

DERLEME

CBU-SBED, 2015, 2(3):60-64

Aspirinin artırdığı solunumsal hastalık (Aspirin duyarlı astım, Aspirin ile indüklenen astım, Samter triadı)

Funda Aksu¹, Kurtuluş Aksu²

Yayınlanma: 30.06.2015

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara²Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği, Ankara

*Sorumlu Yazar Funda Aksu E-mail: fundayardim@gmail.com

Özet

Aspirinin artırdığı solunumsal hastalık (AASH) aspirin veya çoğu nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların (NSAII) alımından sonra görülen astım alevlenmeleri ve rinit atakları ile karakterize agresif ve süregelen inflamatuvar hava yolu hastalığıdır. Türkiye’de astımlı hastaların %13.6’sında aspirin duyarlılığı mevcuttur. Aspirin veya diğer NSAII’lar ile ilişkili dispne veya astım atağı öyküsü, kronik ve inatçı nazal konjesyon veya özellikle allerji cilt testlerinin negatifliğinde rinore, nazal polipozis, pansinüzit ve belirgin bir sebep olmaksızın yoğun bakım takibi gerektiren ağır astım atakları ile başvuran olgularda tanıda şüphelenilmelidir. AASH tanısının kesinleştirilmesi aspirin provokasyon testi ile mümkündür. Medikal tedaviye rağmen inatçı semptomları olan, multipl cerrahi gerektiren tekrarlayan nazal poliplerin ya da astım ve /veya nazal semptomları kontrol etmek için sık sistemik kortikosteroid ihtiyacı olan veya aspirin endikasyonu olan ek medikal durum varlığında AASH’lı hastalarda aspirin desensitizasyonu yapılabilir. Aspirin desensitizasyonu tedavisinin klinik ve maliyet olarak etkin bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir.

Ahahtar Kelimeler: Aspirin, asthma, desensitization

Abstract

Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) is an aggressive and progressive inflammatory airway disease characterised with attacks of asthma and rhinitis after ingestion of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Aspirin hypersensitivity is present in 13.6% of asthmatic patients in Turkey. AERD should be considered especially in cases with a history of dyspnea or asthma attack related to ingestion of aspirin or NSAIDs, chronic and intractable nasal congestion, rhinorrhea together with absence of atopy, nasal poliposis, pansinusitis and severe asthma attacks, without a specific triggering factor, which requires hospitalization in intensive care unit. Diagnosis of AERD is based on aspirin provocation test. Aspirin desensitization is suggested in AERD patients with intractable symptoms despite medical treatment, recurrent nasal polyps requiring multiple surgeries, nasal symptoms and/or asthma requiring frequent systemic corticosteroid use and in case of additional medical indication for aspirin. Aspirin desensitization is a clinically- and cost-effective treatment method.

Keywords: Aspirin, asthma, desensitization

Tanım: Aspirinin artırdığı solunumsal hastalık (AASH) aspirin veya çoğu nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların (NSAII) alımından sonra görülen astım alevlenmeleri ve rinit atakları ile karakterize agresif seyirli ve süregelen inflamatuvar hava yolu hastalığını en iyi tanımlayan terimdir. AASH klinik kullanımında asetilsalisilik asit (ASA) duyarlı astım (ADA), aspirin triadı, ASA duyarlılığı ya da ASA ile indüklenen astım gibi değişik şekillerde ifade edilmektedir (1). Kronik hiperplastik eosinofilik sinüziti (KHES) günümüzde pek çok klinik araştırmacı tarafından AASH tanımı içine dördüncü komponent olarak dahil edilmektedir (2). Hava yolu reaksiyonu aspirin veya diğer NSAII’ların kullanımına bağlı medyatörlerin sentez ya da salınımı sonucu ortaya çıkar ancak klinik olarak solunumsal inflamatuvar hastalığın başlaması ya da sürmesi aspirin kullanımından bağımsızdır. Bu sebeptendir ki, aspirinin indüklediği hava yolu reaksiyonları nonallerjik hipersensitivite reaksiyonu olarak değerlendirilmektedir (3). **Prevalans:** Astımlı hastalarda bildirilmiş analjezik reaksiyonlarının değerlendirilmesi sonucunda AASH prevalansının erişkinlerde %3, çocuklarda %2 olduğu bildirilmiştir (4). Doktor tanılı astımlı hastalardaki aspirin duyarlılığı insidansı ise %8.8’dir (5). Türkiye verilerine göre de astımlı hastaların %13.6’sında aspirin duyarlılığı mevcuttur (6).

Doğal seyir ve klinik prezentasyon: AASH kliniğinin ortalama başlangıç yaşı 29-34’tür. Hastalık kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür ve kadın/erkek oranı 2.3/3’tür. Etnik ya da ırksal yatkınlık bildirilmemiştir. AASH için aile öyküsü oldukça nadir olup %1-6 civarındadır (7,8).

İlk klinik belirti genellikle nazal konjesyondur ve çoğu hastada üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında tetiklenir. Bu durum genellikle viral solunum yolu enfeksiyonlarının inflamatuvar kaskadı tetikleyerek genetik yatkınlığı bulunan bireylerde AASH gelişimi ile sonuçlanması şeklinde açıklanmaktadır (9). Koku almada bozukluk AASH’lı hastaların büyük çoğunluğunda görülür. Öyle ki hiposmi ya da anosmi tariflenmemesi AASH’yi dışlayabilir (10). AASH’lı hastalarda kronik rinitin KHES’e ilerlemesi sonucu da hastaların tamamına yakınında sinüs grafileri veya tomografilerinde opasifikasyon görülür ve bu görüntüleme yöntemlerinin normal olması AASH tanısını dışlar (2,11). Hastalarda tekrarlayan sinüzit ya da polipektomi öyküsü mevcuttur. Hastaların %94’ünde en az bir defa operasyon öyküsü mevcut olup çoğu da ortalama 3 defa operasyon geçirmiştir (7).

Astım ise çocukluk veya genç erişkinlik döneminden beri mevcut olabileceği gibi nazal konjesyon ve polipozis gelişimini takiben (ortalama 2 yıl sonra) de ortaya çıkabilir (8). Ancak hastalarda aspirin/ NSAII ile indüklenen solunumsal aşırı duyarlılık reaksiyonlarının görülmesine

kadar AASH tanısı konulamaz. Bu reaksiyonlar hastalığın her hangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Reaksiyonların ortaya çıkması ile birlikte ise, bu grup ilaçlardan kaçınılma bile alt ve üst solunum yollarında inflamasyon ilerleyerek devam eder. Bu nedenledir ki, aspirin/NSAI'ların hastalığın başlamasından sorumlu olmayıp halihazırda mevcut olan inflamatuvar durumu alevlendirdiği düşünülmektedir (2). Özetle, aspirin duyarlılığı önceden alerjik rinit ve alerjik astımı olan kişilerde gelişebileceği gibi önceden solunumsal hastalığı olmayanlarda da ortaya çıkabilir (2). Aspirin intoleransı geliştikten sonra ise bu durum hayat boyu devam eder (12).

Aspirin ve diğer NSAI'ler arasında çapraz reaksiyon:

AASH'lı hastalarda siklooksijenaz-1 (COX-1) inhibitörü ajanlardan kaçınılması gerekir. Bunun sağlanabilmesi için de COX-1 inhibisyonu oluşturan ve birbirleri ile çok sık çapraz reaksiyon gösteren NSAI gruplarının bilinmesi gereklidir. COX-1 enziminin güçlü inhibitörü olan NSAI'lerden (*asetilsalisilik asit, piroksikam, indometasin, ibuprofen, diklofenak, naproksen, etodolak, vb*) tamamen sakınılması gereklidir. Terapötik dozlarda alındığında bu grup NSAI'lar arasında çapraz reaksiyon %100'dür (2,11). Amerika'da yapılmış bir çalışmada AASH'lı hastalarda solunumsal şikayetlerin gelişmesine yol açan en sık ajan aspirin (%80) iken ikinci sırada ibuprofenin (%41) olduğu bildirilmiştir (7). Tedavi dozlarında COX-1 inhibisyonu oluşturmayan *selekoksik* gibi selektif COX-2 inhibitörleri ilaç marketinde bulunmadığından düşük dozlarda tercihen COX-2 inhibisyonu yaparken yüksek dozlarda COX-1 enzime parsiyel inhibisyon yapabilen *nimesulid ve meloksikam* (tercihen COX-2 inhibitörü NSAI'ler) veya yüksek konsantrasyonlarda COX-2 inhibisyonu olmaksızın minimal COX-1 inhibisyonu yapan *asetaminofen (parasetamol) ve salsalat* (COX-1 enziminin zayıf inhibitörü NSAI'ler) klinik gözlem altında ve provokasyon protokolünde gözlemlenerek verilebilir. Bu hastalar genellikle güvenli şekilde parasetamol kullanmakta olduklarını ifade ederler; bu durumda da ilaç dozunun yüksek dozlara (1000 mg ve üzeri) çıkılmaması önerilmelidir (2,11).

Tanı: ASA veya diğer NSAI'lar ile ilişkili dispne veya astım atağı öyküsü, kronik ve inatçı nazal konjesyon veya özellikle allerji cilt testlerinin negatifliğinde rinore, nazal polipozis, bilgisayarlı tomografi incelemesinde pansinüzit ve belirgin bir sebep olmaksızın yoğun bakım takibi gerektiren ağır astım atakları ile başvuran olgularda AASH tanısından şüphelenilmelidir (1). AASH tanısının kesinleştirilmesi ise sadece aspirin provokasyon testi ile mümkündür. Tanıda kullanılacak güvenilir bir in vitro test yoktur ancak bu konuda çalışmalar sürmektedir (10).

Aspirin intoleransı tanısında kullanılmak üzere İlacın verilmesi yoluna göre oral, bronşiyal (inhale), nazal ve intravenöz (IV) olmak üzere 4 tip provokasyon uygulaması vardır (2,10). Bu yöntemler arasında en yaygın tercih edileni oral provokasyon testidir çünkü bu yöntem doğal maruziyete benzer ve her hangi bir özel ekipman gerektirmez. Oral aspirin provokasyon testlerinde hastaların çoğunda 30-150 mg ASA (ortalama 60-75mg) alımını takiben reaksiyon gelişir. İnhalasyon testlerinde L-lisin ASA kullanılır ve test 4 saat içinde tamamlanır. İnhalasyon provokasyon testlerinde gelişebilecek reaksiyonlar genellikle, β -

agonistlerle kolayca geri döndürülebilen, hafif bronkospazm şeklinde olup genellikle alt solunum yollarını ilgilendirir. Oral ve bronşiyal provokasyon testlerinin özgüllüğü benzer olmasına karşın oral testlerin duyarlılığı daha yüksektir (13). Her iki provokasyon yöntemi için de genellikle klinik semptomlar ile birlikte FEV1'de %20'den fazla düşme pozitif olarak kabul edilir. Provokasyon testleri mutlaka bu konuda iyi eğitim almış deneyimli klinisyenler tarafından ve resüsitasyon imkanları tam olan merkezlerde yapılmalıdır (12). Birleşik Devletler'de yalnızca oral aspirin provokasyonu yapılmakta olup Avrupa'da nazal ve bronşiyal provokasyonlar da uygulanmaktadır. IV aspirin provokasyonu ise sadece Japonya'da uygulanmaktadır. Bronşiyal duyarlılığın değişkenliğini dışlamak için tüm bu provokasyon testlerinin öncesinde plasebo provokasyonu uygulanmalıdır (1,2).

ASA ya da diğer NSAI'ların alımını takiben astım atağı tariflenmesi ADA tanısını kuvvetle düşündürür ve bazen tanısaldır. Ancak bu şekilde hikayeye dayalı tanı bazı hastalara gereksiz yere AASH tanısı konulabilmesine yol açmaktayken (rastlantısal öykü) bazı hastaların ise atlanmasına yol açar (daha önceden ASA/COX-1 inhibitörü ilaca maruz kalınmamış olması). İlaç kullanımı sonrası reaksiyon öyküsüne dayanarak ADA olduğuna inanılan hastaların %16'sında oral ASA provokasyon testi negatif bulunarak ADA tanısı dışlanmıştır. Aynı çalışmada nazal polipleri, kronik sinüziti, astımı olan ve aspirin/NSAI almaktan kaçınan hastaların da yalnızca %43'ünde oral aspirin provokasyon testi pozitif sonuçlanmıştır (14).

Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) AASH'lı hastalarda ilaç reaksiyonlarını baskılayabilmektedirler. Bu grup ilaçların 1990'lı yılların sonundan itibaren kullanıma girmesiyle, önceden aspirin provokasyon testi pozitif bulunmuş olan bazı hastalara montelukast tedavisi başlandıktan sonra tekrar aspirin provokasyonu yapıldığında testin negatif olduğu görülmüştür. Buna karşın bu hastalara günlük 2x650 mg aspirin tedavisi başlandıktan 1 ay sonra nazal konkalarda düzleşme ve nazal ve astım skorlarında iyileşme izlenmiştir. Montelukastın önleyici etkisi altında "sessiz desensitizasyon" potansiyeli nedeni ile yazarlar AASH ile uyumlu öyküsü olan tüm hastalarda aspirin tedavisine 1 ay devam edilerek klinik düzleşme yönünden değerlendirilmesini önermektedirler (11).

Oral aspirin provokasyon testi protokolü:

Oral ASA provokasyonu planlanan hastalar almakta oldukları topikal ve/veya sistemik kortikosteroid tedavileri, uzun etkili β -agonistler (LABA), LTRA ve 5-Lipooksijenaz (5-LO) inhibitörleri tedavilerine devam etmelidirler. Çünkü bu tedavilerin sonlandırılması hava yolu hiperreaktivitesinde artışa neden olabilir. Ancak provokasyon testinden 24 saat önce antihistaminikler ve kısa etkili β -agonistler (SABA) ya da antikolinerjikler kesilmelidir. Çünkü antihistaminikler üst solunum yolu reaksiyonlarını bloke ederek AASH'lı hastaların teşhis edilmesini önleyebilir. SABA veya antikolinerjik kullanımı ise, ilacın bronkodilatör etkisi sona erdiğinde solunum fonksiyonlarında ani düşme gelişebileceği için, test sonucunda yanlış pozitifliğe yol açabilir (2). LTRA'lar ve 5-LO inhibitörleri üst hava yolları reaksiyonlarının engellemez ancak ora ASA provokasyonu sırasında bronkospastik reaksiyonları önleyebilir veya değiştirebilirler

(15,16). LTRA'lar hedef organ cevabını alt solunum yollarından üst solunum yolu reaksiyonlarına kaydırır (15). Tablo 1. AASH düşünülen hastalarda oral aspirin provokasyonu protokolü (11)

Saat	0. (veya 1.) gün*	1.(veya 2.) gün	2. (veya 3.) gün
8	Plasebo	20-40 mg	100-160 mg
11	Plasebo	40-60 mg	160-325 mg
14	Plasebo	60-100 mg	325 mg [†]

*Plasebo provokasyonu 1 hafta öncesinden de yapılabilir. Alternatif olarak hastanın bazal FEV₁ değeri daha önceki en iyi değeriyle aynı ise ve son 1 haftada SABA kullanımı yoksa plasebo günü yapılmadan atlanabilir.

[†] Eğer hastada 325 mg ASA verildiğinde reaksiyon olmadıysa 650 mg ASA ile de reaksiyon oluşmayacaktır. Bu yüzden 325 mg ASA verilmesini takip eden 3 saat içerisinde reaksiyon gözlenmedi ise provokasyon testi negatif kabul edilir.

- (1) Her saat başı FEV₁ ölçümü yapıp dozlar arasında 3 saat beklenir.
- (2) Ölçülen FEV₁ değerleri en az 1.5 Litre (L) ve > %60,beklenen olmalıdır.
- (3) Oluşabilecek reaksiyonlar:
 - a. Yalnızca nazo-oküler
 - b. Nazo-oküler ve %15 veya daha fazla FEV₁ düşüşü (Klasik reaksiyon)
 - c. Yalnızca alt solunum yolu reaksiyonu (%20'den fazla FEV₁ düşüşü)
 - d. Laringospazm; beraberinde a, b veya c de olabilir. (inspiratuvar akım halkasında tipik düzleşme)
 - e. Sistemik reaksiyonlar: ürtiker, kızamıklık, gastrik ağrı, hipotansiyon
- (4) **Aspirin desensitizasyonu:**
 - a. Reaksiyon tedavi edilip geri döndüğünde b seçeneğine atlanır.
 - b. Provoke edici ASA dozunu tekrarlanır.
 - c. Reaksiyon yoksa yukarıdaki gibi dozlar artırılmaya devam edilir.
 - d. 325 mg ASA dozunda, desensitizasyon tamamlanmıştır.
 - e. İlk doz olarak 650 mg ASA verilir ve 2x650 mg olarak devam edilir.

Tedavi:

Reçetesiz olarak satılan ve içerisinde aspirin yada NSAI bulunan grip ilaçları da dahil olmak üzere COX-1 inhibitörlerinden kaçınılması ile ilgili hastalar eğitilmelidir. AASH tanısı olmayan astımlı hastalar içinse genel olarak tüm ASA/NSAI ilaçlardan kaçınmak gibi bir şart önerilemezse de, ciddi bronkospastik olayların gelişimi riski dolayısıyla, COX-2 inhibitörlerinin tercih edilmesi ve COX-1 inhibitör ilaçların ilk dozlarının sağlık kuruluşunda verilmesi tercih edilmelidir. Bazı hastalarda ise yoğun bakım ihtiyacı doğuracak kadar ciddi reaksiyonlar gözlenebilir. ASA/NSAI ilaçların kullanılması sonrası gelişen akut solunumsal olaylar, tekrarlayan SABA uygulanması, antihistaminikler, sistemik kortikosteroidler ve eğer sistemik histamin salınımı mevcutsa intramuskuler epinefrin ile tedavi edilir (2).

AASH'lı hastalarda amaçlanan hem üst hem alt hava yollarındaki inflamasyonun uzun süreli kontrolünün sağlanmasıdır. Yüksek doz intranasal steroidler bazı hastalarda inflamasyonu baskılamada ve nazal polip oluşumunu geciktirmede yardımcıdır (17). Akut bakteriyel sinüs enfeksiyonlarında uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi gerekebilir. İki-üç haftalık sistemik kortikosteroid uygulaması nazal poliplerde küçülme ve sinüs drenajında geçici düzelme sağlar. Bazı hastalarda ise sistemik kortikosteroid kullanım giderek sürekli ihtiyaca dönüşür (2).

AASH'lı hastalarda yaygın olarak kullanılır zileuton (5-LO inhibitörü) ve montelukastın (sis-LT₁ reseptör antagonisti) başarı oranları değişkendir. Ancak

AASH'nın büyük oranda sis-LT'lerin aşırı salınım sonucu geliştiği için 5-LO inhibitörü veya LTRA'ların topikal kortikosteroidler ile birlikte rutin tedavide önerilmektedir (2).

Atopik olan AASH'lı hastalarda altta yatan alerjik inflamasyonun tedavisi maksimum düzeyde yapılmalıdır. Alerjenlerden kaçınma, antihistaminikler, immunoterapi ve anti-IgE tedavilerin gerekliliği mutlaka değerlendirilmelidir (2). AASH'lı hastalarda aeroallerjen duyarlılığı %34-64 oranındadır (10).

Maksimum medikal tedaviye karşın kontrol edilemeyen nazal polipozis bu hastalarda sık rastlanan bir durumdur ve kulak burun boğaz kliniğine yönlendirilmelidir. Hastalığın erken dönemlerinde en rahatsız edici belirtiler nazal polipler ve koku alma bozukluğu olduğu için aslında pek çok hasta öncelikle bu şikayetleri için kulak burun boğaz uzmanlarına başvurmaktadır. Polipektomi, eozinofilik inflamatuvar dokunun rezeksiyonu ve sinüs ostialarının genişletilmesi gibi cerrahi işlemler etkin drenajın sağlanması için yapılabilir. Bu gibi cerrahi işlemler sırasında spesimenlerin kültüre ve patolojik incelemeye gönderilmesi tedavide seçilecek olan antibiyotik ya da antifungal ajanların belirlenmesinde önemlidir (2). Endoskopik sinüs cerrahileri sonrası hastaların akciğer fonksiyonlarında ve hayat kalitelerinde de iyileşme, topikal ve sistemik kortikosteroid ihtiyacında azalma kaydedilmiştir (18). Bu gibi olumlu etkilerine karşın AASH'lı hastalarda ortalama her 3 yılda bir nazal polipler için tekrarlayan operasyonlar gerekir (2).

Aspirin desensitizasyonu:

AASH'lı tüm hastalar aspirin ile desensitize edilebilir ve sonrasında duyarsızlaşmış durumlarını muhafaza etmek için ömür boyu günlük aspirin almaya devam ederler. Biyokimyasal olarak aspirin desensitizasyonu ile birlikte giden ve inflamasyonu azaltan bazı değişiklikler ölçülebilir ancak aspirin desensitizasyonunun ilk anda nasıl oluştuğu ve tam mekanizması halen cevaplanamamıştır. Desensitizasyon sonucunda literatürde bildirilen biyokimyasal değişikliklerden bazıları idrar LTE₄ seviyeleri, periferik monositlerde LTC₄ seviyeleri ve nazal sekresyonlardaki LTC₄ ve histamin seviyelerindeki değişikliklerdir (19-21). Bu konuya ilişkin yaptığımız yakın tarihli bir araştırmada literatüre katkı sunacak şekilde CD4+ T-lenfositlerden salınan IFN- γ ve IL-10 seviyelerinin AASH patogenezi ve aspirin desensitizasyonunun etki mekanizması ile ilişkili olabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir (22).

Kontrendikasyon bulunmayan tüm AASH'lı hastalara aspirin desensitizasyonu yapılabilir (23). Desensitizasyon tamamlanıp günlük aspirin tedavisine geçilmesi ile hastalar üst ve alt hava yolları semptomlarında belirgin düzelme hissetmelerinin yanı sıra çapraz reaksiyon oluşturan NSAI'ları da akut solunumsal yakınmalara neden olmaksızın kullanabilirler (24,25). Aspirin desensitizasyonu yapılarak günlük aspirin tedavisine devam eden hastalarda nazal konjesyon ve polip oluşumu azalır ve ve astım kontrolünde belirgin iyileşme sağlanır (24,26-28). Aspirin desensitizasyonun tamamlanmasından sonraki 24-48 saat içinde hastaların çoğunda konjesyon ve koku duyusunda iyileşme olduğu bildirilirken, üst hava yolu konjesyon 4 haftalık tedavi sonrasında belirginleşir (11, 25). Aspirin tedavisinin 1-5 yıl süre ile devam

edilmesi sonucunda sinüs enfeksiyonlarının ve oral steroid ihtiyacı azalır ve anosmi, rinit ve astım semptom skorları düzelir (24).

AASH'lı hastaların çoğunun desensitizasyon tedavisinden klinik olarak yarar göreceği bilinmekle beraber aspirin desensitizasyonu tedavisinin öncelikle düşünülmesi gereken hasta grubu kontrol altına alınmayan üst ve alt hava yolu semptomları olan, multipl polipektomi ve/veya sinüs cerrahisi gereken ve kabul edilemez düzeyde yüksek dozda aralıklı veya kronik sistemik kortikosteroid ihtiyacı olan hastalardır. Desensitizasyon tedavisinin endike olduğu bir diğer durum ise, AASH'lı hastalarda eşlik eden kardiyovasküler hastalık, artrit gibi medikal durumlar nedeni ile aspirin/ NSAII tedavisine ihtiyaç duyulmasıdır (2).

Aspirin provokasyonu ve takibinde desensitizasyon oldukça güvenlidir. Kontrollü yapılan oral aspirin provokasyonlarında bugüne kadar ölüm bildirilmemiştir. Scripps klinikte oral aspirin provokasyonu yapılan 1400 hastanın yalnızca 3'ünde (%0.002) sistemik reaksiyon gelişmiş ve epinefrin enjeksiyonu ile hızlıca kontrol altına alınmıştır (11). Öncü tedavide LTRA grubu ilaçların kullanılmasıyla oral aspirin provokasyonu sırasında bronkospazm gelişme riski belirgin olarak düşürülebilir (15). Gelişen reaksiyonların ağırlığı verilen ASA dozu ile orantılıdır. Bu nedenle ki provokasyon-desensitizasyon işlemi esnasında gelişen reaksiyonlar, hastanın geçmişte yaşadığı tam tedavi dozu ile gelişmiş ASA/NSAII ilişkili reaksiyondan her zaman daha hafiftir (2).

Farklı klinikler oral aspirin provokasyonu için farklı protokoller oluşturmuştur. Scripps Kliniği'nde (San Diego) aspirin desensitizasyonu uygulanan 420 hastanın incelenmesi ile reaksiyonların en sık 45-100 mg aspirin dozu ile ortaya çıktığı izlenmiştir. Aynı analizde 650 mg aspirin dozuna ulaşıldıktan sonra hiçbir hastada reaksiyon gelişmediği gözlenmiştir. Aspirin dozunun verilmesinden sonra reaksiyon gelişene kadar geçen sürenin ise ortalama 102 dakika olduğu saptanmıştır (29). Bu bulgular ışığında desensitizasyon protokolüne 20-40 mg aspirin ile başlanması, her 3 saatte bir doz yükseltilmesi ve protokolün 2.5 günde (325 mg aspirin dozundan 3 saat sonra) tamamlanması önerilmiştir. Eğer herhangi bir dozda larinks veya bronşlarda reaksiyon gelişirse protokole devam etmeden önce tedavi uygulanması ve daha sonra provoke eden dozun tekrarlanması gereklidir. Reaksiyon nazal mukozada sınırlı ise oksimetazolin nazal sprey uygulanmalı ve provokasyona bir sonraki aspirin dozu ile devam edilmelidir (Tablo 1) (11). Çalışmamızda aspirin desensitizasyonu yapılan 15 hastanın 7'sinde klasik reaksiyon (nazooküler reaksiyon ile birlikte FEV1'de % 15'in üzerinde düşme), 7'sinde nazooküler reaksiyon ve 1'inde sistemik reaksiyon (anafilaksi) gelişmiştir (22). Reaksiyonları provoke edici aspirin dozları 5 hastada 20 mg, 5 hastada 40 mg, 3 hastada 60 mg, 2 hastada ise 100 mg olarak kaydedilmiştir.

İdame tedavide önerilen ilk 1 ay için 1300 mg/gün (2x650 mg) ve sonrasında 650 mg/gün (2x325 mg) olarak aspirin tedavisinin devam edilmesidir. Günlük 81 mg aspirin dozu desensitizasyonun devamını sağlasa da bu doz yalnızca kardiyovasküler profilaksi ihtiyacı olan hastalarda yeterlidir; solunum yollarındaki inflamasyonu engellemede yetersiz kalır. İdame tedavide aspirin dozu en az 325 mg/gün ve ideal olarak günde 2 sefer olmalıdır.

İdame aspirin tedavisine kısa süreli ara (<48 saat) verilmesi durumunda aspirin yeniden başlanabilir ancak 48 saatten daha uzun süreli ara verilmesi durumunda desensitizasyonun tekrarlanması uygundur (11).

Kronik aspirin tedavisi aspirinin iyi bilinen yan etkilerine yol açabilir; epigastrik ağrı, gastrointestinal kanama, epistaksis, aspirin ilişkili ürtiker en sık bildirilen yan etkilerdir. Hastaların %14 kadarı bu yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakır (24). Aspirin desensitizasyonunun kontrendike olduğu durumlar gebelik, anstabil astım, gastrik ülser ve kanama bozukluklarıdır. Bu durumlar için tüm hastalar sorgulanmalı ve tedavi kararı alınan hastalardan mutlaka provokasyon ve desensitizasyon öncesi bilgilendirilmiş olur alınmalıdır (11).

Aspirin desensitizasyon tedavisi poliklinik koşullarında yapılabilmesi birlikte β -blokör tedavi alan, yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü olan ve ciddi ya da kontrolsüz astımı olan hastaların kliniğe yatırılarak desensitizasyon yapılması önerilir. Akut koroner sendromla başvuran ve koroner stent ya da bypass cerrahisi için acil olarak aspirin tedavisi ihtiyacı olan astımlı hastalarda desensitizasyon yoğun bakım koşullarında yapılabilir (11).

Yapılan maliyet analizlerinde aspirin tedavisinin maliyet etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Aspirin desensitizasyonu ve günlük aspirin tedavisini izleyen yıllarda takip edilen hastalarda medikal ve cerrahi tedavi maliyetlerinin düştüğü saptanmıştır (30).

Kaynaklar

1. Szczelek A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):913-21.
2. Stevenson DD, Szczelek A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(4):773-86.
3. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):832-6.
4. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328(7437):434.
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(4):717-22.
6. Bavybek S, Yılmaz I, Celik G, Aydın O, Erkeköl FO, Orman A, Kurt E, Ediger D, Dursun B, Abadoğlu O, Özşeker F, Akkaya E, Karakış GP, Canbakan S, Yüksel S, Mısırlıgil Z. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease in patients with asthma in Turkey: A cross-sectional survey. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40(4):225-30.
7. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(5):474-8.
8. Szczelek A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16(3):432-6.
9. Szczelek A. Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy* 1988;18(1):15-20.
10. Szczelek A, Nizankowska-Mogilnicka E, Sanak M. Hypersensitivity to aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF Jr, Simons FER (eds.) *Middleton's allergy: principles and practice*. 7. Baskı. New York: Mosby; 2009. 1227-43.

11. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3(1):3-10.
12. Szczeklik A, Sanak M. The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur J Pharmacol* 2006;533(1-3):145-55.
13. Nizankowska E, Bestyńska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;15(5):863-9.
14. Dursun AB, Woessner KA, Simon RA, Karasoy D, Stevenson DD. Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(5):420-5.
15. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The effect of leukotriene-modifier drugs on aspirin-induced asthma and rhinitis reactions. *Clin Exp Allergy* 2002;32(10):1491-6.
16. White AA, Stevenson DD, Simon RA. The blocking effect of essential controller medications during aspirin challenges in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(4):330-5.
17. 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(9):895-900.
18. McFadden EA, Woodson BT, Fink JN, Toohill RJ. Surgical treatment of aspirin triad sinusitis. *Am J Rhinol* 1997;11(4):263-70.
19. Daffern P, Muilenburg D, Hugli TE, Stevenson DD. Association of urinary leukotriene E4 excretion during aspirin challenges with severity of respiratory responses. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:559-64.
20. Juergens UR, Christiansen SC, Stevenson DD, Zuraw BL. Inhibition of monocyte leukotriene B4 production following aspirin desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:148-56.
21. 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.
22. Aksu K, Kurt E, Alatas Ö, Gülbas Z. Effect of aspirin desensitization on T-cell cytokines and plasma lipoxins in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy Asthma Proc* 2014;35(2):148-55.
23. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;69:11-9.
24. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:180-6.
25. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Early effects of aspirin desensitization treatment in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(3):338-41.
26. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:751-8.
27. Sweet JM, Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA. Long-term effects of aspirin desensitization--treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:59-65.
28. Stevenson DD. Aspirin desensitization in patients with AERD. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24(2):159-68.
29. Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2):406-10.
30. Shaker M, Lobb A, Jenkins P, O'Rourke D, Takemoto SK, Sheth S, Burroughs T, Dykewicz MS. An economic analysis of aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:81-7.

<http://ederji.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-Gayri ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

