

Aspirin/nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç allerjisi

Prof. Dr. Sevim Bavbek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı

Aspirin ve diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAIİ), ilaç yan etkilerine yol açma bakımından penisilinden sonra 2. sırada yer almaktadır. ASA ve diğer NSAIİ ile ilgili allerjik reaksiyonlar 4 tiptedir

1. Ürtiker-angioödem
2. Rinosinüzit ve astım
3. Anafilaktik reaksiyon
4. Hipersensitivite pnömonisi ve menenjit

Aspirin/NSAIİ induced astım en sık görülenidir ve bu nedenle öncelikli olarak bu konu ele alınacak daha sonra diğer reaksiyonlar tartışılacaktır.

Aspirin/NSAIİ induced astım

Aspirin ve diğer NSAIİ alımı ile rinit ve astım ataklarının ortaya çıktığı özel bir klinik tablodur. Bu tip ilaçlardan kaçınılmasına rağmen ciddi bir klinik gidiş gösterir ve yakınmaları kontrol için inhale ve sistemik steroidler gerekir.

Tanı

Öykü: Hastanın öyküsü ve fizik muayene bulguları tanının ilk basamağını oluşturur. Hastanın öyküsündeki bazı özellikler aspirin astımı şüphesine neden olur. Bunlar arasında aspirin alımını takip eden tipik solunum sistemi yakınmaları, burun tıkanıklığı ve akıntısının eşlik ettiği ciddi astım, sık nazal polip öyküsü, yoğun bakım gerektiren ciddi astım atakları sayılabilir. Hastanın öyküsüne dayanarak görülme sıklığı erişkin astımlı hastalarda %3-5 olarak bulunmuştur.

Laboratuvar bulguları: Aspirin duyarlılığı tanısında kullanılacak güvenilir bir in vitro test yoktur. Ancak bir grup laboratuvar bulgusunun aspirin astımıyla birlikteliği dikkati çeker. Bunlar arasında; nazal ve periferik eozinofili ve sinüs filminde hiperplastik sinüzit ve polipoid değişiklikler sayılabilir. Aspirin polilizin ile cilt testleri hem anafilaksiye neden olma hem de duyarlılık yapma bakımından tehlikelidir ve tanıda önemi yoktur. Aspirin ile provokasyon testleri aspirin duyarlılığını göstermede en anlamlı yoldur. Hastanın öyküsüne göre astımlı hastalarda saptanan aspirin duyarlılığı sıklığı, provokasyon testleri ile 2 veya 3 katına yükselir. Hastaların öykülerine göre oranın düşük olmasında hastaların aspirinin reaksiyon yaratabileceği korkusuyla aspirin almamaları, aspirinle ilgili hafif ve gecikmiş reaksiyonların fark edilmemesi rol oynuyor olabilir. Avrupa'da astımlı hastaların 1/5'inin aspirin provokasyonundan önce aspirin duyarlılıkları olduğunu farketmedikleri gözlenmiştir. Bu da aspirin duyarlılığının az bildirilmesinde bir neden olabilir. Aspirin provokasyonu ile aspirin duyarlılığı öyküsü olmayan ancak gerçekte aspirine reaksiyon gösterebilecek hastalar da böylece ortaya çıkarılmış olur. Aspirinin uygulama biçimine göre oral, bronşial, nazal ve intravenöz olmak üzere 4 tip provokasyon testi vardır. Nazal ve bronş provokasyonları Avrupa ve Uzak Doğu'da kullanılmaktadır, ABD'de ise oral provokasyonlar yapılmak-

tadır. Bu testlerin tümü plasebo kontrollü uygulanmakta ve son yıllarda bu testleri sonuçlarının değerlendirildiği parametrelere idrarda LTE4 düzeyi ölçümü eklenmiştir.

Oral provokasyon testinin sistemik olarak uygulanması 1970'li yılların başında Polonyada başlamış, daha sonra Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da yaygınlaşmıştır. Klinikte farklı oral provokasyon metodları vardır ve farklılık uygulanan aspirin dozları, doz aralarındaki zaman dilimleri ve testin pozitivite kriterleri açısından olmaktadır. Yöntemlerden en sık kullanılanı 1984 yılında Stevenson ve ark tarafından geliştirilmiş provokasyon yöntemidir. Üç günlük bir süreyi kapsayan bu protokolda en düşük doz olarak 3mg ile teste başlanmalıdır (Tablo 1).

Tablo 1. Aspirin oral provokasyon test protokolü

Zaman	1. Gün	2. Gün	3. Gün
Sabah 8.00	Plasebo	3 mg veya 30 mg	150 mg
Sabah 11.00	Plasebo	60 mg	325 mg
Öğleden sonra 14.00	Plasebo	100 mg	650 mg

Aynı grup daha sonraki yıllarda bu dozlar üzerinde ufak değişiklikler yaparak oral provokasyon yöntemini şöyle önermişlerdir (Tablo 2).

Tablo 2. Aspirin oral provokasyon test protokolü

Zaman	1. Gün	2. Gün	3. Gün
Sabah 8.00	Plasebo	15-30 mg	150 mg
Sabah 11.00	Plasebo	45-60 mg	325 mg
Öğleden sonra 14.00	Plasebo	100 mg	650 mg

Szczleklik ve ark. tarafından kullanılan bir diğer protokolde ise 2 günlük oral provokasyon testi yapılmaktadır. İlk gün plasebo, 2. gün aspirin toplam 500 mg olacak şekilde 2.5 saat ara ile 10, 17, 44, 117 ve 312 mg'lık dozlarda verilmektedir.

Plasebo kontrollü yapılan bu testlerde FEV₁ 'de %20'den fazla düşme ve buna eşlik eden bronş obstrüksiyonu bulguları ve nazal yakınmalar testin pozitivite kriterleri olarak alınır. Oral aspirin ve NSAIİ provokasyonunu izleyen pozitivite kriterleri şöyle özetlenebilir (Tablo 3).

Tablo 3. Aspirin ve NSAIİ ile oral provokasyon testini izleyen reaksiyon tipleri

Reaksiyon Tipi	Bulgular
Yanıt yok	Semptom yok, FEV ₁ 'de <%15 değişim
Klasik yanıt	FEV ₁ 'de >%20 azalma ile birlikte nazo-okuler yakınmalar
Saf astmatik yanıt	FEV ₁ 'de >%20 azalma
Saf rinit yanıtı	Nazo-okuler yakınmalar
Kısmi yanıt	FEV ₁ 'de %15-20 azalma ile birlikte nazo-okuler yakınmalar
Laringospazm	Stridor, akım-volüm eğrisinde inspiratuvar eğride düzleşme ve çentiklenme

Aspirinle bronş provokasyonları klinik pratiğe ilk olarak 1977'de girmiş ve daha sonra başka merkezlerde de uygulanmaya başlanmıştır. Testlerin temeli lizin aspirinin artan konsantrasyonlarının inhalasyon yoluyla uygulanmasına dayanır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda dozimetre ile 30 dk aralarla, 0.18 mg'dan 115mg kadar değişen, toplam 181 mg'lık lizin aspirin inhale ettirilip, 10. 20. ve 30. dakikada FEV₁ ve FVC değerleri ölçülerek FEV₁'de %20 düşme olduğunda, total doza ulaşıldığında veya ekstrasbronşial yakınmalar ortaya çıktığında testin sonlandırılması olarak düzenlenmiş protokoller kullanılmaktadır.

Klinik pratikte yıllarca histamin, metakolin, ve allerjenlerle nazal provokasyonlar uygulanmıştır. Aspirin astımında tanı amaçlı olarak lizin aspirinle nazal provokasyon ise daha az uygulanmaktadır. Testte total 16 mg asetil salisilik asit her iki inferior konkaya uygulanmakta ve yanıtlar hem klinik hem de rinomanometre ile değerlendirilmektedir. Nazal provokasyon testi basit, güvenli ve hızlı sonuç verir ve sonuçları da oldukça sensitif ve spesifiktir. Ancak testin negatif testin prediktif değeri %78.6'dır ve negatif sonuçlar aspirin duyarlılığı olmadığını göstermez.

İndometazin ve aspirin gibi antiinflamatuvar ilaçlarla intravenöz (IV) provokasyon testinin ise çok az denendiği görülmüştür.

Provokasyon testi öncesinde hastanın FEV₁'inin %60 'ın üzerinde olması gereklidir. Hastalar ayrıca kısa etkili beta-2 agonistleri 8 saat, uzun etkili beta-2 agonistleri 24 saat ve teofilini de 24-48 saat önce kesmiş olmalıdırlar. Steroidlerin aspirinle ortaya çıkacak reaksiyonları baskılayabilecekleri göz önüne alınarak 10mg/gün steroid alan hastalar çalışmaya alınmamalıdır.

Sonuç olarak aspirin duyarlılığı tanısında tek güvenilir yöntem provokasyon testleridir. Oral provokasyonlar gold standard olarak kabul edilmekle birlikte akut astım ataklarını tetikleyebilir. Bu nedenle deneyimli kişilerce; yoğun bakım olanaklarının ve entübasyon-ventilasyon için eğitilmiş kişilerin bulunduğu allerji merkezlerinde araştırma amaçlı yapılması gerektiği unutulmamalıdır.

Bronş provokasyonu güvenli ve çabuk sonuç verir ancak oral teste göre daha az duyarlıdır. Nazal provokasyon ise güvenilirdir ve tüm allerji merkezlerinde rutin olarak yapılabilir. Ancak sadece üst solunum sistemi ile ilgili yakınmalarda aspirin duyarlılığını ortaya koymada anlamlıdır ve sonuçlar negatif olduğunda hastaya bronşial veya oral provokasyon testi uygulanmalıdır.

Tedavi

1. Aspirin astımı olanların tedavisi, uluslar arası kılavuzlarda bildirilen astım tedavisinden farklı değildir. Bu grup hastaların çoğu orta veya ciddi astımlıdır ve tedavileri bu basamaklara uygun olarak düzenlenmelidir. Ancak hastalarda yaşamı tehdit edebilecek reaksiyonları önlemek için ASA içeren ve de prostaglandin sentezi üzerinden etkili olan ilaçlardan kaçınılmalıdır. Bu noktada doktorun, eczacının ve hastanın uyarılması çok önemlidir.

2. Tartrazin; yiyecek, içecek, ilaç ve kozmetik ürünlerinde kullanılan sarı renkli bir boyadır ve AIA hastalarda tartrazin içeren ilaç ve gıdalardan kaçınılması daha önceki yayınlarda önerilmekle birlikte sonradan yapılan çalışmalarda ASA ile tartrazin arasında çapraz reaksiyonun varlığı tartışılır hale

gelmiştir. Bugünkü bilgilerimiz ışığında ASA duyarlı hastalarda tartrazinden kaçınmayı önermek zor görünmektedir.

3. Hastaların analjezik ve antipretik gereksinimleri için kullanabilecekleri bazı alternatif ilaçlar vardır. Bunlardan 1000-1500 mg parasetamol ile aspirin arasında %34 oranında çapraz reaksiyon görülmekte ancak daha düşük dozlar oldukça güvenli kabul edilmektedir. Bunun dışında hastalar; sodyum salisilat, salisilamid, kolin magnezyum trisalisilat, benzdamin, klorokin, azopropazon, dekstropfen gibi COX enzimini inhibe etmeyen veya zayıf COX-1 inhibitörü olan ilaçları kullanabilirler. Son yıllarda COX-1'e göre COX-2 enzimi üzerine inhibe edici etkisi daha fazla olan nimesulide ve meloxicam gibi ilaçlarla yapılan çalışmalarda sadece yüksek dozlarda bronş obstrüksiyonu ortaya çıktığı, onun ötesinde bu ilaçların oldukça güvenilir oldukları gözlenmiştir. Selektif COX-2 inhibitörü rofecoxib ve celecoxib ile yapılmış çok az sayıda çalışma vardır ve bu çalışmaların sonucuna göre bu grup ilaçlar çok daha güvenli gibi görünmektedir.

4. Gereken durumlarda aspirin desensitizasyonu yapılır. Aspirin astımı olan pek çok hastada, desensitizasyon işlemi ile aspirin toleransı oluşturulup bu durum sürdürülebilir. Desensitizasyon işlemi aspirinin gittikçe artan dozlarının 2-3 günlük bir zamanda verilerek tolere edilebilecek doza kadar ki bu doz 400-650 mg doza ulaşılır. Bundan sonra aspirin düzenli olarak her gün 80-325 mg verilerek idame tedavi sürdürülebilir. Aspirin alımını izleyen 2-5 gün süren bir refrakter peryot vardır ve bu sürede aspirin veya diğer NSAII problem olmaksızın kullanılabilir. Desensitizasyon işlemi boyunca eğer doz 650 mg'lık dozun günde iki kez alınması şeklinde uygulanırsa hastaların altta yatan kronik solunum sistemi patolojilerinde özellikle nazal yakınmalarda düzelme izlenir. Aspirin desensitizasyonunun polip tekrarını ortalama 6 yıl geciktirdiği gösterilmiştir. Aspirin desensitizasyonu için kesin sınırları çizilmiş endikasyonlar olmamakla birlikte şu hasta grupları için desensitizasyon işlemi önerilmektedir:

- Solunum yakınmaları topikal steroid, zaman zaman antibiyotik ve sistemik steroid uygulaması gibi optimal tedavilere rağmen kontrol altına alınamayan hastalar,
- Yakınmaları ancak yüksek doz sistemik steroidle kontrol altına alınabilen hastalar (burada steroid yan etkileri önemli sorun oluşturmaktadır)
- Sık polipektomi veya sinüs cerrahisi gerektiren hastalar,
- Artrit veya emboli profilaksisi gibi nedenlerle sürekli aspirin ve/veya NSAII kullanması gereken hastalar.

5. Son yıllarda AIA tedavisinde; 5-lipooksijenaz (5-LO) enzim inhibitörü (örneğin: zileuton) ve spesifik sisteinil reseptör antagonisti (zafilukast, montelukast ve pranlukast) gibi lökotrien antagonistleri kullanılmaya başlanmıştır.

6. Beta-2 adrenajik agonist salbutamolün aspirinin tetiklediği astım ataklarına karşı koruyucu olduğu ve bu korumanın bronkodilatör etkisi ile ilgili olmadığı görülmüştür. Son olarak uzun etkili beta-2 agonistlerden salmeterol, lizin aspirin ile bronş provokasyonu testinde bronş reaksiyonuna karşı koruyucu özellik göstermiştir. Bu koruyucu etki dışında salmeterolün idrar LTE₄ ve PGD₂ düzeyinde beklenen artmayı engellemesi, ilacın koruyucu etkisinin direkt olarak eikozanoid metabolizması ile ilgili olacağını düşündürmektedir.

7. Aspirin astımının ayrılmaz bir parçası olan kronik rinosinüzit sıklıkla nazal polip gelişimine neden olur. Tedavisi oldukça güç olan bu durumda intranasal steroidler ve lökot-

Tablo 1. ASA ile çapraz reaksiyon gösteren NSAİİ

Jenerik Adı	Türkiye'deki isimleri	Jenerik Adı	Türkiye'deki isimleri
Indomethacin	Indocid-R, Endol, Endosetin		
Piroxicam	Felden, Oksikam, Piroksikan	Flurbiprofen	Majezik
Ibuprofen	Algifen, Artril, brufen, Ibufen, Nurofen, Dolven	Sulindac	-
Naproxen	Naprosyn, Apranax, Aprozol, Doloksen, İnaprol, Opraks	Ketoralac	Ketrodol, Acular optid.sol.
Fenoprofen	-	Etodolac	Etol, Lodine, Edolar, Etodin
Ketoprofen	Ketofen, Proferid, Keto-50	Nabumetone	Relifex
Diclofenac	Voltaren, Cataflam, Miyadren	Oxaprozın	-
Diflunisal	Dolphin	Metamazol	Andolor, Baralgin, Novalgin, Devaljin, Gergalgine, Doloadamon
Tolmetin	Tolectin	Aminofenazone	-
Mefenamic acid	Rolan	Propylphenazone	Bioptan, Panalgine
		Oxyphenbutazone	-
		Klofezon	-

rien antagonistlerinin yararlı olduğu görülmüştür. Gerekli durumlarda sinüzit ve polip için endoskopik yöntemlerle invaziv cerrahi girişimler uygulanabilir.

Aspirin/ NSAİİ induced urtiker

Kronik idiopatik ürtikeri olan bir grup hastada ürtiker ataklarının aspirin veya diğer NSAİİ alımı ile tetiklendiği görülmüştür. Aspirin alımından kaçınma ataklara engel olur ancak hastalığın genel gidişini değiştirmez. Aspirin ürtikerinin tanısında kullanılacak basit bir klinik veya in vitro test yoktur. Oral aspirin provokasyonları ürtiker ataklarını tetikleyebilir ve bu nedenle tanı amaçlı kullanılabilir.

Aspirin / NSAİİ induced anafilaksi

Altta yatan herhangi bir kronik hastalığı olmayan bir grup hastada aspirin veya NSAİİ alımı ile anafilaksi tipi reaksiyon görülebilir. Bu durumun aspirin veya NSAİİ'lerin hapten olarak rol aldığı IgE aracılı immün mekanizmalarla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Aspirin induced anafilaksinin tanısında kullanılacak güvenilir bir in vitro veya in vivo cilt testi sonucu yoktur. Bu durumda sadece hastanın öyküsüne güvenilerek tanı koyma zorunluğu ortaya çıkmıştır. Anafilaktik reaksiyonların tanısında oral aspirin provokasyon testleri yapılmıştır ancak endikasyonları çok sınırlıdır ve AIA ve aspirin induced urtikerde uygulanandan daha tehlikelidir.

Aspirin / NSAİİ induced hipersensitivite pnomonisi

Altta yatan bir ris faktörü olmaksızın nadiren bir grup hastada bazı NSAİİ kullanımıyla birlikte öksürük, ateş, pulmoner infiltratlar ve eozinofili ortaya çıkmaktadır. Bu şekilde allerjik alveolit veya hipersensitivite pnomonisi diklofenak, ibuprofen, piroksikam, sulindac, indometazin, naproksen, oksifenil butazon, fenilbutazon ve benoksiprofen ile bildirilmiştir ancak aspirin ile bildirilmemiştir. Çapraz reaksiyon gözlenmemiştir. Kuşku NSAİİ ile yapılan oral provokasyonlar ile tipik pulmoner infiltratlar ortaya çıkmış ve akciğer biyopsilerinde interstisyel lenfosit ve eozinofiller gösterilmiştir. İlaça karşı geçikmiş tip hipersensitivite veya IgE aracılı immunitenin geç faz tipi reaksiyonların olaya aracılık eden immün mekanizmalar olduğu düşünülmektedir.

Tablo 1. ASA duyarlı hastalara önerilen alternatif analjezikler

Alternatif	Türkiye'deki isimleri
Kolin salisilat	-
Kolin Mg trisalisilat	-
Salisilamid	-
Dekstropoksifen	-
Sodyum salisilat	Enter-Sal
Azapropazon	Prodisan
Benzidamin HCl	Tantum
Klorokin	S.B.'nce Sitma Savaş Başkanlıkları'ndan ücretsiz olarak dağıtılır
Kodein	Majistral reçete ile eczanelerde yapılabilir (kırmızı reçete)
Parasetamol	Calpol, Deminofen, Gripin, Minoset, Noral, Panadol, Para-Nox, Paroma, Sifenol, Tamifen, Tamol, Ternacet, Termalgine, Tydol, Vermidon, Volpan, Adafen, Aljil, Darvolin, Pirofen, Remidon vs.
Nimesulid	Mesulide
Meloksikam	Mobic, Meloks
Selekoksisib	Celebrex
Rofekoksib	Vioxx

Aspirin / NSAİİ induced hipersensitivite menenjit

Artrit nedeniyle uzun süredir NSAİİ kullanan bir grup hastada aseptik menenjit görülmüştür. Mekanizmasının spesifik NSAİİ karşı immün reaksiyonla ilgili olduğu, ASA ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir. İn vitro olarak aktif lenfositler veya intratekal sıvıda spesifik IgG' nin gösterilmiş olması Tip 3 ve 4 immün mekanizmanın olayın patogenezinde rol aldığını kanıtlayan veriler olarak bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Stevenson DD. Adverse reactions to β -lactam antibiotics. In Tilles SA (eds) Drug Hypersensitivity. Immunology and Allergy Clinics of North America 1998;18(4):773-98.
2. Babu SK, Salvi SS. Aspirin and asthma. Chest 2000;118:1470-76
3. Dahlen B. Treatment of aspirin-intolerant asthma with antileukotrienes. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:S137-S141
4. Martin Garcia C, Hinojosa M, Berges P et al. Safety of a cyclooxygenase-2 inhibitor in patients with aspirin-sensitive asthma. Chest 2002;121:1812-1817
5. Schiavino D, Nucera E, Milani A et al. The aspirin disease. Thorax 2000;55 (suppl 2):S66-S69
6. 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 36: 657 (1999).
7. Çelik G, Mungan D, Özer F, Ediger D, Bavbek S, Sin B, Demirel YS, Mısırlıgil Z. Clinical features and atopy profile in Turkish subjects with analgesic intolerance. J Asthma 39(2), 101: (2002).
8. S Bavbek, G Çelik, F Özer, D Mungan, Z Mısırlıgil. Safety of selective COX-2 inhibitors in aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drugs-intolerant patients: comparison of nimesulide, meloxicam and rofecoxib. J Asthma 2003