

Aspirin ve Diğer Nonsteroidal Anti-İnflamatuar İlaç Duyarlılığı

ASPIRIN AND OTHER NONSTEROIDAL ANTIMFLAMMATORY DRUG SENSITIVITY

Yrd.Doç.Dr.İpek TÜRKTAŞ*, Doç.Dr.Sadık DEMİRSOY*, Uz.Dr.Yusuf Ziya ARAL*,
Doç.Or.Nebil GÖKSU**, Dr.Reha CENGİZLİER***

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi *Pediatrik Allerji ABD, **Kulak Burun Boğaz ABD, ANKARA
•"Merkez Bankası Sağlık Merkezi, Pediatrik Allerji Uzmanı

ÖZET

Ürtiker, anjiödem ve bronşial astma tanısıyla allerji kliniğimizde izlenip, aspirin (ASA) ve diğer nonsteroidal anti-inflamatuar ilaç (NSAİ) duyarlılığı olan 4 vaka sunulmuş ve bu vakalar nedeniyle ASA duyarlılığının patogenezindeki yeni görüşler tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Aspirin, Astma, Ürtiker

T Klin Pediatri 1994, 3:25-28

Analjezik, anti-inflamatuar ve platelet inhibitörü olarak 100 yıldan beri birçok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılan aspirin (ASA) ve diğer nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçların (NSAİ) gastrit, peptik ülser, aplastik anemi, agranülositoz, trombositopeni, pansitopeni, hemolitik anemi, nefrit, hepatit ve eritema multiforme gibi yan etkileri olduğu bilinmektedir (1). Anafilaksi, astma, anjiödem ve ürtiker şeklinde ortaya çıkıp, bazen hayatı tehdit edebilecek kadar şiddetli olan istenmeyen etkileri ise günümüzde daha az bilinmektedir. Bu reaksiyonlar için literatürde ASA intoleransı, ASA idiosenkrazisi, pseudoallerjik reaksiyonlar, ASA ya da analjezik duyarlılığı gibi değişik terimler kullanılmaktadır (2,3).

Bu makalede ürtiker, anjiödem ve bronşial astma bulgularıyla seyrederken, kliniğimizde ASA duyarlılığı tanımlanan 4 vaka sunulmaktadır, genelde basit ve geçici yakınmalar için verilen bu ilaçların yol açabileceği ciddi yan etkilere dikkat çekilmek istenmiştir.

Geliş Tarihi: 5.4.1994

Kabul Tarihi: 1.6.1994

Yazışma Adresi: Dr.İpek TÜRKTAŞ
Bülten sok. 42/5 " "
Kavaklıdere 06700
ANKARA

SUMMARY

We presented 4 aspirin (ASA) and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAD) sensitive patients who were followed up in our allergy clinic with the diagnosis of urticaria, angioedema and bronchial asthma. Considering the experience of these patients, we discussed the new insights in pathogenesis of ASA sensitivity.

Key Words: Aspirin, Asthma, Urticaria

Anatolian J Pediatr 1994, 3:25-28

VAKA TAKDİMLERİ

Vaka 1 (D.A.): Otuziki yaşında kadın hasta baş ağrısı, uyku bozukluğu, burun tıkanıklığı ve nefes darlığı nedeniyle başvurdu. İlk defa 2 yıl önce başlayan, yıl boyu süren burun akıntısı ve tıkanıklığı nedeniyl nazal polipozis tanısı aldığı ve polipektomi yapıldığı, ameliyattan yaklaşık 4-5 ay sonra aynı yakınmalarının tekrarlaması üzerine çekilen sinüs tomografisinde etmoid sinüslerde poliplerin saptandığı öğrenildi. Ayrıca bize başvurmadan birkaç ay önce başlayan ve sık tekrarlıyan nefes darlığı yakınması da vardı. Hasta ASA alımı ile, nefes darlığının başlaması arasındaki ilişkiyi farketmediğini belirtiyordu. Ailesinde astma, rinit ve ASA duyarlılığı öyküsü yoktu. Fizik incelemede nazal mukozaya soluk, alt konkalar hipertrofik, sol pasaj tam, sağ pasaj kısmen tıkalı olan hastamızın her iki akciğerinde yaygın ronküsler duyuluyordu. Diğer sistem bulguları tamamen normaldi. Laboratuvar bulgularında; total eozinofil 400/mm³ (50-300/mm³), nazal yaymada az miktarda eozinofil, sinüs grafisinde maksiller sinüsler tam kapalı, sinüs tomografisinde etmoid sinüslerde polipler saptandı. Rinoflovmetre ile ölçülen nazal akım hızı solda inspiyum ve ekspiyumda 0 L/dak, sağda inspiyumda 16.4 L/dak, ekspiyumda 12.8 L/dak olan hastamızda total IgE: 26 IU/ml (1.9-139) bulundu, deri testlerinde atopik bünye saptanmadı. Akciğer grafisi normaldi, so-

lunum fonksiyon testlerinde (SFT) zorlu vital kapasite (ZVK): 3.73 L, 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (ZEV 1): 2.15 L, zorlu ekspiratuar akımın %25-75'i (ZEA %25-75): 1.89 L/sn bulundu, ikiyüz pg salbutamol inhalasyonundan 10 dakika sonra tekrarlanan SFT de ZEV 1'in başlangıca göre %20 arttığı (2.59 L) saptanarak bronşial astma tanısı konuldu. Tedavi ile 15 gün içinde yakınmaları düzeliyor, SFT'leri normale dönen hastamıza ilaçları kesildikten sonra ASA provokasyon testi yapıldı. Otuz mg ASA ile teste başlandı, 325 mg ASA aldıktan hemen sonra öksürük, su gibi burun akıntısı ve gözlerinde sulanma ortaya çıktı, aynı anda SFT'inde ZEV 1'in başlangıç değerinin %15 altına düştüğü (2.08 L) gözlemlendi. Test hemen sonlandırılıp, tedavi başlandı ve hasta "Samter sendromu" tanısıyla izleme alındı.

Vaka 2 (N.T.): Dört yıldır çok sık bronşit geçirme nedeniyle başvurduğu kliniğimizde, reverzibl solunum yolu obstrüksiyonu ve Dermatophagoides farinae ve pteryngosinus duyarlılığı saptanarak "allerjik bronşial astma" tanısıyla izlenmekte olan 16 yaşındaki erkek hasta, son aylarda ASA içtikten sonra yaklaşık bir saat içinde nefes darlığının ortaya çıkması nedeniyle başvurdu. Onbir aydır immünoterapide olup, aynı zamanda düzenli 2X2 puff kromolin sodyum kullanıyordu. ASA'ya bağlı ortaya çıkan nefes darlığı dışında başka yakınması yoktu ve SFT'leri normal seyrediyordu. Teyzesinde allerjik rinit olduğu öğrenildi, ailede ASA duyarlılığı öyküsü yoktu. ASA (500 mg) içtikten yaklaşık 24 saat sonra bize başvurmuş olan hastamızın fizik incelemesinde, akciğerlerinde nadir duyulan ronküsler dışında sistem bulguları doğaldı. Solunum fonksiyon testlerinde ZVC: 1.84 L, ZEV 1: 1.12 L, ZEF %25-75: 1.04 L/sn bulundu. Total IgE: 80 IU/ml, deri testlerinde dermatophagoides farinae ve pteryngosinus duyarlılığı saptandı. Total eozinofil sayısı, nazal yayma, nazal inspiratuar ve ekspiratuar akım hızları ile akciğer ve sinüs grafisi normaldi. Provokasyon testi yapılmadan, öyküden ASA duyarlılığı tanısı konuldu.

Vaka 3 (H.A.): Oniki yaşında erkek hasta son birkaç ay içinde ASA içtikten sonra tüm vücudunda ortaya çıkan döküntü ve şişme nedeniyle getirildi. Annesi hastamızın daha önce de ASA içtiğini ve rahatlıkla tolere ettiğini belirtiyordu. Bu nedenle deneme amacıyla evde tekrar ASA (250 mg) içirilen hastada 1 saat içinde çok şiddetli kaşıntılı döküntüler ve şişme geliştiği öğrenildi. Ailesinde atopik hastalık ve ASA duyarlılığı öyküsü olmayan hastamızın, kendisinde de ASA alımı dışında daha önceden geçirilmiş ürtiker, anjiydem, astma, rinit ve ilaç allerjisi öyküsü yoktu. Fizik incelemede, özellikle yüzünde lokalize anjiydem ve yaygın ürtiker plakları dışında sistem bulguları doğaldı. Laboratuvar bulgularından total eozinofil ve beyaz küre sayısı, idrar tetkiki, sedimentasyon, kompleman 1 esteraz inhibitörü, kompleman 3 ve 4 düzeyi, SFT'İ, nazal inspiratuar ve ekspiratuar akım hızları ile sinüs grafisi normal-

di. Fokal enfeksiyon odağı ve gaitada parazit yoktu. Total IgE: 12 IU/ml bulundu, deri testleri sonucunda atopik bünye saptanmayan hastamıza öyküden ASA duyarlılığı tanısı konuldu.

Vaka 4 (M.S.): Yirmüç yaşındaki kız hastanın 4 yıl önce başlayan, haftada en az 2-3 gün süreyle tekrarlıyan döküntüleri nedeniyle başvurduğu hastanede yapılan incelemeler sonucunda "idiopatik kronik ürtiker" tanısı aldığı, katkı maddeli besin eliminasyonu uyguladığı ve yakınması oldukça antihistaminik kullandığı öğrenildi. Ayak bileğindeki yumuşak doku zedelenmesi nedeniyle verilen naproxeni içmeye başladıktan sonra döküntülerinin çok artması ve antihistaminiklerle de düzelmeye olmaması üzerine kliniğimize başvurmuştu. Daha önce de ASA ve diğer NSAİ'leri aralıklı ve kısa süreli kullanmış olan bu hasta, o dönemlerde döküntülerinde ilaca bağlı tekrarlamaya başladığını hatırlamıyordu. Ailesinde ASA duyarlılığı öyküsü olmayan hastamızın, kendisinde ve ailesinde atopik hastalık bulunmuyordu. Fizik incelemede tüm vücudunda kaşıntılı ürtiker plakları ile dudaklarda lokalize anjiydem saptandı. Diğer sistem bulguları doğaldı. Total eozinofil ve beyaz küre sayısı, idrar incelemesi, sedimentasyon, kompleman 3 ve 4, kompleman 1 esteraz inhibitörü, sinüs grafisi, nazal inspiratuar ve ekspiratuar akım hızları ile SFT'İ normal olan hastamızda fokal enfeksiyon odağı ve gaitada parazit yoktu, total IgE: 8 IU/ml bulundu, deri testlerinde atopik bünye saptanmadı, idiopatik kronik ürtikeri olan bu hasta da da öyküden ASA duyarlılığı tanısı konuldu.

TARTIŞMA

Astmalı erişkinlerin %10-30'unda (4), kronik ürtiker-anjiydemli hastaların %20-75'inde (5,6), nazal polipozisli hastaların %30-40'ında (5) rastlanan ASA duyarlılığı genel popülasyonda yaklaşık %1 oranında görülmektedir (7). Astmalı çocuklarda prevalans %14'dür (8). On yaşından sonra ortaya çıkarsa da, başlangıç genellikle 30 ya da 40 yaşından sonraya uzamaktadır (2,3).

ASA ve diğer NSAİ duyarlılığının nedeni tam olarak bilinmiyorsa da, bugün üzerinde en çok durulan mekanizma, bu ilaçların siklooksijenaz enzim inhibisyonuna yol açarak, sonuçta çok potent düz kas spazmojeni olan LT'lerin sentezlenmesine neden olmalarıdır (4). ASA duyarlılığında ortaya çıkan tüm klinik bulgular, artmış LT etkisi ile açıklanmaktadır (2-6,9).

Yakın zaman önce Szczeklik, ASA duyarlılığına bağlı gelişen astmanın, viral bir hastalık olabileceği hipotezini ortaya atmıştır (10). Viral enfeksiyonlara karşı immünolojik yanıtta virusa spesifik sitotoksik T lenfositler ortaya çıkmakta, bu hücreler virusla enfekte target hücreleri tanıyarak, salgıladıkları onları ortadan kaldırmaktadırlar. Bu sırada doku hasarı da meydana gelmektedir. Persistan, kronik viral solunum yolu enfeksiyonunda, bu lenfositler için target organ bronş epiteli-dir. Normalde sitotoksik T lenfosit aktivasyonu pulmo-

ner makrofajlardan salınan prostoglandin E2 ile inhibe edilmekte ve bu şekilde daha fazla doku hasarı olması önlenmektedir (hücesel immün cevabın negatif feedback mekanizması). ASA ve diğer NSAİ'larla prostoglandin E2 yapımı baskılandığı zaman negatif feedback mekanizması ortadan kalkmakta, sitotoksik T lenfositler bronş epitel hücrelerini harab etmeye devam etmektedirler. Diğer bir deyişle sitotoksik reaksiyonun şiddeti artmaktadır.

ASA duyarlılığı respiratuar hastalık (rinosinüzit ve astma), kutanöz hastalık (ürtiker, anjödeme) ve anafilaktoid reaksiyonlar şeklinde ortaya çıkabilir (2,3). Respiratuar hastalığı olan vakalar klinik olarak 2 alt gruba ayrılmaktadır. Bunlardan ilk grupta ASA duyarlılığı ve astma yanısıra nazal polipler de bulunur. Bizim ilk vakamızda olduğu gibi bu hastalar literatürde "astmatik triad (TRİAD)" olarak bilinirler (2,3,5,6,7). Hastalık genellikle viral bir üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde başlar. Aralıklı ya da sürekli, bol miktarda mukopürülan burun akıntısı vardır. Aylarca sürebilen bu periyottan sonra nazal konjesyon iyice yerleşir, inflamasyonun nazal ve paranasal sinüs membranlarında giderek artarak devam etmesiyle kronik eozinofilik rinosinüzit gelişir ve nazal polipler ortaya çıkmaya başlar. Çevrede sık rastlanan allerjenlerle yapılan deri testlerinde, bu grup hastalarda atopik bünye olmadığı anlaşılmıştır (4,7). Klasik triad Samter ve Beers tarafından tanımlanmıştır (11). Buna göre rinit+nazal polip, astma ve ASA duyarlılığı "Samter sendromu" olarak bilinir. Bazı araştırmacılar bu triada sinüziti de eklerler (3). Burun akıntısı, burun tıkanıklığı, koku alamama, baş ağrısı ve uyku bozukluğundan yakınan ilk hastamızda astma en son ortaya çıkan klinik bulgudur. Yakınmalarının başlamasıyla, ASA alımı arasında ilişki olup olmadığını fark etmediğinden bu hastaya ASA provokasyonu yapılmış, duyarlı olduğu saptanarak "Samter sendromu" tanısı konulmuştur. Samter sendromu olan bir hasta bizim vakamızda olduğu gibi duyarlılık öyküsü vermiyorsa ki, genelde önemsiz bir baş ağrısı için alınan ASA'nın bu şekilde bir tabloya neden olması hasta ve hatta doktorlar tarafından düşünülmemekte, bu nedenle tanı konulamayan vakalarda hastalık yıllar boyu ilerlemekte, hasta hiç düzelmeyen bir nezle, grip halinden yakınmakta ve sonunda nonatopik steroide bağımlı intrensek astma gelişmektedir.

Respiratuar hastalığı olan vakalardan ikinci klinik alt grubu, TRİAD'dan farklı olarak atopik astmatikler oluşturur. Bu grup hastalar literatürde "ASA sensitif atopik astmatik (ASAA)" olarak tanımlanır (7). Bu grup hastaların değişik allerjenlere karşı duyarlı oldukları belirtilmekteyse de, yapılan çalışmalarda atopi sıklıkla besin antijenlerine (özellikle deniz ürünleri) karşı saptanmaktadır (6,7). Bu gruba giren ikinci hastamızda dermatophagoides duyarlılığı bulunmuş, besin allerjisi saptanmamıştır. Bu hastada ASA duyarlılığı öyküden tanımlanmış olup, provokasyon testi yapılmamıştır.

Respiratuar hastalığı olan vakalar arasındaki bu klinik heterojenite araştırmacıları HLA sistemi ile ilgili genetik araştırmalara yöneltmiştir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar sadece ASAA'lerde HLA marker'larının hastalığın klinik fenotipi ile ilgili olduğunu göstermiştir (7).

Herhangi bir atopik hastalığı bulunmayan ve daha önce geçirilmiş ürtiker-anjödeme öyküsü vermeyen üçüncü hastamız, ASA aldıktan sonra 1 saat içinde ortaya çıkan ürtiker plakları ve özellikle yüzünde fazla olan anjödeme nedeniyle kliniğimize başvurmuştur. Daha önceleri de ASA kullanan ve istenmeyen herhangi bir etki ile karşılaşmayan bu hastada, son zamanlarda başlayan yakınmalarının nedeni olarak ASA'dan şüphelenildiği ve deneme amacıyla tekrar 250 mg ASA içirildikten sonra, öncekilerden çok daha şiddetli ve kısa sürede ürtiker ve anjödeme geliştiği belirtilmiştir. Bu vakalarda anjödeme sıklıkla ürtiker ile birlikte görülür. Her iki durumda da mekanizma, IgE antikorları aracılığı ile mast hücre degranülasyonudur (2,3,5). Akut ürtiker-anjödeme nedeniyle başvuran her hastada etioloji araştırılırken ASA alımı ısrarla sorulmalı, özellikle rekürren ürtiker ve anjödeme vakalarda öykü alınmasa bile hasta bu konuda uyarılmalıdır.

Altı yıldan beri idiopatik kronik ürtiker-anjödeme tanısı ile izlenmekte olup, gerektiğinde antihistaminik kullanan dördüncü hastamız, naproxen içtikten sonra döküntülerinin çok arttığını ve şiddetlendiğini, ancak üçüncü hastadan farklı olarak ilaç içmediği zamanlarda da yakınmalarının tekrarladığını belirtmiştir. Literatürde idiopatik kronik ürtiker-anjödeme hastaların yaklaşık yarısında ASA ve diğer NSAİ'larla döküntülerin arttığı rapor edilmektedir (5). Bu hastalarda ASA ve diğer NSAİ'lar olayın tek nedeni değil, sadece hastalığı provoke eden bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle ilaç eliminasyonu ile hastalık tamamen düzelmese de, şiddeti önemli ölçüde azaltılmaktadır (2,3).

ASA duyarlılığı tüm sistemleri ilgilendiren anafilaktoid reaksiyonlar şeklinde de ortaya çıkabilir (2,3,6). Bizim hastalarımızın hiçbirinde anafilaktoid reaksiyon gözlenmemiştir.

Siklooksijenaz enzim inhibisyonu yaptığı kanıtlanmamış bazı katkı maddeleri de ASA ve diğer NSAİ'larla çapraz reaksiyon vererek, duyarlı kişilerde aynı yakınmaların tekrarlamasına neden olurlar. Bu maddeler tartrazin (sarı boya), sülfidler ve monosodyum glutamattır (2,3,5,6). Birçok besinde bu katkı maddeleri bulunduğu için, ASA ve diğer NSAİ eliminasyonuna rağmen yakınmaları düzelmeyen hastaların bu yönden araştırılması gerekmektedir. Bizim hastalarımıza da katkı maddeleri ile ilgili bilgi verilerek eliminasyon önerilmiştir.

ASA ve diğer NSAİ duyarlılığı tanısı için henüz in vitro bir test yoktur. Tanı sadece provokasyon testi ile ortaya konulabilir. Bu test sadece respiratuar ve kutanöz hastalıkta uygulanabilir. Anafilaktoid reaksiyonlarda

kesinlikle yapılmamalıdır (2,3,6). Bu testin hayatı tehdit eden riski olduğundan pratikte sıklıkla uygulanmamakta, bizim son 3 hastamızda olduğu gibi tanı öyküden konulmaktadır. Eğer hastada anti-inflamatuar ilaç alımını gerektiren örneğin romatoid artrit gibi bir durum varsa ancak o zaman, hastane koşullarında ve SFT'lerinin normal olduğu ya da ürtikerin remisyonda olduğu bir dönemde ASA provokasyonunun yapılabileceği belirtilmektedir, ilk hastamızda sadece araştırma amacıyla klinik bulgular tamamen düzelip, solunum fonksiyonları normale döndükten sonra test yapılmıştır. ASA reaksiyonundan sonra ürtikerde 36 saat, astmada yaklaşık 7 gün süren bir refrakter periyot gözlenir (3). Bu dönemde yapılacak provokasyon testinin yanlış negatif sonuç vereceği unutulmamalıdır.

ASA duyarlılığında desensitizasyon uygulanmaktaysa da, esas tedavi ilaç eliminasyonudur. 1922'den beri bilinen ASA desensitizasyonu sadece respiratuar hastalıkta önerilmektedir (2,3). Desensitizasyon, düşük dozda verilmeye başlanan ilacın hasta tolere ettikçe artırılması esasına dayanır. Bu dozun hergün alınmasıyla tolerans sürdürülür. Eğer hasta ASA alımını bırakacak olursa, yaklaşık 7 gün içinde tekrar duyarlı hale dönmektedir (3). ASA desensitizasyonu, diğer NSAİ'larla çapraz desensitizasyona yol açar (3). Desensitizasyon mekanizması kesin olarak bilinmiyorsa da, LT reseptörlerinin duyarlılığının azalması üzerinde durulmaktadır (3,4,6). ASA duyarlılığına bağlı gelişen respiratuar hastalıkta desensitizasyon ile hastalığın şiddeti azalsa da tam remisyona ortaya çıkmaz. Yapılan çalışmalar bronşial hiperreaktivitenin aynı şekilde devam ettiğini göstermiştir (3). Son yıllarda geliştirilen LT antagonisti ilaçlarla da bu alanda çok iyi sonuçlar alındığı rapor edilmektedir (9). TRIAD grubundaki hastalar yaşam boyu tekrarlayan nazal poliplerden yakınırlar. Bu hastalara uygulanacak etmoidektominin, yaşam kalitesini yükselttiği gösterilmiştir (12). İkinci hastamız kromolin sodyum kullanırken, ASA'ya bağlı respiratuar hastalık gelişmesi açısından ilginç bulunmuştur. Ancak literatürde de ASA'dan hemen önce alınan kromolin sodyumun, ASA reaksiyonunu önlemeyip sadece başlama zamanı geciktirdiği belirtilmektedir (3,5). Acetaminophen, phenylbutazone, sodium salicylate gibi zayıf siklooksijenaz inhibitörü olan ilaçlar çapraz reaksiyona yol açmadıkları için, ASA duyarlılığı olan kişilerde analjezik olarak rahatlıkla kullanılmaktadır (2,3,5,6).

Günümüzde ASA duyarlılığının patogenezinde en çok siklooksijenaz enzim inhibisyonu üzerinde durulduğu halde, neden sadece bazı kronik ürtiker ve astmatiklerde siklooksijenaz inhibisyonunun atakları tetiklediği, bu insanların geçmişte ASA ve diğer NSAİ'ları neden çok iyi tolere ettiği ve bu tip astmanın bir kere başladıktan sonra ASA ve diğer NSAİ eliminasyonuna rağmen neden düzelmeyip, hayat boyu devam ettiği gibi sorulara hala yanıt bulunamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Insel PA. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents; Drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout. In: Gilman AG, Rail TW, Nies AS, Taylor P, eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon Press, 1990: 638-80.
2. Manning ME, Stevenson DD, Mathison DA. Reactions to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 1992; 12:611-31.
3. Manning ME, Stevenson DD. Pseudoallele drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 1991; 11:659-78.
4. Lee TH. Mechanism of aspirin sensitivity. *Am Rev Resp Dis* 1992;145(Suppl):34-6.
5. Deswarte RD. Drug allergy. In: Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA, Zeiss CR, eds. Allergic diseases. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1993: 395-552.
6. Szczeklik A. Analgesics, allergy and asthma. *Drugs* 1986; 32(Suppl):148-63.
7. Krishnamoorthy R. HLA class II haplotypes in aspirin-induced asthma. In: Marsh DG, Lockhart A, Holgate ST, eds. The genetics of asthma. London: Blackwell, 1993: 225-34.
8. Saraçlar Y, Tuncer A. Study on aspirin-induced bronchial obstruction in children with bronchial asthma. *Turkish J Pediatr* 1981; 23:15-22.
9. Christie PE, Smith C, Arm PJ, Lee TH. Aspirin sensitive asthma. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:171-5.
10. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy* 1988; 18:15-20.
11. Samter M, Beers RF. Concerning the nature of intolerance to aspirin. *J Allergy* 1967; 40:281-93.
12. McFadden EA, Kany RJ, Fink JN, Toohill RJ. Surgery for sinusitis and aspirin triad. *Laryngoscope* 1990; 100:1043-46.