

# Astımda analjezik (NSAİİ) kullanımı

Halil Aşcı, Fatma Nihan Cankara, Mehmet Kaya Özer.

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Farmakoloji AD. Isparta

## Özet

Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar dünyada antibiyotiklerden sonra en sık reçete edilen ilaç grubudur. Bu grup ilaçların en çok bilinen yan etkisi gastrointestinal sistem ile ilgili sorunlardır. Ancak nonsteroid antiinflatuar ilaçlar astım gibi alerjik kökenli hastalıklarda da sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle astımı olan kişilerde analjezik ilaçlar önerilirken dikkat edilmesi gereklidir. Bu derlemede nonsteroid antiinflatuar ilaçların astımı hangi mekanizmalar ile provoke ettiği ve astımda kullanılacak analjezik ilaçların seçimi konusunda bilgi verilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Astım, analjezik, aspirin, bronkospazm

## Abstract

### Analgesic (NSAID) usage in asthma

Nonsteroid antiinflammatory drugs are the most commonly prescribed drugs after antibiotics. As known, these drugs are mostly associated with the gastrointestinal side effects. However, the usage of nonsteroid antiinflammatory drugs could be problematic with the allergenic conditions like asthma. Therefore, it should be a crucial point to be carefull when a nonsteroid antiinflammatory drugs are offered. In this review, mechanism which is provoked by nonsteroid antiinflammatory drugs in asthma and the knowledge of nonsteroid antiinflammatory drugs choice in asthma are mentioned.

**Keywords:** Asthma, analgesic, aspirine, bronchospasm

## Giriş

Ulusal Astım Eğitim ve Önleme Programı (NAEPP) astımı; T lenfositler, eozinofiller ve mast hücreleri başta olmak üzere birçok hücre ve hücre elementlerin rol oynadığı havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olarak tanımlar. Sözü edilen inflamasyon, hastalarda tekrarlayan ataklar halinde gelişen nefes darlığı, hırıltılı solunum, göğüste sıkıntı hissi ve öksürük semptomlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu semptomlara, tedavi ile düzelen havayolu obstrüksiyonu eşlik etmektedir. Mevcut inflamasyon nedeniyle çeşitli uyaranlara karşı havayollarında aşırı duyarlılık meydana gelmektedir (1-4). Uyarılar ev tozu ve benzeri çevresel etmenler olabileceği gibi başka endikasyonlarda (ağrı, enfeksiyon gibi) kullanılan ilaçlar da olabilir. Bu ilaçlar birtakım mekanizmaları kullanarak astımı provoke edebilirler (Tablo 1). Bu nedenle basit bir ağrı durumunda bile kullanılacak ağrı kesici sıkıntı yaratabilmektedir. Bu derlemede sizlere analjezik

kullanımının astımlı hastada meydana getirdiği sorunların oluş mekanizmasını ve bu kişilere verilecek analjezik ilaç seçiminde neler yapılması gerektiği ile ilgili bilgiler verilecektir.

### Bronkospazmın İndüklenmesi

Bronkokonstriksiyon, ilaçlar ile meydana gelen en yaygın solunum problemidir. Bronkospazm pek çok ilaç tarafından çok farklı patofizyolojik mekanizma ile indüklenebilir (Tablo 1). Patofizyolojik mekanizma ne olursa olsun, ilaç ile indüklenmiş bronkospazm, önceden bronşiyal hiperreaktivitesi olan hastaların neredeyse başlıca sorunudur.

### Astımın ve Analjezik İntoleransının Patofizyolojisi

Astım patogenezinde esas mekanizmanın havayolu duvarındaki inflamasyon, bunun yol açtığı hava akımında kısıtlanma ve solunum yollarında duyarlılık artışı olduğu öne sürülmektedir. Mukozada ve lümende toplanan T lenfositler, mast hücreleri, eozinofiller ve makrofajlar bu inflamasyonun kaynağını oluşturur. Yapılan biyopsi çalışmaları, inflamasyonun yoğunluğu ile hastalık şiddetinin korelasyon

**Yazışma Adresi:** Yrd. Doç. Dr. Halil Aşcı  
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD.  
32260 Isparta  
Tel: +90 246 2113626 Cep Tel: +90 505 6778447  
E mail: drhalil4122@hotmail.com

Müracaat tarihi: 29.03.2011  
Kabul tarihi: 17.10.2011

Tablo 1: Bronkospazmı indükleyen ilaçlar (1)

<b>İlaçlar ve mekanizması</b>	<b>Göreceli olarak reaksiyonların Sıklığı</b>
<b>Anafilaksi (IgE-uyarım)</b>	
Penisilinler	Sık
Sulfonamidler	Sık
Sefalosporinler	Sık
Simetidin	Nadir
Tetrasiklinler	Seyrek
Allerjen ekstraktları	Seyrek
L-Asparaginaz	Sık
Pirazolon analjezikler	Seyrek
<b>Direk solunum yolu irritasyonu</b>	
Kromolin	Nadir
Sigara içmek	Sık
N-asetilsistein	Sık
Inhale steroidler	Seyrek
<b>IgG antikorlarının çökmesi</b>	
β-Metildopa	Nadir
Karbamazepin	Nadir
Spiramisin	Nadir
<b>Siklooksijenaz (COX) İnhibisyonu</b>	
Aspirin/nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ)	Sık
Fenilbutazon	Seyrek
Asetaminofen (Parasetamol)	Nadir
<b>Anafilaktoid mast hücre degranülasyonu</b>	
Narkotik analjezikler	Seyrek
Etilendiaminler	Nadir
İyonize radyokontrast ajanlar	Sık
Platinyum	Nadir
Lokal anestezipler	Seyrek
Steroid anestezipler	Seyrek
Demir-dekstran kompleksi	Seyrek
Pankuronyum bromid	Nadir
Benzalkonyum klorid	Nadir
<b>Farmakolojik Etkiler</b>	
α-Adrenerjik reseptör blokerleri	Seyrek-Sık
Kolinergik stimulanları	Seyrek
Antikolinergikler	Nadir
β-Adrenerjik agonistler	Nadir
Etilendiamin tetraasetik asid	Nadir
<b>Bilinmeyen Mekanizmalar</b>	
Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörleri	Seyrek
Antikolinergikler	Nadir
Hidrokortizon	Nadir
Isoproterenol	Nadir
Monosodyum glutamat	Seyrek
Piperazin	Nadir
Tartrazin	Nadir
Sülfpirazon	Nadir
Zinostatin	Nadir
Losartan	Nadir

gösterdiğini ortaya koymuştur. Kronik inflamasyona paralel olarak hasarlanan epitelde, remodelling olarak bilinen bir tamir süreci başlamaktadır (Şekil 1) (2). Bu süreçte bazal membran kalınlaşması, goblet hücre hiperplazisi, bronş düz kasında kitlesel artış ve damarlanmada artış gibi değişiklikler yer almaktadır. Astımlı bir olguda tetikleyici ajanlarla karşılaşma sonucu altta yatan bu kronik değişiklikler zemininde

akut inflamatuvar ataklar yaşanmaktadır. Bu akut dönemlerde hastalarda öksürük, hırıltılı solunum, nefes darlığı gelişmekte; incelemelerde değişken ve geri dönüşümlü havayolu obstrüksiyonu gözlenmektedir (1,2,4).

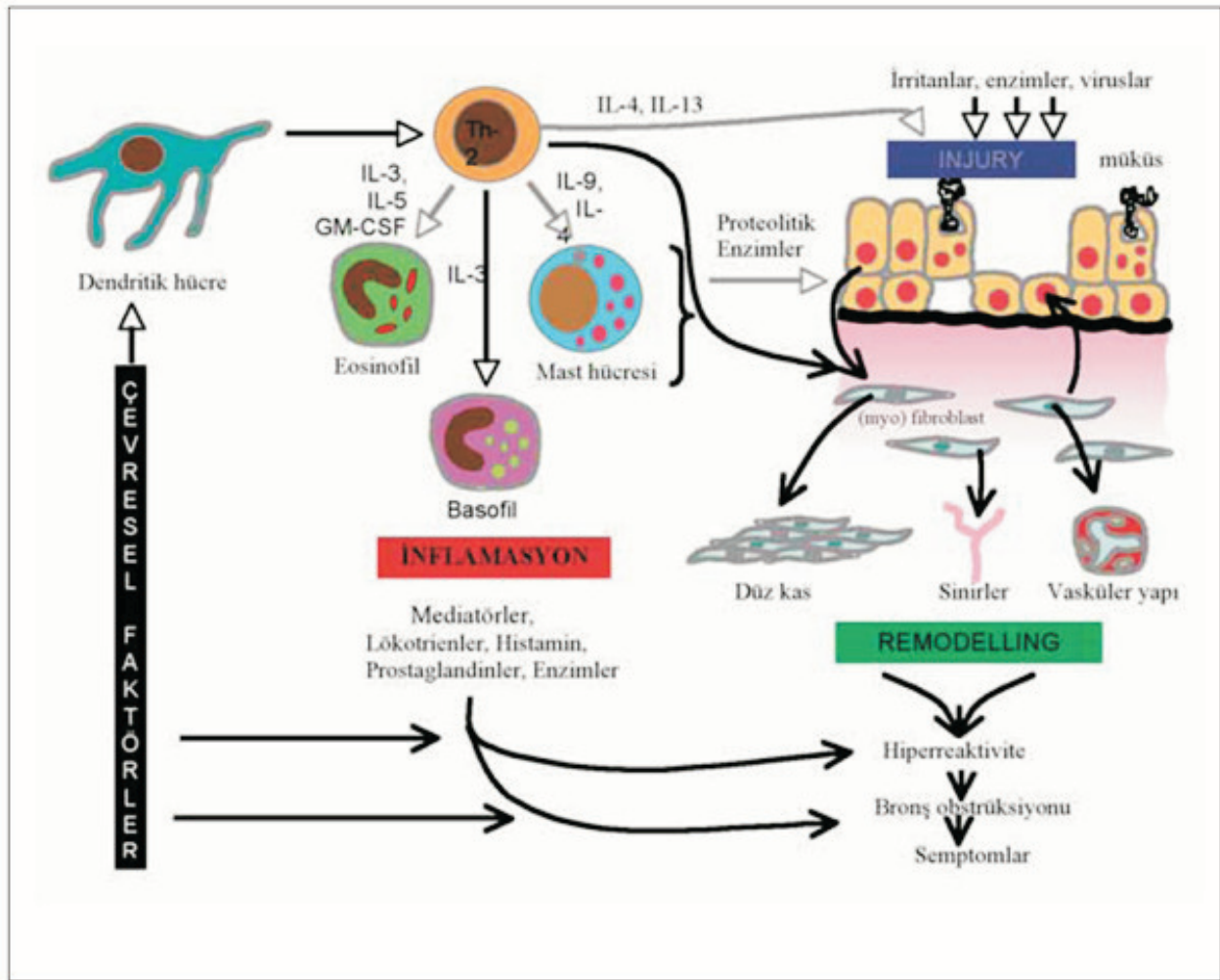
NSAİİ'lerin neden olduğu mekanizma, hala bilinmeyen idiyosenkratik reaksiyon olarak sınıflandırılır. NSAİİ'in prototipi aspirine karşı intoleransı olan hastalarda, aspirin alımı sonrasında periferik eozinofil sayısı ve plazma histamin konsantrasyonu artmıştır (5). Aspirinin indüklediği astımda, kabul gören hipotez şudur: Aspirin intoleransı tamamen COX inhibisyonu ile ilişkilidir (Şekil 2) (5).

Bu hipotezi destekleyen bulgular:

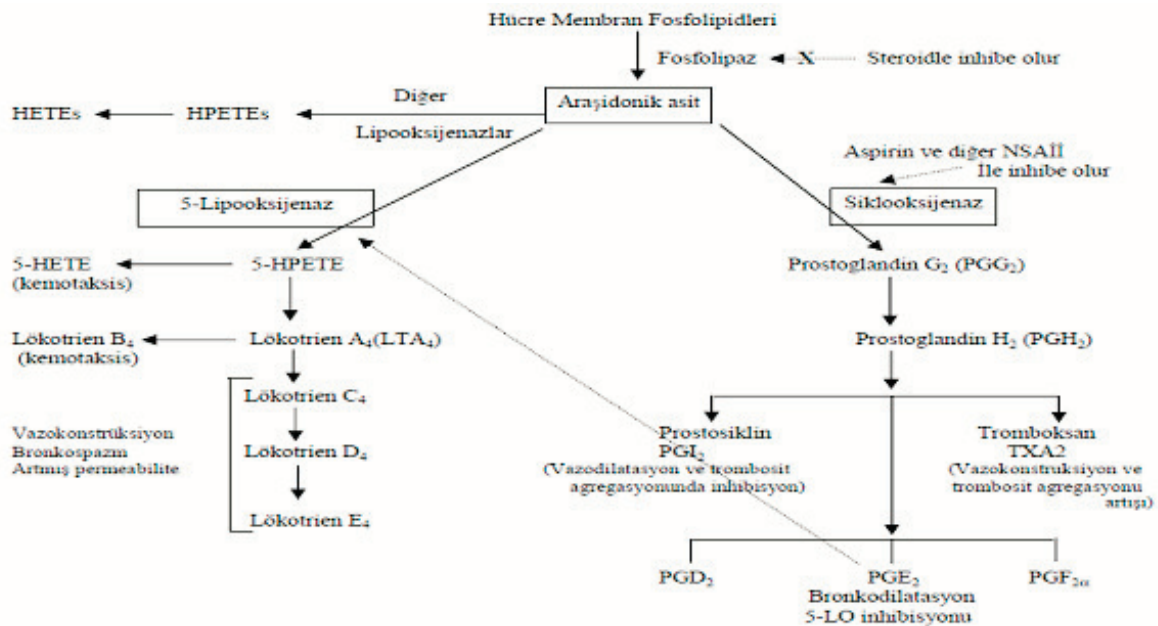
- COX'u inhibe eden tüm NSAİİ'ler reaksiyon meydana getirir.
- Aspirin ile meydana gelecek çapraz reaksiyonun derecesi COX inhibisyonu ile orantılıdır.
- Aspirin duyarlılığı olan her hastada bronkospazmı hızlandırıcı bir eşik doz vardır ve bu doz COX inhibisyonunun derecesi için spesifiktir (1).

2010 yılında Szczecklik ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 40 adet aspirin ile indüklenen astımı olan vakaya, artan dozlarda 20' den fazla NSAİİ uygulanmıştır. Bir kısmında daha düşük dozlarda bronkospazm gelişirken diğerlerinde ise bu duruma tolerans gelişmiştir. Bronkospazmın COX inhibisyonuna bağlı olduğu ve bunun da klinikle korelasyon içerisinde olduğu bulunmuştur. Bu da aspirine bağlı astım patogenezindeki siklooksijenaz teorisini desteklemektedir (6).

Bireylerde COX inhibisyonunun ürettiği bronkospazm mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. COX-1 inhibisyonu ile COX-1 enzim ürünü olan Prostaglandin E2 (PGE2) sentezi azalır (1). PGE2, 5-Lipooksijenaz (5-LO) yolağını inhibe ederek güçlü bronkodilatasyon yapar. PGE2 miktarındaki azalma solunum sistemi semptomlarının oluşumunda önemlidir (5). 5-LO yolağı aracılığıyla olan araşidonik asit metabolizması, aşırı lökotrien C4 ve D4 üretimine neden olabilir. Lökotrien C4, D4 ve E4 bronkospazm oluşturur ve mast hücrelerinden histamin salınımını destekler. Artmış lökotrien üretiminin kesin mekanizması bilinmemektedir ve mevcut hipotezler, bazı astım hastalarının aspirin ve NSAİİ'ler ile neden reaksiyon gösterdiğini açıklayamamaktadır (1). Yapılan bir çalışmada aspirin ile meydana gelen bronkospazmdan 6 saat sonra idrarda LTE4 düzeylerinin arttığını gösterilmiştir (7). İdrarda LTE4



Şekil 1: Astımda havayollarındaki inflamatuvar cevap ve hava yolu yeniden yapılanması (2)



Şekil 2: Analjeziklerin COX-I'e bağlı reaksiyonlarının oluşum mekanizması (5).

düzeylerinin ölçülmesi, aspirin duyarlılığı tanısında kullanılabilir. Diğer bir çalışmada aspirin duyarlı astımlılarda inhalasyon yoluyla verilen LTE4'e normal astımlılara göre 13 kat artmış bronş duyarlılığı gösterilmiştir (8). Kore halkında yapılan, 163 aspirinle indüklenen astım hastası ile 429 aspirini tolere edebilen astım hastasını içeren bir çalışmada insan EMID2 geninin 49 adet tek nükleotid polimorfizmi (SNP) saptanmıştır. Aspirinle indüklenmiş astımı olan hastalarda, EMID2 genin bazı haplotiplerine sahip bireylerde 1. saniyedeki zorlu ekspirasyon hacminin (FEV1) azalması, aspirin ve astım arasında aşırı duyarlılık için duyarlı genetik faktör olabileceğini kanıtlamaktadır (9).

### **Astımda Analjezik İlaç Kullanımı**

Astımın sıklığı ülkeden ülkeye ve hatta aynı ülkenin değişik bölgeler arasında farklılık gösterir (10). Analjezik intoleransı ise tüm dünyada antibiyotiklerden sonra ikinci sıklıktadır. Toplumda her bin kişiden 3'ünde NSAİİ duyarlılığı olduğu rapor edilmiştir (11). Bu duyarlılık, alta yatan alerjik bir zemine mi bağlı olduğu sorusunu akla getirmiştir. Yapılan iki çalışmanın birisinde bu duyarlılığın, astımlı erişkin hastaların % 11'inde (12), diğerinde ise % 5'inde (13) olduğu bulunmuştur. NSAİİ kullanımına bağlı astımı olanlarda, atopi sıklığı normal popülasyondan fazla olup yaklaşık % 45 oranında bulunmuştur (14). Alerjik reaksiyon gelişen hastaların yaklaşık % 66,6'sında ev tozu duyarlılığı saptanmıştır (15). Bu da bize alerjik bir bünyenin, NSAİİ duyarlılığı gelişiminde önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Astım öyküsü olan kişilerde analjezik ilaç kullanımı zaman zaman astım ataklarını provoke edebilir. Tüm astımlıların % 4–20'sinde aspirin ve diğer NSAİİ'ye karşı duyarlılık veya intolerans görülür. Nazal polip'i olan hastalarda bu oran % 14-23'lere çıkar (16). Analjeziklerin (NSAİİ) indüklediği bronkospazm görülme sıklığı yaşla birlikte artar. 40 yaşından büyük hastalarda, 20 yaşından büyük hastalara göre bu sıklık yaklaşık 4 kat daha fazladır. Hastalar tipik olarak yaşamın 3. ve 4. dekadında başlayan aspirinle ilişkili olan veya olmayan şiddetli vazomotor rinit ile karşılaşır. Takip eden aylarda belirtilen tabloya nazal polip eklenir. Aspirinin oral alımından sonra gelişen bronkospazm tipik olarak dakika-saatler içinde gelişir. Bronkospazm; rinore, konjunktivit ve baş ve boyunda kızarma ile birlikte. Reaksiyonlar şiddetli ve çoğunlukla yaşamı tehdit edicidir (1). Samter üçlüsü olarak bilinen aspirin duyarlılığı, bu üçlüyü oluşturan

rinit (polipli veya polipsiz), astım ve aspirin duyarlılığına, sinüzitin de eklenmesi ile günümüzde dörtlü bir semptomatoloji haline gelmiştir (17). Aspirine duyarlı astım hastalarının tümünde klasik "aspirin üçlemesi" bulgularının hepsi bir arada bulunmayabilir. Örneğin astımlı ve nazal polipli bir hastada duyarlılık olmayabilir. Aspirinle indüklenmiş bronkospazmın tanısı detaylı bir anamnez gerektirir. Kesin tanı farklı yollarla yapılabilen aspirin provokasyon testi ile yapılır. Bu konuda oral provokasyon testi yaygın olarak kullanılır (1). Analjezik ilaçlar, COX enzimini inhibe ederek ağrı oluşumunda görevli bir takım mediatörlerin sentezini engellerler (17). Bu etkisini hücre membran fosfolipidlerinden olan araziidonik asitten, prostoglandin sentezinde rol alan COX enzimini inhibe ederek yapar. Böylece lökotrien sentezinde rol alan 5-Lipooksijenaz enzimini inhibe eden PGE2 düzeyi de azalmış olacaktır. Artan lipooksijenaz aktivitesi ile lökotrien sentezide artacak ki buda bronkospazm gelişmesini sağlayacaktır. COX enziminin iki izoformu bulunmaktadır ve analjeziklerin bu izoformlara afiniteleri farklıdır. Bu izoformlar COX-1 ve COX-2 olarak adlandırılırlar (3). Analjezik duyarlılığında günümüzde en çok kabul gören teori, bu intoleransın ilacın solunum sisteminde COX' un spesifik inhibisyonuna hatta özellikle COX-1 izoformunun inhibisyonuna bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Akut ürtiker-anjioödem ve anafilaksi kliniği ile ortaya çıkan analjezik duyarlılığı, ilacın COX-1 izoformunu inhibe etme güçleri ile doğru orantılıdır ve bu açıdan 4 gruba ayrılabilirler (Tablo 2) (18).

- 1.Grup: COX-1 ve COX-2'yi inhibe eden, ancak COX-1'e afiniteleri belirgin derecede yüksek olan analjezikler.
- 2.Grup: COX-1 ve COX-2'yi inhibe eden, ancak COX-1'i inhibe etme güçleri zayıf olan analjezikler.
- 3.Grup: Öncelikle COX-2 enzimini inhibe eden, ancak yüksek dozlarda COX-1 inhibisyonu oluşturan analjezikler.
- 4.Grup: Sadece COX-2 inhibisyonu yapan analjezikler

Tablo 2. COX izoformlarını inhibe etme şekillerine ve güçlerine göre analjezikler (18).

COX inhibisyonu	İlaçların isimleri	NSAİİ'lar arasındaki çarpaz reaktivite
1. Grup	Asetil Salisilik Asit Piroksikam İndometazin Sulindak Tolmetin İbuprofen Naproksen Meklofenamat Diflunisal Ketoprofen Diklofenak Ketorolak Etodolak	Güçlü çarpaz reaktivite
2. Grup	Asetaminofen Salsalat	Sadece yüksek dozlarda çarpaz reaktivite
3. Grup	Nimesulid Meloksikam	Sadece çok yüksek dozlarda zayıf çarpaz reaktivite
4. Grup	Selekoksib Rofekoksib	Çarpaz reaktivite yok

COX-1 enzimini inhibe eden tüm analjezikler bronkospazm oluşturabilirler ve COX-1 inhibisyonu yapma güçleri ile oluşturdukları solunum sistemi semptomlarının şiddeti arasında paralellik vardır. (13). Aspirin, uzun yıllardır kullanılan ve güçlü COX-1 enzim inhibisyonu yapan bir ilaçtır (17). Tablo 3'de gösterildiği gibi analjezikler arasında bu açıdan çarpaz reaktivite vardır (1).

Tablo 3: Aspirin ile çarpaz reaksiyona giren ilaç grubu aşağıdaki gibidir (1).

Çarpaz Reaksiyona Girenler	Çarpaz Reaksiyona Girmeyenler
Diklofenak	Asetaminofen
Diflunisal	Benzidamin
Fenoprofen	Klorokin
Flufenamik asid	Kolin salisilat
Flurbiprofen	Kortikosteroidler
Hidrokortizon hemisüksinat	Dekstropoksifen
Ibuprofen	Fenasetin
Indometazin	Salisilamid
Ketoprofen	Sodyum salisilat
Mefenamik asid	
Naproksen	
Oksifenbutazon	
Fenilbutazon	
Piroksikam	
Sulindak	
Sulfinpirazon	
Tartrazin	
Tolmetin	

Aspirin ve nonsteroidal antiinflamatuvarlar (NSAİİ) ile meydana gelen solunum sistemi semptomları; aspirin intoleransı, aspirin idiosenkrazisi, psödoallerjik reaksiyon ve aspirin duyarlılığı olarak isimlendirilmektedir (15,16).

### Aspirin ve NSAİİ Duyarlılığında Tedavi

Aspirine duyarlı astım hastaları 2 genel tedavi yaklaşımından birini alır: desensitizasyon veya kaçınma (uzak durma). Astımı tetikleyen maddelerden kaçınma nadiren astımlı hastaların klinik seyrini değiştirir (1). %80'in üzerindeki aspirine duyarlı astım hastasında, sarı azo boyası (yiyecek, içecek, ilaç ve kozmetik boyası) tartrazine karşı oluşan istenmeyen etki oluşma potansiyeli vardır (16). Ancak yüksek orandaki çarpaz reaksiyonu bildiren raporlar çok iyi kontrol edilmemiştir ve genellikle subjektif kriter olarak kullanılır (17,21). Plasebo kontrollü çift kör çalışmalarda (pulmoner fonksiyonların desteklediği) tartrazine olan duyarlılığın nadir bir olay olduğu kanıtlanmıştır (21). Tartrazin duyarlılığı, yalnızca aspirin intoleranslı hastalarda %2 prevalansla görüldüğü sanılmaktadır. Nadir olmasına rağmen reaksiyonun şiddeti ve tartrazin yaygın kullanımı FDA'nın bu boyayı içeren ürünleri işaretlemesine neden olmuştur (22). Diğer azo boya boyalarına, monosodyum glutamata, parabenlere ve non azo boya boyalarına karşı oluşan reaksiyonlar, tartrazine karşı oluşan reaksiyonlara göre daha nadir görüldüğü bildirilmiştir (21). Bir gıda koruyucu madde olan sodyum benzoata karşı pozitif reaksiyonlar (olumlu tepkiler) aspirine duyarlı bireylerin %23'ünde bildirilmiştir (23).

Aspirine duyarlı hastalar desensitize edilebilir. Aspirin ve NSAİİ kullanımı sonucu astım gelişen hastalarda aspirin ile desensitizasyon yapabilmek için yüksek dozlarda aspirin verilerek ile bu ilaca karşı tolerans geliştirilir. Desensitizasyonun kolaylığı hastanın aspirine olan duyarlılığı ile ilişkilidir (23). Başlangıçta 100 mg'dan daha az aspirine reaksiyon gösteren aşırı duyarlı hastaların desensitize olması için ilacın birçok kez yeniden verilmesi gerekir (13). Bu ilaca karşı oluşan toleransın devam edebilmesi için aspirinin hergün alınması gerekir. İlaç herhangi bir nedenle alınmazsa hastalar 2-5 gün içerisinde duyarlılık kazanmaya başlarlar ve yedinci günün sonunda ilaca tekrar tam duyarlı hale gelirler (13). Aspirin ile çarpaz reaktivite gösteren diğer NSAİİ'lara da bu uygulama ile desensitizasyon gelişir. Bu işlem yalnızca konusunda uzman kişiler tarafından ve kontrollü ortamlarda denenmelidir çünkü hastalarda yaşamı

tehtid eden reaksiyonlara neden olabilir. Ayrıca sürekli aspirin uygulamasına rağmen hastaların desensitize durumu sürdürmekte başarısız olduğuna dair raporlar da vardır. Bir takip çalışmasında, desensitizasyona uğramış ve günlük sürekli aspirin tedavisi (1,300 mg/gün) alan 172 aspirin duyarlı astım hastasında tedaviden 6 ay sonra nazal-sinüs ve astım semptomlarında düzelme olmuştur (24). Aspirin desensitizasyonundan hemen sonra burun sıvısında histamin ve LTC<sub>4</sub>'ün normal düzeylere indiği ve ayrıca LTE<sub>4</sub>'e karşı bronş hiperreaktivitesinin 20 kat azaldığı saptanmıştır (25,26). Uzun süreli izlemde monositlerde LTB<sub>4</sub> sentezinin azalarak normal sınırlara geldiği, LTE<sub>4</sub> seviyesinin ise yine azaldığı ancak hiçbir zaman normal sınırlara inmediği bulunmuştur (27). Desensitizasyon yapılan aspirin duyarlı astımlılarda ilacın hergün kullanılması ile astım kliniğinde ve sinüzit semptomlarında belirgin iyileşmeler olduğu ve intranasal ile sistemik kortikosteroid ihtiyaçlarının azaldığı da saptanmıştır (28).

Desensitizasyon dışında analjezik ilaç seçiminde bir takım ayırıcı özelliklerden faydalanılabilmektedir. Örneğin COX-1 enzimini güçlü inhibe eden ilaçlar, şiddetli semptom oluşturdukları için kaçınılması gereken gruptur. Zayıf inhibitörler ise ya hiç semptomna neden olmazlar ya da yüksek dozlarda alındıklarında semptom oluşturduklarından tercih sebebi olabilirler. Hastanın öyküsünde analjezik duyarlılığı bulguları varsa, COX-1 izoformunu inhibe eden ilaçları kullanmaması veya COX-1 enzimini zayıf inhibe eden analjezikleri özellikle düşük dozlarda kullanmaları önerilebilir. (Tablo 2).

Analjezik ilaçlar içinde yer alan parasetamol preparatları, ülkemizde diğer ülkelerde de olduğu gibi reçetesiz olarak temin edilebildiğinden en çok kullanılan analjezik ilaçlardandır (30). Asetaminofen zayıf bir COX inhibitörüdür (17). Parasetamole bağlı duyarlılık reaksiyonları, diğer analjezik ilaçlarla görülen reaksiyonlar arasında nadiren bildirilmektedir (29,30). Bu nedenle aspirin duyarlılığı olan hastalarda alternatif bir ilaç olarak önerilmektedir. Aspirine duyarlı astım hastalarının yaklaşık %5'inde asetaminofene karşı da reaksiyon gelişmiştir. Özellikle yüksek dozlarda parasetamol ile aspirin ve diğer NSAİİ'ler arasında çapraz reaksiyonlar görülmektedir (29) Yapılan bir çalışmada aspirin intoleransı olan 11 adet astımlı hastada 500 mg parasetamolle herhangi bir belirti oluşmadığını saptanmıştır (31). Ancak Delaney ve arkadaşları 1000 mg dozunda parasetamolun hastaların %28'inde solunum

semptomları oluşturduğunu saptamışlardır (32). Dolayısıyla verilecek ilacın dozunun da COX-1 inhibisyonunun şiddetiyle ilişkisi vardır. Bunun dışında hastalar; sodyum salisilat, salisilamid, kolin magnezyum trisalisilat, benzidamin, klorokin, azopropazon, dekstropfen gibi COX enzimini inhibe etmeyen veya zayıf COX-1 inhibitörü olan ilaçları kullanabilirler.

Yapılan bir çalışmaya göre aspirine duyarlı astımı olan 20 hastanın sadece birinde 100 mg nimesulidde hafif bir bronkospastik reaksiyon saptanmıştır (33). Son yıllarda COX-1'e göre COX-2 enzimi üzerine inhibe edici etkisi daha fazla olan nimesulid ve meloksikam gibi ilaçlarla yapılan çalışmalarda, sadece yüksek dozlarda bronş obstrüksiyonu ortaya çıktığı, onun ötesinde bu ilaçların oldukça güvenilir oldukları gözlenmiştir (34).

COX-1 inhibisyonu yapan ilaçlar, bronşları genişletici ve bronş mukozasını koruyan madde düzeyini azaltırlar ki, bunu COX yolağını, 5-Lipooksijenaz yönüne kaydırarak yapmaktadırlar. COX-2 selektif ilaç kullanımı ile koruyucu PGE<sub>2</sub> düzeylerinde azalma olmayacak ve yolağın 5-LO yönüne kayması önlenecektir. Sonuçta bronkospazm ile mukus sekresyon artışı olmayacak ve vasküler permeabilite artışına neden olan LT'lerin sentezi artmayacaktır (18). Günümüzde rofekoksib ve selekoksib isimli, selektif COX-2 inhibisyonu yapan iki etken madde bulunmaktadır ki, bunlardan rofekoksib COX-2 enzimini COX-1'e göre 800 kat fazla, selekoksib ise 375 kat fazla inhibe etmektedir (17). Çift kör plasebo kontrollü yöntemle aspirine bağlı astımı olan 60 hastaya ağızdan rofekoksib vererek analjezik duyarlılığını test edilmiş ve hastaların hiçbirinde solunum semptomları oluşmamıştır (22). 104 adet aspirin/NSAİİ ile ürtiker ve anjioödem yakınması olan hastaya, rofekoksib ile ağızdan uyarı testi yapılmış ve hastaların hiçbirinde reaksiyon oluşmadığını gözlemlemiştir (35). Sanchez-Borges ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, NSAİİ'lerle ürtiker-anjioödem öyküsü olan hastalarda, nimesulidde %21,3, meloksikamla %17,3, selekoksible %33,3 ve rofekoksible %3 oranında ürtiker-anjioödem geliştiğini saptamışlardır (36). Sonuç olarak Aspirin ve NSAİİ'lerle gelişen duyarlılık reaksiyonları doktorların sıklıkla karşılaştıkları reaksiyonlardır. Hastanın ilacı aldıktan sonra oluşturduğu semptom, hastanın ileriki hayatında bu ilaçlarla nasıl reaksiyon gösterebileceğini ve aynı zamanda ileride hangi ilaçları kullanabileceğini belirlemektedir. Bu nedenle duyarlılık reaksiyonlarının tanısı tüm doktorlar için

önemlidir (17).

Son yıllarda aspirin kaynaklı astım tedavisinde; 5-lipooksijenaz enzim inhibitörü (örneğin: zileuton) ve zafilukast, montelukast ve pranlukast gibi lökotrien antagonistleri kullanılmaya başlanmıştır (34). 8 tane aspirin-duyarlı astım hastasına uygulanan zileuton ön tedavisi, aynı eşik dozdaki aspirinin provoke ettiği klinik durumdan korumuştur (37). Bu çalışmada aspirinin eşik dozunun üzerindeki dozlar denenmemiştir. Dahası, aspirinin provokatif eşik dozunun üzerindeki dozlara çıkıldıkça zileuton lökotrien oluşumunu önlememiştir (38). Benzer bir çalışmada montelukast 10 mg/gün ön tedavisinin aspirinin provokatif eşik dozunun üzerindeki dozlarından hastaları korumadığı görülmüştür (39). Başka bir çalışmada ise aspirinin provoke eden ortalama dozlarının, lökotrien reseptör antagonistleri (Zafirlukast, Montelukast) alan astım hastaları ve kontrol grubu arasında farklı olmadığı gözlenmiştir (Dozlar sırasıyla 60,4 mg vs. 70,3 mg) (40). İlk çalışmalar lökotrien reseptör antagonistlerinin, aspirinin indüklediği reaksiyonları blokladığını söylemesine rağmen hastaları yüksek doz riskinde bırakarak yalnızca doz-cevap eğrisini sağa doğru yatırdığı çok açıktır. Bu yüzden lökotrien reseptör antagonistlerinden fayda görme ihtimali olan hastaların aspirin ve tüm NSAİİ'lerden kaçınması gerekir. Günde 2 kez 20 mg zafirlukast alan astımlı hastada ibuprofenin (400 mg) neden olduğu astım bildirilmiştir (41). Ayrıca pek çok çalışma aspirin veya NSAİİ'lerin artan dozlarına dayanır ve bu ilaçların klinikte uygulanan maksimum dozlarına maruz kalan hastalar, lökotrien reseptör antagonistlerinin antagonistik etkilerinin üstesinden gelebilir. Solunumla ilgili semptomlar azalabilir ancak antihistaminikler, kromolin ve nedokromil ön tedavisi ile önlenemez (42,43). Astımı uzun süre takip edilen aspirine duyarlı hastaların diğer astım hastalarından farkı yoktur. Aspirine duyarlı astım hastalarının lökotrien reseptör antagonistlerine daha iyi yanıt verdiğini destekleyecek bir kanıt bulunmamaktadır. Plasebo kontrollü, randomize, çift kör çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında aspirine duyarlı astım hastalarında montelukast'ın FEV1'de %10 iyileşme gösterdiği belirtilmiştir ayrıca plasebo ve montelukast kıyaslandığında benzer sonuçlar elde edilmiştir (44). Beta-2 adrenerjik 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 (31). **Sonuç olarak;** hekim astımlı hastada COX-1 enzimini ancak yüksek dozlarda bloke eden analjezikleri (parasetamol gibi), COX-2 enzimini COX-1 enzimine göre daha çok bloke eden analjezikleri (nimesulid ve meloksikam), COX-2 enzimini selektif olarak bloke eden analjezikleri (Selekoksisib, rofekoksisib) tercih etmelidir. Buna rağmen analjezik duyarlılığı gelişirse astım tedavi protokolünde özellikle lökotrien reseptör antagonistleri ve beta-2 adrenerjik agonist ilaçlar tercih edilmelidir. Duyarlılık yaptığı bilinen maddelerden kaçınılmalıdır. Desensitizasyon işlemi de yalnızca konusunda uzman kişiler tarafından ve kontrollü ortamlarda denenebilir.

#### Kaynaklar

- 1- Raissy HH, Harkins M, Marshik PL. Drug-Induced Pulmonary Diseases. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Pharmacotherapy, A Pathophysiologic Approach (7<sup>th</sup> Ed), The McGraw-Hill Companies Inc., New York, 2008;521-34.
- 2- Astım tanı ve tedavi rehberi. Toraks Dergisi, 2009;10:6-15
- 3- Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 1. Cilt. 11. Baskı. Ankara. Hacettepe-Taş Yayıncılık 2005; 594-612
- 4- Demir E, Midyat L. Astım Patogenezi. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2009;5(3):6-16.
- 5- Szczeleklik A, Stevenson DD. Aspirin induced asthma: advances in pathogenesis and management. J Allergy Clin Immunol 1999;104:5-13
- 6- Szczeleklik A. Aspirin-induced asthma: a tribute to John Vane as a source of inspiration. 2010;62(3):526-9
- 7- Christie PE, Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW, Charlesson S, Chee P, Arm JP al. Urinaryleukotriene E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin sensitive asthmatic subjects. Am Rev Respir Dis 1991;143:1025-9.
- 8- Arm JP, O'Hickey SP, Hawksworth RJ, Fong CY, Crea AE, Spur BW et al. Asthmatic airways have a disproportionate hyperresponsiveness to LTE4, as compared with normal airways, but not to LTC4, LTD4, methacholine and histamine. Am Rev Respir Dis 1990;142:1112-8.
- 9- Pasaje CF, Kim JH, Park BL, Cheong HS, Kim MK, Choi IS et al. A possible association of EMID2 polymorphisms with aspirin hypersensitivity in asthma. Immunogenetics. 2011;63(1):13-21.

- 10-Sahin U, Akkaya A, Unlu M, Turgut E, Uygun N. Isparta il merkezinde 15-18 yaş gruplarında astım semptom prevalansının araştırılması. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 1997 4(3): 1-5.
- 11- Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for nonsteroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84:101-6.
- 12- Bavbek S, Çelik G, Ediger D, Mungan D, Sin B, Demirel YS. Severity and associated risk factors in adult asthma patients in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:134-9.
- 13- Stevenson DD. Adverse reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Immunol and Allergy Clin North America* 1998;18:773-97.
- 14 Çelik G, Mungan D, Özer F, Ediger D, Bavbek S, Sin B et al. Clinical features and atop profile in Turkish subjects with analgesic intolerance. *Asthma* 2002; 39, 101-6.
- 15- Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Fernandez-Caldas E, Suarez-Chacon R, Caballero F, Castillo S et al. Mite contaminated foods as a cause of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:738-43.
- 16-Settipane GA. Aspirin and allergic diseases: A review. *Am J Med* 1983;74(6A):102-9.
- 17- Mete N, Kokuludağ A. Aspirin ve Nonsteroid Antiinflammatory Duyarlılığı. *Türkiye Klinikleri J Allergy-Asthma* 2003;5:48-58.
- 18- Stevenson DD. Anaphylactic and anaphylactoid reactions to aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North America* 2001;21:745-68.
- 19- Samter M, Beers R Jr. Intolerance to aspirin: Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968; 68: 975-83.
- 20- Stevenson DD, Simon RA. Selection of patients for aspirin desensitization treatment. 2006 Oct;118(4):801-4.
- 21- Mathison DA, Stevenson DD, Simon RA. Precipitating factors in asthma: Aspirin, sulfites, and other drugs and chemicals. *Chest* 1985;87:50-4.
- 22- Stevenson DD, Simon RA. Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108: 47-51.
- 23- Settipane GA. Aspirin and allergic diseases: A review. *Am J Med* 1983;74(6A):102-9.
- 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- Arm JP, O'Hickey SP, Hawksworth RJ et al: Asthmatic airways have a disproportionate hyperresponsiveness to LTE<sub>4</sub>, as compared with normal airways, but not to LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, methacholine and histamine. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1112-8.
- 26- 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 Resp Dis* 1988;137:847-54.
- 27- 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.
- 28- 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.
- 29- Kvedariene V, Bencherioua AM, Messaad D, Godard P, Bousquet J, Demoly P. The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1366-9.
- 30- De Paramo BJ, Gancedo SQ, Cuevas M, Camo IP, Martin JA, Cosmes EL. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:508-11.
- 31- Quiralte J, Bianco C, Castillo R, Delgado J, Carrillo T. Intolerance to nonsteroidal antiinflammatory drug challenges in 98 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:678-85.
- 32- Delaney JC. The diagnosis of aspirin idiosyncrasy by analgesic challenge *Clin Allergy*. 1976;6(2):177-81.
- 33- Bavbek S, Celik 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.
- 34- <http://www.tihud.org.tr/uploads/content/kongre/5/5.11.pdf>
- 35- Pacor ML, Di Lorenzo G, Biasi D, Barbagallo M, Corrocher R. Safety of rofecoxib in subjects with a history of adverse cutaneous reactions to aspirin and/or non-steroidal antiinflammatory drugs. *Clin Exp All* 2002;32:397-400.
- 36- Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Perez CR. Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87: 201-4.
- 37- Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Shapiro J et al. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1447-51.
- 38- Pauls JD, Simon RA, Daffern PJ, Stevenson DD. Lack of effect of the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton in blocking oral aspirin challenges in aspirin-sensitive asthmatics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:40-5.



- 39- Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC. Montelukastis only partially effective in inhibiting aspirin response in aspirinsensitive asthmatics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:477-82.
- 40- Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The effect of leukotriene modifier drugs on aspirin-induced asthma and rhinitis reactions. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1491-6.
- 41- Menendez R, Venzor J, Ortiz G. Failure of zafirlukast to prevent ibuprofen induced anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:225-6.
- 42- Robuschi M, Gambaro G, Setini P, et al. Attenuation of aspirininduced bronchoconstriction by sodium cromoglycate and nedocromil sodium. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1461-4.
- 43- Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactionsto aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:617-22.
- 44- Dahlen S, Malmstrom K, Nizankowska E, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:9-14.