

# Aspirinle Alevlenen Hava Yolu Hastalığı

## Aspirin-Exacerbated Airway Disease

**Dr. Ayşe Bilge ÖZTÜRK**

Koç Üniversitesi Hastanesi, Allerji ve İmmünoloji Bölümü, İstanbul

### ÖZET

Aspirinle alevlenen hava yolu hastalığı (aspirin-exacerbated respiratory disease; AERD), aspirin ve diğer non-steroid anti-inflamatuar (NSAİİ) ilaçlarla tetiklenen astım ve rinit ataklarını tanımlar. Nazal polip, kronik hipertrofik eozinofilik sinüzit, astım ve aspirin duyarlılığı dörtlüsünden oluşur. AERD prevalansı astımlılarda %10-20 arasında değişmektedir. Tanıda kullanılacak spesifik bir invitro test yoktur ve şüpheli hastalarda aspirin oral provokasyon testi önerilmektedir. AERD, lipooksijenaz ve siklooksijenaz (COX) yolağındaki dengesizlik sonucu meydana gelmektedir. Bu yoldaki bozukluk nedeniyle aspirin ve diğer NSAİİ ilaçlarının kullanımı hastalarda astım atağına sebep olmaktadır. AERD'da hayatı tehdit edebilecek reaksiyonları engellemek için aspirin ve COX<sub>1</sub> inhibisyonu yapan diğer NSAİİ ilaçlar yasaklanmalıdır. Topikal ve sistemik steroidler, lökotrien antagonistleri, polip cerrahisi, antihistaminikler ve antibiyotikler tedavide kullanılmaktadır. Tekrarlayan polip ve yüksek doz sistemik steroid ihtiyacı olan hastalarda aspirin desensitizasyonu başarılı bir tedavi yöntemidir.

**Anahtar Kelimeler:** Astım, aspirin, NSAI, COX<sub>1</sub>, astım atak

### SUMMARY

Aspirin-exacerbated airway disease (AERD) defines asthma and rhinitis attacks triggered by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). It is composed of nasal polyps, chronic eosinophilic hypertrophic sinusitis, asthma and aspirin sensitivity quartet. Prevalance of AERD varies between 10-20% in asthmatics. There is no specific invitro test for diagnosis, and aspirin oral provocation test is recommended in suspected patients. AERD occurs as a result of an imbalance between the lipoxygenase and cyclooxygenase (COX) pathway. Because of the defect in this pathway, the use of drugs such as aspirin and other NSAIDs leads to asthma attacks in these patients. Aspirin and other NSAIDs that causes COX<sub>1</sub> inhibition should be prohibited to prevent life-threatening reactions. Topical and systemic steroids, leukotriene antagonists, polyp surgery, antihistamines and antibiotics are used in therapy. Aspirin desensitisation is effective treatment in patients with recurrent polyp and receiving higher doses of systemic steroids.

**Keywords:** Asthma, aspirin, NSAID, COX<sub>1</sub>, asthma attack

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Uzm. Dr. Ayşe Bilge ÖZTÜRK  
Koç Üniversitesi Hastanesi, Allerji ve İmmünoloji Bölümü, İstanbul  
e-posta: aysebilgeozturk@yahoo.com, aozturk@kuh.ku.edu.tr  
DOI: 10.5152/gghs.2015.059

## GİRİŞ

Aspirin tedavisinin kullanıma girmesinden ortalama 100 yıl sonra aspirin içimi sonrası bronkospazm atakları bildirilmeye başlanmıştır<sup>(1)</sup>. Aspirin duyarlılığı, astım ve nazal polip arasındaki ilişki ilk olarak Widal ve arkadaşları<sup>(2)</sup> tarafından 1922 yılında tanımlanmış, 1960'lı yılların sonunda Samter ve Beers tarafından aspirin triadı olarak tekrar isimlendirilmiştir<sup>(3)</sup>. Vanselow ilk olarak 1967 yılında, aspirin duyarlı astımın indometazin ile alevlendiğini bildirmiştir<sup>(4)</sup>. Jenkins ve arkadaşları<sup>(5)</sup> ise, aspirin duyarlı astımda ibuprofen, naproksen ve diklofenak gibi diğer non-steroid antienflamatuar (NSAİİ) ilaçların da reaksiyon oluşturduğunu doğrulamıştır. Aspirin duyarlı astım, 'aspirin triadı, Samter sendromu ve aspirin intolerant astım' gibi farklı isimlerle ifade edilse de, günümüzde aspirinle alevlenen hava yolu hastalığı (aspirin exacerbated respiratory disease-AERD) olarak adlandırılmaktadır<sup>(6)</sup>. AERD, nazal polip, kronik hipertrofik eozinofilik sinüzit, astım ve aspirin duyarlılığı dörtlüsünden oluşur<sup>(1)</sup>. AERD, aspirin ve diğer NSAİİ ilaçlarla tetiklenen astım ve rinit ataklarını tanımlayan bir klinik durumdur. Güncel alerji nomenklatürü NSAİİ ilaçlarla indüklenen solunumsal reaksiyonları non-alerjik hipersensitivite reaksiyonları olarak tanımlamaktadır ve aspirinle alevlenen havayolu hastalığı güncel nomenklatürde 'NSAİİ ilaçlarla alevlenen havayolu hastalığı (NSAIDs exacerbated respiratory disease; NERD)' olarak isimlendirilmektedir<sup>(7)</sup>. Bu derlemenin amacı, AERD prevalansı ve klinik özellikleri hakkında kısaca bilgi vermek ve aspirinle alevlenen havayolu hastalığı patogenezinin odaklanarak güncel literatürler eşliğinde klinik tanı ve tedavi yaklaşımını tartışmaktır.

## Prevalans

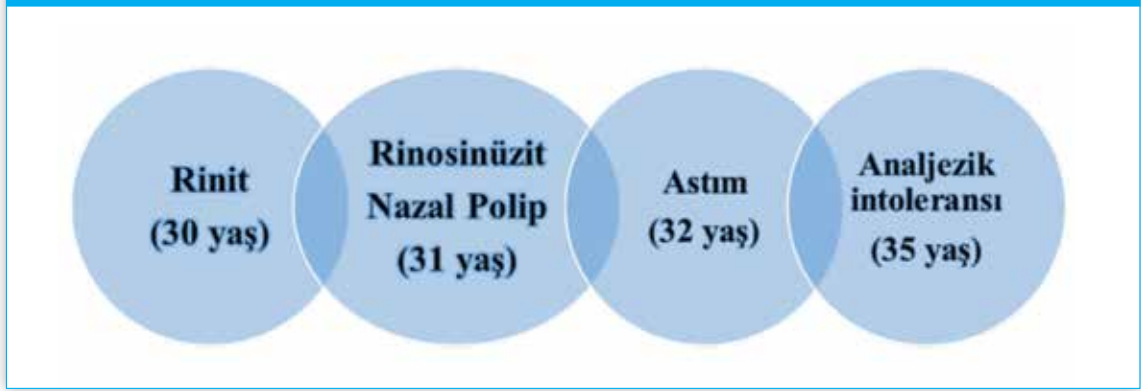
Aspirinle alevlenen hava yolu hastalığı görülme sıklığı hastanın öyküsü temel alındığında çocuk ve erişkin astımlılarda sırasıyla %2 ve %2,7, provokasyon yapıldığında ise erişkin ve çocuk astımlılarda sırasıyla %21 ve %5 olarak bildirilmektedir (6). Ülkemizde 1344 astımlı hastanın değerlendirildiği çalışmada, aspirin duyarlılığı %13,6 oranında tespit edilmiştir. Ailesel aspirin duyarlılığı, kronik rinosinüzit hikayesi ve nazal polip varlığı AERD için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır<sup>(8)</sup>. Toplam 1770 makalenin incelendiği ve uygunluk kriterleri taşıyan 27 çalışmanın değerlendirildiği güncel bir sistemik analizde ise, çalışma tipine bağlı olarak AERD prevalansının %5,5 ve %12,4 arasında değiştiği ve ortalama prevalansın %7,15 olduğu görülmüştür. AERD prevalansı ağır astımlılarda, nazal polip ve kronik sinüziti olanlarda yüksektir<sup>(9)</sup>.

## Klinik

Aspirinle alevlenen hava yolu hastalığı hastalarının 2/3'ü kadındır ve 30-40 yaş arasındadır<sup>(10)</sup>. Genellikle önce başlayan ve yıllar süren rinosinüzit sonrasında nazal polip, astım ve aspirin duyarlılığı gelişmektedir. Rinit, bazı hastalarda sonrasında gerileyebilmektedir. Astım ve aspirin duyarlılığı, rinosinüzit başlangıcından 1-5 yıl sonra gelişirken, astım ve aspirin duyarlılığı ise genellikle bir yıl arayla ortaya çıkmaktadır (Şekil 1)<sup>(10-12)</sup>. Aspirin duyarlılığı geliştikten sonra aspirin ve diğer NSAİİ ilaçların alımını takiben genellikle 3 saat içerisinde nefes darlığı, hırıltı, hapsirik, gözlerde sulanma, kızarıklık ve ürtiker gibi semptomlarla akut astım atağı, rinit ve konjonktivit tablosu ortaya çıkmaktadır<sup>(10-14)</sup>. Bavgbek ve arkadaşları<sup>(8)</sup> tarafından yapılan çalışmada, aspirin duyarlılığı olan hastaların %76'sının solunumsal, %15'inin solunumsal ve kutanöz ve %9'unun da sistemik bulgularla prezente olduğu gösterilmiştir. Karakaya ve arkadaşları<sup>(15)</sup> tarafından yapılan çalışmada ise, astımlı hastaların NSAİİ grubu ilaçları kullanımı sonrası solunumsal yakınmalar olmaksızın da ürtiker-anjioödem tipi tepkiler verdiği gözlenmiş ve bu grup yazarlar tarafından 'PsödoSamter sendromu' adı altında aspirin duyarlı astımın farklı bir fenotipik alt tipi olarak tanımlanmıştır. AERD hastalarında, dermografizm, kronik ürtiker, antibiyotik alerjisi ve gıda alerjisi gibi eşlik eden diğer alerjik durumlar normal astımlılara göre daha yüksek oranda görülmektedir<sup>(16)</sup>. Kronik rinosinüzit, polip varlığı, eşlik eden gıda alerjisi ve sigara içimi AERD gelişme riskini arttırmaktadır<sup>(17)</sup>. Bu hastaların %20'si ağır astımlı, %30'u orta astımlı ve %50'si ağır astımlıdır. Ağır astımlılarda ve nazal polip varlığında analjezik intoleransı görülme oranı yüksektir. Ayrıca ağır astımlılarda atopi görülme sıklığı da düşüktür<sup>(18)</sup>.

## Patofizyoloji

Aspirinle alevlenen hava yolu hastalığı altında yatan mekanizmalar henüz net olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, araşidonik asid metabolizmasındaki değişikliğin bu klinik durumda rol oynadığı bilinmektedir. Aspirinle alevlenen havayolu hastalığında lipooksijenaz ve siklooksijenaz (COX) yolağındaki dengesizlik sonucu lipooksijenaz yolağı aşırı aktive olmaktadır. Aspirin ve NSAİİ ilaçların kullanımı sonrası COX<sub>1</sub> inhibisyonu havayolu inflamasyonunu arttıran lökotrienlerde artışa sebep olmaktadır. Bu hastaların nazal polip dokularında lökotrien C4 (LTC4) sentaz, LTC4, LTD4, LTE4 ve 5 lipooksijenaz seviyelerinde artış gösterilmiştir<sup>(19)</sup>. Kowalski ve arkadaşlarının<sup>(19)</sup> yaptığı *invitro* bir çalışmada, nazal polip epitel hücrelerinin 200 mcg asetil salisilik asit ile inkübasyonu nazal epitel hücrelerinde 15-Hidroksi eikozotetraenoik asit (15 HETE) salımında

Şekil 1. Aspirinle alevlenen hava yolu hastalığının doğal seyri<sup>(11,12)</sup>.

artışa sebep olmuştur. Yine yakın tarihte yapılan deneysel bir çalışmada aspirin duyarlı astım hastalarının polip dokularından izole edilen fibroblastlar interlökin (IL)-1 $\beta$  ile 72 saat uyarılmış ve prostoglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), COX<sub>1</sub> ve COX<sub>2</sub> protein ekspresyonu ölçülmüştür. Bu çalışmada IL-1 $\beta$  indüksiyonu, aspirin duyarlılığı olmayan kontrol hastalarından elde edilen fibroblast kültürlerinde PGE<sub>2</sub>, COX<sub>1</sub> ve COX<sub>2</sub> protein ekspresyonunda artışa sebep olmuş, tersine AERD olanlarda benzer bir artış gösterilememiştir<sup>(20)</sup>. Klinik çalışmalar COX<sub>1</sub> inhibisyonunun astım ataklarına sebep olduğunu, COX<sub>2</sub> inhibisyonunun ise benzer etkiyi yapmadığını göstermektedir<sup>(11)</sup>. İn vitro COX<sub>1</sub> inhibisyon gücü ile astım atak riski arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir<sup>(11)</sup>. COX<sub>2</sub> enzimi ekspresyonunun ve aktivitesinin polip dokusu ve bronş duvarında azaldığı saptanmıştır<sup>(11)</sup>. Ancak COX<sub>2</sub> bağımlı mekanizmaların akciğerlerde eikozanoid dengesine çok fazla katkıda bulunmadığı düşünülmekte ve bu hastalarda selektif COX<sub>2</sub> inhibisyonu yapan ilaçlar genellikle iyi tolere edilmektedir<sup>(11)</sup>. Bu hastalarda düşük COX<sub>1</sub> ve COX<sub>2</sub> seviyeleri dışında, astımın ağırlığına bağlı olarak lipoksin A<sub>4</sub> ekspresyonu da düşük tespit edilmiştir<sup>(21)</sup>.

Aspirinle alevlenen hava yolu hastalığı patogenezinde, IL-4 ve IL-5 gibi Th<sub>2</sub> sitokinlerinin de rolü olduğu düşünülmektedir. IL-4 gen mutasyonu nazal polip hastalarında aspirin duyarlılığı ile ilişkili bulunmuştur<sup>(12)</sup>. Pods ve arkadaşları<sup>(22)</sup> bu hastaların polip dokularında eotaksin ekspresyon artışını göstermiştir. Ayrıca bu hastaların nazal sekresyonlarında eozinofiller için önemli bir kemokin olan RANTES artışı da saptanmıştır<sup>(22)</sup>. AERD olanlarda, nazal mukozanın anaerob, gram negatif ve *Staphylococcus aureus* gibi gram pozitif ajanlarla infeksiyonu sık karşılaşılan bir komplikasyondur ve bu bakteriler mikrofilm oluşumu için önemli bir antijen kaynağıdır<sup>(12)</sup>. Bachert ve arkadaşları<sup>(23)</sup> polipli hastaların %50'sinde *S. aureus* enterotoksin A ve B varlığını göstermiştir. Bu antijenler süperantijen olarak görev yapmakta ve nazal mukozada IL-4 ve IL-5 artışını sağlayarak inflamasyonu

Th<sub>2</sub> yönüne kaydırmaktadır. Bu hastaların nazal mukozalarında stafillokok superantijenlerine karşı artmış spesifik Ig-E düzeyleri tespit edilmiştir ve bu antijenler eozinofilik inflamasyon ve lökotrien artışı ile ilişkili bulunmuştur<sup>(23)</sup>. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, *S. aureus* superantijenlerine karşı gelişen bu antikorların serum total IgE seviyesini, havayolu duyarlılığını ve eozinofil aktivasyonunu arttırdığını ve klinik semptomları ağırlaştırdığını göstermiştir<sup>(24)</sup>.

Aspirin duyarlılığı hakkındaki 1973 yılından itibaren yayınlanan pek çok olgu sunumu ve çalışmada bu hastaların aile üyelerinde de aspirin duyarlılığı varlığına dikkat çekilmektedir<sup>(6)</sup>. AIANE çalışmasında, aspirinle alevlenen hava yolu hastalığı olanlarda ailesel AERD varlığı %5,9 olarak bildirilmiştir<sup>(25)</sup>. Pek çok genetik çalışma çeşitli gen mutasyonları ile AERD arasında ilişki bildirmektedir<sup>(6, 12, 26, 27)</sup>. Adenozin reseptör 1-2 polimorfizmi ile AERD arasında bir ilişki gösterilmiştir<sup>(26)</sup>. Ayrıca, bu hastalarda LTC<sub>4</sub> sentaz ve 5 lipooksijenaz gibi lökotrien ilişkili gen polimorfizmleri de saptanmıştır<sup>(27)</sup>.

## Tanı

Aşağıdaki bulguların varlığında AERD varlığından şüphelenilmelidir<sup>(6)</sup>:

1. Aspirin veya diğer NSAİİ grubu ilaçların kullanımı sonrası gelişmiş astım atağı varlığı
2. Nazal polip varlığı
3. İnatçı nazal konjesyon, akıntı, beraberinde negatif spesifik Ig-E varlığı
4. Sinüs bilgisayarlı tomografide sinüslerde total veya totale yakın opasifikasyonlar
5. Acil başvurusu, intübasyon ya da yoğun bakım gerektiren hızlı gelişen ağır astım atağı

AERD'de tanı koymak için aşağıdaki provokasyon prosedürleri kullanılmaktadır<sup>(28)</sup>:

- Oral provokasyon testi (Oral, tek kör, plasebo kontrollü provokasyon testi)
- Bronşiyal (inhalasyon) lizin aspirin (L-ASA) provokasyon testi (Tek kör, plasebo kontrollü bronşiyal provokasyon testi)
- Nazal L-ASA provokasyon testi (Tek kör, plasebo kontrollü nazal provokasyon testi)

Oral aspirin testinin sensitivitesi %89, spesifitesi %93'tür. Bronşiyal provokasyon testinde sensitivite ve spesifite sırasıyla %77 ve %93'tür. L-ASA ile nazal provokasyon testinde ise sensitivite ve spesifite sırasıyla %95 ve %97 düzeylerinde bildirilmektedir<sup>(28)</sup>. Tanıda oral aspirin provokasyon testi kullanımı önerilmektedir ve oral provokasyon testi öncesi genel önlemler mutlaka alınmış olmalıdır<sup>(28)</sup>. Bunlar:

- Oral provokasyon testi deneyimli bir doktor ve hemşire gözetiminde yapılmalıdır.
- Test öncesi damar yolu açılmalı ve acil girişim için gerekli malzemeler hazır bulundurulmalıdır.
- Hastanın durumu stabil olmalıdır.
- Oral provokasyon için FEV<sub>1</sub> > %70 olmalıdır.

Tablo 1'de belirtilen kontrendikasyonların olması durumunda oral provokasyon testi yapılmamalıdır<sup>(28)</sup>. Test öncesi hastanın kullandığı ilaçlar Tablo 2'de öne-

**Tablo 1. Oral provokasyon testi için kontrendikasyonlar<sup>(28)</sup>.**

Çok ciddi anafilaksi reaksiyonu tanımlayan hastalar
Ciddi böbrek, kalp, karaciğer ve GIS sorunu olanlar
Son 4 haftada solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olanlar
Gebelik
Beta-bloker kullanmakta olan hastalar
GIS: gastrointestinal sistem

**Tablo 2. Oral aspirin provokasyon testi öncesi ilaç kesimi<sup>(28)</sup>.**

Kısa etkili β2-agonistler	6 saat (eğer mümkünse 8 saat)
Uzun etkili β2-agonistler	24 saat (eğer mümkünse 48 saat)
Uzun etkili teofilinler	24 saat (eğer mümkünse 48 saat)
Ipratropium bromide	6 saat (mümkünse 8 saat)
Tiotropium bromide	24 saat (eğer mümkünse 48 saat)
Kısa etkili antihistaminikler	3 gün
Nedokromil Na	24 saat
Kromolin Na	8 saat
Antilökotrienler	En az 1 hafta

rıldığı şekilde kesilmelidir<sup>(28)</sup>. Eğer hasta düzenli oral steroid kullanıyor ise günlük dozu 10 mg prednizolon veya eşdeğerini geçmemelidir. Kullanılan inhaler ve nazal steroid dozu mümkün olabilecek en düşük doza olmalıdır<sup>(28)</sup>. Avrupa Allerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (European Academy of Allergy and Clinical Immunology; EAACI) tanı için 2 günlük oral provokasyon testi önermektedir (Tablo 3)<sup>(28)</sup>. Test öncesi bazal FEV<sub>1</sub> ölçülmelidir. FEV<sub>1</sub> > 70 ise teste başlanmalıdır. İlk gün hastaya 1,5-2 saat arayla 3-4 kapsül plasebo verilmelidir. Her 30 dakikada bir FEV<sub>1</sub> ölçümü tekrar edilmelidir ve FEV<sub>1</sub> değerlerinde %15 üzeri bir varyasyon görüldüğünde hastanın klinik olarak stabil olmadığı kabul edilip test sonlandırılmalıdır. İkinci gün ölçülen bazal FEV<sub>1</sub> > %70 ise 1-5-2 saat ara ile kümülatif doz 500 mg olacak şekilde Tablo 3'de önerilen dozlarda aspirin hastaya verilmelidir. Eğer hastada ciddi reaksiyon öyküsü varsa başlangıç dozu 10 mg, sonraki doz 17 mg olmalıdır. Eğer hastada ASA duyarlılığı şüphesi kuvvetli ise ve 500 mg kümülatif doz sonrası hastada herhangi bir reaksiyon görülmemiş ise testte ilave 500 mg ASA dozu kullanılabilir. Test süresince her 30 dakikada bir FEV<sub>1</sub> ölçümleri tekrar edilir ve hastalar aşağıdaki semptomlar açısından değerlendirilir:

- Bronkospazm, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hırıltı
- Burun akıntısı, nazal konjesyon, burun tıkanıklığı, konjonktivit bulguları
- Bulantı, kusma, abdominal kramplar, ürtiker, boğazda şişlik vb diğer bulgular

FEV<sub>1</sub> değerinde %20 ve üzerinde bir düşüş pozitif olarak kabul edilir. Kümülatif doz verilmesine rağmen hastanın klinik ve SFT bulgularında bir bozulma saptanmaz ise test negatif olarak kabul edilir.

### Korunma ve Tedavi

Aspirinle alevlenen havayolu hastalığı olanlarda, hayatı tehdit edebilecek reaksiyonları engellemek için aspirin, ASA içeren ilaçlar ve COX<sub>1</sub> inhibisyonu yapan



**Tablo 3. İki günlük oral provokasyon testinde kullanılan ASA dozları.**

1. gün	2. gün	
	ASA dozları	Kümülatif ASA dozları
Plasebo	*10	10
Plasebo	17-27	27
Plasebo	44	71
Plasebo	117	188
	312	500
	**500	**1000

\*Eğer hastada ciddi reaksiyon öyküsü varsa başlangıç dozu 10 mg olmalıdır.

\*\*Eğer hastada ASA duyarlılığı şüphesi kuvvetli ise ve 500 mg kümülatif doz sonrası hastada herhangi bir reaksiyon görülmemiş ise testte ilave 500 mg ASA dozu kullanılabilir  
ASA: aspirin

**Tablo 4. Aspirin ile çapraz reaksiyon veren NSAİ grubu ilaçlar<sup>(6)</sup>.**

Jenerik	Jenerik
Piroksikam	Diklofenak
İndometazin	Flurbiprofen
Sulindak	Diflunisal
Tolmetin	Etodolak
İbuprofen	Ketorolak
Naproxen	Nabumetone
Fenoprofen	Oksaprozin
Mefanamik asit	Metamizol

**Tablo 5. NSAİ grubu ilaçlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılacak alternatif ilaçlar<sup>(6)</sup>.**

Zayıf COX <sub>1</sub> inhibitörleri
Salisilat, salisilamid, dekstropoksifen, azapropazon, benzidamin HCL, klorokin, kodein ve parasetamol
Düşük dozlarda COX <sub>2</sub> , yüksek dozlarda COX <sub>1</sub> inhibisyonu yapan ilaçlar
Nimesulid, meloksikam
Selektif COX <sub>2</sub> inhibitörleri
Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Lumiracoxib, Etoricoxib, Parecoxib

diğer NSAİ grubu ilaçlar yasaklanmalıdır. Aspirin ile çapraz reaksiyon veren NSAİ grubu ilaçlar Tablo 4'de verilmiştir<sup>(6)</sup>. Bu hastalarda zayıf COX<sub>1</sub> inhibisyonu yapan kolin salisilat, salisilamid, dekstropoksifen,

azapropazon, benzidamin HCL, klorokin, kodein ve parasetamol gibi ilaçlar kullanılabilir<sup>(5)</sup>. Ancak bu ilaçların analjezik ve antiinflamatuvar etkinliği düşüktür. Nimesulid ve meloksikam gibi COX<sub>1</sub>'e göre COX<sub>2</sub> inhibisyonu daha güçlü ilaçların yüksek doz kullanımlarında reaksiyonlar bildirilmiştir<sup>(5)</sup>. Selektif COX<sub>2</sub> inhibitörleri bu hastalarda iyi tolere edilmektedir<sup>(5)</sup>. Ancak bu ilaçların pek çoğu piyasadan çeşitli yan etkileri dolayısıyla kaldırıldığından temini güçtür. Aspirin duyarlı hastalar için alternatif ilaçlar Tablo 5'te özetlenmiştir<sup>(6)</sup>.

Korunmayla birlikte başarılı bir kronik sinüzit tedavisi bu hastalarda astım semptomlarında iyileşmeye sebep olmaktadır. Topikal steroidler rinit semptomlarını kontrol etmede ve polip nükslerini yavaşlatmada etkindir<sup>(5, 6, 29)</sup>. Ayrıca lökotrien antagonistleri de hastaların nazal semptomlarını kontrol etmede etkili bulunmuştur<sup>(5, 6, 29)</sup>. İnfeksiyon durumlarında antibiyotikler, alerjik yakınmaları kontrol etmede antihistaminikler kullanılabilir. Polipektomi, endoskopik sinüs cerrahisi ve etmoidektomi gibi cerrahi prosedürler polipli hastalarda kronik rinosinüzit semptomlarını gidermede belirli dönemlerde gerekli olabilir. Operasyon sonrası topikal steroid kullanımı gereklidir<sup>(5, 6, 29)</sup>. Cerrahi sonrası belirli hasta gruplarına aspirin desensitasyonu uygulanabilir. Astım tedavisi hastalığın ağırlığına uygun olarak kılavuzların önerileri doğrultusunda yapılır<sup>(14)</sup>. Tedaviye lökotrien antagonistleri eklenir. Ağır hastalarda sistemik steroid ihtiyacı olabilir ve önerilen durumlarda anti-Ig-E tedavisi düşünülebilir.

### Aspirin Desensitizasyonu

Aspirin desensitizasyonu aşağıda belirtilen özel durumlarda önerilmektedir<sup>(30)</sup>:

1. Topikal ve sistemik steroid, lökotrien antagonistleri ve sık antibiyotik kullanımına rağmen astım yakınmaları kontrol altına alınamayan
2. Yakınmaları ancak yüksek doz sistemik steroidle kontrol edilebilen
3. Sık polipektomi ve sinüs cerrahisi gereken ya da
4. Artrit, emboli, koroner arter hastalığı gibi nedenlerle düzenli aspirin tedavisi alması gereken hastalar

Desensitizasyonun semptom kontrolünde ve hayat kalitesinde artış sağladığı, polip oluşumunu geriletmediği, antibiyotik, sistemik steroid ve cerrahi tedavi ihtiyacını azalttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir<sup>(30-32)</sup>. Astım ve nazal semptom skorlarında ve koku almada iyileşme ortalama 4 hafta içinde görülmektedir<sup>(30-32)</sup>. Aspirin desensitizasyonunun mekanizması net olarak bilinmemektedir. Ancak mekanizmanın azalmış

**Tablo 6. Oral aspirin desensitizasyon protokolü<sup>(30)</sup>.**

Oral aspirin desensitizasyonu		
Zaman	1. gün	2. gün
8.00	20-40 mg	100-160 mg
11.00	40-60 mg	160-325 mg
14.00	60-100 mg	325 mg

lökotrien ve triptaz üretimine dayalı olduğu düşünülmektedir<sup>(30-32)</sup>. Desensitizasyon için optimal zaman sinüs cerrahisinden ortalama 2-4 hafta sonrasındır<sup>(30-32)</sup>. Desensitizasyon öncesi hastanın astım açısından stabil ve FEV<sub>1</sub> > %70 veya FEV<sub>1</sub> > 1,5 L olması gereklidir<sup>(30-32)</sup>. Gebelik, stabil olmayan astım, gastrik ülser ve kanama öyküsü olanlarda aspirin desensitizasyonu kontrendikedir<sup>(30)</sup>. Desensitizasyon için optimum doz bilinmemektedir ve desensitizasyon protokolleri ve dozları klinikler arasında farklılık göstermektedir. Scripps Klinik tarafından önerilen protokol Tablo 6'da verilmiştir<sup>(30)</sup>. Cömert ve arkadaşlarının<sup>(32)</sup> yaptığı çalışmada 300 mg aspirin ile yapılan desensitizasyonun etkin olduğu gösterilmiştir. Bu desensitizasyon protokolünde 1. gün hastaya 25 mg, 50 mg, 100 mg ve 250 mg dozlarında aspirin verilmiştir. Desensitizasyonun 2. günü 500 mg aspirin tedavisi alan hastalar, diğer günler tedavilerine günlük 300 mg aspirin ile devam etmişlerdir.

Desensitizasyon öncesi tedaviye lökotrien antagonisti eklenmesi önerilmektedir. Desensitizasyondan 48 saat önce antihistaminikler kesilmelidir. Desensitizasyon, hedeflenen doza ulaşıldığında tamamlanmaktadır ve başarılı bir desensitizasyon sonrası hasta uygulanan gelecek dozları tolere edebilmektedir. Ortalama desensitizasyonun 102. dakikasında, 45-100 mg'lık dozlarda reaksiyon görülmektedir<sup>(30-32)</sup>. En sıklıkla nazoküler reaksiyonlar (%90), daha sonra sırasıyla bronşiyal ve laringeal (%43), gastrointestinal (%23) ve kutanöz (%10) reaksiyonlar görülmektedir. Reaksiyon görülmesi durumunda semptomlara yönelik tedavi verilerek semptomların sönmeye beklenir ve reaksiyon öncesi verilen doz tekrar edilerek protokole devam edilir<sup>(30-32)</sup>.

Desensitizasyon doz ve ilaç bağımlıdır. İlacın devamlı uygulanmasını gerektirir ve ilacın kesilmesi durumunda saatler veya günler içinde desensitizasyon kaybolur. Bu nedenle desensitizasyonda aspirin tedavisinin devamlılığı şarttır. Aspirin dozları arasında 96 saatten uzun zaman geçtiyse desensitizasyon tekrarı önerilmektedir<sup>(32)</sup>. Desensitizasyon sonrası, günlük 1300 mg (2x650 mg), 650 mg (2x325 mg), 325mg ve 100 mg gibi farklı dozlarda aspirin ile devam tedavisi önerilmektedir<sup>(30-32)</sup>. Yüksek dozların yararlı olduğuna dair çeşitli çalışmalar bulunmaktadır<sup>(30-32)</sup>. Ancak yük-

sek dozlarda gastrointestinal yan etkiler daha yüksek oranda görülmektedir ve 300 mg gibi daha düşük dozlarda da yüksek tedavi etkinliği ve düşük yan etki insidansı bildirilmiştir<sup>(33)</sup>.

## SONUÇ

Aspirinle alevlenen hava yolu hastalığı astım fenotipleri arasında özel bir klinik durumdur ve tüm astımlıların %10-20 gibi önemli bir kısmını oluşturur. Bu hastaların doğru tanı alması ve doğru şekilde tedavi edilmesi, aspirin ve diğer NSAİİ ilaçların kullanımı sonrası gelişebilecek ciddi astım ataklarının yaşanmasını engelleyebilir. Bu nedenle sağlık personelinin AERD ve analjezik allerjisi konusunda bilgi sahibi olması ve kullanılması uygun olan ve olmayan COX inhibitörleri konusunda da eğitilmesi çok önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Stevenson DD, Szczeklik A. *Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 773-86.
2. Widal MF, Abrami P, Lermeyez J. *Anaphylaxie et idiosyncrasie*. *Presse Med* 1922; 30: 189-92.
3. Samter M, Beers RF. *Concerning the nature of intolerance to aspirin*. *J Allergy* 1967; 40: 281-93.
4. Vanselow N. *Bronchial asthma induced by indomethacin*. *Ann Int Med* 1967; 66: 568-72.
5. Jenkins C, Costello J, Hodge L. *Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice*. *BMJ* 2004; 328: 434.
6. Vargese M, Lochev RF. *Aspirin exacerbated asthma*. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2008; 4: 75-83.
7. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. *Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. *Allergy* 2013; 68: 1219-32.
8. Bavbek S, Yilmaz I, Celik G, Aydin O, Erkekol FÖ, Orman A, et al. *Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease in patients with asthma in Turkey: a cross-sectional survey*. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40: 225-30.
9. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. *Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature*. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 676-81.
10. Çelikel S, Karakaya G, Kalyoncu AF. *Astım Allerji İmmunoloji* 2008; 6: 167-75.
11. Szczeklik A, Sanak M. *Broken balance in aspirin sensitivity*. *Eur J Pharmacol* 2006 8; 533: 145-55.
12. Garcia Cruz ML, Jimenez-Chobillon MA, Teran LM. *Rhinosinusitis and aspirin-exacerbated respiratory disease*. *J Allergy (Cairo)* 2012; 2012: 273752.

13. Kalyoncu AF. Aspirinle indüklenen astım (Samter Sendromu). Kalyoncu AF (editör). Bronş Astması. Ankara: Atlas Kitapçılık, 2001: 93-9.
14. Turk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2014. Toraks Dergisi 2014; (5). Ek 1.
15. Karakaya G, Celebioglu E, Kalyoncu AF. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in adults and the factors associated with asthma. *Respir Med* 2013; 107: 967-74.
16. Kalyoncu AF, Karakaya G, Sahin AA, Bariş YI. Occurrence of allergic conditions in asthmatics with analgesic intolerance. *Allergy* 1999; 54: 428-35.
17. Karakaya G, Demir AU, Kalyoncu AF. From analgesic intolerance to analgesic induced asthma: are there some determinants? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2000; 28: 229-37.
18. Bavbek S, Çelik G, Ediger D, Mungan D, Sin B, Demirel YS, et al. Severity and associated risk factors in adult asthma patients in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 134-9.
19. Kowalski ML, Pawliczak R, Wozniak J, Siuda K, Poniatowska M, Iwaszkiewicz J, et al. Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 391-8.
20. Roca-Ferrer J1, Pérez-Gonzalez M, Garcia-Garcia FJ, Pereda J, Pujols L, Alobid I, et al. Low prostaglandin E2 and cyclooxygenase expression in nasal mucosa fibroblasts of aspirin-intolerant asthmatics. *Respirology* 2013; 18: 711-7.
21. Celik GE, Erkekol FO, Misirligil Z, Melli M. Lipoxin A4 levels in asthma: relation with disease severity and aspirin sensitivity. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1494-501.
22. Pods R, Ross D, van Hülst S, Rudack C, Maune S. RANTES, eotaxin and eotaxin-2 expression and production in patients with aspirin triad. *Allergy* 2003; 58: 1165-70.
23. Bachert C, Zhang N, Patou J, van Zele T, Gevaert P. Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 34-8.
24. Yoo HS, Shin YS, Liu JN, Kim MA, Park HS. Clinical significance of immunoglobulin E responses to staphylococcal superantigens in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 162: 340-5.
25. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 432-6.
26. Kim SH, Kim YK, Park HW, Kim SH, Kim SH, Ye YM, et al. Adenosine deaminase and adenosine receptor polymorphisms in aspirin-intolerant asthma. *Respir Med* 2009; 103: 356-63.
27. Choi JH, Park HS, Oh HB, Lee JH, Suh YJ, Park CS, et al. Leukotriene-related gene polymorphisms in ASA-intolerant asthma: an association with a haplotype of 5-lipoxygenase. *Hum Genet* 2004; 114: 337-44.
28. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007; 62: 1111-8.
29. Kowalski ML, Bienkiewicz B, Kordek P, et al. Nasal polyposis in aspirin-hypersensitive patients with asthma (aspirin triad) and aspirin-tolerant patients. *Allergy Clin Immunol Int-J World Allergy Org* 2003; 6: 246-50.
30. Macy E, Bernstein JA, Castells MC, Gawchik SM, Lee TH, Settipane RA, et al; Aspirin Desensitization Joint Task Force. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 172-4.
31. Woessner KM, White AA. Evidence-based approach to aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 286-7.
32. Cernadas JR1, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al; European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity—a consensus statement. *Allergy* 2010; 65: 1357-66.
33. Comert S, Celebioglu E, Yucel T, Erdogan T, Karakaya G, Onerci M, et al. Aspirin 300 mg/day is effective for treating aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy* 2013; 68: 1443-51.