştir. Bu reak-

siyonların NSAİ ilaçların siklooksijenaz inhibisyonuna bağlı olmadığı, antijen-antikor komplekslerinin oluşumuyla ilgili olduğu düşünülmektedir (9,14). Ayrıca bazı NSAİ ilaçlarla SLE gelişebileceği de bilinmektedir. Benoksaprofen diklofenak, ibuprofen, fenilbutazon, sulindak ve tolmetin ile ilaca bağlı lupus oluşabileceği öne sürülmektedir (52). Szczekeklik aspirin intoleransı olan bir grup astmalı hastada antinükleer antikorların (ANA) varlığını araştırmış ve bu grupta %55 olarak saptanan ANA pozitifliğinin diğer astmalılardan yüksek olduğunu bildirmiştir. Yine bu çalışmada ANA pozitifliği olan olgularda romatik semptomların ve Reynaud fenomeninin daha fazla oranda görüldüğü de belirtilmiştir (25). Ancak lupusa yol açabilecek bir ilaç alan birçok hastada ANA pozitifliği gelişebileceği, bunların çok az bir bölümünde SLE'ye ait klinik bulgular ortaya çıktığı vurgulanarak, semptomları olmadıkça böyle bir ilaç alan hastaların ANA testi ile izlenmesi önerilmemektedir (52).

### **Mastositozis**

Mastositozis tedavisinde, antihistaminiklere aspirinin eklenmesi oldukça olumlu sonuçlar vermektedir. Sistemik mastositoziste aspirinin mast hücrelerinde PGD<sub>2</sub> sentezini engelleyerek bu etkisini gösterdiği öne sürülmektedir. Ancak bir grup hastada aspirine ve diğer NSAİ ilaçlara bağlı hipotansiyon ve hatta şok tablosu bildirilmiştir (9,14). Aspirine bağlı hipotansiyonun mekanizması çok açık olmamakla birlikte, birtakım mediatörlerin rolü olabileceği ileri sürülmektedir. Aspirin verildikten sonra gelişen hipotansiyon atakları sırasında vazodilatör bir peptid olan kalsitonin gen ilişkili peptid düzeylerinde artış saptanmış, bu artışa serum kalsitonin ve triptaz düzeylerindeki yükselmenin eşlik ettiği gözlenmiştir. Daha ileri dönemde idrarla atılan histamin ve inidazol asetik asit düzeylerinde artış izlenmiştir (53). Bu sonuçlar mastositozise aspirinin neden olduğu hipotansif tablodan birçok mediatörün birlikte rolü olduğunu göstermektedir. Bu nedenle mastositozisli hastalarda ilk aspirin çözümünün H<sub>1</sub> ve H<sub>2</sub> reseptör antagonistleriyle birlikte verilmesi önerilmektedir (9,14).

### **NSAİ ilaçlarla oluşan menenjit**

Oldukça nadir görülen bu tablo genellikle bir NSAİ ilacın uzun süre kullanımından sonra gelişir. Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte NSAİ ilaca karşı bir immün reaksiyon olduğu, ancak olayın aspirinle ilişkili olmadığı düşünülmektedir. İbufenle gelişen bir aseptik menenjit olgusunda in vitro olarak lenfosit aktivasyonu saptanmıştır. İntratekal sıvıda spesifik IgG ve immün komplekslerin varlığı saptanmış ve ilaca bağlı aseptik menenjitlerde patogenez bu şekilde açıklanmaya çalışılmıştır (7).

### **NSAİ ilaçlara bağlı hipersensitivite pnömonisi**

Nadir görülen reaksiyonlardan birisi de NSAİ ilaç alımının ardından gelişen; öksürük, ateş, pulmoner infiltratlar ve eozinofili tablosudur. Bazı NSAİ ilaçlar ile oluşan hipersensitivite pnömonisi olguları bildirilmesine karşın, aspirinle bu tablonun geliştiğine dair veri yoktur. Kuşkulanan NSAİ ilaç ile yapılan oral provokasyon testlerinde akciğerlerde radyolojik bulguların geliştiği gözlenmiş, infiltrasyon olan akciğer alanlarından yapılan biyopsilerde lenfosit ve eozinofil birikimi saptanmıştır. Bu bulgulara dayanarak mekanizmanın; geç tip hipersensitivite reaksiyonu veya erken tip allerjik yanıtın geç faz reaksiyonu veya her ikisi ile birden açıklanabileceği öne sürülmüştür (7).

### **Aspirinden yararlanan astma**

Aspirin ile nefes darlığında düzelme tanımlayan bir grup astmalı hasta olduğu bilinmektedir. Aspirinin yanısıra; mefenamik asit, indometazin, aminopirin ve dipiron ile de benzer etkiler bildirilmiştir. Tanımlanan hasta grubunda 0.3-1.2 gram aspirin alımı ile bronkodilatasyon olduğu gözlenmiştir. Tüm astmalılar içinde aspirinden yararlanan hastaların %1'den daha az bir grubu oluşturduğu öne sürülmektedir. Bu olgularda rinit bulgularının ardından başlayan perennial özellikte bir astma öyküsü vardır. Eski verilere göre bu hastalarda atopi seyrek, ayrıca ailede atopi öyküsü de bulunmamaktadır. Hastaların yaklaşık %50'sinde sistemik kortikosteroidlere gereksinim vardır. Aspirinden yararlanan olgular ile aspirin intoleransı olan astmalı hastalar arasındaki bu klinik benzerlik dikkat çekicidir. Aradaki tek fark ise aspirine verilen yanıtıdır. Olayın mekanizması açık olmamakla birlikte, bu hastalarda siklooksijenaz inhibisyonu ile araziidonik asitin bronkospazma yol açan metabolitlerinden birinin ortadan kalkması ihtimali üzerinde durulmaktadır. Bu mediatör tromboksan A<sub>2</sub>, prostaglandin F<sub>2α</sub>, prostaglandin D<sub>2</sub> veya şu an için bilinmeyen bir madde olabilir. Aspirinden yararlanan olguları belirlemek için oral provokasyon testleri uygulanması önerilmektedir (9).

### **KAYNAKLAR**

1. Samter M, Beers FR. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68:975-83.
2. Zeitz HJ. Bronchial asthma, nasal polyps, and aspirin sensitivity: Samter's syndrome. *Clin Chest Med* 1988;9(4):567-76.
3. Probst L, Stoney P, Jeney E, Hawke M. Nasal polyps, bronchial asthma and aspirin sensitivity. *J Otolaryngol* 1992;21(1):60-5.

4. Vane JR. The mode of action of aspirin and similar compounds. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58:691-712.
5. Stevenson DD. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 1995;15:529-49.
6. Kaufmann G. Aspirin induced gastric mucosal injury. *Gastroenterology* 1989;96 (Suppl 2):606-14.
7. Stevenson DD. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998;18(4):773-98.
8. Barranco P, Lopez-Serrano C. General and epidemiologic aspects of allergic drug reactions. *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl. 4):61-2.
9. Szczeklik A. Analgesics, allergy and asthma. *Drugs* 1986;32(Suppl 4):146-63.
10. Slepian IK, Mathews KP, McLean JA. Aspirin sensitive asthma. *Chest* 1985;87(39): 386-91.
11. Ameisen JC, Capron A. Aspirin sensitive asthma. *Clin Exp Allergy* 1990;20:127-9.
12. Falliers CJ. Aspirin and subtypes of asthma: Risk factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:141.
13. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Middleton E, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Busse WW (eds). *Allergy: Principles and Practice*. 5<sup>th</sup> edition, St Louis, Missouri: Mosby Company 1998:1225-34.
14. Szczeklik A. Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy* 1987;59:113-8.
15. Szczeklik A. Aspirin induced asthma: New insights into pathogenesis and clinical presentation of drug intolerance. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989;90:70-5.
16. Grzelewska-Rzymowska I, Szmidt M, Rozniecki J. Sensitivity to aspirin-methods of detection of sensitivity and inducing tolerance state to aspirin. *Allergol et Immunopathol* 1989;17(5):267-70.
17. Sladek K. Nasal polyposis. Mechanisms and management. *European Network on Aspirin Induced Asthma (AIANE) Newsletter*, February 1999.
18. Maikle D. Aspirin sensitivity and recurrent polyposis. *Clin Otolaryngol* 1988;13:1-3.
19. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc* 1996;17(5):243-9.
20. Sampson AP. Drug induced asthma: NSAIDs, beta-blockers, and ACE inhibitors. In: Holgate ST, Boushey HA, Fabbri LM (eds). *Difficult asthma*. London, Martin Dunitz Ltd 1999:127-45.
21. Szczeklik A, Stevenson D. Aspirin induced asthma: Advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:5-13.
22. Dworski R. Eicosanoids, aspirin and asthma. *European Network on Aspirin Induced Asthma (AIANE) Newsletter*, July 1998.

23. Szczeklik A. Mechanisms of aspirin induced asthma. *Allergy* 1997;52:613-9.
24. May A, Weber A, Gall H, Kaufmann R, Zollner TM. Means of increasing sensitivity of an in vitro diagnostic test for aspirin intolerance. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1402-11.
25. Szczeklik A, Nizankowska E, Serafin A, Dyczek A, Duplaga M, Musial J. Autoimmune phenomena in bronchial asthma with special reference to aspirin intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1753-6.
26. Szczeklik A, Schmitz-Schumann M, Nizankowska E, Milewski M, Roehlig F, Virchow C. Altered distribution of IgG subclasses in aspirin induced asthma: High IgG<sub>4</sub> low IgG<sub>1</sub>. *Clin Exp Allergy* 1992;22:283-7.
27. Christie PE, Smith C, Arm JP, Lee TH. Aspirin sensitive asthma. *Clin Exp Allergy* 1992;22:171-5.
28. Lee TH. Mechanisms of bronchospasm in aspirin-sensitive asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1442-3.
29. Vives R, Canto G, Rosado A, Rodriguez J. NSAIDs intolerance: Clinical and diagnostic aspects. *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl. 4):53-4.
30. Rodriguez E, Lopez F, Hernandez B, Munoz M, Pena D, Ara G, Dominguez S, Casas O. Asthma in children and ASA intolerance. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1993;3(6):315-20.
31. Settupane GA. Aspirin sensitivity and allergy. *Biomed & Pharmacother* 1988;42:493-8.
32. Bavbek S, Elik G, Ediger D, Mungan D, Demirel YS, Mısırlıgil Z. Use of nimesulide in patients with aspirin sensitivity. *J Asthma* 1999;36:657-63.
33. Kosnik M, Music E, Matjaz F, Suskovic Z. Relative safety of meloxicam in NSAID-intolerant patients. *Allergy* 1998;53:1231-3.
34. Feigenbaum BA, Stevenson D, Simon RA. Hydrocortisone sodium succinate does not cross-react with aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:545-8.
35. Weber RW, Hoffman M, Raine DA. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, nonazo dyes and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:32.
36. Yoshida S, Mikami H, Nakagawa H, Hasegawa H, Onuma K, Ishizaki Y, Shoji T, Amayasu H. Amalgam allergy associated with exacerbation of aspirin intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1412-4.
37. Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A. The atopy trait in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 1996;51:16-23.
38. Quiralte J, Blanco C. New trends in aspirin sensitivity. *Clin Exp Allergy* 1998;28 (Suppl 4):55-6.
39. Kalyoncu AF, Karakaya G, Şahin A, Barış Yİ. Occurrence of allergic conditions in asthmatics with analgesic intolerance. *Allergy* 1999;54:428-35.
40. Beltrani VS. Cutaneous manifestations of adverse drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998;18:867-91.

41. Mathison DA, Lumry WR, Stevenson DD. Aspirin in chronic urticaria and/or angioedema. Studies of sensitivity and desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:135.
42. Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82(6):554-8.
43. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Ortega N, Carrillo T. Anaphylactoid reactions due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Clinical and cross-reactivity studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:293-6.
44. Price KS, Thomson DM. Localized unilateral periorbital edema induced by aspirin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79(5):420-2.
45. Van Der Klauw MM, Wilson JHP, Stricker BHCH. Drug associated anaphylaxis: 20 years of reporting in the Netherlands (1974-1994) and review of the literature. *Clin Exp Allergy* 1996;28:1355-63.
46. Fernandez de Rojas DH. Severe delayed adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl. 4):47-51.
47. Blanco C, Quiralte J, Castillo R, Delgado J, Arteaga C, Barber D, Carrillo T. Anaphylaxis after ingestion of wheat flour contaminated with mites. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:308-13.
48. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Fernandez-Caldas E, Suarez-Chacon R, Caballero F, Castillo S, Sotillo E. Mite contaminated foods as a cause of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:738-43.
49. D'Cruz DP, Barnes NC, Lockwood CM. Difficult asthma or Churg-Strauss syndrome? *BMJ* 1999;318:475-86.
50. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, Kocher O, Weiland DA, Polito AJ, Klinek MM, Bigby TD, Wong GA, Helmers RA, Drazen JM. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998;279(6):455-7.
51. Kalyoncu AF, Karakaya G, Şahin AA, Artvinli M. Clinical features of analgesic intolerance in Ankara (abst). AIANE International Symposium - Aspirin Intolerance and related syndromes: A multidisciplinary approach. November 11-13, 1999:39.
52. Krohn K, Bennett R. Drug-induced autoimmune disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998;18:897-911.
53. Butterfield JH, Kao PC, Klee GC, Yocum MW. Aspirin idiosyncrasy in systemic mast cell disease: A new look at mediator release during aspirin desensitization. *Mayo Clin Proc* 1995;70(5):481-7.
54. Resta O, Foschino MP, Maiorano V, Carnimeo R, Carnimeo R. Asthma improved by acetylsalicylic acid. *Allerg Immunol* 1987;19(5):206-7.
55. Kumar P, Bryan C, Hwang D, Kadowitz P, Butcher B, Leech SH. Allergic rhinitis relieved by aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Ann Allergy* 1988;60:419-22.

56. Kowalski ML, Grzelewska-Rzymowska I, Szmidt M, Rozniecki J. Clinical efficacy of aspirin in desensitised aspirin-sensitive asthmatics. *Eu J Respir Dis* 1986;69:219-25.
57. Saraçlar Y, Tuncer A. Study on aspirin-induced bronchial obstruction in children with bronchial asthma. *Turk J Pediatr* 1981;23:15-22.
58. Erkan L. Aspirin duyarlılığı olan bronş astmalı hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin araştırılması. Hacettepe Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara 1989.
59. Saraçlar Y, Anlar FY, Tuncer A, Adalıoğlu G. Bronşial astmalı çocuklarda metabisülfid sensitivitesi. *Çocuk Sağ Hast Derg* 1988;31:167-76.
60. Karakaya G, Kalyoncu AF. Analgesic intolerance with or without asthma: What makes the difference? International Symposium on aspirin intolerance and related syndromes: A multidisciplinary approach. 11-13 Kasım 1999, Roma- İtalya. Özet kitabı: 40
61. Szczeklik A, Schmitz-Schumann M. Churg-Strauss syndrome and aspirin induced asthma (Bildiri özeti). 1999 ATS International Conference. 23-28 Nisan 1999 San Diego, ABD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3) (part 2 of 2 parts):125.
62. Sanchez-Borges M, Capriles-Hullet A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:101-6.



# Analjezik İntoleransı

Prof. Dr. A. Fuat KALYONCU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Erişkin Allerji Ünitesi

İlaç yan etkileri veya aşırı duyarlılığı günlük tıp pratiğinde önemli bir yer tutmaktadır. Hastaların %10-20'sinde bu grup reaksiyonlar görülür. Ancak tüm bu reaksiyonların en fazla %40'ının allerji veya intolerans nedeni olduğu kabul edilmektedir. Allerjik olanların %1-5'i mortal seyredebilir. **Antibiyotikler**, **anestezikler** ve **analjezikler** en sık intolerans/allerji nedeni olan ilaçlardır. Analjezik intoleransı (AI)'nın toplumdaki prevalansı genelde %1'in altında olup (%0.3-0.9), bu rakam ülkeden ülkeye farklılık gösterir (1-3). Buna karşın AI belli risk gruplarında daha yüksek oranda görülmektedir. AI'na **nazal polipi** olanlarda %14-35, **kronik ürtiker**lilerde %20-40 ve **erişkin rinit**lilerde %1.5 oranında rastlanır (2,4-6). Erişkin astmalıların genelde %10'unda AI vardır ve bu oran hastalığın derecesi ile paralellik gösterir. Yani astmanın şiddeti arttıkça, AI'nın da görülme sıklığı artar (7,8). Ciddi astmalılardaki AI görülme oranı %20 dolaylarındadır. Aile öyküsü hastaların çoğunda alınmamakta ve bu durum çocukluk yaş grubunda çok nadiren görülmektedir.

Pirazolon sınıfı nonsteroid antiinflatuar (NSAI) ilaçlarla deri döküntüsü geçirenlerin %10'unda, zaman içinde AI geliştiği bildirilmiştir (9). Antralinik asit türevlerinden glafenin ile 1:2000-3.4:100.000, antrafenin ile 1.3:100.000 ve floktafenin grubuyla 0.6:100.000 oranında anafilaktik reaksiyon bildirilmiştir. 1981 yılında Hollanda'da bir yıl içerisinde 14 glafenin nedeni anafilaksi bildirim olmuştur. AI kişilerde çeşitli göz hastalıklarının tedavisinde önerilen topikal ketorolak, flurbiprofen, suprofen ve diklofenak içeren damlalar ve antiromatizmal topikal jeller de bronkospazm gibi sorunlar yaratabilir. Bir analjeziğe intolerans geliştikten sonra zaman içerisinde bir diğer analjeziğe veya ilaca intolerans gelişme riski her zaman vardır.

Dünyada yazılan tüm reçetelerin %3-9'unda en azından bir NSAİ bulunmakta ve tüm ilaç yan etkilerinin %25'inden bu grup sorumludur (10,11). 1993 yılındaki Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre ülkemizde en çok tüketilen analjezik **parasetamol** olup **asetil salisilik asit** daha sonra gelmektedir (1993'ün ilk 9 ayı için 1.600.000 kg parasetamol ve 572.000 kg aspirin) (16). Tüketimle ilgili bu görünüm, günümüzde de hemen hemen aynı durumdadır. Ankara'da 1988 ve 1998'de, 10 yıl ara ile yaşlı kişilerin ilaç kullanımını araştıran bir çalışmada; huzurevinde kalan yaşlıların sırasıyla bu yıllarda %90 ve %84'ünün herhangi bir ilaç kullandığı, en sık kullanılan ilaç grubunun da NSAİ'ler olduğu anlaşılmıştır (1988'de %62.2 olan NSAİ tüketim oranı 1998'de %46.3'tür) (69). Türk Eczacılar Birliği'nce Şubat-Ekim 1999 tarihlerinde tamamlanarak, yeni yayınlanan bir çalışmada ülkemizdeki erişkinlerin %63.5'inin ağrı sorunu olduğu ve bunların da %73.2'sinin kronik karakterli olduğu bildirilmiştir (67). Araştırmaya göre ağrı görülme sıklığı hanımlarda, şehirlerde yaşayanlarda ve düşük sosyoekonomik durumdaki kişilerde daha sıktır. Ağrının %26.2 oranında başta, %14.1 oranında belde ve %11.2 oranında karında lokalize olduğu belirtilmektedir. Ağrı sıklığı yaş arttıkça artmaktadır. Araştırmada 15 ilde 3026 kişi ile yüzyüze görüşülmüş ve yaklaşık beşte birinin haftada bir, yarısının ise sürekli ağrı çektiği öğrenilmiştir. Ağrısı olanların yarısı bunun nedenini bilmemektedir. Ağrısı olanların yarısından fazlasında fiziksel ve sosyal, dörtte birinde ise mesleki aktivitelerden kısıtlanma yaşanmaktadır. Ağrısı olanların %23'ü sadece analjezik alırken, yarısı da analjezik ve analjezik-dışı diğer yöntemleri birlikte kullanmaktadır. Ağrı kırsal bölgede daha az görülmesine rağmen, analjezik tüketimi buralarda iki kat daha fazladır. Genelde analjezikleri kullananların %56.2'si hanım ve %43.8'i erkektir. Araştırmaya katılanların %58.4'ü doktora giderek, %15.1'i eş-dost tavsiyesi ile ve %7.5'i de eczacı tavsiyesi ile analjezik kullandığını ifade etmiştir. Ağrı için ilaç tedavisi dışında en sık masaj (%31.5) ve soğuk-sıcak uygulama (%14.1) kullanılmaktadır. Kişilerin %12.9'u son üç ayda bu nedenle en az bir kez acilen hastaneye başvurduğunu ve %4.3'ü de yatırıldığını belirtmiştir. Ağrısı olanlar için son üç aydaki kişi başına düşen iş günü kaybı ise 1.5 gündür. Hacettepe Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Erişkin Allerji Ünitesi'ne AI nedeniyle başvuran 363 hastanın %46.6'sı son bir yılda en az bir kez intolerans nedeniyle acil servislere başvurmuştur. Bu hastaların gereken operasyonları ertelenmekte, radyokontrast ilaçlı filmleri çekilmemekte, ağrıları için anlamsız alternatif yöntemler önerilmekte ve hastalar sürekli her an bir hastalık korkusuyla yaşamaktadır. Sonuç olarak bu kadar büyük boyuttaki ağrı sorunu ve analjezik kullanımının, özellikle intoleransı olanları hangi boyutta etkilediği ve yaşam kalitele-

rini nasıl kötüleştirdiği, günlük pratikte sık olmasa da, karşılaşılan önemli bir durumdur.

### GENEL ÖZELLİKLER

AI olan hastalar duyarlı olduğu ilacı aldığı anda (aspirin, piramidon, fenilbutazon, indometazin, ibuprofen vs) kısa sürede akut ürtiker, rinit, konjunktivit, anjiödem ve çeşitli deri döküntülerinden anafilaksiye kadar değişebilen bazı allerjik durumlar yaşayabilir veya astma atağına girebilir. **Periorbital bir anjiödem** bazen AI'nın ilk bulgusu olabilir. Çeşitli ülkelerden bildirilen ilaca bağlı anafilaksi raporlarında en sık nedenler antibiyotikler ve NSAİ ilaçlardır (12,13). NSAİ ilaçlar içinde en sık anafilaksi nedeni olan grup da pirazolonlardır (14). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Allerji Bilim Dalı'na başvuran 190 AI hastanın 50'sinde (%18.1) sadece aspirin, 49'unda aspirin ve parasetamol dışı NSAİ'lar (%17.8), dördünde ise izole parasetamol (%1.4) duyarlılığı saptanmıştır. Hastaların 20'sinde (%7.2) bu üç gruba birden, 61'inde (%22.1) aspirin ve NSAİ'lara birlikte, altısında (%2.2) ise aspirin ve parasetamole birlikte duyarlılık saptanmıştır.

AI olan kişilerde, duyarlı olunmasına rağmen, tüm analjezikler aynı düzeyde reaksiyon yapmaz. Reaksiyonun boyutu genelde ilacın antisyklooksijenaz gücüne, doza ve kişinin duyarlılığına bağlıdır (15). Bu kişilerde analjezik dışı ilaçlara duyarlılık, özellikle **antibiyotik allerjileri** toplumdaki genel orandan daha sık görülmektedir. AI ortaya çıktıktan sonra kural olarak ömür boyu sürer. Ancak ender olarak vaka takdimi biçiminde örneğin pozitif olan aspirin testlerinin sonradan negatifleştiği rapor edilmiştir (1). Duyarlı olunan analjezikten kaçınmak hastalığın prognozunu etkilemez, ancak yaşam kalitesini artırır.

### ASPIRİN İNTOLERANSI ve SAMTER SENDROMU

"Aspirin astması; ASA triadı, analjezik duyarlı astma, aspirin intolerant astma veya analjeziklere bağlı astma" olarak da bilinmektedir. Yaklaşık 100 yıldır çok yaygın olarak kullanılan bu ilaca bağlı ilk astma atağı 1911'de bildirilmiştir (17). Aspirin, nazal polip ve astma arasındaki ilişki ilk kez 1922'de Widal tarafından rapor edilmiştir. 1967'de ise Samter ve Beers bu triadın hava yollarının inflamatuvar bir hastalığı olduğunu düşünmüştür (18). Klasik olarak aspirin veya bir diğer NSAİ alımı sonrasında 20 dakika ile 2 saat içerisinde akut, ciddi astma atağı gelişmektedir. Başlama süresi bazı duyarlı kişilerde birkaç dakikaya kadar inebilir. Aspirin alımından sonra gelişen akut bronkospazma baş ve boyunda "flushing", burun akıntısı, konjunktival iritasyon ve hatta şok ile solunum durması dahi eşlik edebilir. Periorbital lokalize ödem için genç yaş ve atopinin risk olduğu bildirilmiştir.

Hastaların üçte ikisi hanım ve 30-40 yaş arasındadır. Genellikle önce başlayan ve yıllar süren **perennial tipte rinosinüzit** sonrasında **nazal polip, astma** ve **analjezik intoleransı** gelişmektedir. Rinit bazı hastalarda astma sonrasında spontan olarak düzelebilir. Astma ve analjezik intoleransı genellikle bir yıl arayla ortaya çıkar. Poliplerin görülme sıklığı %50-95 olup genellikle bilateraldir ve rekürrens sıktır. Hastalarda polip olması atopi kriteri olarak alınmamalıdır, atopi oranı %10-50 arasında değişmektedir. Genelde polipleri olan kişilerde astma görülme oranı ise %40 dolaylarındadır (6,7,17,19).

Samter sendromlu hastalarda tartrazin duyarlılığı çok değişen oranlarda bildirilmiştir. Tartrazin; sarı renkli yiyecek, içecek ve bazı tabletlere konan bir azo boyasıdır. Siklooksijenazın aktivitesini inhibe etmez, duyarlılık görülme oranı %1-2 dolaylarındadır (20-23). Tartrazine duyarlılık oranı kronik ürtikerliler arasında %8-13 olarak bildirilmiştir (4). Bu hastalar ampul şeklindeki ilaçların içine konan sodyum süksinat benzeri diğer koruyucu maddelere de duyarlı olabilirler (24). Astma atağındaki Samter sendromlu hastalara intravenöz olarak verilen hidrokortizonun da %2-10 olguda geçici bir bronkospazm yaptığı bildirilmiştir (25). Ancak bu hastalarda deksametazon, prednizolon veya betametazon ile ilgili bronkospazm bildirilmemiştir. Sodyum süksinata bağlı duyarlılık konusu da bazı araştırmacılar tarafından doğrulanmamıştır. Bu konu kitabın "*Klinikle ilgili*" bölümünde daha ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

Aspirin intoleransı olanlarda indometazin, fenoprofen, naproksen, zomepirak ve ibuprofen ile %100'e varan oranlarda çapraz reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu oran mefenamik asit için %60, fenilbutazon için %42'dir. Aspirin intoleransı olan hastaların kullanmaması gereken ve alternatif olarak kullanabilecekleri analjezikler Tablo 6'da gösterilmiştir.

### Sınıflama

Aspirin analjezik olarak ilk kez 1899'da kullanılmaya başlanmış ve 1902'de ilk akut ürtiker ve anjionötik ödem olgusu bildirilmiştir (17,18). Klasik olarak üç reaksiyon tipi görülmektedir:

**a. Bronkospastik tip:** Klasik aspirin astmasındaki görünüm. Hedef organ solunum sistemidir. Yaşla birlikte artma gösterir. Bazen sadece perennial rinitli kişilerde de bu tip bir reaksiyon veya ani olarak rinitin artması veya başlaması şeklinde de ortaya çıkabilir.

**b. Ürtikeryal tip:** Daha nadir olup, yaşla birlikte artmaz. Hedef organ deri olup dermografismus ve kronik ürtikeri olanlarda daha sık görülür. Bu nedenle kronik ürtikeri olanlar aspirin ve duyarlı oldukları analjeziklerden kaçın-

**Tablo 6. AİA'sı olan hastaların kaçınması gereken ve bu hastalara alternatif olarak önerilebilecek analjezikler.**

<b>Kaçınılması gerekenler</b>		
Salisilatlar	Piroksikam	İndometazin
Tolmektin	Sulindak	İbuprofen
Naproksen	Fenoprofen	Meklofenamat
Mefenamik asit	Flurbiprofen	Diffunisal
Ketoprofen	Diklofenak	Ketoralak
Etodolak	Nabumeton	Oksaprozin
Metamizol	Aminopirin	Noramidopirin
Sülfipirazon	Propilfenazon	Oksifenbutazon
<b>Alternatif olarak önerilenler</b>	<b>Türkiye'deki isimleri</b>	
Kolin salisilat	-	
Kolin Mg trisalisilat	-	
Salisilamid	-	
Dekstropropoksifen	-	
Sodyum salisilat	Enter-Sal	
Azapropazon	Prodisan	
Benzidamin HCl	Tantum	
Klorokin	Sağlık Bakanlığı'nca Sıtma Savaş Başkanlıklarından ücretsiz olarak dağıtılır.	
Kodein	Majistral reçete ile eczanelerde yaptırılabilir (Kırmızı reçete)	
Parasetamol	Calpol, Deminofen, Gripin, Minoset, Noral, Panadol, Para-Nox, Parol, Paroma, Sifenol, Tamifen, Tamol, Termacet, Termalgine, Tylo, Vermidon, Volpan, Adafen, Aljil, Darvolin, Pirofen, Remidon vs.	
Nimesulid	Mesulide	
Meloksikam	Mobic, Meloks	

malıdır. Hastaların bir bölümü sadece duyarlı olduğu analjeziği aldığı anda akut ürtiker ve anjiödem geçirmektedir.

**c. Kombine tip:** Her iki tip reaksiyon kombine olarak görülür. Aslında en sık karşılaşılan reaksiyon tipinin bu olduğu zannedilmektedir.

**Fantom reaksiyon** denilen analjeziklere karşı oluşmuş allerji veya intoleransın bir-iki kez sonrasında kaybolma durumu vardır ki bunun için bazı açıklamalar getirilmiştir:

i. Aslında olay analjeziğe karşı değil, ilaç ile eşzamanlı alınan herhangi bir başka gıda maddesine veya bu gıda maddesindeki bir katkı maddesine bağlı ortaya çıkmıştır.

ii. Hastada astma veya ürtiker atağı zaten başka bir nedenle olacaktı, ama bu esnada alınan analjeziğin tesadüfen etkisinin olduğu zannedilmesi.

iii. Ortaya çıkan tablo aslında allerjik kökenli değildir, bazı histerik kişilerdeki panik reaksiyonları da allerji olarak yorumlanabilmektedir. Bu durum ilaç allerjilerinin her türünde çok önemli bir sorundur. Bir ilaca allerji olduktan sonra, kişi bir başka ilacı da aldığı anda bilinçaltı olarak bir endişe içine girmektedir ve bu da bazı panik reaksiyonlarının presipite olmasına yol açmaktadır.

### **PARASETAMOL (ASETAMİNOFEN) İNTOLERANSI**

Aspirin ve NSAİ ilaçlara duyarlı olan kişilerden çoğu parasetamolü emniyetle kullanabilir. 1970'li yıllarda parasetamolün güvenli bir alternatif olduğu, aspirin intolerant kişilerin ancak %5'inde çapraz reaksiyon görüldüğü bildirilmişse de günümüzde bu oran %20-34 dolaylarına kadar rapor edilmektedir (26-28). Bu durum esasen parasetamolün günlük alınan dozu ve belki de yaşam boyu kümülatif kullanım miktarı ile ilgili gibi gözükmektedir. Günlük alınan doz toplam  $\geq 1000$  mg olduğunda aspirin duyarlı astmalılardan %34'ü bu ilacı tolere edemez (29). Bu nedenle aspirin duyarlı astmalılar bu yönden uyarılmalıdır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Allerji Ünitesi'nde AİA'lılarda anamnez ve oral provokasyon testleri birlikte değerlendirildiğinde hastaların %37'sinde parasetamol duyarlılığı bulunmuştur (Bakınız Tablo 13). Bu testler esnasında reaksiyon görülen 20 hastanın sadece yedisinde bronkospazm saptanmıştır. Kalan reaksiyonlar ağrı olmayan ürtiker-anjiödem şeklinde yanıtlardır.

Parasetamol ile ortaya çıkan reaksiyonlar genelde aspirine göre klinik olarak daha hafif düzeyde olup %60'ı ürtiker tipindedir. Ayrıca anjiödem, makülopapüler döküntüler, fiks ilaç erüpsiyonu, pigmenter purpura, ekfoliyatif dermatit, pruritus, bronkospazm, rinokonjunktivit ve anafilaksi de bildirilmiştir.

Ülkemizde parasetamolün sadece tablet biçimi varken yurtdışında bunun bir dietil glisidil esteri olan **propasetamol**ün intravenöz biçimi de vardır. Propasetamol AI olanlarda nispeten emniyetle kullanılır, esas bildirilen yan etkiler genellikle mesleksi kontakt dermatit türündedir. İlaç hazırlama ve hemşirelik bu yönden riskli mesleklerdir.

İtalya'dan bildirilen bir çalışmada 367 AI olan hasta risk faktörleri yönünden araştırılmış ve hem atopik hem de antibiyotik allerjisi olanlarda parasetamol ve nimesulide intoleransın 2-3 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (30). Aspirin intoleransı olmadan ortaya çıkan parasetamol intoleransı nadirdir, genellikle aspirine intoleransla birlikte (31,32).

Aspirin ve parasetamol intoleransı olan 3 hastanın, aspirinle başarılı desensitizasyonu sonucunda hastaların üçünün de 1 gram parasetamolü tolere ederken, doz 2 grama çıktığında hastalardan birinin parasetamol ile reaksiyon verdiği gözlenmiştir (15). Parasetamol ülkemizde en yaygın kullanılan analjeziktir.

### **KODEİN**

AI olanların kullanacakları alternatif ilaçlardan birisi de kodeindir. Hafif ya da orta şiddetteki ağrıların giderilmesinde etkilidir. Kodein tek başına preparatı olmayan, ancak kırmızı reçete ile yazılarak eczanelerde yaptırılan çok ucuz bir narkotik analjeziktir (33). Bir reçeteye azami toplam 1000 mg olmak üzere, güllaç kaşe veya kapsüller içerisinde (20 mg veya daha fazla miktarda) hazırlanabilir. Aslında bütün eczanelerin bu tip ilaçları hazırlaması kanuni zorunluluk ise de, birçok eczane bu tip yapma ilaçları hazırlamaktan kaçınmaktadır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Allerji Ünitesi'nde çeşitli analjeziklere intoleransı olan 170 hastaya kodein ile oral provokasyon testleri yapılmış ve sonuçta 154'ünün (%90.6) bunu sorunsuz olarak tolere ettiği görülmüştür. Sadece 16 hastada (%9.4) çeşitli tipte duyarlılık reaksiyonları saptanmıştır. Reaksiyonların sadece dördü astmatik yanıt şeklinde olup; kalanlar ürtiker, anji-oödem ve gastrointestinal tiptedir. Kodein tüm yataklı tedavi kurumları eczanelerinde de hazırlanabilir. Uzun süreli kullanımlarda bağımlılık, tolerans ve kabızlık görülebilir.

### **GÖRECELİ SELEKTİF COX<sub>2</sub> İNHİBİTÖRLERİ**

Alınan NSAİ ilaçlar vücuttaki siklooksijenaz (COX) sistemini spesifik olarak inhibe ederler. COX'in iki izoformu vardır ve teorik olarak NSAİ ilaçların yan etkilerinden COX<sub>1</sub> enziminin sorumlu olduğu düşünülmektedir (12,34-36). Geleneksel aspirin benzeri NSAİ ilaçlar bu enzimlerin her ikisini de etkilerken,

bu yeni gruptan olan **nimesulid** ve **meloksikam** özellikle COX'in iki formundan biri olan COX<sub>2</sub> enzimini inhibe eder. Henüz çok ayrıntılı araştırmalar olmasa da, pratikte COX<sub>2</sub> inhibitörleri ile de aynen aspirine benzer reaksiyonlar, ancak aspirinden çok daha düşük oranlarda bildirilmiştir. Bildirilen bazı raporlarda bu grup ilaçlar parasetamolden dahi daha emin gözükmektedir (37).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Allerji Ünitesi'nde Aİ olan 84 hastaya nimesulid ve 56 hastaya meloksikam ile oral provokasyon testleri yapılmış; sonuçta 13 hastada nimesulide (%15.5) ve 6 hastada da meloksikama (%10.7) karşı çeşitli boyutlarda duyarlılık reaksiyonları saptanmıştır. Nimesulid ile ilgili reaksiyonun birinde testten yaklaşık 12 saat sonra acil servise başvuru gerektiren ve ertesi gün de süren uvula ödemi gelişmiştir. Nimesulid ile görülen reaksiyonların üçü, meloksikam ile görülen reaksiyonların ikisi bronkospazm şeklindedir. Kalan reaksiyonlar ağırlıklı olarak ürtiker ve anjiödem şeklinde yanıtlardır. Bu testler esnasında hastalara toplam olarak 250 mg nimesulid ve 22.5 mg meloksikam verilmektedir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Allerji Bilim Dalı'nda yapılan bir başka araştırmada, Aİ olan 60 hastada nimesulid duyarlılığı oral provokasyon testi ile araştırılmış ve bu araştırmada hastalara plasebo sonrasında bir saat ara ile 25 ve 75 mg nimesulid verilmiştir. Nispeten daha düşük dozla yapılan bu çalışma sonucunda 55 hastanın (%92) bu ilacı tolere ettiği görülmüştür. İntolerant beş hastanın üçünde ürtiker/anjiödem, birinde hafif rinit ve birinde ise hafif boyutta nefes darlığı gelişmiştir (38). Muhtemelen aynen parasetamolle olduğu gibi, uygulanan toplam doz arttıkça allerjik reaksiyon görülme sıklığı da artmaktadır.

Literatürde nimesulid ile ilgili verilen intolerans rakamları genelde daha düşüktür. Dörtüzyüzyirmidokuz Aİ olan hastanın sadece 11'inde (%3.3) çapraz intolerans saptanmıştır (39). İtalya'dan bildirilen bir çalışmada; nimesulide bağlı ürtikeri olan 9 hastada yapılan oral provokasyon testleri ile hastaların hepsinin parasetamolü sorunsuz kullanabildiği gösterilmiştir (40). İki hastada 125 mg aspirin ile ürtiker gelişmiş ve 7 kişi ise aspirini normal tolere etmiştir. Haziran-Temmuz 1998 arası İspanya'da 25 allerji kliniğinde, NSAİ ilaca intolerant 171 hastada yapılan testlerle; 146 (%85) hastanın nimesulidi sorunsuz tolere ettiği bildirilmiştir (41). Başka bir seride de 46 NSAİ ilaca intolerant hastaya yapılan testlerde sadece 3 (%6.5) hastada nimesulid ile hafif düzeyde reaksiyonların olduğu görülmüştür (42).

Portekiz'den bildirilen yedi olguluk bir seride; ASA, nimesulid, diflunisal ve diklofenak intolerant hastaların altısı 15 mg test dozunda meloksikamı sorun-

suz olarak tolere etmiştir (43). Bu hastaların sadece ikisi astmalı olup, meloksikamı tolere edemeyen hasta kronik ürtikerlidir. Aynı merkezden bildirilen bir diğer olgu takdiminde ise; salazopirin, diflunisal, parasetamol, mesalazin ve nimesulid ile allerjik reaksiyon gelişen bir inflamatuvar barsak hastasının günlük 7.5 mg meloksikamı sorunsuz olarak tolere ettiği bildirilmiştir (44). Slovenya'daki bir merkezden bildirilen bir diğer çalışmada NSAİ intoleransı olan 20 hastanın 18'inin 15 mg test dozunda meloksikamı sorunsuz tolere ettiği gösterilmiştir (45). Sonuçta günümüz verileriyle nimesulid, meloksikam ve kodeinin parasetamolden daha emin alternatif ilaçlar olduğu söylenebilir. COX<sub>2</sub>'yi selektif olarak inhibe eden yeni bir ilaç grubu olan selekoksib ve rofekoksibin teorik olarak nispeten emin ilaçlar olduğu düşünülmektedir (46).

### **DİĞER ALTERNATİF AĞRI KESİCİ İLAÇ ve YÖNTEMLER**

Çok ender olmakla birlikte Aİ olan bazı hastaların şiddetli ağrılarını kesmek amacıyla esasen analjezik olarak kullanılmayan veya önemli yan etkileri olan alternatif ilaçlar da denenebilir. Sistemik kortikosteroid, morfin grubu, dekstropropoksifen, karbamazepin ve antidepresanlar (klomipramin veya amitriptilin) bu grupta sayılabilir.

Migren, nörolojik kökenli ağrılar ve kanser ağrılarında çeşitli masajlar, elektriksel yöntemler, akupunktur, sinir blokları, soğuk/sıcak uygulama, gevşeme yöntemleri, özel fizyoterapi egzersizleri de destek sağlayabilir. Böyle bir durumda hastalar, günümüzde anestezi bölümlerinde çalışan "Ağrı Klinikleri" ile konsülte edilmelidir (68).

Bazı ülkelerde piyasaya 1999 içinde verilen yeni bir NSAİ ilaç olan **imidazol salisilat** ise TXA<sub>2</sub> sentezini inhibe ederek etki göstermekte ve siklooksijenaz yolu ile etkileşmemektedir. Şimdilik emniyetli bir alternatif olarak gözükmemektedir.

### **GEÇ DUYARLILIK REAKSİYONLARI**

Bir oran vermek çok zorsa da ender olarak 72 saate kadar uzayan süre içerisinde makülopapüler döküntüler ve fiks ilaç erüpsiyonu benzeri reaksiyonların görüldüğü bildirilmiştir (47). Bu kişilerin ilaçla yapılan intradermal test yerinde 24 saat sonunda eritematöz bir infiltrasyon olabilir. Ender olarak kontak dermatit nedeniyle çeşitli NSAİ ilaçlarla yapılan dermal yama (Patch) testleri 48-72 saatte pozitif olarak bulunmuştur (Örneğin diklofenak, flurbiprofen ve metamizol) (48,49). Bu konu kitabın "*Klinikle ilgili*" bölümünde ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

NSAİ'ların gastrointestinal, hepatik, renal, hematolojik, kardiyovasküler ve santral sinir sistemi ile ilgili yan etkileri kitabın içeriğinde olmadığından bahsedilmemiştir.

### GIDA KATKI ve BOYA MADDELERİ

Aİ olan kişilerin yaklaşık  $\geq$  %5'inde gıdalara konan tartrazin, benzoat, metabisüfit veya monosodyum glutamad benzeri gıda katkı ve boyalarına karşı da intolerans gösterilmiştir (Tablo 7) (50). Bu durum belki Aİ olan kişilerde normal popülasyondan daha yüksek oranda tespit edilen gıda allerji/intoleransını da bir yere kadar açıklayabilir.

**Benzoatlar** gıda koruyucusu olarak; hazır kek, hazır unlu mamüller, çukulata, soslar, çeşitli yağlar, mayonez, süt tozu, patates unu, hazır maya vs içine konmaktadır. **Tartrazin** (FD&C Yellow No. 5) gıda boyası olarak hazır kek unu, şekerler, konserve sebzeler, peynirler, sakız, sosis, dondurmalar, portakal suyu, salata sosları, ilaçlar ve gazoz türü içeceklerle konur. **Monosodyum glutamad** (MSG) ise klasik olarak bilinen "**Çin Restoranı Sendromu**"nun nedenidir. MSG sadece Çin mutfağında değil Japon ve Güneydoğu Asya mutfaklarında ve birçok endüstriyel gıdada da kullanılmaktadır. Bu sendromun ortaya çıkması için büyük miktarda MSG'ın tüketilmesi gerekmektedir. Ciddi astma atağının yanısıra baş ağrısı, bulantı, ishal, terleme, göğüste sıkışma hissi ve ensede sırta yanma hissi görülür. **Nitrit ve nitratlar** esas olarak salam, sosis gibi et mamüllerinde kullanılır. **Sülfidler** ise pişirilmiş olarak satılan birçok gıdada, çaylarda, deniz ürünü konservelerinde, reçel, jöle, kuru meyveler, meyve suları, dondurulmuş meyve ve sebzelerde, hazır çorbalarda bulunmaktadır. Sülfidler de aynen MSG gibi ender olarak astma atağının yanısıra çeşitli sistemik yakınmalar (ürtiker, abdominal kramplar, kan basıncında düşme, nabızda hızlanma ve halsizlik) yapabilir. Bu konu kitabın "*Klinikle ilgili*" bölümünde ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

**Tablo 7. Analjezik intoleransı olan kişilerde duyarlı olunan gıda katkı ve boya maddeleri.**

1. Metabisüfit	5. Trisodyum sitrat	9. Sodyum benzoat
2. Fitalik anhidrit	6. Monosodyum glutamad	10. Eritrosin
3. Maleik anhidrit	7. Sodyum nitrit	11. Parabenler
4. Askorbik asit	8. Tartrazin	12. L-histidin

Gıda ve ilaçlara konan Tween-80, serum fizyolojik, mineral yağları ve jelatinlerle bu çapraz reaksiyon gösterilememiştir (51).

## TANI

**Anamnez ve ilaç testleri** ile duyarlılığın gösterilmesi gerekir. Anamnez ile bir ilaca karşı allerji diyebilmek için hastanın **en az iki reaksiyon atağı** geçirmiş olması lazımdır. Ancak tarama amacıyla provokasyon testleri yapıldığında, daha önceden anamnez vermeyen bazı kişilerde de A1 tespit edilmektedir (52). Bir çalışmada astmalı hastalar arasında anamnezle aspirin intoleransı %16 iken, oral provokasyon testiyle bu oran %19'a çıkmıştır (53). ASA intoleransının anamnez ile kesin ortaya konamayıp şüpheli kaldığı 32 hastaya yapılan iki günlük provokasyon testlerinde ise 25 hastanın testi sorunsuz olarak tamamladığı gözlenmiştir (54). Yani testler her halikarda yarar sağlamaktadır.

Analjezik ilaçlarla yapılan **deri testlerinin** tanısıl değeri tartışmalı olup genellikle negatiftir. Bu nedenle provokasyon testleri tercih edilmelidir. Özellikle serumda **antiaspirin IgE antikorları** araştırılmış ama bunlardan bir sonuç çıkmamıştır (55). Tanısıl amaçla önerilen bazı **kan testlerinin** güvenilirlikleri çok düşük olduğundan rutinde kullanılmamaktadır (56-59). Periferik kan lökositlerinin ASA, indometazin veya Na metabisüfit gibi bir uyarıcı ile in vitro ortamda karşılaştırılması ve salınan lökotrienlerin ölçümleriyle ilgili bildirimler henüz rutin uygulamaya girecek standarda ulaşmamıştır. Keza idrardaki lökotrien metabolitlerinin ölçümleri de henüz sadece araştırma düzeyinde incelenen konulardır. Belki de pratikte en önemli sorun bu ölçümlerin günümüzde HPLC (High Pressure Liquid Chromatography) cihazında yapılması, özel eğitilmiş elemana ihtiyaç olması ve pahalılığıdır.

**Provokasyon testleri** oral, bronşial ve nazal olmak üzere üç biçimde yapılmaktadır. En yaygın yöntem **oral provokasyon testleridir**. Aspirinle yapılan testlerde eğer duyarlılık varsa pozitif yanıt genellikle 30 ile 150 mg (ortalama 60 mg) civarında alınmaktadır. Oral provokasyon testlerine alternatif olarak geliştirilen "**L-lizin asetil salisilik asit (LAS)**" ile yapılan **bronş provokasyon testinde**, suda eriyen bu madde kişiye 11.25 mg, 22.5 mg, 45 mg, 90 mg, 180 mg ve 360 mg dozlarında ve yaklaşık 4 saat içerisinde inhale ettirilir. Genelde oral testlere göre daha kısa süre alan, daha az riskli ve bronkopazmin daha kolay kontrol edilebildiği bir yöntemdir. LAS ile bronş provokasyon testinin spesifitesinin %100, sensitivitesinin %84, yalancı negatifliğinin %16, pozitif prediktif değerinin %100, negatif prediktif değerinin %78 ve etkinliğinin %90 olduğu kabul edilmektedir (60).

LAS ile yapılan **nazal provokasyon testlerinde** ise bronş provokasyon testine göre 20 kez, oral teste göre 1000 kez daha az oranda ilaç kullanılır, ancak sonuçlar bronş sistemi ile tam korele değildir (52,61,62). Nazal provokasyon testleri ile hafif düzeydeki duyarlılıklar tespit edilemeyebilir. İtalya'dan bildirilen bir seride 228 ASA triadı olan hastanın %44.7'sinde LAS ile yapılan nazal provokasyon testinin pozitif bulunduğu bildirilmiştir (63).

Oral provokasyon testleri hastanın genel durumu iyi iken ve sabah aç karına yapılır (Tablo 8-10). Testlerle ilgili herkesçe kabul görmüş protokoller yoktur. Uygulanan protokoller klinikten kliniğe farklılık gösterebilir (62-66). Örneğin aspirin ile tek günlük test protokolü olduğu gibi iki-üç günlük protokoller de vardır. Üç günlük testte ilk gün sadece üç doz halinde plasebo verilmektedir. İkinci gün 30-60-100 mg, üçüncü gün ise 150, 325 ve 650 mg aspirin saat 08.00-11.00 ve 14.00'de verilir. Astmalılarda bir gün önceden bronkodilatatör

**Tablo 8. Oral provokasyon testleri için gerekli şartlar.**

1. Testten önceki hafta içinde ürtiker veya anjioödem atağı öyküsü olmaması.
2. Astmanın stabil olması (FEV<sub>1</sub> değeri beklenenin en az %70'i veya mutlak değer 1.5 L/dk'nın üzerinde).
3. Steroidleri de içerecek şekilde normal antiastma tedavisi devam edilmesi.
4. Kısa etkili beta mimetikler ve metilksantinler 10 saat, uzun etkili bir gün önceden, antihistaminikler etki süresine göre test öncesinde kesilir.
5. Pozitif bir testten sonra ikinci bir test için aradan en az 7 gün geçmesi gerekir.

**Tablo 9. Oral provokasyon testlerinde pozitif kabul edilen reaksiyonlar.**

1. Bronkospazm	FEV <sub>1</sub> veya PEF'de en az %15'lik düşüş
2. Nazooküler reaksiyon	Hapşırık, rinore, burun tıkanıklığı ve konjunktival irritasyon
3. Anjioödem	Ciltte ve/veya mukozalarda şişme
4. Ürtiker	Deriden kabarık kaşıntılı döküntüler
5. Anafilaksi	Ürtiker ve/veya anjioödeme ek olarak sistolik basınçta 30 mmHg'den fazla düşüş ve/veya üst solunum yolu obstrüksiyonu
6. Gastrointestinal RKS	Kramp şeklinde karın ağrısı, bulantı, kusma ve diare

**Tablo 10. Analjeziklerle uygulanan test protokolleri.**

Asetilsalisilik asit	İlk gün: 0.1-1-10-30 mg İkinci gün: 60-100-250-500 mg
Parasetamol	50-100-250-500-750 mg
Kodein	3-5-10-20 mg
Sodyum salisilat	500 mg tek doz
Metamizol	125-250-375-500 mg
Naproksen sodyum	35-69-138-275 mg
Nimesulid	25-50-75-100 mg
Meloksikam	2-4-6-7.5 mg

**Tablo 11. Hacettepe ve Ankara Üniversitesi Hastaneleri Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalları Erişkin Allerji Bölümleri'ne analjezik intoleransı nedeniyle başvuran hastaların demografik özellikleri.**

	Hacettepe Hastanesi		Ankara Üniversitesi	
	n: 363	%	n: 190	%
Cinsiyet (Kadın)	276	76	142	74.7
Yaş (Ortalama ± SD)	40.3 ± 12.7		41.7 ± 12.3	
Minimum-maximum	16-84		17 -78	
Ailede atopi öyküsü	200	55.1	-	-
Astma	191	52.6	72	37.9
Rinosinüzit	189	52.1	60	31.5
Analjezik intoleransı nedeniyle son bir yıl içinde acil servislere başvuru	169	46.6	-	-
Sigara içenler	100	27.5	-	-
Nazal polipozis	81	22.3	47	24.7
Deri Prick testi pozitifliği	79	21.8	64	40.8
Ailede analjezik intoleransı	30	8.3	-	-

**Tablo 12. Hacettepe ve Ankara Üniversitesi Hastaneleri Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalları Erişkin Allerji Bölümleri'ne analjezik intoleransı nedeniyle başvuran hastaların anamnezlerine göre geçirdikleri allerjik reaksiyonların özellikleri.**

	Hacettepe Hastanesi		Ankara Üniversitesi	
	n: 363	%	n: 190	%
Ürtiker	159	43.8	83	43.7
Anjioödem	154	42.4	-	-
Bronkospazm	147	40.5	60	31.7
Anafilaksi	36	9.9	7	3.7
Rinit	15	4.1	6	3.2
Astma, ürtiker ve anjioödem	-	-	17	8.9
Gastrointestinal semptomlar	7	1.9	-	-
İlaç alımından reaksiyon başlangıcına kadar geçen süre	39.3 ± 50.3	dakika	-	-

ve yeterli süre önceden antihistaminikler kesilmelidir, hasta inhaler steroid alabilir. Kromonlar aspirine bağlı reaksiyonu önlemez ama başlamasını geciktirebilir. Önceden verilen tek doz sistemik steroid de reaksiyonu önlemez ama on günden uzun süre verildiyse derecesini azaltabilir. Olası bir anafilaksi ve astma atağına karşı her türlü önlem alınmalıdır. Denenecek ilaçlar çok az bir dozdan başlanarak, tedricen artırılarak hastaya oral yoldan verilir. Testler mutlaka plasebo ile başlamalı ve tüm ilaç kapsül ya da kaşeleri aynı görünümü olmalıdır. Duyarlı kişilerde büyük olasılıkla 30-150 dakika içinde reaksiyon olur. FEV<sub>1</sub>'de %15'lik bir düşüş, ürtiker, anjioödem, rinit veya anafilaksi testin pozitif olduğunu gösterir. Ender olarak 12 saatten sonra başlayan geç reaksiyonlar görülebilir. Oral provokasyon testinde hava yolunda metakoline duyarlılık derecesi değişmez. Testler hastanın test anındaki durumunu, o anda hangi ilaca duyarlı olduğunu gösterirler, ileriye yönelik yorumlar yanıltıcı olabilir.

## TEDAVİ

Hasta duyarlı olduğu analjeziği kullanmayacaktır. Testlerle mutlaka alternatif analjezik bulunmalı ve hastaya önerilmelidir. Dekstropoksifen, sodyum ve kolin şalisilat, salsalat, salisilik asit, salisilamid, kolin magnezyum trisalisilat ve kodein nispeten emin alternatif ilaçlardır. Hacettepe ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakülteleri Hastaneleri Erişkin Allerji Üniteleri'ne Ocak 1991 ile Ma-

**Tablo 13. Hacettepe Hastanesi Erişkin Allerji Ünitesi'nde analjezik intoleransı olan, hastaların alternatif analjeziklerle yapılan test sonuçları (433 hastanın 258'ine (%60) test yapılmıştır).**

	n	%
Öyküde aspirin intoleransı	267	61.7
Provokasyon testi	10	
Test pozitif olanlar	4	40
Öyküde metamizol intoleransı	218	50.4
Provokasyon testi	3	
Test pozitif olanlar	2	
Öyküde parasetamol intoleransı	104	24.0
Provokasyon testi	154	
Test pozitif olanlar	20	13
Öyküde naproksen intoleransı	90	20.7
Provokasyon testi	1	
Test pozitif olanlar	1	
Öyküde Na salisilat intoleransı	-	-
Provokasyon testi	33	
Test pozitif olanlar	6	18.2
Öyküde nimesulid intoleransı	-	-
Provokasyon testi	84	
Test pozitif olanlar	13	15.5
Öyküde meloksikam intoleransı	-	-
Provokasyon testi	56	
Test pozitif olanlar	6	10.7
Öyküde kodein intoleransı	-	-
Provokasyon testi	170	
Test pozitif olanlar	16	9.4

\* Test sayısı 10'dan az olan ilaçlar için yüzde hesabı verilmemiştir.

yıs 1999 arası Aİ nedeni ile başvuran hastaların demografik özellikleri Tablo 11 ve 12'de, oral provokasyon testi sonuçları ise Tablo 13'de gösterilmiştir. Hastaların üçte birinin, aspirin ve metamizole birlikte intoleransı vardır. Kalp hasta-


**Tablo 14. 1999 yılında iç hastalıkları uzmanı ve asistanlarının katıldığı bir eğitim toplantısında yapılan, analjezik kullanımına yönelik anket çalışması sonuçları. Bu çalışmaya 24-65 yaş arasında 146 hekim katılmıştır (77'si erkek ve yaş ortalamaları  $37.3 \pm 8.1$ ).**

	n	%
1. Haftada kaç hasta görüyorsunuz?	186.4 ± 126.5	
2. Haftada kaç astmalı hasta görüyorsunuz?		
0-10 arası	98	67.1
11-20	35	24
21'den fazla	13	8.9
3. Genelde gördüğünüz tüm hastaların ortalama yüzde kaçına analjezik yazıyorsunuz?	47 ± 24.2	
4. Gördüğünüz astmalıların yüzde kaçına analjezik yazıyorsunuz?	18.9 ± 19.4	
5. Sizce astmalıların ne kadarında analjezik allerjisi veya intoleransı vardır?		
%0-10	26	17.8
%11-20	40	27.4
%21-30	36	24.7
%31-40	29	19.9
%41-50	15	10.3
6. Astmalı bir hastaya analjezik önerirken, hastanın analjezik intoleransının olup olmaması ne kadar önemli?		
Çok önemli	124	84.3
Orta derece önemli	19	13
Önemsiz	3	2.1
7. Astmalı hastalarınıza hiç analjezik kullanımı ile ilgili herhangi bir öneride bulunuyor musunuz?		
Evet	125	85.6
Hayır	21	14.4

**Tablo 14. (Devam) 1999 yılında iç hastalıkları uzmanı ve asistanlarının katıldığı bir eğitim toplantısında yapılan, analjezik kullanımlarına yönelik anket çalışması sonuçları. Bu çalışmaya 24-65 yaş arasında 146 hekim katılmıştır (77'si erkek ve yaş ortalamaları  $37.3 \pm 8.1$ ).**

	n		%			
8. Eğer gördüyseniz, analjezik intoleransının en sık hangi ilaçlarla olduğunu düşünüyorsunuz?						
Aspirin	126	88.2				
Naproksen	53	37.1				
Metamizol	38	26.6				
Parasetamol	7	4.9				
Nimesulid	7	4.9				
Diğerleri	2	1.4				
9. Analjezik intoleransı olan hastanıza analjezik olarak hangi ilacı öneriyorsunuz?						
Parasetamol	105	72				
Nimesulid	38	26.1				
İlaç vermem	6	4.1				
Metamizol	4	2.8				
Naproksen	3	2.1				
Aspirin	2	1.4				
10. Aşağıdaki analjezikleri astmalı bir hasta için güvenlik açısından derecelendirir misiniz? (Güvenlik profili zayıf 1, orta 2 ve iyi 3)						
İlaç	Zayıf		Orta		İyi	
	n	%	n	%	n	%
Aspirin	123	84.3	20	13.7	3	2.1
Naproksen	70	47.9	64	43.8	12	8.2
Metamizol	46	31.5	79	54.1	21	14.4
Nimesulid	32	21.9	64	43.8	50	34.3
Parasetamol	15	10.3	38	26	93	63.7

lığına bağlı antiagregan olarak aspirinin kullanılma zorunluluğu varsa, desensitizasyon denenebilir veya Na salisilat verilebilir. Yapılan araştırmalar aspirine

	<b>Hacettepe Üniversitesi Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Allerji Ünitesi</b> <b>Hacettepe University Hospital, Dept of Chest Diseases, Adult Allergy Unit</b>
	<b>İLAÇ ALLERJİSİ KARTI / DRUG ALLERGY CARD</b>
İsim/Name : Dosya No/File No : Tanı/Diagnosis :	
<b>Allerji Nedeniyle Kullanımı Yasak Olan İlaçlar / Forbidden Drugs due to allergy</b>	
..... ..... ..... ..... .....	
<b>Kullanılabilecek İlaçlar</b> <b>Drugs Allowed</b>  ..... ..... ..... ..... ..... ..... ..... ..... ..... .....	Lokal anesteziik allerjisi ..... (Local anesthetic allergy) Genel anesteziik allerjisi ..... (General anesthetic allergy) Radyokontras madde allerjisi ..... (Radiocontrast substance allergy)
	<b>ÖNERİLER / SUGGESTIONS</b> <div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div>
	Tarih/Date: _____ İmza/Signature _____

**Resim 1. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Erişkin Allerji Ünitesi'nde ilaç allerji/intoleransı olan hastalara verilen kart.**

duyarlı hastaların, her gün düzenli olarak belli miktarda aspirin aldığı bu kullanır hale geldiğini göstermektedir, konu ilgili bölümde tartışılacaktır. Bu hastalara spesifik immünoterapi (aşı tedavisi) önerilmez. Analjezik intolerant hastaların çok küçük bir bölümü (%1'den azı) zamanla kullanamadıkları ilaçları kullanır hale gelebilir. Bu durumun bilinen bir açıklaması henüz yoktur. 1999'da yapılan bir anket çalışmasında, iç hastalıkları uzmanlarının analjezik kullanımı, Aİ ve astma ile ilgili görüşleri Tablo 14'de verilmiştir. Bu tablodan görüleceği üzere, birçok hekimde olduğu gibi dahiliyecilerde de astmalılar için olduğundan daha egzajere bir Aİ imajı vardır. Aspirinle çapraz reaksiyon oranı yüksek olan metamizol hala önemli boyutta kullanılmaktadır. **Astmalılara**, diğer hastalara oranla anlamlı olarak **daha az oranda** analjezik/NSAİİ reçete edilmektedir.

Nazal polipektomi ile ilgili bazı bilgiler de çelişkilidir. Büyük oranda olumlu sonuçlar bildirilirken, operasyon sonucu astması kötüleşenler de vardır. Elbetteki farklı yerlerde farklı metodlarla yapılan cerrahi tedavileri kıyaslamak kolay değildir, konu kitabın ilgili "*Nazal polipler*" bölümünde tartışılacaktır.

Aİ genel ve lokal anestezi için ekstra bir risk oluşturmaz. Bu hastalar genelde **her türlü anesteziyi** sorunsuz olarak alırlar, postoperatif dönemde de **narkotik analjezikler** kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Szczeklik A. Analgesics, allergy and asthma. *Drugs* 1986;32(Suppl 4):148-63.
2. Settigane GA. Aspirin sensitivity and allergy. *Biomed Pharmacother* 1988;42:493-8.
3. Kalyoncu AF, Karakoca Y, Demir AU, Alpar R, Shehu V, Çöplü L, Şahin AA, Barış Yİ. Prevalence of asthma and allergic diseases in Turkish university students in Ankara. *Allergol Immunopathol* 1996;24:152-7.
4. Douglas HMG. Reactions to aspirin and food additives in patients with chronic urticaria, including the physical urticarias. *Br J Dermatol* 1975;93:135-43.
5. Weber RW, Hoffman M, Raine DA, Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:32-7.
6. Zeitz HJ. Bronchial asthma, nasal polyps and aspirin sensitivity: Samter's syndrome. *Clin Chest Med* 1988;9:567-76.
7. Kısacık G, Selçuk ZT, Kalyoncu AF, Barış Yİ. Clinical characteristics of adult asthmatics in Ankara. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 1998;4:66-70.
8. Kalyoncu AF, Karakaya G, Şahin AA, Barış Yİ. Occurrence of allergic conditions in asthmatics with analgesic intolerance. *Allergy* 1999;54:428-35.

9. Asero R. Detection of aspirin reactivity in patients with pyrazolones-induced skin disorders. *Allergy* 1998;53:214-5.
10. Johnson AG, Day RO. The problems and pitfalls of NSAID therapy in the elderly (Part I). *Drugs Aging* 1991;1:130-43.
11. Faich GA. Adverse drug reaction monitoring. *N Engl J Med* 1986;65:448-55.
12. Szczeklik A. Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy* 1987;59(Part II):113-8.
13. Alhava E. Reported adverse drug reactions and consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacol Toxicol* 1994;75:37-43.
14. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, Ortega N, Carillo T. Anaphylactoid reactions due to nonsteroidal antiinflammatory drugs: Clinical and cross-reactivity studies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:293-6.
15. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma: New insights into pathogenesis and clinical presentation of drug intolerance. *Int Arch Allergy Asthma* 1989;90:70-5.
16. Kalyoncu AF. Acetaminophen hypersensitivity and other analgesics. *Ann Allergy* 1994;72:285.
17. Probst L, Stoney P, Jeney E, Hawke M. Nasal polyyps, bronchial asthma and aspirin sensitivity. *J Otolaryngol* 1992;21:60-5.
18. Samter M, Beers RF. Concerning the nature of intolerance to ASA. *J Allergy* 1967;40:281-93.
19. Feigenbaum BA, Simon RA, Stevenson DD. Aspirin intolerance. *Ann Allergy* 1995;74:193.
20. Juhlin L, Michaelsson G, Zetterström O. Urticaria and asthma induced by food and drug additives in patients with aspirin hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1972;50:92-8.
21. Stenius BSM, Lemola M. Hypersensitivity to acetylsalicylic acid and tartrazine in patients with asthma. *Clin Allergy* 1976;6:119-29.
22. Ros AM, Juhlin L, Michaelsson G. A follow-up study of patients with recurrent urticaria and hypersensitivity to aspirin, benzoats and azo dyes. *Br J Dermatol* 1976;95:1924.
23. Settignano G, Pudupakkam RK. Aspirin intolerance. III. Subtypes, familial occurrence and cross-reactivity with tartrazine. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:215-21.
24. Feigenbaum BA, Stevenson DD, Simon RA. Hydrocortisone sodium succinate does not cross-react with aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:545-8.
25. Dajani BM, Sliman NA, Shubaik S, Hamzeh YS. bronchospasm caused by intravenous hydrocortisone sodium succinate in aspirin-sensitive asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:201-4.

26. Settipane RA, Schrank PJ, Simon RA, Mathisson DA, Christiansen SC, Stevenson SC. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:480-5.
27. Kalyoncu AF, Kısacık G, Şahin AA, Barış YI. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen and other nonsteroidal antiinflammatory drugs in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:713.
28. Leung R, Plompley R, Czarny D. Paracetamol anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 1992;22:831-33.
29. Schwarz M, Pong AH. Acetaminophen anaphylaxis with aspirin and sodium salicylate sensitivity: A case report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:473-4.
30. Pastorello EA, Zara C, Riario-Sforza GG, Pravettoni V, Incorvaia C. Atopy and intolerance of antimicrobial drugs increase the risk of reactions to acetaminophen and nimesulide in patients allergic to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Allergy* 1998;53:880-4.
31. Mendizabal SL, Gomez MLD. Paracetamol sensitivity without aspirin intolerance. *Allergy* 1998;53:457-8.
32. Galindo PA, Borja J, Mur P, Feo F, Gomez E, Garcia R. Anaphylaxis to paracetamol. *Allergol Immunopathol* 1998;26:199-200.
33. Knowless SR, Weber E. Dextromethorphan anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:316-7.
34. Szczeklik A. Mechanism of aspirin-induced asthma. *Allergy* 1997;52:613-9.
35. Sousa AR, Pfister R, Christie PE, Lane SJ, Nasser SM, Schmitz-Schumann M, Lee TH. Enhanced expression of cyclo-oxygenase isoenzyme 2 (COX-2) in asthmatic airways and its cellular distribution in aspirin-sensitive asthma. *Thorax* 1997;52:940-5.
36. Quiralte J, Blanco C. New trends in aspirin sensitivity. *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl 4):55-6.
37. Kosnik M, Music E, Matjaz F, Suskovic S. Relative safety of meloxicam in NSAID intolerant patients. *Allergy* 1998;53:1231-3.
38. Bavbek S, Çelik G, Ediger D, Mungan D, Demirel YS, Mısırlıgil Z. The use of nimesulide in patients with acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *J Asthma* 1999;36:657-63.
39. Andri L, Senna G, Betteli C, Givanni S, Scaricabarozzi C, Mezzelani P, Andri G. Tolerability of nimesulide in aspirin-sensitive patients. *Ann Allergy* 1994;72:29-31.
40. Asero R. Aspirin and paracetamol tolerance in patients with nimesulide-induced urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:237-8.
41. Santiago AV, Guadano EM, Morales MAG. Tolerance to nimesulide in patients with intolerance to NSAID's. International Symposium on Aspirin intolerance and related syndromes: A multidisciplinary approach. 11-13 Kasım 1999, Roma- İtalya. Özet kitabı: 17.
42. Ortega N, Castillo R, Blanco C, Alvarez MJ, Carillo T. Nimesulide tolerance in patients with allergic to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. International symposi-

- um on aspirin intolerance and related syndromes: A multidisciplinary approach. 11-13 Kasım 1999, Roma- İtalya. Özet kitabı: 30.
43. Fonseca JA, Rodrigues J, Vaz M. Oral provocation tests with meloxicam in multiple non-steroid anti-inflammatory drugs sensitive patients. International symposium on aspirin intolerance and related syndromes: A multidisciplinary approach. 11-13 Kasım 1999, Roma- İtalya. Özet kitabı: 3.
  44. Rodrigues J, Fonseca JA, Vaz M. Successful desensitization with meloxicam, in patient with adverse reactions to multiple non-steroid anti-inflammatory drugs. International symposium on aspirin intolerance and related syndromes: A multidisciplinary approach. 11-13 Kasım 1999, Roma- İtalya. Özet kitabı: 4.
  45. Kosnik M, Musie E, Bajrovic N. Relative safety of meloxicam in NSAID intolerant patients. International symposium on aspirin intolerance and related syndromes: A multidisciplinary approach. 11-13 Kasım 1999, Roma- İtalya. Özet kitabı: 20.
  46. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:5-13.
  47. De Rojas DHF. Severe delayed adverse reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl 4):47-51.
  48. Romano A, Pietrantonio F. Delayed hypersensitivity to flurbiprofen. *J Intern Med* 1997;241:81-3.
  49. Romano A, Quarantino D, Papa G, Di Fonso M, Artesani MC, Venuti A. Delayed hypersensitivity to diclofenac: A report on two cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:3735.
  50. Williams WR, Pawlowicz A, Davies BH. Aspirin-like effects of selected food additives and industrial sensitizing agents. *Clin Exp Allergy* 1989;19:533-7.
  51. Fisherman EW, Cohen GN. Aspirin and other cross-reacting small chemicals in known aspirin intolerant patients. *Ann Allergy* 1973;31:476-84.
  52. Vives R, Canto G, Rosado A, Rodriguez J. NSAIDs intolerance: Clinical and diagnostic aspects. *Clin Exp Allergy* 1998;28(Suppl 4):53-4.
  53. Dahlén B, Zetterström O. Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *Eur Respir J* 1990;3:527-34.
  54. Frigas E. Testing for idiosyncrasy to aspirin. Review of our experience in the last seven years. International symposium on aspirin intolerance and related syndromes: A multidisciplinary approach. 11-13 Kasım 1999, Roma- İtalya. Özet kitabı: 16.
  55. Hunt LW, Rosenow C. Asthma-producing drugs. *Ann Allergy* 1992;68:453-62.
  56. Gonzalez FJ, Carvajal MJ, Leiva L, Juarez C, Blanca M, Santamaria LF. Expression of the cutaneous lymphocyte-associated antigen in circulating T cells in drug-allergic reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:345-7.
  57. Schäfer D, Schmid M, Göde UC, Baenkler HW. Dynamics of eicosanoids in peripheral blood cells during bronchial provocation in aspirin-intolerant asthmatics. *Eur Respir J* 1999;13:638-46.

58. Kubota Y, Imayama S, Toshitani A, Miyahara H, Tanahashi T, Uemura Y, Koga T, Sugawara N, Kurimoto F, Hata K. Sulfidoleukotriene release test (CAST) in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 114:361-6.
59. Dahlén B, Melillo G. Inhalation challenge in ASA-induced asthma. *Respir Med* 1998;92:378-84.
60. Vives R, Rosado A, Cueva B, Gonzales R, Rivas-Plata C, Rodriguez J. Value of bronchial challenge test with Lysine Acetil-Salicylate (BCT-LAS) in asthma induced by NSAID's. International symposium on aspirin intolerance and related syndromes: A multidisciplinary approach. 11-13 Kasım 1999, Roma- İtalya. Özet kitabı: 23.
61. May A, Weber A, Gall H, Kaufmann R, Zollner TM. Means of increasing sensitivity of an in vitro diagnostic test for aspirin intolerance. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1402-11.
62. Milewski M, Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Int Rev Allergol Clin Immunol* 1999;5:203-8.
63. Isola S, Gangemi S, Forestieri A, D'Ambrosio FP. Acetylsalicylic acid (ASA) triad. International symposium on aspirin intolerance and related syndromes: A multidisciplinary approach. 11-13 Kasım 1999, Roma- İtalya. Özet kitabı: 15.
64. Mathison DA, Stevenson DD. Hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs: Indications and methods for oral challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64:669-74.
65. Stevenson DD. Challenge procedures in detection of reactions to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Ann Allergy* 1993;71:417-8.
66. Carmona MJ, Blanca M, Garcia A, Fernandez S, Burgos F, Miranda A, Vega JM, Garcia J. Intolerance to piroxicam in patients with adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:873-9.
67. Türkiye'de erişkinlerde ağrı sıklığı ve başatme yöntemleri. Türk Eczacılar Birliği ve Türk Algoloji Derneği ortak yayını. Ankara 1999.
68. Erdine S. Ağrı ve akılcı analjezik kullanımı el kitabı. Türk Eczacılar Birliği ve Türk Algoloji Derneği Ortak Yayını. Fersa Matbaacılık Ltd. Şti. Ankara 1999.
69. Seçkin Ü, Bodur H, Gökçe Kutsal Y. Yaşlılarda ilaç tüketimi. *Geriatrici* 1998;1:36-8.



# Analjeziklerle İndüklenen Astmanın Tedavi Özellikleri

Uzm. Dr. Gül KARAKAYA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Erişkin Allerji Ünitesi

Analjezikle indüklenen astmada (AİA) aspirin veya diğer nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAİİ) alınımından sonra nazooküler, dermal ve gastrointestinal semptomlar görülebileceği gibi esasen önemli derecede ve bazen hayatı tehdit edici boyutta bronkospazm oluşur. Burada en önemli nokta astmanın kronik tedavisi ve sorumlu analjeziklerin alınmamasını sağlayarak ortaya çıkabilecek tehlikeli atakların önlenmesidir. **AİA tedavisi ile ilgili genel kurallar astmanın tedavisi konusunda yayınlanmış rehberlerdekinden farklı değildir** (1-3). AİA'sı olan hastaların çoğunda orta veya ağır derecede persistan astma vardır ve bu hastaların astması genellikle tedavide sorun yaratmaya eğilimli olup zaman zaman sistemik steroid kullanımını gerektirir (4). **Genel tedavi ilkeleri temelde aynı olsa da AİA'lı hastaların tedavisinde diğer astmalılara göre bazı önemli farklılıklar vardır.**

## **DUYARLI OLUNAN ANALJEZİĞİ KULLANMAKTAN KAÇINMA**

İlk olarak özellikle hayatı tehdit eden reaksiyonların önlenmesi amacıyla aspirin, aspirin içeren ürünler ve COX'i inhibe eden diğer analjeziklerin kullanılmaması gerekir (4). Bu konuda doktorlar, eczacılar, hastalar ve hasta yakınlarının eğitimi son derece önemlidir. Öncelikle hastaya, tercihen hem jenerik hem de ticari isimleriyle birlikte kontrendike olan ilaçların bir listesi verilmelidir. Ayrıca daha güvenle kullanabilecekleri ilaçlar da bu listeye eklenmelidir.

## **RİNİT/RİNOSİNÜZİT ve NAZAL POLİP**

Klinik tabloya eşlik eden **nazal polip** ve **rinosinüzit** için üst hava yollarına yönelik ek tedavi verilmelidir. Rinit ve polip bireysel olarak uygun yerde

**Tablo 15 . AİA'da rinit ve nazal polip için tıbbi tedavi ilkeleri.**

1. Hastayı etkileyen belirli allerjenler ve iritanlarla temasın kesilmesi. Bu pratikte her zaman mümkün olmayabilir. Hasta sigara içmemeli, evde hayvan beslememeli, ev ve iş ortamında toz / kimyasal madde solumamalıdır.
2. Burundaki inflamasyonu kontrol altına almak için hastalık devam ettiği sürece profilaktik (antiinflamatuvar) tedavi kullanılmalıdır. Bunların en etkilisi nazal steroidlerdir. Antihistaminikler, topikal/oral dekonjestanlar ve nazal ipratropium bromide gibi semptomatik / rahatlatıcı ilaçlar zaman zaman veya devamlı olarak tedaviye eklenebilir. Lokal topikal kromonlar ve antihistaminikler genelde zayıf etkilidirler.
3. Rinit ve nazal poliplerin lokal tedavisinde yeterli kontrol sağlanamadığı durumlarda mutlaka oral steroid verilmelidir. Oral steroidler 30-40 mg prednizolon/gün olarak başlanır ve 3-10 gün verilebilirler. İki haftadan kısa süren kürlerde steroid dozu azaltılmadan kesilebilir. Steroidlerin injeksiyon veya oral verilmesi etkinin ortaya çıkmasında farklılık yaratmaz.
4. AİA'lı hastalar mutlaka KBB uzmanınca da izlenmeli ve rutin kontrolleri yapılmalıdır.
5. Gereken durumlarda cerrahi seçenekler değerlendirilmelidir.
6. Sık olarak sistemik steroid gereken, ilaç yan etkisi önlenemeyen, cerrahi sonrası sık nüks olan veya başarılı cerrahi sonrasında dahi astması düzelmeyen hastalarda aspirin desensitizasyonu denenebilir.

medikal, uygun yerde cerrahi metodlarla tedavi edilir. Rinosinüzitin antibiyotik ve lokal steroidle erken kontrolü önemlidir. Steroidler rinosinüzit ve nazal polip semptomlarında kanıtlanmış etkinlikleri olan en önemli ilaç grubudur. Topikal steroidler rinit semptomlarında azalma, burundan nefes almada düzelleme, poliplerin boyutlarında küçülme ve rekürrenste kısmen azalma sağlar, fakat koku alma duyusuna pek etkileri yoktur. Sistemik steroidler ise koku alma duyusu da dahil olmak üzere bütün semptomlar üzerine etkilidir. Ancak "**medikal polipektomi**" olarak da adlandırılan bu tedavi tipi yan etki riskleri nedeniyle kısa süreli dönemler halinde kullanılabilir (5-7). Antihistaminik ve kromonlar da gerekli görüldüğünde tedaviye eklenebilir. Bu tedaviye yanıt vermeyen, endike vakalarda polipektomi gündeme gelmektedir. Ancak cerrahi sonrası rekürrens olabilir (4,8,9,46-49). Bütün bunların ışığında bu hastaların üst solunum yolu inflamasyonunun tedavisinde uzun süreli topikal steroid, kısa süreli sistemik steroid, kronik rinosinüzit cerrahisi ve basit polipektomi kombinasyonu tercih edilmelidir. Konu ayrıntılı olarak kitabın "*Nazal Polipler*" bölümünde anlatılmıştır. Ancak buna alternatif olabilecek tedavi modaliteleri geliştirmek amacıyla çeşitli çalışmalar da yapılmaktadır. İtalya'da yapılan bir

**Tablo 16. Analjezikle indüklenen astmada tedavi prensipleri.**

1. Duyarlı olunan analjeziği kullanmaktan kaçınılmalıdır.
2. Rinit/Rinosinüzit ve nazal polip tedavisi.
3. Genel astma tedavi prensipleri.
4. Antilökotrien tedavi.
5. ASA ile desensitizasyon;
  - a. Uluslararası astma konsensus tedavi raporuna göre astma için yapılan tıbbi tedavi yetersiz kaldığında,
  - b. Yüksek doz sistemik steroide bağımlı astmalılarda steroid dozunu azaltmaya yönelik ve/veya steroide bağlı yan etkiler ortaya çıkmışsa,
  - c. Çok sık polipektomi ve/veya sinüs operasyonlarına ihtiyaç duyan hastalarda,
  - d. Dejeneratif eklem hastalıkları, romatizmal hastalıklar ve çeşitli vasküler hastalıklar nedeniyle tedavi veya profilaksi için sürekli aspirin veya NSAİI kullanması gereken hastalarda gündeme gelebilir.

araştırmada uzun süreli **topikal nazal lizin-aspirin** kullanımının polipektomi sonrası nazal polip relaps hızını azalttığı gösterilmiştir (50). Cerrahi polipektomiden 1 ay sonra bir grup ilaçsız izlenmiş, diğer gruba ise günlük maksimum 4 mg'a ulaşan doziarda lizin-aspirin topikal endonazal yolla uygulanmış ve sonra aynı doz haftada 6 kez verilmeye devam edilmiştir. Lizin-aspirin uygulanan grubun %93.1'i bir ve %55.1'i 3 yıl relapsız olarak izlenmiştir. Relaps hızları diğer gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Diğer bir çalışmada ise cerrahi girişim yapılmayan nazal polipozisli hastalara 10'ar gün arayla 3 kez 40 mg triamsinolon verilerek "**medikal polipektomi**" yapılmış ve daha sonra yukarıda tarif edilen topikal endonazal lizin-aspirin tedavisine geçilmiştir. Nazal semptomları düzelen hastaların oranı 6 ay sonra %42.4, 1 yıl sonra %54.3 ve 3 yıl sonra %30 olarak saptanmıştır. Bu sonuçların kontrollerde elde edilen oranlardan anlamlı olarak farklı olmadığı belirlenmiştir. Lizin-aspirinin bu grup hastalardaki kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmekte ve uzun süreli topikal lizin-aspirin tedavisinin nazal polipozis tedavisinde klinik olarak etkili olabileceği düşünülmektedir.

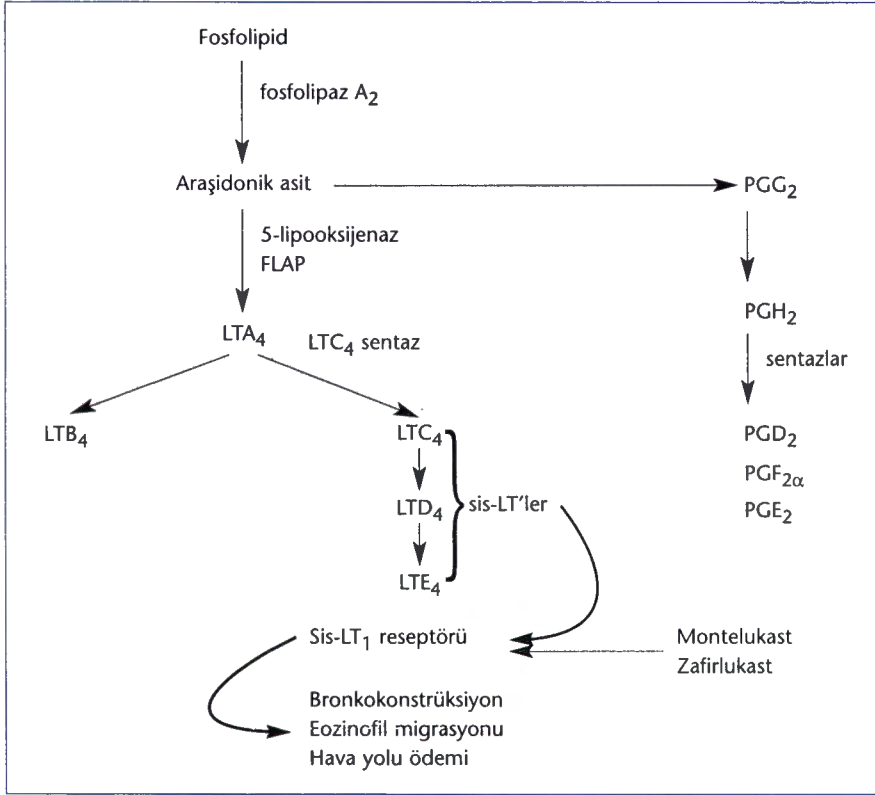
### **GENEL ASTMA TEDAVİ PRENSİPLERİ ve ÖZEL UYGULAMALAR**

Astma tedavisi ile ilgili temel prensipler aynıdır (Tablo 16). Betamimetiklerin klasik bilinen bronkodilatatör etkilerine ek olarak son zamanlarda, muhte-

mel antilökotrien etkileri de olduğu anektodal olarak bildirilmiştir. **Salbutamol**ün aspirin ile indüklenen astma ataklarına karşı bronkodilatatör etkisiyle ilişkisiz görünen bir mekanizma yoluyla koruyucu etkisi olduğu rapor edilmiştir (10,11). Buna ek olarak son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada **salmeterol**ün A1A'lı hastalara inhalasyon yoluyla verilen lizin-aspirine karşı gelişen bronş reaksiyonlarını etkin bir şekilde önlediği ve idrarda aspirin provokasyonu ile artışı beklenen LTE<sub>4</sub> atılımını da azalttığı gösterilmiştir (10). Öyleyse salmeterol A1A'da direkt olarak eikosanoid metabolizmasını etkilemektedir ve bu belki de ileride klinik olarak önemli olabilecek bir bulgudur.

Patogenez bölümünde de bahsedildiği gibi son yıllarda etyolojide siklooksijenaz teorisi ve bunun sonucu olarak lökotrienlerin (LT) fazla miktarda salınımını dikkat çekmektedir (4,12,13). Daha önceleri siklooksijenazı inhibe eden aspirin veya diğer NSAİİ'lar durumu 5-lipooksijenaz yolu lehine çevirdiği için A1A'nın ortaya çıktığı ileri sürülüyordu. Ancak aynı durum aspirin toleransı olan astmalılar veya normal kişilerde olmamakta ve bunun nedeni de henüz net bir şekilde bilinmemektedir. Elimizdeki ipuçlarından birisi A1A'lı hastalarda bazal CysLT üretiminin NSAİİ alınmadığı zaman bile 3-7 kat fazla olduğudur. Bu da A1A'lı hastalarda CysLT sentez yolu aktivitesinde persistan bir anormallik olduğu ve NSAİİ alımıyla birlikte anormalliğin iyice arttığını göstermektedir. Bu nedenle A1A'ya "**LT metabolizma bozukluğu hastalığı**" (**Leukotriene driven disease**) da denmektedir. Son zamanlarda Sanak ve Szczeklik (14) LTC<sub>4</sub> sentetazın promotör bölgesinde diallelik bir polimorfizm saptamışlardır. Yeni allelik varyantta 444. pozisyonda adenozinin (A) yerini sistein (C) almıştır (A<sub>444</sub>C). Nitekim çeşitli araştırmalarda alınan bronş biyopsilerinde LTC<sub>4</sub> sentetazın daha fazla oranda ifade edildiği saptanmıştır. Bu allelin "A1A'nın ilk genetik markını olduğu" ileri sürülmektedir. Kısacası etyolojide CysLT'lerin fazla salınımı sorumlu tutulduğu için ülkemizde bulunan antiLT ilaçların astmanın bütün tipleri fakat özellikle de A1A'da etkili olacağı düşünülmektedir (4,15,16).

Bu grup ilaçlarla yapılan birçok çalışmada oral aspirin provokasyonu ile indüklenen durumlara karşı korunma sağlanarak bronkodilatasyon görüldüğü bildirilmiştir (17). Bu ilaçlar ya 5-lipooksijenazı bloke ederek LT sentezi inhibisyonuna (Zileuton) neden olmakta ya da spesifik CysLT reseptörlerini bloke etmektedir (Zafirlukast, montelukast, pranlukast) (Şekil 3). Ülkemizde sadece zafirlukast ve montelukast bulunmaktadır (Tablo 17). Yapılan bazı çalışmalarda aspirin provokasyonu öncesinde verilen antiLT ilaçların hastaların çoğunda nazal ve bronşial reaksiyonları azalttığı gösterilmiştir. AntiLT ilaçlarla tedaviden sonra bronkodilatasyonun da saptanması CysLT'lerin intrinsek hava yo-



**Şekil 3. 5-lipooksijenaz yolu ve ülkemizdeki LT antagonistlerinin etki yerleri.**

lu tonusunu da etkilediğini göstermektedir. Bu ilaçların AİA'da görülen astma tipi olan kronik persistan astma üzerine kanıtlanmış pek çok etkileri vardır. Lö-

**Tablo 17. Ülkemizde bulunan lökotrien antagonistleri.**

İlaç	Tavsiye Edilen Doz	Diğer Bilgiler
Montelukast	5 ve 10 mg	Yetişkinlerde her gece 10 mg Çocuklarda (6-12 yaş) her gece 5 mg
Zafirlukast	20 mg	2 x 20 mg (12 yaş ve üzeri)
		Pediyatrik dozu çığnenebilir tablet şeklinde dir. Yemeklerden 15-30 dk önce alınmalıdır.

kotrien antagonistleri hava yolu fonksiyonunda düzelme, bronkodilatatörlere ihtiyaçta 1/3 oranında azalma, astma semptomlarında düzelme, oral steroid tedavisi gerektiren astma atakları sıklığında azalma ve astmanın kontrolünü sağlamak için gerekli inhaler steroid dozunda azalma sağlarlar (18-21). Kullanılan ilaca göre bir miktar değişmekle birlikte uzun süreli kullanımda FEV<sub>1</sub>'de %9-23 arasında düzelme olur. FEV<sub>1</sub> üzerine olan etkileri bronkospazmı daha şiddetli olan hastalarda daha fazladır (18,20).

AntiLT ilaçlar astma tedavisinde son 20 yıl içinde kullanıma sunulan ilk yeni ilaç grubudur ve astma tedavisindeki kesin yerleri klinik deneyimlerle daha iyi belirlenecektir. Akciğer fonksiyonlarının düzelmesinde inhaler steroidlerin daha etkin olduğu bilinmekle birlikte bu ilaçların oral yolla kullanımı kompliansı arttırdığı için hafif persistan astmada inhaler steroidlere bir seçenek ve/veya ilave oluşturmaktadırlar (22-24).

Bu ilaçların kullanımıyla birlikte literatürde **Churg-Strauss sendromu**na geçişler ve **pulmoner eozinofili**yle ilgili vaka bildirimleri yapılmaya başlanmıştır (25-30). Onbeşi vaka takdimi olmakla birlikte toplam olarak bugüne kadar yaklaşık 70 bildirim yapılmıştır (31). Bu duruma lökotrien antagonistlerinin direkt olarak neden olup olmadığı bilinmemektedir. Olayın direkt olarak bu ilaçlardan mı kaynaklandığı yoksa hastada zaten başlangıçtan beri bir vaskülit olup da antilökotrien ilaçlar sonrasında sistemik steroidlerin dozunun azaltılması veya kesilmesi sonucu mu bulgu verdiği henüz netleşmemiştir (4,16,17,31). Bu nedenle AIA'lı hastalar özellikle de antilökotiren ilaçlar kullanıyorlarsa eozinofili, sistemik vaskülit bulguları ve akciğer infiltrasyonları yönünden yakından izlenmelidir.

Bu hastalara **allerjen immünoterapisi** yapılmamalıdır. Hastalığın doğal seyri sırasında astma, rinit, polip ve çok ender olarak analjezik intoleransının spontan remisyona girdiği görülebilir.

## DESENSİTİZASYON

Yapılan çeşitli çalışmalarda, her gün belli dozda aspirin alımına dayanan desensitizasyondan veya diğer anlamıyla aspirine tolerans geliştirilmesinden sonra, alt ve üst solunum yolları inflamasyonunda belirgin klinik düzelme saptanmıştır. Desensitizasyon burada çok geniş anlamli ve belki de yanlış bir terim olarak kullanılmakla birlikte reaksiyonlar kayboluncaya kadar tekrarlanan ve arttırılan dozlarda aspirin kullanımından sonra aspirine bağlı reaksiyonların azalmasını belirtmektedir. İlk başarılı aspirin desentizasyonu 1922 yılında Widal ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (32). Bunu Zeiss ve Lockey

1976 yılında aspirine duyarlı olduğu bilinen astmatik bir hastada indometazine bağlı bronkospazm oluşmasından sonra aspirine 72 saatlik bir **refrakter periyod** (yani aspirinle reaksiyon oluşmayan bir dönem) göstererek izlemiştir (33). Bir yıl sonra ise Bianco ve arkadaşları lizin-aspirinle tekrarlanan bronş provokasyonları sonrasında aspirine duyarlı astmatik bir hastada aspirine tolerans geliştiğini bildirmişlerdir (34). Stevenson ve arkadaşları 1980 yılında aspirine duyarlı 2 astmatik hastanın oral aspirin provokasyonlarından sonra aspirine reaksiyon vermediklerini ve daha sonraki aylarda günlük aspirinle tedavi edilerek solunum hastalıklarında düzelme olduğunu rapor etmişlerdir (35).

Aspirin desensitizasyonu ile mediatör salınımındaki azalma biyokimyasal verilerle de desteklenmiştir. Herhangi bir yan etki olmaksızın 650 mg'lık dozdaki aspirin alımından sonra ilk 3 saat içindeki akut desensitizasyon aşamasında periferik monositlerden anlamlı derecede daha az tromboksan B<sub>2</sub> ve LTB<sub>4</sub> sentezlendiği gözlemlenmiştir (36). Ek olarak aspirin ile indüklenen solunum reaksiyonları sırasında nazal sekresyonlarda artmış olduğu gösterilen nazal LTC<sub>4</sub> ve histaminin akut desensitizasyon aşamasında yok olduğu saptanmıştır (37). Yine benzer şekilde aspirin alımından sonra serumda arttığı görülen histamin ve triptaz seviyeleri de akut desensitizasyon ile birlikte normal bazal değerlerine düşmüştür (38). Oral veya inhalasyon ile aspirin provokasyonu sonrasında idrarda yüksek bulunan LTE<sub>4</sub> düzeylerinin de bazal düzeylere geri döndüğü gösterilmiştir (39). İkiye bölünmüş dozda günlük 1300 mg'lık aspirin tedavisinden iki hafta veya daha uzun süre sonrasındaki kronik desensitizasyon aşamasında periferik monositlerdeki LTB<sub>4</sub> sentezinin normal kontrollerdekiyle aynı seviyeye düştüğü gösterilmiştir (40). Başka bir çalışmada ise kronik desensitizasyonla idrar LTE<sub>4</sub> düzeylerinin normal kontrollerdeki düzeylere kadar olmasa bile belirgin derecede düştüğü saptanmıştır (41). Siklooksijenazı inhibe eden bütün NSAİİ'ler aspirinle **çapraz reaksiyon** verebilir. Aspirine duyarlı astmatiklerde çapraz reaksiyonlar yeni analjezik ilk alındığında da ortaya çıkabilir. NSAİİ'ler ve aspirin sadece çapraz reaksiyonun farmakolojik etkilerini paylaşmakla kalmayıp "**çapraz desensitizasyon**" fenomenini de paylaşırlar (4,42). Yani aspirin desensitizasyonundan sonra hastalar daha önce reaksiyon oluşturan diğer NSAİİ'leri de sorunsuz kullanabilirler.

AİA'lar yavaş yavaş arttırılan dozlarda, dikkatli bir oral uygulama ile aspirine karşı desensitize edilebilir. Desensitizasyon için kesin belirlenen bir doz olmayıp, farklı çalışmalarda farklı dozlar, farklı süreler ve protokoller kullanılmıştır. Hastalarda belli bir doza reaksiyon oluştuğundan sonra düzelme 2-24 saat içinde olmaktadır. Desensitizasyon için aynı provokasyon dozu 3 ile 24 saat arasında değişen intervallerle reaksiyon ortadan kalkıncaya kadar verilmekte-

dir. Daha sonra ise hasta 650 mg aspirin dozunu herhangi bir yan etki olmaksızın kullanabilinceye kadar doz yavaş yavaş arttırılır. Tablo 18'de bir aspirin desensitizasyon protokolü örneği verilmiştir. Yapılan araştırmalarda desensitizasyon hastaların hemen hemen hepsinde sağlanmıştır (42). Oral olarak günlük en az 81 mg ASA desensitizasyonu sağlamakla birlikte, tam bir antiinflamatuar etki göstermez. Buna karşın, ikiye bölünmüş olarak alınan günlük 1300 mg'lık (650 mg x 2) dozun solunum yollarındaki inflamasyonu azaltıp, nazal dekonjesyon sağladığı gösterilmiştir. Desensitizasyon genellikle 24-48 saat içinde başlar, sensitizasyon ise ilacın kesilmesinden sonra 48-96 saat içinde geri döner (4). Ayrıca bazı merkezlerde nazal veya bronşial yolla lizin-aspirin ile de desensitizasyon yapılmaktadır. Aspirin desensitizasyon tedavisinin terapötik bir seçenek olarak kullanılabilceği durumlar (40,43) Tablo 16'da gösterilmiştir.

Aspirin desensitizasyonu yapıldıktan sonra günlük aspirin tedavisi ile hastaların kronik solunum semptomlarında ve özellikle de nazal semptomlarda düzelme olmaktadır (44,45). Çeşitli çalışmalarda uzun süreli aspirin desensitizasyon tedavisi ile yıllık sinüs infeksiyonu sayısı, astmaya bağlı yıllık hospitalizasyon sayısı, sinüs operasyonu sayısı, postoperatif döneminde tekrar polip oluşumunda ve nazal topikal ve sistemik steroid kullanımında azalma, burun

**Tablo 18. Asetil salisilik asit (ASA) oral desensitizasyon protokolü örneği.**

	Saat	Verilen Madde (doz)	Nazal Reaksiyon	FEV <sub>1</sub> 'de % Düşme
1. gün	8:00	Plasebo	+	0
	11:00	Plasebo	+	0
	14:00	Plasebo	+	4
2. gün	8:00	ASA (30 mg)	++	12
	11:00	ASA (60 mg)	++++	32
3. gün	8:30	ASA (60 mg)	++	11
	11:30	ASA (100 mg)	+++	27
4. gün	8:00	ASA (100 mg)	0	0
	11:00	ASA (150 mg)	0	12
	14:00	ASA (325 mg)	0	0
5. gün	7:00	ASA (650 mg)	0	0

tıkanıklığı ve koku alma duyusunda düzelme olmuştur. Desensitizasyon tedavisi ile düzelmesi tartışmalı olan parametreler ise astmaya bağlı yıllık acil servis başvurusu ve inhaler steroid kullanımındır (45). Desensitizasyon için en uygun hasta gruplarından biri yeni sinüs/polip cerrahisi geçirenlerdir, çünkü desensitizasyon tedavisinin bir çalışmada nazal polip rekürrensini ortalama 6 yıl geciktirdiği gösterilmekle birlikte diğer bazı araştırmalarla bu durum desteklenmemiştir (4,45).

Alternatif bir tedavi yöntemi olmasına rağmen, aspirin desensitizasyonunun akut astma atağının başlama olasılığı gibi bazı dezavantajları da vardır. Bu nedenle desensitizasyona başlanırken hastanın astması kesinlikle kontrol altında olmalıdır. Ayrıca bir kere desensitizasyon sağlandıktan sonra bunu sürdürebilmek amacıyla her gün belli dozda aspirin alınmasına devam edilmesi gerektiği için bazı hastalarda gastrit ve üst gastrointestinal sistemde kanama gibi çeşitli yan etkiler görülebilir. Yapılan plasebo kontrollü, çift kör bir araştırmada hastalarda 7 aylık tedavi süresince %10.7 oranında gastrit saptanmıştır (43). Düzenli ilaç kullanılması gerektiği için hasta uyumu da çok önemlidir.

## YENİLİKLER

Yeni tedavi araştırmaları daha ziyade antiinflamatuvar özellikte ve genetik zeminin değiştirilebilmesi üzerine yoğunlaşmaktadır. İnflamasyonun moleküler-hücresele düzeyde kontrolü, bu esnada salınan bazı mediatörlerin etkilerinin bir şekilde önlenmesi veya kuvvetlendirilmesi, nörojenik mekanizmaların daha iyi anlaşılabilir kontrol altına alınabilmesi ana hedeflerdir. Bunlar zaten genelde astmanın tedavisinden ayrılamayan konulardır (bakınız Tablo 19). Ancak AIA'nın uygun bir genetik belirtecinin (marker) bulunması, böylelikle AIA yönünden riskli kişilerin tanınmasına yardımcı olacaktır. Hastalığın patogenezinde viral infeksiyonların rolünün net olarak bilinmediği bahsedilmektedir. Eğer bu konuda ilerleme sağlanır ve özel bir virüs veya bazı virüsler izole edilirse, bunlara karşı immünizasyon ve tıbbi tedavi gündeme gelebilir. Japonya'da yapılan bir araştırmanın önbildirisinde antiviral bir ilaç olan **asiklovir**in aspirine duyarlı astmalılarda reaktivite üzerine etkisi olup olmadığı belirlenmeye çalışılmıştır (51). İntravenöz lizin-aspirinin 12.5 mg'dan başlayıp 200 mg'a kadar değişen dozları ile provokasyon yapılmış ve dört günlük asiklovir tedavisinden sonra hastaların daha yüksek dozlarda aspirini tolere edebildiği saptanmıştır. Sadece bronşial hiperreaktivite değil, nazal ve konjonktival semptomların da şiddeti azalmıştır. Bu konudaki araştırmalar sürmektedir. Gelecekte belki de astma teşhisi konulan kişiler ilk olarak bazı genetik belirteçler yönünden incelenerek, klinik fenotiplerin ayırımına gidilecek ve ileriye yöne-

**Tablo 19. Üzerinde araştırmaların sürdüğü yeni antiastma ilaçlar.****A. Mediatör antagonistleri**

1. H<sub>1</sub>-reseptör antagonistleri
2. Antilökotrienler
3. iNOS inhibitörleri
4. Endotelin A ve B reseptörlerinin mikst antagonistleri
5. Triptaz inhibitörleri

**B. Sitokin modülatörleri**

1. Anti-IL-4
2. Anti-IL-13
3. Anti-TNF
4. Kemokin inhibitörleri
5. Antiinflamatuvar sitokinler (örneğin IL-10, IL-12)

**C. Antiinflamatuvar ilaçlar**

1. Fosfodiesteraz-4 inhibitörleri
2. Transkripsiyon-faktör inhibitörleri
3. MAP kinaz inhibitörleri
4. Tirozin kinaz inhibitörleri
5. Yeni immünsüpresifler
6. Adezyon molekülü blokerleri

**D. Spesifik antiallerjik ilaçlar**

1. Klor kanal blokerleri
2. Yardımcı stimulatuar inhibitörler
3. Th2-hücre inhibitörleri
4. Anti-IgE

**E. Koruyucu stratejiler**

1. Peptid immünoterapisi
2. Ařılama (mikobakterium vaccae, laktobasillus asidofilus)

**F. Gen tedavisi**

lik bazı viral etkenlerden uzun süreli korunma amacıyla özel aşılanmalar yapılacaktır. AİA'lılar için her geçen gün yeni bir NSAİ ilaç kullanıma çıkmaktadır. Rusya'da yakın zamanda yapılan bazı araştırmalarda **melatonin** ve **pineal peptidlerin**, AİA tedavisinde rolleri olabileceği bildirilmiştir (52,53).

**Sonuç olarak** AİA'sı olan hastalara bronş ve üst hava yolu inflamasyonuna yönelik tedavi uygulanmalı, üst hava yolu inflamasyonunda gerektiğinde cerrahi tedavi seçeneği değerlendirilmeli, sakınmaları gereken ilaçlar konusunda mutlaka iyi eğitim verilmeli, gerekli endikasyonların varlığında desensitizasyon seçeneği düşünülmeli, yeni kullanıma sunulan LT antagonistlerinin kullanımı özellikle bu tip astmada değerlendirilmeli ve bu hastaların takibi sırasında gelişebilecek Churg-Strauss sendromu ve benzeri eozinofilik pnömonik sendromlar yönünden de dikkatli olunmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. International Asthma Management Project. International consensus report on diagnosis and management of asthma. *Allergy* 1992;47(suppl 13).
2. Expert Panel Report 2- Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Global Strategy For Asthma Management And Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. NIH Publication No:97-4051A.
3. Bronş Astması Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Derneği Bronş Astması Grubu, 1996.
4. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:5-13.
5. Zeitz HJ. Bronchial asthma, nasal polyps, and aspirin sensitivity: Samter's syndrome. *Clin Chest Med* 1988;9:567-76.
6. Probst L, Stoney P, Jeney E, Hawke M. Nasal polyps, bronchial asthma and aspirin sensitivity. *J Otolaryngol* 1991;21(1):60-5.
7. Mygind N, Lund V. Topical corticosteroid therapy of rhinitis. *Clin Immunother* 1996;5:122-36.
8. McFadden EA, Kany RJ, Fink JN, Toohill RJ. Surgery for sinusitis and aspirin triad. *Laryngoscope* 1990;100:1043-6.
9. Lildholdt T, Fogstrup J, Gammelgaard N, Kortholm B, Ulsoe C. Surgical versus medical treatment of nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 1988;105:140-3.
10. Szczeklik A, Dworski R, Mastalerz L, Prokop A, Sheller JL, Nizankowska E, et al. Salmeterol prevents aspirin-precipitated attacks of asthma and interferes with eicosanoids metabolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1168-72.
11. Szczeklik A, Mastalerz L, Nizankowska E, Cmiel A. Protective and bronchodilator effects of prostaglandin E and salbutamol in aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:567-71.

12. Lee TH. Mechanism of aspirin sensitivity. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:34-6.
13. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990;3:588-93.
14. Sanak M, Szczeklik A. Aspirin-induced asthma is associated with an allelic variant of the leukotriene C<sub>4</sub> synthase promoter. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:716.
15. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340:197-206.
16. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999;353:57-62.
17. Hay DWP. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists: More than inhibitors of bronchoconstriction. *Chest* 1997;111:35-45.
18. Spector SL, Smith LJ, Glass M, Accolate Asthma Trailists Group. Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204, 219, a leukotriene D<sub>4</sub> receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:618-23.
19. Reiss TF, Altman LC, Chervinsky P, et al. Effects of montelukast (MK-0476), a new potent cysteinyl leukotriene (D<sub>4</sub>) receptor antagonist, in patients with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:528-34.
20. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, Shingo S, Seidenberg B, Edwards TB. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: A multicenter, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 1998;158:1213-20.
21. Noonan MJ, Cervinsky P, Brandon M. Montelukast, a potent leukotriene receptor antagonist, causes dose related improvements in chronic asthma. *Eur Respir J* 1998;11:1232-9.
22. Jeff JA, Busse WW, Pearlman DD, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998;339:147-52.
23. Dahlen B, Kumlin M, Margolskee MJ, et al. The leukotriene receptor antagonist MK-0679 blocks airway obstruction induced by inhaled lysine-aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6:1018-26.
24. Nassar SM, Bell GS, Foster S, et al. Effect of the 5-lipoxygenase inhibitor ZD2138 on aspirin-induced asthma. *Thorax* 1994;49:749-56.
25. Knoel DL, Lucas J, Allen JN. Churg-Strauss syndrome associated with zafirlukast. *Chest* 1998;114:332-4.
26. Katz RS, Papernik M. Zafirlukast and Churg-Strauss syndrome. *JAMA* 1998;279:1949.
27. Wechsler M, Garpestad E, Flier S, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998;279:455-7.
28. Holloway J, Ferriss J, Groff J, et al. Churg-Strauss syndrome associated with zafirlukast. *J Am Osteopath Assoc* 1998;98:275-8.
29. Green RL, Vayonis AG. Churg-Strauss syndrome after zafirlukast in two patients not receiving systemic steroid treatment. *Lancet* 1999;353:725-6.

30. Franco J, Artes MJ. Pulmonary eosinophilia associated with montelukast. *Thorax* 1999;54:558-60.
31. Stirling RG, Chung KF. Leukotriene antagonists and Churg-Strauss syndrome: The smoking gun. *Thorax* 1999;54:865-6.
32. Widal ME, Abrami P, Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med* 1922;30: 189-92.
33. Zeiss CR, Lockey RF. Refractory period to aspirin in a patient with aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1976;57:440-8.
34. Bianco SR, Robuschi M, Petrini G. Aspirin induced tolerance in aspirin-asthma detected by a new challenge test. *IRCS J Med Sci* 1977;5:129-36.
35. Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA. Aspirin-sensitive asthma: Tolerance to aspirin after positive oral aspirin challenges. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:82-8.
36. Juergens UR, Christiansen SC, Stevenson DD, Zuraw BL. Inhibition of monocyte leukotriene B<sub>4</sub> production following aspirin desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:148-56.
37. Ferreri NR, Howland WC, Stevenson DD, Spiegelberg HL. Release of leukotrienes, prostaglandins and histamine into nasal secretions of aspirin sensitive asthmatics during reaction to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:847-54.
38. Bosso JV, Schwartz LB, Stevenson DD. Tryptase and histamine release during aspirin-induced respiratory reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:830-7.
39. Sladek K, Szczelik A. Cysteinyl leukotrienes overproduction and mast cell activation in aspirin-provoked bronchospasm in asthma. *Eur Respir J* 1993;6:391-9.
40. Nasser SMS, Patel M, Bell GS, Lee TH. The effect of aspirin desensitization on urinary leukotriene E<sub>4</sub> concentration in aspirin-sensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1326-30.
41. Arm JP, O'Hickey SP, Spur BW, Lee TH. Airway responsiveness to histamine and leukotriene E<sub>4</sub> in subjects with aspirin-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:148-53.
42. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zieger RS. Aspirin desensitization in aspirin sensitive asthmatic patients: Clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:11-9.
43. Stevenson DD, Pleskow WW, Simon RA, Mathison DA, Lumry WR, Schatz M, Zieger RS. Aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma: A double-blind cross-over study of treatment with aspirin. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:500-7.
44. Kowalski ML. Management of aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma syndrome: What role for aspirin desensitization? *Allergy Proc* 1992;13:175-84.
45. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization/treatment of aspirin-sensitive rhinosinusitic-asthmatic patients: Long term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:751-8.
46. Mygind N. Nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:827-9.

47. Holmberg K, Karlsson G. Nasal polyps: Medical or surgical management? *Clin Exp Allergy* 1996;26:23-30.
48. Barnes PJ. Therapeutic strategies for allergic diseases. *Nature* 1999;402:B31-B38.
49. Cauwemberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000;55:116-34.
50. Patriarca G. Topical endonasal treatment of nasal polyposis with lysine-aspirin. *AIANE Newsletter*, January 2000; sayfa 7.
51. Sagamihara MT. Aspirin-Induced asthma: Pharmacological modulation, including antiviral agents. *AIANE Newsletter*, January 2000; sayfa 6.
52. Evsyukova HV, Fiedosiejev GB. New insight into patophysiology and treatment of aspirin-induced asthma. *International Symposium on Aspirin Intolerance and Related syndromes: A multidisciplinary approach*. 11-13 Kasım 1999, Roma, İtalya. Özet kitabı; 21.
53. Evsyukova HV, Fiedosiejev GB, Khavinson VK. The pathogenic treatment of aspirin-induced asthma with pineal peptides. *International Symposium on Aspirin Intolerance and Related syndromes: A multidisciplinary approach*. 11-13 Kasım 1999, Roma, İtalya. Özet kitabı; 22.

# Nazal Polipozis Cerrahisi

**Prof. Dr. Metin ÖNERCİ**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Burun tıkanıklığının en önemli nedenlerinden birisi burun polipleri. Burun polipleri Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kulak burun boğaz (KBB) hekimlerine refere edilen hastaların %5'ini, allerji kliniklerine başvuran hastaların %4'ünü oluşturmaktadır. Ancak bu rakamların gerçekleri yansıtmadığı tartışma konusudur. Çünkü anterior rinoskopik incelemede bir çok polip hastasında polipleri görmek mümkün olmaz.

Polip (Polypous) eski Yunanca'dan köken alan bir kelimedir ve çok ayaklı (polo= çok, opus= ayak) anlamına gelir. Üç bin yıldır bilinmektedir ve ilk yazılı bilgiler MÖ 1000 yıllarındaki Hint kaynaklarından gelmektedir. Daha sonra Hipokrat poliplerden bahsetmiştir. Ancak en büyük katkıyı İbn-i Sina yapmış, bugün kullandığımız "sner"lere çok benzer aletler ile polipleri çıkartmış, polipleri kızgın demirler ile dağlamıştır (Koterizasyon). Ayrıca hastaların tedavisinde kokular, yapraklar ve çeşitli maddeler kullanmıştır. Yaygın nazal polipozis sık rastlanan bir durum olmasına rağmen görülme sıklığı konusunda kesin bir bilgi yoktur. Aynı şekilde etyolojisi ve patogenezi de iyi bilinmemektedir. Uzun yıllar poliplerin allerji ile ilişkili olduğu ileri sürülmüş olmasına rağmen yapılan çalışmalar poliplerin atopik kişilerde daha fazla görülmediğini ortaya çıkartmıştır. Erkeklerde kadınlardan iki kat daha fazla görülür. Burun ve sinüste yer alan polipler neoplastik büyümeler olmayıp mukozanın inflamatuvar ödemi. Yerçekimi etkisiyle ödem aşağıya doğru balonlaşır. Poliplerin büyük çoğunluğu etmoid reseslerde oluşur. Etmoid labirentin dar kanalları içinde yer alan polip, büyümesi esnasında direncin en az olduğu orta meaya doğru ilerler.

Histolojik olarak yüzey mukozası sağlamdır. Respiratuar epitel ile örtülüdür. Epitel içinde goblet hücresi sayısı artmıştır. Yer yer skuamöz metaplazi görülebilir. Bazal membran kalınlaşmıştır ve eozinofilik özelliktedir. Stroma ödemlidir. Kronik poliplerde stroma fibrotik olabilir. Seromukoz bezler çok azdır. Mukoz örtü ve mevcut bezler nötral müsün ihtiva ederler. İnflamatuar hücre infiltrasyonu olmakla beraber çok değişkenlik gösterir. Genelde eozinofil, lenfosit, plazma hücresi ve doku mast hücresi infiltrasyonu görülür. İnfeksiyon yoksa nötrofiller belirgin değildir. Elektron mikroskopik incelemeler poliplerin ve sapsularının normal mukozanın tersine sensöryal, vazomotor ve sekretuar inervasyonunun olmadığını göstermiştir. Allerjik olan ve olmayan hastaların poliplerinin histolojik yapısı tamamen aynı olup birbirlerinden ayırdedilemezler. Kistik fibrozisli hastaların poliplerinde ise bazal membran çok incelmıştır ve eozinofil infiltrasyonu yoktur. Bezler ve mukoz örtü asid müsün ihtiva ederler.

### HİKAYE

Yaygın polipli hastaların daha önce ameliyat olup olmadığı, hastanın astım veya aspirine duyarlılığının bulunup bulunmadığı, steroid kullanıp kullanmadığı sorulmalıdır. Ameliyat öncesi kortizon dışı tüm antiinflamatuvar ilaçlar kesilmeli, infeksiyon varsa ameliyat öncesi antibiyotik başlanmalıdır. BT çektilmeden ameliyat yapılmamalı ve BT hem aksiyel hem de koronal planda çekilmelidir. Sinüslerde tüm mukozanın polipoid olduğu, başka bir deyişle sinüslerin drenaj ve ventilasyonu normale dönmesine rağmen mukozanın normale dönmediği durumlarda ise eksternal cerrahi tercih edilmelidir. Revizyon cerrahisi muhakkak bu konuda deneyimli bir cerrah tarafından yapılmalı, poliplerin çevredeki kemiklerde incelmeye yol açtığı akılda tutulmalıdır.

Ameliyat lokal anestezi ile yapılabilir. Hangi tip anestezi seçileceği cerraha bağlıdır. Ancak lokal anestezi ile yapılacak ameliyat hasta için zor olacağından **genel anestezi tercih edilmeli** (özellikle revizyon durumlarında) ve mümkünse hipotansif anestezi ile tansiyon düşük tutulmalı ve kanama azaltılmalıdır. Astım hastalarında genel anestezi lokal anesteziye göre daha güvenilir olduğundan tercih edilmelidir. Kanamayı azaltmak için burun içinden konka enjeksiyonları ve ağız içinden major palatin foramen enjeksiyonları yapılabilir.

### POLİPLERİN SINIFLANDIRILMASI

Yapılacak cerrahiye planlamak açısından polipin özelliğini bilmek, bunun içinde poliplerin sınıflandırmasını bilmek gerekir. Poliplerin sınıflandırılması Tablo 20'de sunulmuştur.

**Tablo 20. Poliplerin klinik sınıflandırması.****I. Tek taraflı**

A. Ana hücre: Eozinofil - II A'ya bakınız

B. Ana hücre: Lenfosit, nötrofil (Bu hastalar basit polip veya antrokoanal polip olabileceği gibi tümör de olabilir. Bu nedenle bu hastalarda malignansi ekarte edilmelidir)

**II. Bilateral**

A. Ana hücre: Eozinofil

1. Samter sendromu
2. Allerjik rinit
3. Allerjik fungal sinüzit
4. Churg Strauss sendromu

B. Ana hücre: Lenfosit, nötrofil

1. Kistik fibrozis
2. Kartagener sendromu
3. Young sendromu

**Allerji**

Polip hastalarında burun mukozasının eozinofiller tarafından infiltre edilmesi, allerjinin nazal polip oluşumunda önemli rol oynadığını düşündürmüştür. Literatürde allerjik hastalarda polip görülme sıklığı da çok farklı oranlarda rapor edilmiştir. Ancak son çalışmalar poliplitli hastaların deri testlerinin pozitif olma oranının normal kişilerden farklı olmadığını göstermiştir. Genel olarak şu ana kadar yapılan çalışmalar **allerjinin etyolojik faktör olarak rol oynamadığı** yönündedir. Eozinofil infiltrasyonunun nedeni ise açıklık kazanmamıştır.

**Kronik İnfeksiyon**

Nazal poliplitli hastalarda paranasal sinüs ve burunun kronik infeksiyonları sıklıkla görülür. İnfeksiyona ikincil ortaya çıkan poliplitlerde eozinofil değil, nötrofil infiltrasyonu görülür. Bu nedenle nötrofil poliplitleri olarak da adlandırılırlar ve üst solunum yolları kronik infeksiyonları ile ilişkilidirler. Tavşanlarda sinüs ostiumu tıkanarak sinüzit ortaya çıkarılmış ve sinüzite neden olan mikroorganizma ile ilişkili olmaksızın poliplit oluşmuştur. Bu çalışma da kronik infeksiyon ve polip ilişkisini desteklemektedir.

### **Astma ve Aspirin İntoleransı**

Burnunda polip olan hastaların %30 kadarında astma, aspirin intoleransı ve astması olan hastaların ise %36'sında burunda polip saptanmıştır. Astma ve polip olan hastaların yaklaşık olarak %10 kadarında aspirin intoleransı ortaya çıkmaktadır. Aspirin intoleransı oranı izole polipi olan hastalarda düşüktür. Polipi olmayan hastalarda da astma ve aspirin intoleransı görülebilir. Konu kitabın diğer bölümlerinde ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

### **Silier Diskinezi**

Primer silier diskinezi esas olarak **Kartagener sendromunda** görülür. Bu hastalık otozomal resesif geçiş gösterir. Tüm vücuttaki silier sistem etkilendiği için sinüzit yanında bronşektazi ve infertilite de mevcuttur.

### **Kistik Fibrozis**

Burnunda polip olan 16 yaşından küçük çocuklarda kistik fibrozis muhakkak ekarte edilmelidir. Hastaların %20'sinde polip mevcuttur. Ter testi ile tanı konulur.

### **Young Sendromu**

Mukus viskozitesinin artması sonucu belirtiler ortaya çıkar. Sinüzit ve nazal polip yanında bronşektazi ve infertilite de görülür. Silier yapılar normaldir.

### **Churg-Strauss Sendromu**

Allerjik vaskülitir. Hastaların %50'sinde burunda polip vardır. Bu konu kitabın "*Klinik*" bölümünde ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

### **AYIRICI TANI**

Çocuklarda meningosel ve meningomiyelosel, anjiofibrom ve tümörler ayırıcı tanıda hatırlanmalıdır. Yetişkinlerde inverted papillom, epidermoid karsinom ve spesifik infeksiyonlar ekarte edilmelidir. Antrokoanal polipler yaygın burun poliplerinden tüm yönleriyle ayırıcıdır. Polip maksiller sinüsten köken aldığı mukoza ile birlikte çıkartılmalıdır.

### **TEDAVİ**

**Topikal nazal steroid** uygulanması polipli hastalarda çok yararlı olabilir. Cerrahi tedavi öncesi topikal, hatta gerekiyorsa sistemik steroid tedavisi uygulanmalıdır.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan topikal steroidler beklometazon dipropionat, flunisolid, budesonid, flutikazon propionat ve mometazondur. Topi-

kal steroidler vazoaktif mediatörler ile ortaya çıkan yerel inflamatuvar cevabı engelleyerek etki gösterirler. Ayrıca irritan ve asetilkolin reseptörlerin hassasiyetini azaltarak hapşırma ve burun akıntısı şikayetlerini azaltırlar. Total eozi-nofil ve bazofil sayısını da düşürürler.

Burunda kuruma, burun kanaması ve çok ender görülen septum perforasyonu komplikasyonları arasında sayılabilir. Her ne kadar uzun kullanımlarında bile komplikasyon riskinin çok düşük olduğu belirtilmesine rağmen bu ilaçların yaygın kullanımı, bu oranın artmasına yol açabilir.

## **CERRAHİ**

Polip olan her hastaya polip cerrahisi yapmak gerekmez. Polip cerrahisi ancak semptomatik hastalarda sözkonusudur. Cerrahi polip cinsine göre yapılır.

### **İzole Polip**

İzole polipler eğer şikayetlere neden oluyorsa endoskopik sinüs cerrahisi ile çıkartılır. Burada mümkün olduğunca konservatif davranmak ve mukozayı korumak gereklidir. Orta konka medialize edildikten sonra unsinektomi yapılarak infundibulum girilir ve infundibulotomi yapılmış olur. Burada maksiller veya frontal sinüs ostiumunu kapatan polipler temizlenir. Bu şekilde ameliyat sonrası ilaç tedavisinin de bu bölgelere ulaşmasına imkan sağlanmış olur.

### **Antrokoanal Polip**

Antrokoanal polip üç bölümden oluşur. Bir kısmı burun içindedir. Bu kısım en büyük bölümü ve hastada şikayetlere yol açan bölümdür. İkinci bölümü maksiller sinüs içinden geçen bölümdür. Bu bölümde ostiumdan geçtiği için ince ve uzundur. Üçüncü bölüm ise maksiller sinüs; özellikle medial duvarında yerleşimli kök bölümdür. Hastanın polipinin burun içindeki bölümünün alınması hastayı rahatlatır. Ancak hasta birkaç ay sonra aynı şikayetlerle geri gelir. Bu nedenle polipin maksiller sinüs içinden köken alan kökünün tamamen alınması gerekir. Maksiller sinüs ostiumunun genişletilmesi genelde sinüs içine ulaşma imkanı sağlar. Polip alındıktan sonra kökünün gelip gelmediğine bakmak gereklidir. Eğer kök kısmı gelmemişse maksiller sinüse kanın fossadan girerek açmak ve polipin köken aldığı maksiller sinüs mukozasını çıkartmak gereklidir. Kökü tamamen alınan antrokoanal poliplerde nüks olmaz.

### **Allerjik Fungal Sinüzit**

Genellikle tek taraflı olan bu poliplerde o tarafta total sfenoetmoidektomi yapılır. Cerrahide amaç o taraf tüm etmoid hücreleri ve sfenoid sinüsü açmak

ve ameliyat sonrası geniş bir boşluk oluşturmaktır. Bunun nedeni ameliyat sonrası kullanılan topikal ajanların tüm burun içine yayılmasını sağlamaktır. Bu hastaların ameliyat sonrası takiplerinde topikal ve sistemik steroid kullanılması önem taşır.

### **Yaygın Nazal Polipozis**

Yaygın nazal polipozisi olan hastalarda cerrahi fonksiyonel bir cerrahi olmayıp esas amaç mümkün olduğunca polipleri temizlemek ve marsupiyalizasyon sağlamaktır. İkinci olarak bu ameliyat acil bir ameliyat değildir. Görüşü engelleyen kanama varlığında ameliyatı yapmaya çalışılmamalı, ameliyata son verilerek gerekirse başka bir seansta yapılmalıdır. Wigand tekniği yani arkadan öne yaklaşım yaygın polipoziste kullanılabilir uygun bir tekniktir. Cerrah hangi teknik kendisine kolay gelirse o tekniği kullanabilir. Arkadan öne ve önden arkaya doğru cerrahi yapılabilir.

Ameliyatın başlangıcında orta konka dışına taşmış polipler alınmalıdır. Daha önceki ameliyatlarda orta konka ve unsinat çıkıntı alınmamış ise görülme-ye çalışılmalıdır. Orta konka bulunduktan sonra alınması gerekirse bunu ameliyatın sonuna bırakmalı, orta konkayı yol gösterici olarak ameliyatın sonuna kadar kullanılmalıdır. İkinci adım olarak maksiller sinüs ostiumu ve antrostomi genişletilerek lamina papiresea bulunmalıdır. Anatominin karıştığı ve yol gösterici oluşumların kaybolduğu durumlarda orbita ve lamina papiresea en güvenilir yol gösterici oluşumlardır. Daha sonra önce ön, sonra arka etmoid hücrelere girilir ve sfenoid sinüs ön yüzü bulunur. Bu aşamada etmoid hücrelerin alt kısmındaki polipleri temizleyerek ilerlemeli, sfenoid sinüs ön duvarı ve mümkünse ostiumu bulunduktan sonra arka etmoid sinüs içinde yukarıya çıkılarak kafa kaidesinde arka lateralden öne doğru gelinmelidir. Sfenoid sinüs ostiumunu bulmak için gerekirse membranöz olan orta konka arka kısmını almak gerekebilir. Sfenoid sinüs ostiumu bulunup önce aşağıya ortaya doğru, sfenoid sinüs içi oluşumlara hakim olunduktan sonra ise diğer yönlere doğru genişletilmeli, sfenoid sinüs içindeki patoloji ondan sonra temizlenmelidir. Sfenoid sinüs açılıp kafa kaidesi, lamina papiresea ve maksiller antrostomi ortaya konulduktan sonra arka ve ön etmoidlerin üst kısmındaki hastalık temizlenebilir. Burada lateral diseksiyon medial diseksiyondan daha güvencelidir. Çünkü medialde ince olan fovea etmoidalisten kafa içine girmek ve BOS fistülüne yol açmak tehlikesi vardır. Lateralde ise kemik kalın olup orbita kemik duvarı bulunarak öne doğru takip edilir ve orbita veya optik sinire de zarar verilmemiş olunur. Daha sonra agger nazi ve frontal hücreler açılarak frontal reses kontrol edilir. Polipler alındıktan sonra genellikle nazofrontal duktusda yeter-

li açıklık oluşur. Eğer tıkalıysa 4 mm'den büyük frontal reses açıklığı yaratmakta fayda vardır. Eğer orta konka polipoid değilse mümkün olduğunca korunmalıdır. Orta konkanın polipoid kısımları varsa o kısımlar alınabilir.

Bu hastalarda en büyük sıkıntı sık rekürrens olmasıdır. Bazı yazarlar bu hastalarda cerrahinin gereksiz olduğunu, çünkü her hastada poliplerin nüks edeceğini belirtmektedirler. Ancak bu hastaların poliplerinin temizlenmeden bırakılması hem burun tıkanıklıklarının hem de astmalarının devam etmesine ve sonuçta hastanın rahatsızlığının düzelmemesine neden olmaktadır. O halde bu hastaları ameliyat etmek bir zorunluluktur. Rekürrens nedenleri araştırıldığında ise genellikle yetersiz cerrahi yapılması sözkonusudur. Yaygın nazal polipozisin burun mukozasının yaygın hastalığı olduğu gözönüne alındığında örneğin frontal reses veya optikokarotid reseste bırakılacak mukoza tekrar nükseden neden olacaktır. O halde mukoza tamamen temizlenmeli ve kemik spiküllerin arkasında veya ulaşılması zor yerlerde mukoza bırakılmamasına dikkat edilmelidir. Nüks eden hastalar araştırıldığında diğer önemli nokta polip nükslerinin esas olarak burun tavanından olmasıdır. Buraya ilerleyen mukoza yerçekimi etkisi ile tekrar ödemlenmekte ve polipoid hale gelerek polip oluşumuna yol açmaktadır. Bunu engellemek için de burun tavanına temporal adaleden alınan fasia koymak bu bölgenin fibrozisine yol açmaktadır. Burun tavanının fibrotik dokuya dönüşmesi aynı zamanda daha sonraki nükslerde bu bölgenin kolay bulunabilir olmasına da yardımcı olmaktadır.

Ameliyat süresince proptozis ve kemozis yönünden göz kontrol edilmelidir. Eğer intraorbital kanama varsa acil dekompresyon gerekir. Orbita çevresinde ve sfenoid sinüs içinde optik sinir ve medial rektus adalesine zarar vermemek için unipolar koter kullanılmamalıdır. Kanama varsa buruna tampon konulabilir.

### **POSTOPERATİF BAKIM**

- Antibiyotik
- Antihistaminik
- Serum fizyolojik ile burun irrigasyonu
- Prednizolon 60 mg/gün ile hasta taburcu edilir, her üç günde bir 10 mg azaltılır. Astması veya Samter triadı olanlarda bu daha çok önem taşır.
- Buruna tampon konulmuş ise ertesi gün alınır.
- Topikal steroidler başlanır.

- Ameliyattan bir hafta sonra kontrol edilir. Pıhtı ve debris temizlenir. Sertleşmiş çevreye yapışmış pıhtılar temizlenmeye çalışılmamalıdır. Kanama riskini artırır.

- Etmoid ve sfenoid sinüslerin iyileşmesi 4 hafta, frontal ve maksiller sinüslerin iyileşmesi ise 6-8 hafta alır. Bu nedenle antibiyotik ve antihistaminikler uzun süre kullanılmalıdır.

### **Ameliyat Esnasında Bronkospazm**

Polipektomi esnasında bronkospazm ortaya çıkması ciddi bir sorundur. Literatürün gözden geçirilmesi bu sorunun çok da nadir olmadığını göstermektedir. Brown 101 polipektomi yapılan hastasının 20'sinde ameliyat esnasında bronkospazm ortaya çıktığını, ancak bunların 17'sinin cerrahi öncesi aktif astma sorununun olduğunu belirtmiştir. English de erken postoperatif devrede hastalarının %40'ında bronkospazm ortaya çıktığını, ancak bu hastaların cerrahi öncesi aktif astma sorunlarının olduğunu vurgulamıştır. Ayrıca her iki çalışmada da incelenen hasta grubunun çoğunluğunu Samter triadı olan kistaların oluşturduğunu belirtmek gerekir. Literatürün genel incelenmesi endonazal cerrahi esnasında bronkospazm görülme oranının %1-2 arasında olduğunu göstermektedir. May lokal anestezinin genel anesteziye göre daha çok bronkospazma yol açtığını, lokal anestezi ile ameliyat edilen hastalarda (özellikle reaktif hava yolu sorunu olan) sekresyonların alt solunum yollarında bronkospazma neden olduğunu belirtmiş, reaktif hava yolu olan hastalarda genel anestezi uygulanmasının astmatik nöbet sorununun azaltacağı üzerinde durmuştur. Bizim sonuçlarımız ise bronkospazmın sık görülen bir durum olmadığını göstermektedir. Ancak buradaki en önemli konu reaktif hava yolu olan hastaların ameliyat öncesi astma problemlerinin tamamen kontrol altına alınması, çözümlenmesi, entübasyon esnasında da karinanın irrite edilmesinden kaçınmasıdır.

### **Polipektomi ve Üst Solunum Yolları**

Yapılan çalışmalar polipektominin üst solunum yolları üzerinde astma hastalarında farklı cevaplar oluşturduğunu göstermektedir. Astma hastalarında polipektomi ve/veya etmoidektomi sonrası nüks oranı daha fazladır. Dolayısıyla bu hastalarda ortalama ameliyat sayısı da daha fazladır.

Nükslerin daha sıklıkla şu hastalarda ortaya çıktığı belirtilmiştir:

- Daha ileri yaşlardaki hastalarda,

- Poliplerin daha geç yaşlarda ortaya çıktığı hastalarda,
- Astmanın polip ortaya çıktıktan sonra geliştiği hastalarda.

Her ne kadar Friedmann aspirin intoleransının cerrahi tedavi sonuçlarını etkilemediğini söylese de, literatürdeki diğer çalışmalar ve bizim gözlemlerimiz aspirin intoleransı ile nöks arasında yakın ilişki olduğunu göstermektedir (Tablo 21). Jantti 26 aspirin intoleransı olan hastanın %59'unda tekrar polipektomi gerektiğini, bu tekrar cerrahi gerektiren hastaların %91'inin astma hastası olduğunu ve bunların %23'ünün 3 veya daha fazla polipektomi geçirdiğini rapor etmektedir. Lawson fokal hastalığı olan hastalarda başarı oranının %91, panpolipozisli astma olan hastalarda ise %50 olduğunu belirtmiştir. May ise en kötü sonuçların Samter sendromu olan hastalarda alındığını, astma hastalarında polip mevcutsa sonuçların polip olmayan gruba göre daha kötü olduğunu belirtmiştir.

Kennedy ise astması olan ve olmayanlarda başarı sonuçlarını %39.2 ve %62.7 olarak rapor etmiş, bu farkı astma hastalarında hastalığın daha yaygın

**Tablo 21. Etmoidektomi sonrası astma kontrolü.**

	Yıl	Hasta No	Astma Düzelleme (+)	Astma Düzelleme (-)	Astma Daha Kötü
Brown ve ark.	1979	101	%32	%53	%15
Eichel	1982	22	%41	%32	%27
Friedman ve ark.	1982	28	%93	%7	0
English	1986	205	%84	%16	0
Jantti A ve ark.	1989	85	%59	%29	%12
Vieming ve ark.	1991	30	%64	%23	%13
Lawson	1994	47	%34	%60	%6

**MAY'e Göre Samter Sendromu, Astma, Polip ve Etmoid Sinüs İnfeksiyonu Olan Hastalarda Sonuçlar**

	Başarı oranı
Samter sendromu	%35
Astma+/Polip -	%55
Astma+/Polip +	%39
Astma-/Polip -	%68

olmasına bağlamıştır. Polip cerrahisinde astma sorunu olan hastalarda sonuçlar kötü olup, en kötü sonuçlar ise aspirin intoleransı olan hastalarda alınmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:17-21.
2. Settipane GA. Nasal polyps. Rhinitis Chap XX. In: Settipane GA (ed). Oceanside publications, Inc Providence, Rhode Island 1991.
3. Settipane GA, Chafee F, Klein DE. Aspirin intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 53:200-20.
4. Chafee F, Settipane GA. Aspirin intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1974;53:193-9.
5. Ogino S, Harada T, Okawachi I, et al. Aspirin induced asthma and nasal polyps. *Acta Otolaryngol (Stock)* 1986;430(Suppl):21-7.
6. Schenck NL. Nasal polypectomy in the aspirin sensitive asthmatic. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1974;78:108-19.
7. Drake-Lee AB, Lowe D, Swanston A, Grace A. Clinical profile and recurrence of nasal polyps. *J Laryngol Otol* 1984;98:783-93.
8. Moloney JR. Nasal polyps, nasal polypectomy, asthma, and aspirin sensitivity. *J Laryngol Otol* 1977;91:837-46.
9. Settipane GA. Nasal polyps. *Am J of Rhinology* 1987;1:119-26.
10. Larsen K, Tos M. Clinical Course of patients with primary nasal polyposis. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1994;114:556-9.
11. Davidsson A, Hellquist HB. The so-called allergic nasal polyp. *ORL* 1993;55:30-5.
12. Larsen K, Tos M. Recurrence frequency of nasal polyps. In: Passali D (ed). *Rhinology up to date*. Industria Grafica Romana (Rome) 1994:225-8.
13. Delaney JC. Aspirin idiosyncrasy in patients admitted for nasal polypectomy. *Clin Otolaryngol* 1976;1:27-30.
14. Stevens HE, Blair NJ. Intranasal sphenoidectomy. *J Otolaryngol* 1988;17:254-8.
15. Jantti-Alanko S, Holopainen E, Malmberg H. Recurrence of nasal polyps after surgical treatment. *Rhinology Suppl* 1989;8:59-64.
16. Blumstein GI, Tuft L. Allergy treatment in recurrent nasal polyposis. *Am J Med Sci* 1957;234:269-80.
17. Vleming M, Stoop AE, Middelweerd RJ, de Vries N. Results of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Am J Rhinol* 1991;5:173-6.
18. English GM. Nasal polypectomy and sinus surgery in patients with asthma and aspirin idiosyncrasy. *Laryngoscope* 1986;96:374-80.

19. May M, Levine HL, Schaitkin B, Mester M. Complications of endoscopic sinus surgery. *Endoscopic Sinus Surgery*. In: Levine HL, May M (eds). Thieme Medical Publishers, New York 1993.
20. Friedman WH, Katsantonis GP, Slavin RG, Kannel P, Linford P. Sphenoethmoidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982;90:171-7.
21. Eichel BS. The intranasal ethmoidectomy. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1982; 90:540-3.
22. Lawson W. The intranasal ethmoidectomy. *Laryngoscope Suppl* 1994;64:1-49.
23. Friedman WH, Katsantonis GP. Intrañasal and transantral ethmoidectomy. *Laryngoscope* 1994;100:343-8.
24. Busuttil A, Chandrachud H, et al. Simple nasal polyps. *Acta Otol* 1977;103:407-11.
25. Cauna N, Hinderer K, et al. Fine structure of nasal polyps. *Ann Otol* 1972;81:41-6.
26. Oppenheimer EH, Rosenstein BJ. Differential pathology of nasal polyps in cystic fibrosis and atopy. *Lab Invest* 1979;40:445-9.
27. Settupane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:17-21.
28. Settupane GA. Nasal polyps: Epidemiology, pathology, immunology and treatment. *Am J Rhinol* 1987;1:119-26.
29. Sorensen H, Mygind N, et al. Histology of nasal polyps of different etiology. *Rhinology* 1977;15:121-5.
30. Tos M, Mogensen C. Pathogenesis of nasal polyps. *Rhinology* 1977;15:87-95.
31. Larsen PL, Tos M. Origin of Nasal polyps. *Laryngoscope* 1991;101:305-12.
32. Vancil ME. A historical survey of treatments for nasal polyposis. *Laryngoscope* 1969;79:435-45.
33. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes, staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope Suppl* 57.



# Aspirin-Induced Asthma

**Prof. Dr. Andrew SZCZEKLIK**

European Network on Aspirin Induced Asthma Başkanı,  
Jagellonian Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Krakow, Polonya

Cases of violent, acute bronchospasm following aspirin ingestion were reported shortly after introduction of aspirin into therapy, 100 years ago. The association of aspirin sensitivity, asthma and nasal polyps was described by Widal et al in 1922 (1) and this clinical entity, subsequently named aspirin triade, was popularized by the studies of Samter and Beers (2). More recently, interest in AIA has been stirred by demonstration of altered arachidonate metabolism with cysteinyl leukotriene (CysLT) overproduction, and this interest has been amplified by launch of anti-leukotriene drugs.

AIA is recognized as a clear-cut clinical syndrome that affects about 10% adults with asthma (3-5). It has a distinct natural history and clinical characteristics, its hallmark being acute exacerbations of asthma by aspirin and several other non-steroidal drugs. Advances in pathogenesis and management of AIA has been recently reviewed (3). Here we discuss the molecular mechanisms which seem to underlay this syndrome.

## **CLINICAL FEATURES**

In most patients, the first symptoms occur during the third decade as intense rhinitis. Over a period of months, chronic nasal congestion with rhinorrhea develops; physical examination often reveals nasal polyps and anosmia. Bronchial asthma and intolerance to aspirin develop subsequently, on average within 4 years. The intolerance presents as a unique picture: within 1 h after ingestion of aspirin, an acute asthma attack occurs, often accompanied by rhinorrhea, conjunctive irritation and scarlet flushing of head and neck. Aspirin is a common precipitating factor of life-threatening attacks of asthma (7);

in a large survey, 25% of asthmatic patients requiring emergency mechanical ventilation were found to be aspirin-intolerant (8). Not only aspirin, but also several other NSAID that inhibit cyclooxygenase (COX) precipitate attacks (Table 22). The intensity of adverse clinical symptoms depend on the drugs anti-cyclooxygenase potency, dosage and individual sensitivity.

In patients with AIA, their asthma runs a protracted course, despite the avoidance of aspirin and cross-reactive drugs. Blood eosinophil count is raised, and eosinophils are present in airways. Skin tests with aspirin are negative. Atopy traits are not rare, and may be even more common than in general population (9). Serum IgG<sub>4</sub> subclass levels are often elevated (10) and half of the patients have autoantibodies against ss-DNA at a low titer in serum (11).

### DIAGNOSIS

While a patients clinical history might rise suspicion of aspirin-induced asthma, the diagnosis can be established with certainty only by aspirin challenge. There are three types of provocation tests, depending on the route of administration: oral, inhaled, and nasal (4,6,12,13). Oral challenge tests are most commonly performed. They consist of administration of increasing doses of aspirin (starting dose is 10-20 mg) and placebo, according to a single-blind procedure and careful monitoring of clinical symptoms, pulmonary function tests and parameters reflecting nasal patency during 6 h following administration of the drug. The reaction is considered positive if a decrease in FEV<sub>1</sub> > 15-20% of baseline occurs, accompanied by symptoms of bronchial obstruction and irritation of nose or eyes. In most patients the threshold dose evoking positive reactions varies between 40 and 100 mg aspirin. Adverse symptoms are relieved by inhalation of a beta<sub>2</sub>-adrenoceptor agonist; if necessary, aminophylline and steroids can be administered intravenously.

In inhalation challenge tests the increase in L-lysine aspirin dosage is achieved every 30-45 min, and the test is completed in one morning. It is, therefore faster than oral challenge which often takes 2-3 days, but symptoms provoked are usually restricted to the bronchopulmonary tract.

Nasal provocation testing is an attractive research model, and can be also used as a diagnostic procedure on out-patient basis in patients with unstable asthma. A simple, safe and quick test for diagnosis of AIA has been described (14). It may be a method of choice to confirm hypersensitivity to aspirin manifested only by symptoms from upper respiratory tract. Negative results do not exclude possible intolerance to aspirin. Patients suspected of the intoleran-

ce, with negative nasal test, should undergo bronchial or oral challenge tests with aspirin.

In the majority of patients, aspirin intolerance once developed, remains for the rest of their lives. Repeated aspirin challenges are, therefore, positive though some variability in intensity and spectrum of symptoms occurs. However, in an occasional patient a positive aspirin challenge may become negative after a period of a few years.

AIA should be clearly differentiated from other forms of aspirin-associated reactions. Up to 40% of patients with chronic urticaria develop an obvious increase in weals and swelling after taking aspirin. These reactions occur usually when urticaria is active, and though the reason for them is not known, it appears that different mechanisms may be responsible in different patients (3,15). Another distinct clinical entity which needs to be differentiated from AIA is allergy to pyrazolone drugs (3,5,6,16).

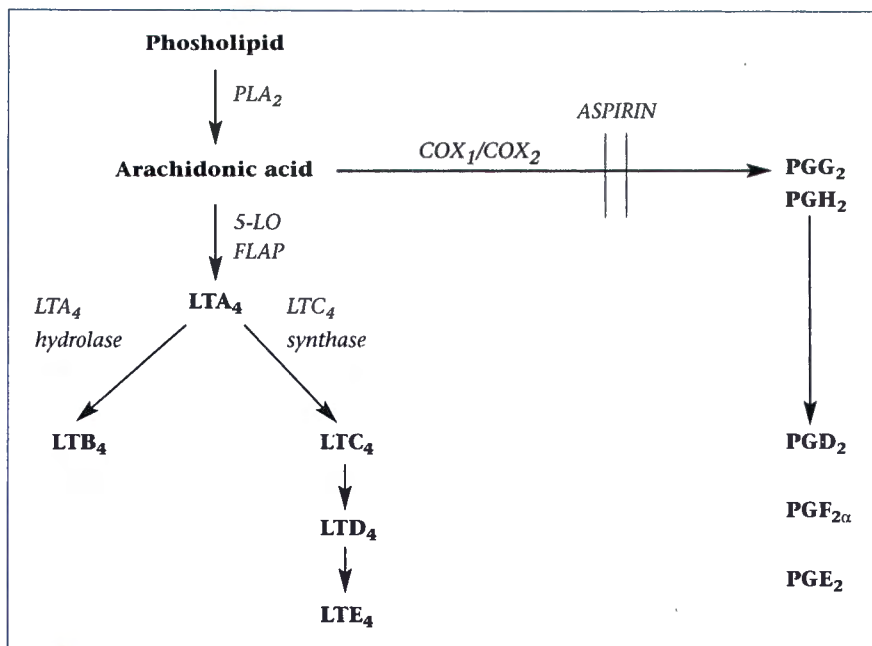
## **MECHANISMS OF THE DISEASE**

### **The Cyclooxygenase Pathway**

In patients with AIA, asthmatic attacks can be precipitated not only by aspirin, but by several other analgesics with different chemical structures, a fact which makes immunological cross-reactivity most unlikely (6). All these analgesics share a common property, i.e. they inhibit cyclooxygenase (COX). The cyclooxygenase theory (7) proposes that precipitation of asthma attacks by aspirin is not based on antigen-antibody reactions, but stems from the pharmacological action of the drug (8), namely specific inhibition of the enzyme COX in the respiratory tract. The original observations (6,9) that the drug intolerance can be mediated on the basis of its *in vitro* inhibition of COX have since been consistently reaffirmed (10,11). After aspirin desensitization, cross-desensitization to other NSAIDs which inhibit COX also occurs.

Cyclooxygenase response is altered in AIA, as evidenced by the profile of its metabolites released into lungs (12). PGE<sub>2</sub> and TXB<sub>2</sub> are similarly depressed by aspirin in both AIA and ATA (aspirin-tolerant asthmatics); however mean values of PGD<sub>2</sub> and PGF<sub>2</sub> (decrease only in ATA). In individual AIA subjects, PGD<sub>2</sub> levels show a variability in response, from marked increase to depression (12). Activated mast cells could be the source of PGD<sub>2</sub> (13,14). After aspirin bronchoprovocation a modest increase is seen even in the urinary levels of 9 (11(-PGF<sub>2</sub> (15) and PGD-M (16), the metabolites of PGD<sub>2</sub>, in AIA patients.

The COX enzyme, which appears to be central to the mechanism of aspirin intolerance, exists in at least two isoforms, COX<sub>1</sub> and COX<sub>2</sub>, encoded by distinct genes. Both isoforms are expressed in normal human respiratory epithelium (17) and are not quantitatively upregulated in the main bronchi in stable asthma and bronchitis. Widespread expression of COX<sub>2</sub> in the human epithelium and airway resident inflammatory cells, in the absence of clinical or histological evidence of overt airway inflammation (17-19), suggests a homeostatic role of COX<sub>2</sub> in the regulation of human airway contractility, inflammation and immune responses (19). The overall expression of COX<sub>2</sub> was found similar to COX<sub>1</sub> in bronchial biopsies obtained from aspirin tolerant and aspirin intolerant asthmatic patients in one study (20), though elevated in another study (21). However, in AIA patients COX<sub>2</sub> mRNA was reported to be down-expressed in nasal polyps (22), and PGE production depressed in cultured nasal polyepithelial cells (23). Low doses of ASA, indomethacin and piroxicam which are more potent inhibitors of COX<sub>1</sub> than COX<sub>2</sub>, precipitate asthmatic attacks in the sensitive patients. Other salicylates, which are well to-



**Figure 4. The 5-lipoxygenase (5-LO) and cyclooxygenase (COX) pathways of arachidonic acid conversion in airways.**

lerated by AIA patients, are practically devoid of effect on COX<sub>1</sub> in intact cells, but have less than half of the potency of ASA in inhibiting COX<sub>2</sub> in certain cell lines. Nimesulide and meloxicam, drugs known to inhibit COX<sub>2</sub> substantially more than COX<sub>1</sub>, are well tolerated by ASA sensitive asthmatics at average doses, but provoke rhinorrhea and mild asthma attacks when ingested in higher doses (24,25). Recent introduction into clinical practice of highly selective inhibitors of COX<sub>2</sub> (26), which theoretically should not cross-react with aspirin because of preservation of constitutive PGE<sub>2</sub>, will provide an interesting tool for further probing the role of COX isoforms in AIA.

### **The Leukotriene Pathway**

Over the few years the cysteinyl leukotrienes (CysLTs) have emerged as major mediators in AIA (27). In most AIA patients basal excretion of CysLT in the urine is elevated and increases further upon aspirin administration (28-30). In addition, following aspirin challenge there is a release of CysLT into both the nasal cavity and bronchial tract (12,31-33). When blood leukocytes obtained from AIA patients were prestimulated with IL-3 and then incubated with acetylsalicylic acid together with complement component C5a, they released more CysLTs than did cells from normal subjects (34).

5-LO is the first enzyme in the leukotriene pathway. Expression of this enzyme is controlled by transcriptional factors, which belong to the family of early cellular response genes and have a zinc finger protein structure. In one series of molecular studies of the 5-LO gene, a high percentage (25%) of alleles with variable number of repeats for enhancer motif within promoter, were found. Diminished transcription efficiency of shorter promoters was confirmed in the *in vitro* assay, but no association with asthma or aspirin sensitivity has been observed in the subjects studied. Genetic variation of 5-LO does not, therefore, appear to contribute to the susceptibility of aspirin induced asthma (35).

The terminal enzyme for CysLTs production is LTC<sub>4</sub> synthase; its gene has been localized to chromosome 5q, telomeric to candidate asthma region in the cytokine gene cluster (36). In bronchial biopsies from AIA patients the expression of LTC<sub>4</sub> synthase was five-fold higher than in asthmatics who tolerate aspirin well, and 19-fold higher than in biopsies from normal subjects. In contrast, expression of other leukotriene pathway enzymes (5-LO, FLAP and LTA<sub>4</sub> hydrolase) was similar in all subject groups (20). Increased LTC<sub>4</sub> synthase expression in AIA biopsies was the only enzyme or cell marker which correlated significantly with bronchial hyperresponsiveness to inhaled lysine-aspirin (20), a definitive clinical measure of aspirin sensitivity.

Availability of LTC<sub>4</sub> synthase, the enzyme critical for CysLT production, may be augmented by genetic up-regulation. The promoter region of the enzyme is complex and predicts interaction with many transcription enhancers. LTC<sub>4</sub> synthase is present in eosinophils and mast cells. Expression of LTC<sub>4</sub> is variable, even in the same cell line. Interleukin-5 (IL-5) seems to be one of the factors which correlate with expression of LTC<sub>4</sub> in eosinophils. Recently, genetic polymorphism of the promoter region of LTC<sub>4</sub> synthase has been described (37). It consists of two common alleles, corresponding to the A-C transversion of nucleotide 444 upstream of the translation start. **The C<sub>444</sub> allele** is almost twice as common in aspirin asthmatics as in normal controls or asthmatic not sensitive to aspirin. These AIA patients have up-regulated LTC<sub>4</sub> synthase mRNA expression in blood eosinophils, and increased gene transcripts are most pronounced in carriers of the C<sub>444</sub> allele (38). While there is no relationship between LTC<sub>4</sub> synthase polymorphism and urinary LTE<sub>4</sub> excretion at baseline, provocation with aspirin leads to a dramatic increase in urinary LTE<sub>4</sub> in carriers of C<sub>444</sub> allele (39). The allele associated with AIA has an additional transcription activator binding motif. Facilitated inducibility of the enzyme may thus promote onset of AIA and enhancement of aspirin-induced respiratory reactions. However, almost 30% of AIA patients do not have a predisposing variant of the LTC<sub>4</sub> synthase gene, while 25% of controls do have it, apparently without consequences to their health. Such a finding is common in studies on genetic predisposition to multifactorial diseases, and is predictable on the basis of non-Mendelian, low inheritance of AIA.

It is anticipated that most of the genetic variance of multifactorial diseases, to which asthma belongs, will be encoded by alleles at several genes (40). The odds ratio of these genes vary by ethnic group and, because the frequency of disease-associated alleles is also high in controls, the odds ratio are low, usually less than 10. First example of such association in AIA between the polymorphisms of LTC<sub>4</sub> synthase and CC10 protein were described (41). It would be interesting to search for polymorphism of CysLT receptor, recently cloned (42), since enhanced responsiveness of CysLT receptor to inhaled LTE<sub>4</sub>, though not LTC<sub>4</sub> or LTD<sub>4</sub>, was described (43).

In most patients drugs that prevent the formation or action of CysLT effectively prevent aspirin-precipitated attacks of asthma, and on prolonged administration improve control of the disease (for. ref. see 3). However, in a sporadic patient receiving regular anti-leukotriene treatment, administration of a cyclooxygenase inhibitor may precipitate severe asthma (44).

### **PGE<sub>2</sub> as a Link Between COX and 5-Lo Pathways**

The reason why in AIA inhibition of COX by aspirin leads to enhanced release of CysLT, eludes us. The altered response to aspirin may result from an acquired change in COX gene, its regulation or transcription, perhaps as a consequence of a latent viral infection (45). An altered COX molecule in the reaction with aspirin could produce unknown metabolites that stimulate 5-LO pathway. It might be also imagined that in AIA the signal for 5-LO activation stems from the removal by aspirin of PGE<sub>2</sub>, a prostaglandin that inhibits leukotriene biosynthesis, reduces cholinergic transmission possibly disregulated by chronic viral infection, and prevents discharge of granular mediators from mast cells (for ref. see 3). Such notion finds an indirect support in recent reports indicating that:

1. Inhaled PGE<sub>2</sub> effectively prevents both aspirin-precipitated attacks of asthma (46) and accompanying release of urinary CysLT (47),
2. In AIA patients, COX<sub>2</sub> mRNA is downexpressed in nasal polyps (22), and cultured polyepithelial nasal cells produce diminished amounts of PGE<sub>2</sub> (23). These findings are in line with an early report (48) on increased susceptibility of COX to aspirin in nasal polyps of AIA patients,
3. Basal PGE<sub>2</sub> release from peripheral blood leukocytes of AIA patients is reduced as compared to aspirin-tolerant patients (49).

### **Cause of the Disease**

Once developed, asthma runs a protracted course, despite avoidance of aspirin and cross-reacting drugs. The persistent airway inflammation could result from a non-IgE mediated reaction to an endogenous or exogenous antigen, possibly an autoantigen, or a chronic viral infection (45). These possibilities are supported by finding of elevated markers of autoimmunity (57,58) enhanced IgG<sub>4</sub> synthesis (59) and HLA association with AIA (60). A latent virus infection could either modify the genetic message for the COX molecule, making it more prone to produce unknown metabolites that stimulate CysLT production in response to NSAID, or evoke an immunological response, perhaps dominated by specific cytotoxic lymphocytes and eosinophils, suppressed by PGE<sub>2</sub> (45). It is therefore of interest that acyclovir, an antiviral drug especially effective in herpes virus infection, was recently reported (61) to inhibit analgesic-induced bronchoconstriction and urinary LTE<sub>4</sub> excretion in patients with AIA. The search for unrecognized virus as a causative pathogen in AIA might turn to the host as a source of infection specific genotypic information (62) and use microarrays.

## PREVENTION and TREATMENT

The general rules concerning treatment of AIA do not differ from the published guidelines on management of asthma. Most patients with AIA have moderate or severe asthma. However, AIA patients whose sinusitis is in remission may have very mild asthma. These observations were recently confirmed by multicenter study performed by participants of AIANE. Among 365 AIA patients studied in the European Network On Aspirin Induced Asthma (AIANE) (65), 79% were receiving long-term oral or inhaled corticosteroid therapy. Half of them were treated with systemic corticosteroids and 32% with inhaled corticosteroids alone, but in relatively high doses (800-2000 mg per day). Nearly 20% of the patients were treated with intravenous corticosteroids during the year preceding registration in the database. In sporadic cases cyclosporin may help to reduce the need for higher dose of corticosteroids. However, its clinical effects are negligible, and side-effects are of concern (66).

There are, however, some important differences in the care of AIA patients. First in order to prevent life-threatening reactions, these patients should avoid aspirin, all products containing it and other analgesics that inhibit cyclooxygenase. Thus the education of physicians, pharmacists and patients is extremely important. The patient should receive a list of drugs, which are contraindicated, preferentially with both generic and trade names (Table 22).

If necessary, patients can take acetaminophen (paracetamol). A cross-reaction prevalence of 34%, following 1000 mg of acetaminophen, was reported in patients with sensitivity to aspirin (67). It is safer not to exceed dose of 1000 mg of acetaminophen at the beginning of therapy, but to administer one fourth, than one half of the tablet and monitor the patient for 1-2 hours. AIA patients can also safely receive sodium salicylate, salicylamide, choline magnesium trisalicylate, benzydamine, chloroquine, azapropazone and dextropropoxyphen. These drugs are devoid of anticyclooxygenase activity or are weak COX-inhibitors. Unfortunately, they are poor analgesics. Nimesulide and meloxicam, drugs known to inhibit COX<sub>2</sub> more than COX<sub>1</sub> induced mild bronchial obstruction at high doses (25,26,68). Selective inhibitors of COX<sub>2</sub> have not been studied with respect to cross-reactivity with ASA but theoretically should be safe for patients with AIA because constitutive COX<sub>1</sub> will continue to synthesize the protective prostanoid, PGE<sub>2</sub>.

There exists, however, another strategy to administer aspirin or NSAIDs to AIA patients. A state of aspirin tolerance can be induced and maintained by aspirin desensitization. This is performed by giving small incremental oral doses

**Table 22. List of the NSAIDs that cross react with aspirin in respiratory reactions.**

<b>Generic Names</b>	<b>Brand Names in Turkey</b>
Indomethacin	Indocid-R, Endol, Endosetin
Piroxicam	Felden, Oksikam, Piroksan
Ibuprofen	Algifen, Artril, Brufen, Ibufen, Nurofen, Dolven
Naproxen	Naprosyn, Apranax, Aprozol, Doloxen, Inaprol, Opraks
Fenoprofen	-
Ketoprofen	Ketofen, Profenid, Keto-50
Diclofenac	Voltaren, Cataflam, Miyadren
Diflunisal	Dolphin
Tolmetin	Tolectin
Mefenamic acid	Rolan
Flurbiprofen	Majezik
Sulindac	-
Ketoralac	Ketrodol, Acular opht. sol.
Etodolac	Etol, Lodine, Edolar, Etodin
Nabumetone	Relifex
Oxaprozin	-
Metamizol	Andolor, Baralgin, Novalgin, Devaljin, GERALGINE, Doloadamon
Aminophenazone	-
Propylphenazone	Bioptan, Panalgin
Oxyphenbutazone	-
Klofezon	-

\* Paracetamol is well tolerated by majority of patients, especially in doses not exceeding 1000 mg/day. Nimesulide and meloxicam in higher doses might precipitate nasal and bronchial symptoms. The tolerance of the selective inhibitors of COX<sub>2</sub> (Celecoxib= Celebrex and Rofecoxib = Vioxx) remains to be tested.

of aspirin during 2-3 days until 400-650 mg of ASA is tolerated. Aspirin can then be administered daily, with doses of 80-325 mg to maintain desensitization. After each dose of aspirin there is a refractory period of 2-5 days duration, during which aspirin and other COX inhibitors can be taken with impunity. This is important for AIA patients suffering from degenerative joint diseases, rheumatic disease, recurrent headaches and as a preventive measure for treatment of ischaemic heart disease.

During the state of ASA desensitization, if the ASA dose is increased to 650 mg BID, the patients usually experience improvement in their chronic respiratory symptoms and signs, especially in the nose (69,70). There are no clear-cut indications for ASA desensitization treatment but nasal inflammatory disease appears to respond best. The ideal candidate for this treatment, is the ASA-induced asthmatic patient who has just completed sinus/polyp surgery in order to delay re-occurrence of nasal polyp formation. The mechanism of ASA desensitisation in AIA patients remains elusive. It may lead to reduction of airway responsiveness to  $LTE_4$  due to down-regulation of cysteinyl receptors (53), depression of LT production (the desensitisation to aspirin results in decreased monocyte  $LTB_4$  production) (71) and disruption of both  $COX_1$  and  $COX_2$ . Patients maintained for months in the desensitised state still respond to oral aspirin challenge with a rise in  $LTE_4$  urinary excretion, although the response is blunted when compared to original ASA challenges (72).

Two other medications should be mentioned when discussing drug-intolerance in AIA. Intravenous hydrocortisone hemisuccinate may sporadically provoke bronchoconstriction in patients with AIA (73). In a study by Feigenbaum et al. (74), only 1/44 ASA sensitive asthmatics reacted to both hydrocortisone succinate and methylprednisolone succinate. Coincidental IgE mediated reactions to succinate molecule rather than cross-sensitivity, was supported by the fact that re-administration of hydrocortisone succinate, during the ASA desensitized state, still induced a respiratory reaction in this patient. Tartrazine, a yellow azo dye used for colouring foods, drinks, drugs and cosmetics was frequently cited in older reports as a cause of bronchospasm. More recent, extensive and controlled studies indicate that tartrazine intolerance is extremely rare among aspirin intolerant patients (75,76). Since tartrazine does not inhibit cyclooxygenase, it is likely that the rare tartrazine induced reactions in AIA patients are IgE mediated and coincidental rather than cross-reacting.

The antileukotriene drugs have been introduced for treatment of AIA (3). They either 1) inhibit LT synthesis by blocking 5-LO (zileuton), or 5-LO-acti-

vating protein, (FLAP), or by blocking specific CysLT receptors (zafirlukast, montelukast and pranlukast). Premedication with LT synthesis modifying drugs attenuate aspirin-provoked nasal and bronchial reactions, in most, though not all patients (77-80). However, all studies were performed with provoking doses of ASA. Higher, therapeutic doses of ASA have been shown to overcome such pharmacologic protection with 4/10 AIA patients experiencing significant asthma attacks despite zileuton pre-treatment (81). Bronchodilation has also been observed following-treatment with anti-LT drugs, indicating that CysLTs have an effect on intrinsic airway tone in AIA. Recently, two clinical trials with anti-leukotriene drug in AIA patients have been concluded.

In a Swedish-Polish double-blind, placebo-controlled, cross-over study, 40 AIA patients received 6 week treatment with the leukotriene-pathway inhibitor zileuton (600 mg qid) (82). The treatment was added to existing therapy, which included medium to high doses of inhaled or oral glucocorticosteroids. Zileuton provided acute and chronic improvement in pulmonary function, expressed both as increased FEV<sub>1</sub> values from baseline and higher morning and evening PEFR values compared with placebo treated patients, despite lower requirement for rescue bronchodilators. Zileuton also diminished nasal dysfunction (remarkable return of smell, less nasal congestion and a trend for less stuffiness and higher nasal inspiratory flow), and caused a small but distinct reduction of bronchial hyperresponsiveness to histamine.

The cysteinyl leukotriene antagonist montelukast has been administered in a double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 4-week study in 80 AIA patients not fully controlled with inhaled or oral corticosteroids (83). The patients received oral montelukast 10 mg or placebo once daily at bed time. Montelukast significantly improved parameters of asthma control (FEV<sub>1</sub>, PEFR, and beta<sub>2</sub> agonists use). Patients on montelukast had less days with asthma exacerbations, more asthma free days and reported significant improvement in asthma specific quality of life and global assessment.

The (2-adrenergic agonist salbutamol (38) has been reported to protect against ASA-induced attacks of asthma through a mechanism that seems unrelated to its bronchodilator properties. In a recently concluded study (82) salmeterol effectively prevented bronchial reactions precipitated by challenge with lysine-aspirin in AIA patients. It also attenuated aspirin-provoked rise in urinary excretion of LTE<sub>4</sub> and the stable prostaglandin D<sub>2</sub> metabolite (PGD-M). Thus, salmeterol interferes with eicosanoids metabolism in AIA, a finding which might to be of great clinical relevance.

Chronic eosinophilic rhinosinusitis, frequently leads to development of nasal polyps in AIA. Its treatment is difficult. Nasal decongestant and antihistaminics give only transient and limited relieve. Repeated polypectomies, functional endoscopic sinus surgery or endoscopic ethmoidectomies are often performed. ASA desensitization treatment is an option (10). Intranasal fluticasone is an effective therapy for chronic eosinophilic rhinitis in AIA (84), particularly when nasal passages are patent.

## REFERENCES

1. Widal MF, Abrami P, Lenmoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med* 1992;30: 189-92.
2. Samter M, Beers RF. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Int Med* 1968;68:975-83.
3. Szczeklik A, Stevenson D. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:5-13.
4. Kalyoncu AF, Karakaya G, Şahin AA, Barış YI. Occurrence of allergic conditions in asthmatic with analgesic intolerance. *Allergy* 1999;54:428-35.
5. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999;28:717-22.
6. Picado C, Castillo JA, Montserrat JM, Augusti-Vidal A. Aspirin-intolerance as a precipitating factor of life-threatening attacks of asthma requiring mechanical ventilation. *Eur Respir J* 1989;2:127-9.
7. Marquette CH, Saulnier F, Leroy O, Wallaert B, Chopin C, Demarcq JM, Durocher A, Tonnel AB. Long-term prognosis for near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for near-fatal attack of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:76-81.
8. Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A. Atopy trait in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 1996;51:16-23.
9. Szczeklik A, Schmitz-Schumann M, Nizankowska E, Milewski M, Roehlig F, Virchow C. Altered distribution of IgG subclasses in aspirin-induced-asthma: high IgG<sub>4</sub>, low IgG<sub>1</sub>. *Clin Exp Allergy* 1992;22:283-7.
10. Szczeklik A, Nizankowska E, Serafin A, Dyczek A, Duplaga M, Musial J. Autoimmune phenomena in bronchial asthma with special reference to aspirin intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1753-6.
11. Stevenson DD. Diagnosis, prevention and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:617-22.

12. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma. In: Vane JR, Botting RM (eds). *Aspirin and other salicylates*, London: Chapman & Hall Medical 1992:548-75.
13. Nizankowska E, Bestynska A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral or inhaled aspirin challenge for diagnosing aspirin-induced asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:974.
14. Bianco S, Robuschi M, Pettrigni G. Aspirin-induced tolerance in aspirin-induced asthma detected by a new challenge technique. *IRCS J Med Sci* 1977;5:129-30.
15. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test for diagnosis of aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:581-6.
16. Hoign RA, Szczeklik A. Allergic and pseudoallergic reactions associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Borda IT, Koff RS (eds). *NSAIDs: A profile of adverse effects*. Philadelphia: Hanley and Belfus Inc 1992:157-84.
17. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977;60:276-84.
18. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J* 1975;1:67-9.
19. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 1990;3:588-93.
20. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971;231:232-4.
21. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977;60:276-84.
22. Stevenson DD, Lewis RA. Proposed mechanism of aspirin sensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:788-90.
23. Lee TH. Mechanism of aspirin sensitivity. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:34-6.
24. Szczeklik A, Sladek K, Dworski R, Nizankowska E, Soja J, Sheller J, Oates J. Bronchial aspirin challenge causes specific eicosanoid response in aspirin sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1608-14.
25. Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Rubin P, Cohn J, White MV, Igarashi Y, Kaliner MA, Drazen JM, Israel E. Direct evidence for a role of the mast cell in the nasal response to aspirin in aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1046-56.
26. Warren MS, Sloan SJ, Westcott JY, Hamilos D, Wenzel SE. LTE<sub>4</sub> increases in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of aspirin-intolerant asthmatics (AIA) after instillation of indomethacin. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:170.
27. Sullivan S, Dahlen B, Dahlen S-E, Kumlin M. Increased urinary excretion of the prostagandin D<sub>2</sub> metabolite 9 (11(-prostaglandin F<sub>2</sub>, after aspirin challenge sup-

- ports mast cell activation in aspirin-induced airway obstruction. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:421-32.
28. Szczeklik A, Dworski R, Mastalerz L, Prokop A, Sheller JR, Nizankowska E, Cmiel A, Oates JA. Salmeterol prevents aspirin-precipitated attacks of asthma and interferes with eicosanoid metabolism. *Am J Respir Crit Med* 1998;158:1168-72.
  29. Demoly P, Jaffuel D, Lequeux N, Weksler B, Creminon Ch, Michel F-B, Godard P, Bousquet J. Prostaglandin H synthase 1 and 2 immunoreactivities in the bronchial mucosa of asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:670-5.
  30. Demoly P, Crampette L, Lebel B, Campbell AM, Mondain M, Bousquet J. Expression of cyclooxygenases 1 and 2 proteins in upper respiratory mucosa. *Clin Exp Allergy* 1998;28:278-83.
  31. Watkins DN, Peroni DJ, Lenzo JC, Knight DA, Garlepp MJ, Thompson PJ. Expression and localization of COX<sub>2</sub> in human airways and cultured airway epithelial cells. *Eur Respir J* 1999;13:999-1007.
  32. Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, Lam BK, Penrose JF, Austen KF, Holgate ST, Sampson AP. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest* 1998;101:1-13.
  33. Sousa AR, Pfister R, Christie PE, Lane SJ, Nasser SM, Schmitz-Schumann M, Lee TH. Enhanced expression of cyclooxygenase isoenzyme 2 (COX<sub>2</sub>) in asthmatic airways and its cellular distribution in aspirin-sensitive asthma. *Thorax* 1997;52:940-5.
  34. Picado C, Fernandez-Morta C, Juan M, Roca-Ferrer J, Fuentes M, Xaube A, Mullol J. Cyclooxygenase-2 mRNA is downexpressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:291-6.
  35. Kowalski ML, Pawliczak J, Wozniak K, Sluda M, Poniatowska J, Iwaszkiewicz T, Kornatowski A, Kaliner MA. Altered metabolism of arachidonic acid in nasal polyepithelial cells cultured from patients with aspirin-sensitive asthma/rhinosinusitis. *Allergy* 1998;53(Suppl 43):11.
  36. Bianco S, Robuschi M, Petrigli G, Scuri M, Pietroni MG, Refini RM, Vaghi A, Sestini PS. Efficacy and tolerability of nimesulide in asthmatic patients intolerant to aspirin. *Drugs* 1993;46:115-20.
  37. Kosnik M, Music E, Matjaz F, Suskovic S. Relative safety of meloxicam in NSAID-intolerant patients. *Allergy* 1998;53:1231-3.
  38. Hawkey CJ. COX<sub>2</sub> inhibitors. *Lancet* 1999;353:307-14.
  39. Nasser SMS, Lee TH. Leukotienes in aspirin-sensitive asthma. In: Szczeklik A, Gryglewski RJ, Vane JR (eds). *Eicosanoids, Aspirin and Asthma*. New York: Marcel Dekker Inc 1998:317-35.
  40. Smith CM, Hawksworth RJ, Thien FC, Christie PE, Lee TH. Urinary leukotriene E<sub>4</sub> in bronchial asthma. *Eur Respir J* 1992;5:693-9.

41. Kumlin M, Dahlen B, Bjorck T, Zetterstrom O, Granstrom E, Dahlen S-E Urinary excretion of leukotriene E<sub>4</sub> and 11-dehydro-thromboxane B<sub>2</sub> in response to provocations with allergen, aspirin, leukotriene D<sub>4</sub> and histamine in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:96-103.
42. Sladek K, Szczeklik A. Cysteinyl leukotrienes overproduction and mast cell activation in aspirin-provoked bronchospasm in asthma. *Eur Respir J* 1993;6:391-9.
43. Ferreri NR, Howlan WC, Stevenson DD, Spiegelberg HL. Release of leukotrienes, prostaglandins and histamine into nasal secretions of aspirin-sensitive asthmatics during reaction to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:847-54.
44. Picado C, Ramis I, Rosello J, Prat J, Bulbena O, Plaza V, Montserrat JM, Gelpi E. Release of peptido-leukotrienes into nasal secretions after local instillation of aspirin in aspirin-sensitive asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1992;14:65-9.
45. Kowalski ML, Sliwinska-Kowalska M, Igarashi Y, Whit MV, Wojciechowska B, Brayton P, Kaulbach H, Rozniecki J, Kaliner MA. Nasal secretions in response to acetylsalicylic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:580-98.
46. Mewes T, Riechelmann H, Klimek L. Increased in vitro cysteinyl leukotriene release from blood leukocytes in patients with asthma, nasal polyps, and aspirin intolerance. *Allergy* 1996;51:506-10.
47. In KH, Asano K, Beier D, Grobholz J, Finn PW, Silverman EK, Collins T, Fisher AR, Keith TP, Serino K, Kim SW, De Sanctis GT, Yandava C, Pillari A, Rubin P, Kemp J, Israel E, Busse W, Ledford D, Murray JJ, Segal A, Tinkelman D, Drazen JM. Naturally occurring mutation in the human 5-lipoxygenase gene promoter that modify transcription factor binding and reporter gene transcription. *J Clin Invest* 1997;99:1130-7.
48. Penrose JF, Spector J, Baldasaro M, Xu K, Arm JP, Austen KF, Lam BK. Molecular cloning for human LTC<sub>4</sub> synthase: organization, nucleotide sequence and chromosomal localization to 5q35. *J Biol Chem* 1996;271:11356-61.
49. Sanak M, Simon H-U, Szczeklik A. Leukotriene C<sub>4</sub> synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997;350:1599-600.
50. Sanak M, Bazan-Socha S, Szczeklik A. Leukotriene C<sub>4</sub> synthase (LTC<sub>4</sub>S) expression in blood eosinophils of patients with asthma. *Eur Respir J* 1998;12(Suppl 28):373.
51. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska E, Mastalerz L, Bochenek G, Pulka G, Bestynska A. Leukotriene C<sub>4</sub> synthase genetic polymorphism directs urinary cysteinyl-leukotriene response to aspirin-challenge in asthma. *Allergy* 1998;53(Suppl 43):61.
52. Todd JA. Interpretation of results from genetic studies in multifactorial diseases. *Lancet* 1999;354(Suppl 1):15-6.
53. Sanak M, Szczeklik A. Association of leukotriene C<sub>4</sub> synthase and Clara cell 10kD protein genes with asthma. *Eur Respir J* 1998;12(Suppl 28):3.
54. Lynch KR, Neill PO, Lius Q, Im DS, Sawyer N, Metters M, Coulombe N, Abramovitz M, Figueroa DJ, Zeng Z, Connolly BM, Bai C, Austin CP, Chateaufneuf A, Stocco R, Greig GM, Kargman S., Hooks SB, Hosfield E, Williams Jr. DL, Ford-Hutchinson AW,

- Caskey CT, Evans JF. Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT<sub>1</sub> receptor. *Nature* 1999;399:789.
55. Arm JP, O Hickey SP, Spur B, Lee TH. Airway responsiveness to histamine and leukotriene E<sub>4</sub> in subjects with aspirin-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:148-53.
  56. Enrique E, Garcia-Ortega P, Gaig P, San Miguel MM. Failure of montelukast to prevent anaphylaxis to diclofenac. *Allergy* 1999;54:529.
  57. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy* 1998;18:15-20.
  58. Szczeklik A, Mastalerz L, Nizankowska E, Cmiel A. Protective and bronchodilator effects of prostaglandin E and salbutamol in aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:567-71.
  59. Sestini P, Armetti L, Gambaro G, Pieroni MG, Refini RM, Sala A, Vaghi A, Folco GC, Bianco S, Robuschi M. Inhaled PGE<sub>2</sub> prevents aspirin-induced bronchoconstriction and urinary LTE<sub>4</sub> excretion in aspirin-sensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:572-5.
  60. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Olszewski E, Dembińska-Kiec A, Czerniawska-Mysik G. Aspirin-sensitive asthma: The effect of aspirin on the release of prostaglandins from nasal polyps. *Pharmacol Res Commun* 1977;9:415-25.
  61. Schafer D, Schmid M, Gode UC, Baenkle HW. Dynamics of eicosanoids in peripheral blood cells during bronchial provocation in aspirin-intolerant asthmatics. *Eur Respir J* 1999;13:638-46.
  62. Lasalle P, Delneste Y, Gosset P, Grass-Masse H, Wallaert B, Tonnel AM. T and B cell immune response to a 55-kDa endothelial cell-derived antigen in severe asthma. *Eur J Immunol* 1993;23:796-803.
  63. Szczeklik A, Musial J, Pulka G. Autoimmune vasculitis and aortic stenosis in aspirin-induced asthma (AIA). *Allergy* 1997;52:352-4.
  64. Szczeklik A, Schmitz-Schumann M, Nizankowska E, Milewski M, Roehlig F, Virchow C. Altered distribution of IgG subclasses in aspirin-induced-asthma: high IgG<sub>4</sub>, low IgG<sub>1</sub>. *Clin Exp Allergy* 1992;22:283-7.
  65. Dekker JW, Nizankowska E, Schmitz-Schumann M, Pile K, Bochenek G, Dyczek A, Cookson WOCM, Szczeklik A. Aspirin-induced asthma and HLA-DRB1 and HLA-DPB1 genotypes. *Clin Exp Allergy* 1997;27:574-7.
  66. Yosihida S, Sakamoto H, Yamawaki Y, Shoji T, Akahori K, Onuma K, Nakagawa H, Hasegawa H, Amayasu H. Effect of acyclovir on bronchoconstriction and urinary leukotriene E<sub>4</sub> excretion in aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:909-14.
  67. Relman DA. The search for unrecognized pathogens. *Science* 1999;284:1308-12.
  68. Kalyoncu AF, Çöplü L, Selçuk ZT, Emri AS, Kolaçan B, Kocabaş A, Akkoçlu A, Erkan L, Şahin AA, Barış YI. Survey of the allergic status of patients with asthma in Turkey: A multicenter study. *Allergy* 1995;50:451-5.

69. Nizankowska E, Duplaga M, Bochenek G, Szczeklik A, on behalf of the AIANE project: Clinical course of aspirin-induced asthma: results of AIANE. Eicosanoids, Aspirin and Asthma. In: Szczeklik A, Gryglewski R, Vane J (eds). Marcel Dekker Inc New York 1998:451-71.
70. Nizankowska E, Soja J, Pinis G, Bochenek G, Sladek K, Domagala B, Pajak A, Szczeklik A. Treatment of steroid-dependent bronchial asthma with cyclosporin. *Eur Resp J* 1995;8:1091-9.
71. Settignano RA, Stevenson DD. Cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin sensitive subject with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:26-33.
72. Andri L, Senna G, Betteli C, Givanni S, Scaricabarozzi I, Mezzelani P, Andri G. Tolerability of nimesulide in aspirin-sensitive patients. *Annals of Allergy* 1994;72:29-32.
73. Kowalski ML. Management of aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma syndrome: What role for aspirin desensitization? *Allergy Proc* 1992;13:175-84.
74. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA, Jolla L. Aspirin desensitization/treatment of aspirin-sensitive rhinosinusitic-asthmatic patients: long term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:751-8.
75. Joergens UR, Christiansen SC, Stevenson DD, Zuraw BL. Inhibition of monocyte leukotriene B<sub>4</sub> production after aspirin desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:148-56.
76. Nasser S, Patel M, Bell GS, Lee TH. The effect of aspirin desensitization on urinary leukotriene E<sub>4</sub> concentrations in aspirin-sensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1326-30.
77. Szczeklik A, Nizankowska E, Czerniawska-Mysik G, et al. Hydrocortisone and airflow impairment in aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:530.
78. Feigenbaum BA, Stevenson DD, Simon RA. Hydrocortisone sodium succinate does not cross-react with aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:545-8.
79. Stevenson DD, Simon RA, Lumry WR, Mathison DA. Adverse reactions to tartrazine. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:182-91.
80. Virchow C, Szczeklik A, Bianco S, Schmitz-Schumann M, Juhl E, Robuschi M, Damonte G, Menz G, Serwonska M. Intolerance to tartrazine in aspirin-induced asthma: Results of a multicenter study. *Respiration* 1988;53:20-5.
81. Christie PE, Smith CM, Lee TH. The potent and selective sulfidopeptide leukotriene antagonist SK&F 104353, inhibits aspirin-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:957-8.
82. Yamamoto H, Nagata M, Kuramitsu K, Tabe K, Kiuchi H, Sakamoto Y, Yamamoto K, Dohi Y. Inhibition of analgesic-induced asthma by leukotriene receptor antagonist ONO-1078. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:254-7.

83. Nasser SMS, Bell GS, Foster S, Spruce KE, Macvillan R, Williams AJ, Lee TH, Arm JP. Effect of the 5-lipoxygenase inhibitor ZD 2138 on aspirin-induced asthma. *Thorax* 1994;49:749-56.
84. Israel E, Fisher AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Hapiro J, Cohn J, Rubin P, Drazen JM. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Resp Dis* 1993;148:1447-51.
85. Pauls JD, Simon RA, Daffern P, Stevenson DD. Effectiveness of the 5-LO inhibitor zileuton during oral challenges in aspirin-sensitive asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:229.
86. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterström MO, Bochenek G, Kumlin M, Mastalerz L, Pinis G, Swanson LJ, Boodho TI, Wrigh S, Dube LM, Dahlen SE. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1187-94.
87. Kuna P, Malmstrom K, Dahlen SE, Nizankowska E, Kowalski M, Stevenson D, Bousquet J, Dahlen B, Picado C, Lumry W, Holgate S, Pauwels R, Szczeklik A, Shahane A, Reiss TF. Montelukast (MK-0476) a CysLT1 receptor antagonist improves asthma control in aspirin-intolerant asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:975.
88. Mastalerz L, Milewski M, Duplaga M, Nizankowska E, Szczeklik A. Intranasal fluticasone propionate for chronic eosinophilic rhinitis in patients with aspirin-induced asthma. *Allergy* 1997;52:895-900.

## DİZİN

### A

- AIANE, 7,36,47,112  
 Allerjen immünoterapisi, 73,84  
 Allerjik fungal sinüzit, 97  
 Amalgam, 41  
 Aminopirin, 49  
 ANA, 37,48  
 Anafilaksi, 44  
 Analjezik intoleransı, 55  
 Anjioödem, 32,42,57,68  
 Anosmi, 32  
 Antiaspirin IgE antikorları, 65  
 Antilökotrien ilaçlar, 81,114  
     Montelukast, 82,83,115  
     Zafirlukast, 47,83,115  
     Zileuton, 82,114,115  
 Antiviral tedavi, 87  
 Araşidonik asit, 12  
 Asetaminofen (bakınız parasetamol)  
 Asetil salisilik asit, 20,21,31,49,56,69,84, 105  
 Asiklovir, 87  
 Askorbik asit, 64  
 Aspirin tolerant astma (ATA), 37,107  
 Aspirin (bakınız asetil salisilik asit)  
 Aspirinden yararlanan astma, 49  
 Atopi, 41,45,46  
 Azapropazon, 59

### B

- BAL, 10,14  
 Benzidamin, 38,59  
 5-LO, 15,83

### C

- Churg-Strauss sendromu, 46,84,96  
 COX<sub>1</sub>, 14,21,22,24,108,114  
 COX<sub>2</sub>, 14,21,22,24,27,108,114  
 CysLT, 9,10,12,82  
 CysLT-1 reseptörü, 13  
 C<sub>444</sub> aleli, 110

### Ç

- Çapraz desensitizasyon, 85  
 Çapraz reaksiyon, 85  
 Çin restoranı sendromu, 64

### D

- Dekstropoksifen, 68  
 Desensitizasyon, 42,81,84  
 Diflunisal, 20,21,113  
 Diklofenak, 23,48,113

### E

- ECP, 9  
 Eozinofil, 9,11,95  
 Eritema multiforme major (bakınız Stevens-Johnson sendromu)

Eritrosin, 64

Etodolak, 59,113

## F

Fantom reaksiyon, 60

Fenamot grubu, 24

Fenilbutazon, 48,58

Fenoprofen, 58,113

Fiks ilaç erüpsiyonları, 45

Fitalik anhidrit, 64

FLAP, 13, 109

Flufenamik asit, 59

Fluribrofen, 113

Fosfolipaz A<sub>2</sub>, 12

Fotodermatozlar, 45

## G

Gastrit, 31

Glafenin, 55

Genel anestezi, 94,100

## H

Hidrokortizon süksinat, 39,58

Hipersensitivite pnömonisi, 49

HLA Class II geni, 37

HLA DPB1\*0301 aleli, 37

HLA DPB1\*1041 aleli, 37

## I

IgG<sub>4</sub>, 37

IL-5, 11,16,110

## İ

İbuprofen, 48,113

İmidazol salisilat, 63

İndometazin, 23,49,58,113

## K

Kartajener sendromu, 96

Ketoprofen, 113

Ketorolak, 23,113

Kimyasal madde intoleransı, 38

Kistik fibrozis, 96

Klorokin, 27,59

Kodein, 59,61,69

Kolin Mg trisalisilat, 20

Kromolin, 68,80

Kronik ürtiker, 42,55

## L

L-histidin, 64

Liken planus, 45

L-lizin-asetil salisilik asit, 65,81

Lokal anestezi, 94

LTA<sub>4</sub>, 13

LTB<sub>4</sub>, 13,85

LTC<sub>4</sub>, 13,16

LTE<sub>4</sub>, 13,37,82,114

## M

Maleik anhidrit, 64

Mastositozis, 48

MBP, 10

Medikal polipektomi, 80,81

Mefenamik asit, 49,58,113  
Melatonin, 89  
Meloksikam, 27,62,69  
Menenjit, 48  
Metabisülfit, 39,40  
Metal allerjisi, 46  
Metamizol, 69,113  
Mite ingestion sendromu, 45  
Monosodyum glutamad, 41,64  
Montelukast (bakınız antilökotrien ilaç-  
lar)

**N**

Naproksen, 58,69,113  
Nazal polip, 32,46,55,58,79,93  
Nimesulid, 27,62,69  
Nitritler, 64  
Nabumeton, 113

**P**

Pansinüzit, 33,34  
Parabenler, 64  
Parasetamol, 26,38,56,60,69,112  
PGD<sub>2</sub>, 14,107,115  
PGE<sub>2</sub>, 14,28,49,107,111  
PGF<sub>2</sub>, 14,49,107  
Pineal peptidler, 89  
Pirazolonlar, 44,55  
Piroksikam, 113  
Polip (bakınız Nazal polip)  
Polipektomi, 35,93  
Propasetamol, 61

Psödoallerjik reaksiyon, 19,32  
Pulmoner eozinofili, 84  
Purpura, 45

**R**

Refrakter period, 85  
Rinit tedavisi, 79  
Rinore, 32,33,105  
Rinosinüzit, 32,33,58,79  
Rofekoksib, 22,27,63,113

**S**

Salbutamol, 82  
Salisilamid, 59  
Salisilatlar, 38  
Salmeterol, 82,115  
Salsalat, 20  
Selekoksib, 22,27,63,113  
Siklooksijenaz (COX), 14,107  
Silier diskinezi, 96  
Sinüs cerrahisi, 97  
Sulindak, 113  
SLE, 31,44,47  
Sodyum benzoat, 64  
Sodyum nitrit, 64  
Sodyum salisilat, 20,21,59,69  
SRS-A, 13  
Steroid kullanımı, 68,79,99,112  
Stevens-Johnson sendromu, 44  
Sülfinpirazon, 59  
Sülfidler, 40,64

**T**

Tartrazin, 39,58,64

Th2 lenfositler, 10

Toksik epidermal nekroz, 44

Tolmektin, 48,113

Trisodyum sitrat, 64

**Ü**

Ürtiker, 42,58

**V**

Vaskülitler, 45,46,84

Viral teori, 87,111

**Y**

Young sendromu, 96

**Z**

Zafirlukast (bakınız antilökotrien ilaçlar)

**ISBN: 975-94702-2-5**

**bilimsel tıp**  
yayınevi