

Aspirin ve Nonsteroid Antiinflamatuvar Duyarlılığı

SENSITIVITY TO ASPIRIN AND NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS

Nihal METE*, Ali KOKULUDAĞ**

* Uz.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, İmmunoloji ve Allerji BD,

** Prof.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, İmmunoloji ve Allerji BD, İZMİR

Özet

Aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuvarlar (NSAİİ), tüm dünyada en sık reçetelenen ilaçlardır. Bu ilaçlara karşı gelişen duyarlılık reaksiyonları, antibiyotiklere karşı oluşarlardan sonra ikinci sıklıkla görülür. Analjezik duyarlılığı, üç farklı klinikle karşımıza çıkabilir: Solunum sistemi belirtileri, ürtiker-anjioödem ve anafilaksi. Analjezikler siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek ağrı oluşumunda görevli bir takım mediatörlerin sentezini engellerler. Siklooksijenazın (COX) iki izoformu bulunmaktadır ve analjeziklerin bu izoformlara afiniteleri farklıdır. Bu izoformlar COX-1 ve COX-2 olarak adlandırılırlar. Analjezik duyarlılığında solunum sistemi bulguları COX-1 izoformunun inhibisyonuna bağlıdır. Analjeziklerin COX-1 izoformunu inhibe etme güçleri etken maddelerine bağlı değişir. Akut ürtiker-anjioödem ve anafilaksi kliniği ile ortaya çıkan analjezik duyarlılığı ise genellikle ilaç molekülüne spesifik gelişmektedir. Analjezik duyarlılığı tanısında altın standart ağızdan ilacın verilmesi ile yapılan uyarı testidir. Hastanın öyküsünde analjezik kullanımını takiben oluşan solunum sistemi bulguları varsa, hastaya COX-1 izoformunu inhibe eden ilaçları kullanmaması veya en azından ancak çok yüksek dozlarda bu enzimi inhibe eden ilaçları kullanması önerilmelidir. Bu hastalar COX-1 enzimini zayıf inhibe eden analjezikleri özellikle düşük dozlarda kullanabilirler. Bir analjezik kullanımını takiben ürtiker-anjioödem ya da anafilaksi oluşmuş ise hastaya o etken maddeye sahip ilacı kullanmaması ve molekül yapısı farklı bir ilacı kullanması önerilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Analjezik duyarlılığı, Siklooksijenaz, COX-1, ASA (asetil salisilik asit), NSAİİ

T Klin Allerji-Astım 2003, 5:48-58

Summary

Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most commonly used drugs all over the world. Analgesic use is the second most common cause of drug hypersensitivity. The clinical manifestations of analgesic hypersensitivity can be classified mainly into three groups: respiratory system symptoms, urticaria-angioedema and anaphylaxis. Acetylsalicylic acid (ASA) and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit the cyclooxygenase enzyme (COX) and the synthesis of the mediators responsible for pain and inflammation. There are two isoforms of COX; COX-1 and COX-2. Aspirin and most NSAIDs inhibit both COX-1 and COX-2, but there is greater inhibition of COX-1 quantitatively. Respiratory system symptoms develop mostly due to COX-1 inhibition. The severity of the respiratory symptoms is related to COX-1 selectivity. Aspirin and all other NSAIDs that inhibit COX-1 cross-react with each other and induce respiratory reactions. Oral challenge test is gold standard in the diagnosis of aspirin hypersensitivity. If there is previous history of a respiratory reaction after aspirin or a COX-1 inhibiting nonsteroidal anti-inflammatory drug use, the patient should not take aspirin or COX-1 inhibiting NSAIDs. Similarly, if there is history of anaphylaxis and/or urticaria-angioedema, the patient should not take the same drug or drugs with similar molecular structure.

Key Words: Analgesic hypersensitivity, Cyclooxygenase, COX-1, ASA (acetylsalicylic acid), NSAIDs

T Klin J Allergy-Asthma 2003, 5:48-58

İlaç allerjileri, allerji hekimlerinden istenilen konsültasyonlar arasında rinit ve astımdan sonra 3. sırada gelir. Nonsteroid antiinflamatuvarlara (NSAİİ) bağlı duyarlılık reaksiyonları ise antibiyotik allerjilerinden sonra ikinci sıklıkla görülen ilaç reaksiyonlarıdır. (1) Genel populasyonda her bin kişiden 3'ünde NSAİİ duyarlılığı olduğu rapor

edilmiştir. (2) Astımlılarda bu oran daha fazladır. Bavbek ve arkadaşları (3), sorgulama ile erişkin astımlıların %11'inde, Stevenson ve arkadaşları ise (4) %5'inde duyarlılık olduğunu bildirmişlerdir.

Atopik hastalıklar analjezik duyarlılığına yatkınlığı artırır mı? Bu konuda farklı görüşler vardır.

Samter ve arkadaşları (5), aspirinle astım gelişen hastalarda atopi oranını %3'den az saptamışlardır, fakat bu çalışmada atopi tanısı hastada ve/veya ailesindeki atopi anamnezine göre konulmuştur. Çelik ve arkadaşları (6) ise NSAİİ'lara bağlı astımı olanlarda deri testleri ile saptanan atopi sıklığını %45 oranında ve normal popülasyondan fazla bulmuşlardır. Sanchez-Borges ve arkadaşları (7), NSAİİ'larla ürtiker-anjioödem oluşan hastaların %66.6'ında prick testlerinde ev tozu duyarlılığı saptamışlardır. Bu bulgular eşliğinde atopinin NSAİİ duyarlılığının gelişiminde bir risk faktörü olduğu söylenebilir.

Analjezikler, siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek ağrı ve inflamasyonda görevli bazı mediatörlerin sentezini engellerler. COX, araşidonik asit metabolizmasında görevlidir. İki izoformu vardır; COX-1 ve COX-2. Analjeziklerin COX-1 ve COX-2'e afiniteleri farklıdır ve bu açıdan 4 gruba ayrılabilirler (Tablo 1) (8).

1. COX-1 ve COX-2'i inhibe eden, ancak COX-1'e afiniteleri belirgin derecede yüksek olan analjezikler.

2. COX-1 ve COX-2'i inhibe eden, ancak COX-1'i inhibe etme güçleri zayıf olan analjezikler.

3. Öncelikle COX-2 enzimini inhibe eden, ancak yüksek dozlarda COX-1 inhibisyonu oluşturmuş analjezikler.

4. Sadece COX-2 inhibisyonu yapan analjezikler.

Analjeziklere bağlı duyarlılık reaksiyonları başlıca 3 klinik tablo ile karşımıza çıkabilir (9):

1-Solunum sistemi bulguları; rinit, sinüzit, astım.

2-Ürtiker-anjioödem.

3-Anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyonlar.

1-Solunum sistemi semptomları, rinit, sinüzit ve astım: ASA'a bağlı astım, erişkin astımlıların anamnezle %5'inde bulunmaktadır. (4) Bavbek ve arkadaşları (3), Türkiye'de sorgulama ile erişkin astımlıların %11'inde aspirin ve diğer NSAİİ duyarlılığı bulmuşlardır. Astımlı hastaların semptom şiddetine göre ayrıldığı bu çalışmada, aspirin ve NSAİİ ilaç duyarlılığı hafif intermitant astımda

Tablo 1. Siklooksijenaz izoformlarını inhibe etme şekillerine ve güçlerine göre analjezikler. Stevenson ve arkadaşlarından (2) alınmıştır.

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

%7, hafif persistan astımda %10, orta persistan astımda %6 ve ağır persistan astımda %31 oranında rapor edilmiştir. Şiddetli semptomlara sahip astımlılarda, analjezik duyarlılığının daha sık saptanması bu çalışmanın ilgi çekici bir özelliğidir. ASA uyarı testi ile erişkin astımlıların %9-20'inde duyarlılık saptanmaktadır. Ancak sinüzit, rinit ve polipi olan astımlılar seçilerek ağız yolu ile uyarı testi yapılırsa erişkin astımlıların %30-40'ında ASA duyarlılığı olduğu görülmüştür. (4) Bu bulgudan yola çıkılarak koku alma hissi azalmış, nazal polipi ve sinüziti olan astımlı bir hastada ASA duyarlılığının olabileceğinin düşünülmesi gerekmektedir.

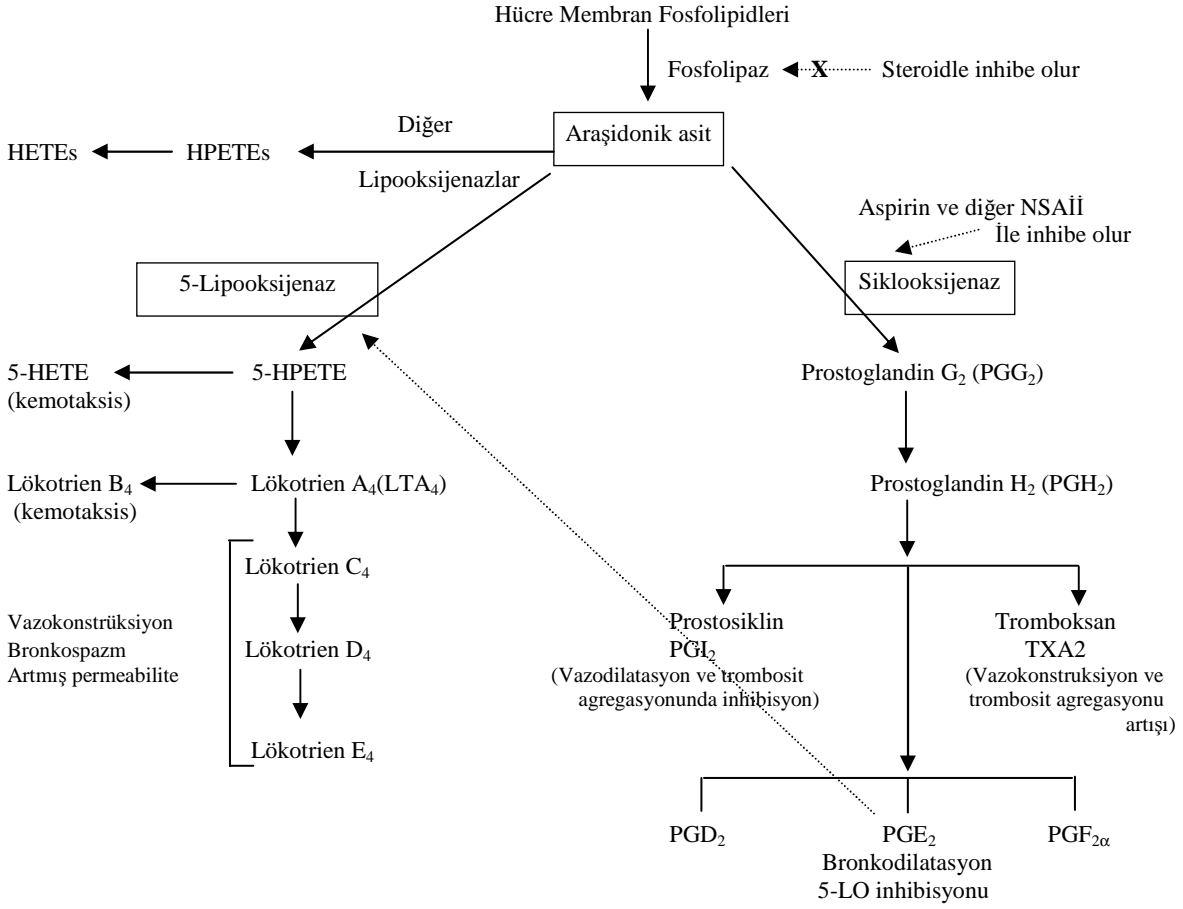
Analjeziklerle rinit, sinüzit, laringospazm ve bronkospazm gibi solunum sistemi bulguları oluşabilir. COX-1 enzimini inhibe eden tüm analjezikler bu semptomları oluşturabilirler ve Tablo 1'de gösterildiği gibi analjezikler arasında bu açıdan çarpaz reaktivite vardır. Bu gruptaki analjeziklerin invitro COX-1 inhibisyonu yapma güçleri ile oluşturdukları solunum sistemi semptomlarının şiddeti paralellik gösterir. (4) Asetil salisilik asit (ASA), uzun yıllardır kullanılan ve güçlü COX-1 enzim inhibisyonu yapan bir ilaçtır. Bu nedenle COX-1 inhibisyonu yapan ilaçlara bağlı duyarlılık reaksiyonlarını tanımlamada bu etken madde kullanılmaktadır. ASA ve nonsteroidal antiinflamatuvarlarla (NSAİİ) meydana gelen solunum sistemi semptomları ASA intoleransı, ASA idiosenkrazisi, psödoallerjik reaksiyon ve ASA duyarlılığı olarak isimlendirilmektedir (10-12).

ASA ve NSAİİ'a bağlı solunum sistemi semptomlarının şiddeti, ilacın COX-1 enzim inhibisyon gücü ile doğru orantılıdır. COX-1 enzimini güçlü inhibe eden ilaçlar şiddetli semptom oluştururken, zayıf inhibitörler ya hiç semptomna neden olmazlar ya da yüksek dozlarda alındıklarında semptom oluştururlar. Örneğin, zayıf COX-1 inhibitörü asetaminofen, 500 mg dozuna kadar güvenle kullanılabilir, ancak 1000 mg dozuna çıkıldığında ASA duyarlı hastaların %28'inde solunum bulguları oluşmaktadır. (13) Salsalat, artrit tedavisinde kullanılan bir ilaçtır ve COX-1 enziminin zayıf inhibitörüdür. Stevenson ve arkadaşları (14), ASA

duyarlı astımı olan 10 hastadan 2'inde 2 gr ve üzerindeki salsalat dozlarında, bronkospazm oluştuğunu saptamışlardır, bu doza kadar ilaç tolere edilebilmiştir.

NSAİİ'lara bağlı solunum sistemi semptomlarının patogeneğinde mast hücreleri ve eozinofillerin sorumlu oldukları düşünülmektedir. ASA duyarlı hastaların burun sitogramlarında, burun ve bronş mukozaya biyopsilerinde ve bronkoalveolar lavaj sıvılarında mast hücrelerinin ve eozinofillerin arttığı saptanmıştır. (15-17) COX-1 inhibisyonu ile araşidonik asit yolağı 5-lipoksijenaz (LO) yönüne kayar, sonuçta ortamda 5-LO ürünleri olan sisteinil lökotrienler (cysLT) artar. Sisteinil lökotrienlerden lökotrien (LT) C₄, LTD₄ ve LTE₄ bronş kaslarında kasılmaya, damarlarda dilatasyona ve mukus sekresyonunda artışa ve eozinofillerin inflamasyon bölgesine göç etmesine neden olurlar. (4) COX-1 inhibisyonu ile COX-1 enzim ürünü olan PGE₂ (prostoglandin) sentezi azalır. PGE₂ bizzat 5-LO yolağını inhibe eder, yanısıra güçlü bronkodilatatör etkisi vardır. PGE₂ miktarındaki azalmanın solunum sistemi semptomlarının oluşumunda önemli rolü vardır. (18) (Şekil 1).

Christie ve arkadaşları (19), ASA ile oluşan bronkospastik reaksiyondan 6 saat sonra idrarda LTE₄ düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. İdrarda LTE₄ düzeylerinin ölçülmesi, ASA duyarlılığı tanısında kullanılabilir. Ancak çoğu zaman araştırmalarda başvurulan bir tanı aracıdır. Arm ve arkadaşları (20), aspirin duyarlı astımlılarda inhalasyon yoluyla verilen LTE₄'e normal astımlılara göre 13 kat artmış bronş duyarlılığı olduğunu rapor etmişlerdir. Bu nedenle sadece bronkospazm yapıcı LT'lerin artmış üretimi değil aynı zamanda havayollarının aşırı duyarlılığı da bu hastalarda ASA duyarlılığından sorumlu gibi gözükmektedir. Ayrıca ASA duyarlı hastalarda nazal mukozada bulunan lökositlerde artmış oranda cysLT reseptörlerinin eksprese edilmesi havayolu aşırı duyarlılığa neden olabilir. ASA desensitizasyonu ile nazal mukozaya lökositlerinde cysLT reseptör artışı normal düzeylere gelmektedir. (21) Başka bir çalışmada da ASA'ya bağlı astımlılarda havayolu mukozasını



Şekil 1. Analjeziklerin COX-1'e Bağlı Reaksiyonlarının Oluşum Mekanizması.

infiltrate eden lökositlerde LTC₄ sentaz ekspresyonunun fazla olduğu bulunmuştur. Bu artışa, LTC₄ sentazı kodlayan genin promoter bölgesinde oluşan polimorfizmin neden olabileceği düşünülmektedir. (22)

ASA duyarlı hastaların solunum mukozasında kronik inflamasyon mevcuttur. Bu inflamasyon ASA kullanımından bağımsızdır ve süreklilik gösterir. ASA duyarlı astımlıların bir takım klinik özellikleri vardır. Bu hastalarda astım kliniğine rinit, sinüzit ve nazal polip eşlik eder (Tablo 2). Rinite, ısı değişimi ve nonspesifik iritanlarla şiddetlenen vazomotor rinit tablosu hakimdir. Astım, çoğunlukla 20-40 yaşlarında başlar, cinsiyet farkı yoktur. Rinit ve astım zamanla ağırlaşır, kortikosteroide ihtiyaç göstermeye başlar. Önceleri

Tablo 2. ASA Duyarlı Astımlıların Klinik Özellikleri (Stevenson ve arkadaşlarından (26) alınmıştır.)

Başlangıç yaşı	20-40
Rinit Tipi	Vazomotor rinit>%90 Allerjik rinit<%20
Burun semptomları	Tıkanıklık, akıntı, anosmi
Burun muayenesi	Suluk, konjesyone olmuş mukoza ve polipler
Waters grafisi	Pansinüzit
Sinüs operasyonları	Sık sinüs operasyonu geçirme öyküsü Her 3 yılda ortalama 1 operasyon
Astım şiddeti	Sinüzit aktivitesine bağlı değişir.

mukozal kalınlaşma olarak görülen sinüzit, ilerleyerek tedavisi zor pansinüzitlere dönüşür. ASA duyarlılığına bağlı inflamasyon nadiren sadece üst

solunum yollarına lokalize kalır. On Avrupa ülkesinde 500 ASA duyarlı astımlının incelenmesi ile rinitin ilk ortaya çıkan semptom olduğu ve ardından genellikle aylar bazen de yıllar sonra astım, aspirin duyarlılığı ve nazal polipozisin kliniğe eklendiği saptanmıştır (23).

Samter üçlüsü olarak bilinen ASA duyarlılığı, bu üçlüyü oluşturan rinit (polipli veya polipsiz), astım ve ASA duyarlılığına, sinüzitin de eklenmesi ile günümüzde dördü bir semptomatoloji haline gelmiştir (4).

2-Deri belirtileri, ürtiker-anjioödem: Bu tür belirtiler sağlıklı kişilerde görülebilir yada kronik ürtiker hastalarında ürtiker ataklarının oluşması ve semptomların şiddetlenmesi şeklinde ortaya çıkabilir. Sağlıklı kişilerde oluşan lezyonların IgE aracılığı ile ve moleküle spesifik olduğu düşünülmektedir (8). Kronik ürtikerlilerin %23'ünde ASA ve/veya NSAİİ'lerle semptomlarda artış bildirilmektedir. Bu hasta grubunda ürtiker ve anjioödem semptomları ilaç molekülüne spesifik değildir, ancak patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Mast hücreleri ve bazofillerin nonspesifik aktivasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. (24) Kronik ürtikeri olmayan kişilerde gelişen akut ürtiker tablosu ise genellikle molekül yapısına spesifiktir ve immunolojik mekanizmalarla oluşur. Semptomlar molekül yapısına spesifik olduğu için tek bir etken maddeye karşı reaksiyon oluşur. Ancak son yıllarda bu hastaların az bir kısmında molekül yapısı farklı ilaçlarla da duyarlılık oluştuğu görülmüştür (8).

3-Anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyonlar: IgE aracılığı veya nonimmunolojik mekanizmalarla vazoaaktif maddelerin salınımına bağlı oluşur. Olayın IgE aracılığı ile oluştuğu saptanabiliyorsa anafilaksi adı verilir.

Anafilakside ve akut ürtiker/anjioödem vakalarının büyük kısmında bazı bulgular patogenezi IgE antikorlarının sorumlu olduğunu düşündürür:

(a) Hastalarda tek bir molekül yapısına karşı reaksiyon oluşturur.

(b) Hastalar ilacı daha önce kullanmışlardır.

(c) Bu hastalarda atopiye normal popülasyondan daha sık rastlanır.

ASA ve NSAİİ Duyarlılığında Tanı

Analjezik duyarlılığına bağlı oluşan solunum, deri semptomları ile anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyonlarda tanı koydurucu deri testi veya invitro test yoktur. Allerjist çoğu kez anamneze göre hastanın allerjik olduğu ilacı saptamaya çalışır. Ancak anamnezle de kesin tanı koymak her zaman mümkün değildir. Kesin tanı için söz konusu analjezikle uyarı testleri yapılır. Öyküde analjezik duyarlılığına bağlı gelişen semptomlar dikkatle sorgulanmalıdır. Eğer hasta rinit, astım gibi solunum sistemi bulguları tanımlıyorsa, bu semptomlar COX-1 inhibisyonuna bağlı olduğu için ASA ile uyarı testleri yapılabilir. ASA'nın verilmiş yoluna göre 4 farklı uyarı testi geliştirilmiştir (25).

1. ASA'nın ağızdan verilmesi.
2. ASA'nın inhalasyon yoluyla bronşlara püskürtülmesi.
3. ASA'nın nazal mukozaya püskürtülmesi.
4. İntravenöz yolla ASA'nın verilmesi.

Ağızdan ASA uyarı testi: Hastaya 1. gün plasebo, 2. ve 3. gün ise artan dozlarda ASA verilir. İlk gün plasebo verilmeden önce bazal solunum testi yapılır. Plasebo verildikten sonra aralıklı solunum testi tekrarlanır. Amaç; hastanın bazal FEV1 değerinin ve FEV1'deki gün içi değişimlerin saptanmasıdır. Plasebonun uygulandığı gün FEV1 değerinde bir öncekine göre %15'den fazla azalma bulunursa havayollarının stabil olmadığı düşünülür ve teste devam edilmez. İkinci gün hastanın duyarlılığına bağlı değişimle birlikte 15 mg veya 30 mg dozunda ASA ile teste başlanır. Tablo 3'de belirtildiği gibi ASA artan dozlarda ve 3 saatte bir verilir. Üçüncü gün 650 mg ASA verilmesi ile test sonlandırılır. FEV1 değerleri plasebo ve ASA alınan gün saat başı ölçülür. Test sırasında burun, göz, larinkste ve/veya solunum sisteminde oluşabilecek semptomlara göre hasta değerlendirilir. Ayrıca FEV1'deki düşmeler gözlenir (Tablo 4). Bu, Stevenson ve arkadaşlarının (26) uyguladığı bir çok merkez tarafından uygulanan bir protokoldür.

Tablo 3. Ağızdan 3 günlük ASA uyarı testi protokolü (*Stevenson ve arkadaşlarından (26) alınmıştır.*)

SAAT	1. GÜN	2. GÜN	3. GÜN
8.00	Plasebo	15-30 mg	150 mg
11.00	Plasebo	45-60 mg	325 mg
14.00	Plasebo	100 mg	650 mg

Uyarı testinde ASA başlangıç dozu, doz artımları ve verilen dozlar arasındaki süre klinisyen tarafından değiştirilebilir. Örneğin hastanın anamnezinde saptanan aspirin duyarlılığı şiddetli ise 30 mg yerine 15 mg ile teste başlanabilir. 650 mg dozundaki aspirini herhangi bir semptom oluşmadan alabilen hastalarda test negatif olarak değerlendirilir.

Tablo 4. ASA uyarı testinin değerlendirilmesi. (*Stevenson ve arkadaşlarından (26) alınmıştır.*)

Reaksiyon yok	Semptom yok ve Δ FEV1 <%15
Klasik Reaksiyon	Δ FEV1>%20, burun akıntısı ve tıkanıklık
İzole Astım	Δ FEV1>%20
İzole Rinit	Burun akıntısı, tıkanıklık
Kısmi Astım	Δ FEV1 %15-20, burun akıntısı ve tıkanıklık
Laringospazm	Boğulma hissi, stridor

Bu protokol ASA ve NSAİİ'lerle oluşan solunum sistemi semptomlarının tanısında kullanılır. ASA ve diğer NSAİİ'lerle oluşan ürtiker/anjiödem ve anafilaksi tanısında kullanılmaz. Hasta test sırasında oluşan FEV1 değişimlerine ve klinik bulgulara göre grublandırılabilir. FEV1: 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volum. Δ FEV1: FEV1 değişikliği

Bazı merkezlerde ise daha farklı protokoller uygulanmaktadır. Farklı protokollerde teste hastanın duyarlılığına göre değişmekle birlikte 3 veya 30 mg dozunda başlanabilir, doz artımları ve dozlar arasındaki süre değiştirilebilir (27).

Bronşial L-ASA testi: Kristalize L-ASA (ASA lizin) %0.9 NaCl içerisinde çözündürülür ve doz kontrollü jet nebulizerle inhalasyon yaptırılır. Hastanın bazal değerlerinin görülmesi için öncelikle suda çözünmüş lizin solusyonu bronşlara uygulanır, ardından 30 dakikada bir giderek artan dozlarda ASA lizin inhale ettirilir. Her bir dozun 10.

20. ve 30. dakikalarında FEV1 ölçülür. FEV1'de %20'den fazla azalma oluşmuşsa veya ekstrasbronşial semptomlar meydana gelmişse teste devam edilmez. Hastada herhangi bir bulgu oluşmazsa total 182 mg'lık doza ulaşılarak test sonlandırılır (22).

ASA'nın nazal yolla verilmesi: ASA buruna püskürtülür. ASA duyarlılığını saptamada tarama testi olarak kullanılabilir. Uygulama sonrası nadi-ren sistemik semptomlar oluşur ve bu semptomları kontrol altına almak ağız yoluyla uygulamaya göre daha kolaydır. Astımı kontrol altında olmayan ve FEV1 değerleri %70'in altında olan hastalar ile ASA ile sadece burun semptomları geliştiren hastalara burun yoluyla ASA uyarısı yapılır (25).

Provokasyon testleri arasında duyarlılık ve özgülüğü en yüksek olan ağız yoluyla yapılandır. ASA'nın buruna yoluyla verilmesinin duyarlılığı ve özgülüğü ağız yoluyla olana göre daha azdır, ancak yine de %80'lerin üzerindedir. Günümüzde ağız yoluyla yapılan ASA uyarı testleri tanıda altın standart olarak kabul edilmektedir. Bronşial ve nazal uygulama Avrupa ülkelerinde kullanılmaktadır, ancak Amerika Birleşik Devletlerinde henüz rutin uygulamaya girmemiştir. İntravenöz yol sadece Japonya'da uygulanmaktadır. Uyarı testlerinde özellikle ağız yoluyla uygulamalarda çok şiddetli astım atakları oluşabilir, bu nedenle testler yoğun bakımda ve bu konuda tecrübeli kişiler tarafından yapılmalıdır (19).

ASA ve NSAİİ'lerle oluşan ürtiker/anjiödem ve anafilakside de tanı koydurucu deri testi veya invitro test yoktur. Tanıda altın standart yine ağızdan uyarı testleridir. Daha önce de belirtildiği gibi bu hastalarda semptomlar ilaç molekülüne spesifik olduklarından ASA ile değil anamnezle duyarlılık oluşturduğu saptanan ilaçla test yapılır. Ancak uyarı testinin gerekliliği açısından hasta değerlendirilmelidir. Bu durumda hastalara duyarlı oldukları ilaçtan farklı bir analjezik önerilir. Önerilen bu yeni ilaçla uyarı testi yapılabilir. Analjezikle anafilaksi öyküsü olan hastalarda uyarı testleri hayatı tehdit edici sonuçlar doğurabilir. Anafilakside hastanın duyarlı olduğu ilacı mutlaka alması gerekiyorsa ancak o zaman uyarı testleri denenmelidir.

Tablo 5. IgE aracılı allerjik reaksiyonlarda uyarı testi protokolu. (*Stevenson ve arkadaşlarından (2) alınmıştır.*)

Anamnez	Beklenen Yanıt	ASA Başlangıç Dozu	Doz Artımı	Dozlar Arası Süre	Reaksiyon Dozu
Akut ürtiker* (Farklı bir NSAİİ)	Yok/ nadiren ürtiker	81-325 (mg)	—	—	
Akut ürtiker ^d (Aspirin)	Ürtiker/ anjioödem	20	X2	30 (dk)	30-60 mg
Anafilaksi ^e	Ürtiker ve anafilaksi	10 mg	X2	30 (dk)	20-30 mg

*Bir NSAİİ ile akut ürtiker oluştu ise hastaya molekül yapısı farklı başka bir NSAİİ kullanması önerilebilir. Önerilen farklı ilaçla uyarı testi yapılabilir. Burada ASA için önerilen dozlar yazılmıştır. Başka bir NSAİİ kullanılacaksa rutin dozun yarısı ile başlanabilir veya doğrudan dozun tamamı verilerek hasta gözlenir.

#Aspirinle akut ürtiker oluştu ise ve hastanın mutlaka aspirin kullanması gerekiyorsa o zaman 20 mg dozunda aspirinle teste başlanır. Reaksiyon oluşmazsa 30 dakika sonra 2 katı verilir. 30-60 mg dozunda ürtiker-anjioödem semptomlarının oluşması beklenir.

ğHastada aspirin veya bir NSAİİ kullanımı ile anafilaksi oluşmuşsa test mutlaka yoğun bakım şartlarında yapılmalıdır. Genel kural olarak hastaya reaksiyon oluşturduğu ilaçla test yapılmaz. Ancak hastanın söz konusu ilacı mutlaka kullanması ya da doğru tanı konulması gerekiyorsa test yapılabilir.

Stevenson ve arkadaşları (8), IgE aracılığı ile oluşan akut ürtiker ve anafilakside tanıda kullanılabilen bir uyarı testi protokolu geliştirmişlerdir. Tablo 5’de belirtildiği gibi eğer bir NSAİİ ilaçla akut ürtiker oluştu ise hastaya başka bir NSAİİ kullanması önerilir ve önerilen bu NSAİİ ile uyarı yapılabilir. Aspirinle ürtiker atağı geçiren hastanın tedavi amacı ile aspirini mutlaka alması gerekiyorsa o zaman teste 20 mg aspirin dozu ile başlanır. Herhangi bir deri belirtisi oluşmazsa 30 dakika sonra doz iki katına çıkarılır. Genellikle 30-60 mg doz aralığında ürtiker ve/veya anjioödem ortaya çıkar. Aspirine bağlı akut ürtikerde anamnezle aspirin duyarlılığı saptansa bile uyarı testleri negatif çıkabilir. Akut ürtiker ve anjioödemde uyarı testleri için hastanın yatmasına gerek yoktur, anafilakside ise testler mutlaka yoğun bakımda yapılmaktadır. Hasta aspirinle anafilaksi geliştirmiş ise teste 10 mg ASA ile başlanır ve 30 dakika sonra 20 mg verilir, duyarlı kişilerde 20-30 mg dozunda reaksi-

yon gelişir. Stevenson tarafından uyarılan bu protokol farklı merkezlerde farklı şekillerde uygulanabilmektedir.

NSAİİ duyarlılığı öyküsü bulunan hastalarda tanı koymak ve/veya diğer NSAİİ’lara duyarlılığı belirlemede kullanılan farklı protokoller bulunmaktadır: Tablo 6’da bu amaçla uygulanan bir protokol gösterilmiştir. Bu protokolda hastalara ilk gün plasebo verilir ve gün içi FEV1 değerleri ölçülür. Bazal değerlerine göre FEV1’de %15’den fazla azalma olmaz ise 2. gün ilaçlar giderek artan dozlarda verilmeye başlanır. Dozlar ilacın etken maddesine göre değişen aralarla verilir, verilen her dozun ardından ve 15-30 dakika ara ile FEV1 ölçülür. Ayrıca hasta burun, göz semptomları, ürtiker, anjioödem ve sistemik anafilaksi açısından değerlendirilir (28).

ASA ve NSAİİ Duyarlılığında İnvitro Tanı Yöntemleri

İlaç allerjilerinde özellikle de analjezik allerjilerinde ilacın güvenli koşullarda verilmesi esasına dayanan yöntemlerle tanı konulmaya çalı-

Tablo 6. NSAİİ duyarlılığında kullanılan uyarı testi protokolu. Quirarte ve arkadaşlarından (28) alınmıştır.

İlaç	Doz (mg)	Dozlar arası süre (dakika)
Plasebo (Laktoz)	-	1. gün
Parasetamol	100, 250, 500	60
Diflunisal	100, 500	60
Mefenamik asit	50, 125, 250	60
Diklofenak	25, 50	120
Piroksikam	10, 20	120
Ketoprofen	10, 25, 50	120
Dipiron	10, 20, 125, 250, 575	60
ASA	50, 100, 250, 500	180

1. gün plasebo verilir ve o gün FEV1 değerleri saptanır. Plasebo verilen gün FEV1’de %15 ve üzerinde değişim saptanırsa hastanın havayollarının stabil olmadığı düşünülerek test ertelenir. FEV1 değerleri stabil bulunursa gün giderek artan dozlarda ilaçlar verilir. İlaçların veriliş dozları ve dozlar arasındaki süre birbirinden farklıdır. Test sırasında verilen dozun hemen ardından ve 15-30 dakika sonra FEV1 ölçülür. Ayrıca hastalar wheezing, ürtiker-anjioödem ve anafilaksi açısından değerlendirilir. Anafilaksi tanısı arteriel tansiyonda 30 mmhg’den fazla azalma olması ve yanısıra ürtiker-anjioödem veya bronkospazm gelişmesi ile konulur.

Tablo 7. Bazofil aktivasyonu yöntemi kullanılarak yapılan invitro analjezik duyarlılık testleri (De Weck AL&Sanz ML'den (30) alınmıştır.)

İlaç	Sensitivite %		Spesifite %		
	sIgE	FAST	sIgE	FAST	
Metamizol	-	40	-	100	<i>Lebel ve arkadaşları (29)</i>
Aspirin	-	56,3	-	100	<i>De Weck AL & Sanz MI (30)</i>

şılır. Ancak bu yöntemler çok pratik değildirler ve tedavisi zor komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olabilirler. Son yıllarda tamda invitro testler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bazofiller allerjik hastalıkların semptomlarının oluşmasında önemli hücrelerdir ve allerjen ile karşılaşma ardından aktive olurlar. Aktive olmuş bazofilin hücre yüzeyinde CD63 ekspresyonu artar ve başta histamin olmak üzere içersinde lökotrienlerin de olduğu birçok mediatörü ortama salınır. Bu esaslar doğrutusunda allerjenle karşılaşan bazofilin hücre yüzeyindeki CD63 miktarını ölçen yada ortamdaki sisteinil lökotrien miktarını ölçen yöntemler geliştirilmiştir (Tablo 7). Bazofillerin yüzeyinde bulunan CD63 oranı flow sitometride belirlenebilir. Bir allerjenle karşılaşma sonrası aktif hale gelen bazofillerin yüzeyindeki CD63 ekspresyonunu ölçmeye dayalı bu test flow sitometrik allerjen sitümüstasyon testi kısaca FAST olarak adlandırılır. Bu konuda yapılmış iki çalışma vardır, bu çalışmalarda testin duyarlılığı metamizol ile %40 ve aspirin ile %56,3 saptanmıştır, özgüllük ise her iki çalışma da %100 bulunmuştur, bir başka deyişle bu testin negatif çıkması ile hastaya ilacı kullanabileceği söylenebilir. Ancak analjezik duyarlılığı olan hastaların yarısında test pozitif çıkmaktadır. (29-30)

ASA ve NSAİİ Duyarlılığında Önlemler

Analjezik duyarlılığında oluşan semptomlar uygulanacak koruyucu tedavi yöntemlerini belirlemektedir. Bu yöntemler şu şekilde özetlenebilir:

1. Ürtiker/anjioödem: Analjezik kullanımı sonrası ürtiker ve anjioödem gelişmiş ise hastanın kronik ürtikeri olup olmadığı dikkatle sorgulanmalıdır. Kronik ürtikerlilerde ürtiker ve anjioödem

ilaç molekülüne spesifik olarak oluşmaz. ASA ve diğer NSAİİ'ler bu semptom açısından çarpaz reaktivite gösterebilirler. Bu hastalara uyarı testleri yapılarak duyarlı olmadıkları analjezik saptanabilir ve bu ilacı kullanması önerilebilir (8).

2. Analjezikle ürtiker ve anjioödem geliştiren ve kronik ürtiker öyküsü olmayan hastalarda semptomlar genellikle ilaç molekülüne spesifiktir. Bu hastalarda sadece reaksiyon oluşturan ilaç kesilir. Molekül yapısı farklı ilaçlar kullanılabilir.

3. Analjezik ile solunum sistemi semptomu geliştiren hastalarda semptomlardan COX enzim inhibisyonu sorumludur. Bu hastalarda COX-1'i kuvvetle inhibe eden ilaçların kullanılması yasaklanmalıdır (Tablo 1).

ASA ve NSAİİ Duyarlılığında Tedavi

1. ASA Desensitizasyonu

ASA ve NSAİİ'lerle rinit, sinüzit ve astım gelişen hastalarda ASA ile desensitizasyon yapılabilir. ASA'nın giderek artan dozlarda verilmesi ile bu ilaca karşı tolerans gelişir. Bu işleme desensitizasyon ya da duyarsızlaşma denilir. Desensitizasyon sonrası ASA ile çarpaz reaktivite veren diğer NSAİİ'lara da duyarlılık ortadan kalkar, yani çarpaz desensitizasyon oluşur. Oluşan tolerans durumunun devam edebilmesi ASA'nın hergün alınması ile mümkündür. İlaç herhangi bir nedenle alınmazsa hastalar 2-5 gün içersinde duyarlılık kazanmaya başlarlar. Yedinci günün sonunda ilaca tekrar tam duyarlı hale gelinir (12).

ASA desensitizasyonunun patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Desensitizasyon sonrası çalışmalar bu konuya kısmen ışık tutmaktadır. ASA desensitizasyonundan hemen sonra burun sıvısında histamin ve LTC₄'ün normal düzeylere indiği ve ayrıca LTE₄'e karşı bronş hiperreaktivitesinin 20 kat azaldığı saptanmıştır. (20-31) Uzun süreli izlemde monositlerde LTB₄ sentezinin azalarak normal sınırlara geldiği, LTE₄ seviyesinin ise yine azaldığı ancak hiçbir zaman normal sınırlara inmediği bulunmuştur. (32) Bu bulgulardan yola çıkarak aspirin ile desensitize edilen kişilerde ASA'nın COX-1 inhibisyonu yapmaya devam ettiği, ancak yanı sıra fosfolipaz

A₂'i de inhibe ettiği savunulmaktadır. Aynı zamanda desensitizasyon ile bronş cysLT1 reseptörlerinin azaldığı ve sonuçta ortamdaki LTE₄'e körleşmiş bir yanıt oluştuğu bildirilmiştir (21).

ASA desensitizasyonu yapılan hasta ASA'yi ve yanı sıra ASA ile çarpaz reaktivite veren diğer NSAİİ'yi herhangi bir semptom geliştirmeden kullanabilir. Stevenson ve arkadaşları (33), desensitizasyon yapılan ASA duyarlı astımlılarda ilacın hergün kullanılması ile astım kliniğinde ve sinüzit semptomlarında belirgin iyileşmeler olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada ASA duyarlı astımlıların intranazal ve sistemik kortikosteroid ihtiyaçlarının azaldığı da saptanmıştır. Berges-Gimeno ve arkadaşları (34), ASA duyarlı astımlılarda günlük 1300 mg ASA kullanımı ile steroid ihtiyacında ve sinüzit atak sıklığında azalma olduğunu bildirmişlerdir.

2. COX-1 Enzimini Zayıf İnhibe Eden İlaçların Kullanımı

COX-1 enzim inhibisyonuna bağlı solunum sistemi reaksiyonları geliştiren hastalarda bu enzimi ancak yüksek dozlarda ve zayıf olarak inhibe eden COX-1 inhibitörlerinin kullanımı önerilebilir. Ancak bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları farklıdır. Bavbek ve arkadaşları (35), aspirine duyarlı astımı olan 20 hastanın sadece 1'inde 100 mg nimesulidle hafif bir bronkospastik reaksiyon saptamışlardır. Yine Quiralte ve arkadaşları (26) ise ASA'ya bağlı astımı olan 11 hastada 500 mg parasetamolle herhangi bir semptom oluşmadığını saptamışlardır. Ancak Delaney ve arkadaşları (13), 1000 mg dozunda parasetamolun hastaların %28'inde solunum semptomları oluşturduğunu saptamışlardır.

3. COX-2 İnhibitörlerinin Kullanımı

COX-1, solunum epiteli ve endotel hücresi de dahil olmak üzere memelilerin pek çok hücresinde sentezlenmiş halde bulunur. COX-2 ise inflamasyon sırasında sentezlenmeye başlar ve birçok inflamatuvar prostonoidin yapımında görev alır. COX-1 inhibisyonu yapan ilaçlar bronşları genişletici ve bronş mukozasını koruyucu bir prostoglandin olan PGE₂ düzeyini azaltırlar. COX-2 inhibitörlerinin kullanılması ile koruyucu PGE₂

düzeylerinde azalma olmayacaktır. COX-1 inhibisyonu ile siklooksijenaz yolağı 5-LO yönüne kaymaktadır. COX-2 inhibitörlerinin kullanımı ile yolağın 5-LO yönüne kayması önlenecektir. Sonuçta bronkospasm, mukus sekresyon artışı, vasküler permeabilite artışına neden olan LT'lerin sentezi artmayacaktır. Günümüzde selektif COX-2 inhibisyonu yapan iki etken madde bulunmaktadır.

1. Rofekoksib,
2. Selekoksib.

Bu ilaçlarla çok az oranda da olsa COX-1 enzim inhibisyonu oluşabilir. Rofekoksib COX-2 enzimini COX-1'e göre 800 kat fazla, selekoksib ise 375 kat fazla inhibe eder. Bazı yayınlarda ASA ve diğer NSAİİ'lerle solunum sistemi bulguları oluşan hastalarda COX-2 inhibitörleri ile semptom gelişmediği görülmüştür. Stevenson ve arkadaşları (36), ASA'ya bağlı astımı olan 60 hastaya ağızdan rofekoksib vererek çift kör plasebo kontrollü yöntemle rofekoksib duyarlılığını test etmişlerdir. Hastaların hiçbirinde solunum semptomları oluşmamıştır. Pacor ve arkadaşları (37) ise 104 ASA/NSAİİ ile ürtiker ve anjioödem yakınması olan hastaya rofekoksib ile ağızdan uyarı testi yapmışlar ve hastaların hiçbirinde reaksiyon oluşmadığını gözlemlemişlerdir. Ancak Sanchez-Borges ve arkadaşları (38), NSAİİ'lerle ürtiker-anjioödem öyküsü olan hastalarda nimesulidle %21.3, meloksikamla %17.3, selekoksible %33.3 ve refekoksible %3 oranında ürtiker-anjioödem geliştiğini saptamışlardır.

Sonuç olarak ASA 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.

KAYNAKLAR

1. Alergologica, Alergia a Medicamentos. Sociedad Espanola de Alergologia e Inmunologia Clinica y Alergia e Inmunologia Abello, SA, Madrid; 1995: 185-13.
2. Sanchez-Borges M, Capriles Hulett A. Atopy is a risk factor for nonsteroidal anti-inflammatory drug sensitivity. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 84:101-6.

3. Bavbek S, Çelik G, Ediger D, Mungan D, Sin B, Demirel YS and Mısırlıgil Z. Severity and associated risk factors in adult asthma patients in Turkey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85:134-9.
4. Stevenson DD. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol and Allergy Clin North America* 1998; 18:773-97.
5. Samter M, Beers RF. Intolerance to Aspirin: Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968; 68:974-84.
6. Çelik G, Mungan D, Özer F, Ediger D, Bavbek S, Sin B, Demirel YS, and Mısırlıgil Z. Clinical features and atopy profile in Turkish subjects with analgesic intolerance. *J Asthma* 2002; 39, 101-6.
7. Sanchez-Borges M, Capriles Hulett A, Fernandez-Caldas E, et al. Mite contaminated foods as a cause of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:738-43.
8. Stevenson DD. Anaphylactic and anaphylactoid reactions to aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North America* 2001; 21:745-68.
9. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87:177-80.
10. Samter M, Beers R Jr: Intolerance to aspirin: Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968; 68:975.
11. Spector SL, Wangaard CH, Farr RS: Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64(part 1):500.
12. Stevenson DD, Simon RA: Sensitivity to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. In Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF, et al (eds): *Allergy: Principles and Practice*, ed 4. St Louis, CV Mosby, 1993,1747.
13. Delaney JC: The diagnosis of aspirin idiosyncrasy by analgesic challenge. *Clin Allergy* 1976; 77:6.
14. Stevenson DD, Hougham A, Schrank P, et al: Disalcid cross-sensitivity in aspirin sensitive asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:749.
15. Sladek K, Dworski R, Soja J, et al: Eicosanoids in bronchoalveolar lavage fluid of aspirin intolerant patients with asthma after aspirin challenge. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149:940.
16. Nasser SM, Pfister R, Christie PE, et al: Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am. Respir Crit Care Med* 1996; 153:90.
17. Yamamoto H, Nagata M, Kuramitsu K, et al: Inhibition of analgesic induced asthma by leukotriene receptor antagonist ONO-1078. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:254.
18. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:5-13.
19. Christie PE; Tagari P; Ford-Hutchinson AW, et al: Urinary leukotriene E₄ concentrations increase after aspirin challenge in aspirin sensitive asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1025.
20. Arm JP, O'Hickey SP, Hawksworth RJ, 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.
21. Sousa AR, Parikh A, Scadding G, Christopher JC, Lee TH. Leukotriene-Receptor Expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *NEJM* 2002; 347:1493-9.
22. Arm JP, Austen KF. Leukotriene receptors and aspirin sensitivity. *NEJM* 2002; 347:1524-6.
23. Johansson SGO, Hourihane JO'B, et al A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56:813-4.
24. Asero R. Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:554-8.
25. Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A. Testing for aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57:562-5.
26. Stevenson D, Simon RA. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. In Middleton EJ, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Busse WW, (eds): *Allergy: Principles and Practice*, Vol 2. St Louis: Mosby: 1998, 1225-1234.
27. Vervloet D, Pradal M, Castelain M. *Drug Allergy*. (3. rd ed). Uppsala: Pharmacia & Upjohn, 1999.
28. 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.
29. Lebel B, Messaad D, Kvedariene V, Rongier M; Bousquet J, Demoly P: Cysteinyl-leucotriene release test (CAST) in the diagnosis of immediate drug reactions. *Allergy* 2001; 56: 688-92.
30. De Weck AL, Sanz ML. Flow cytometric cellular allergen stimulation test (FAST/Flow-CAST). *ACI International* 2002; 14:204-215.
31. Ferreri NR, Howland WC, Stevenson DD, et al: Release of leukotrienes, prostoglandins, and histamine into nasal secretions of aspirin sensitive asthmatics during reaction to aspirin. *Am Rev Resp Dis* 1988; 137:847.
32. Juergens UR, Christiansen SC, Stevenson DD, et al: Inhibition of monocyte leukotriene B₄ production following aspirin desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:148.
33. Stevenson DD, Hankammer MA, Matkison DA, et al: Long term ASA desensitization—treatment of aspirin-sensitive asthmatic patients: Clinical outcome studies. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:751.

34. 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.
35. Bavbek S, Çelik G, Ediger D, Mungan D, Demirel YS, Mısırlıgil Z. The use of nimesulide in patients with acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *J Asthma* 1999; 36:657-63.
36. 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.
37. 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.

38. 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; 87:201-204.

Geliş Tarihi: 20.01.2003

Yazışma Adresi: Dr.Nihal METE
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD, İZMİR
nihal_mete@hotmail.com