

Analjezik İntoleransı

Gül Karakaya, A. Fuat Kalyoncu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Erişkin Alerji Ünitesi

ÖZET

Analjezik intoleransı, asetilsalisilik asit veya diğer nonsteroid antienflamatuar ilaçları aldıktan sonra birkaç saat içinde gelişen bronkospazm, anjiyonörotik ödem, ürtiker, rinit veya anafilaktik şok veya bunların çeşitli kombinasyonlarından oluşan bir klinik tablodur. Prevalansı çeşitli hasta gruplarında yapılan çalışmalarda %0.3 ile %28 arasında değişmekle birlikte, astımlılarda genellikle %2-23 arasında görüldüğü kabul edilmektedir. Samter sendromu, analjezik intoleransına bronş astımı, perennial rinit/sinüzit ve/veya nazal poliplerin de eşlik etmesidir. Literatürde bu hastalığın ülkemizdeki insidansı, klinik ve laboratuvar özellikleri konusunda yapılmış birkaç sınırlı araştırma dışında yayınlanmış veri yoktur. Bu yazıda analjezik intoleransı ile ilgili literatür bilgileri irdelenecektir.

Toraks Dergisi, 2000;1:82-86

Anahtar sözcükler: Analjezik intoleransı, aspirin, bronş astımı, Samter sendromu

ABSTRACT

Analgesic Intolerance

Analgesic intolerance is a clinical condition which shows as bronchospasm, rhinitis, local or generalized angioedema, urticaria and anaphylactic shock within a few hours of ingesting acetyl salicylic acid or other nonsteroid antiinflammatory drugs. These appear alone or in various combinations. Bronchial asthma, perennial rhinitis/sinusitis and/or nasal polyps accompany analgesic intolerance in Samter's Syndrome. There is not much published data about the incidence and the clinical and laboratory features of this condition in our country. In this text literature will be reviewed.

Key words: Analgesic intolerance, aspirin, bronchial asthma, Samter's syndrome

Asetilsalisilik asit (ASA) ve nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİD) duyarlı kişilerde bir kısmı hayatı tehdit edebilecek çeşitli reaksiyonlar için önemli bir presipitan etmendir. Bu klinik tablo analjezik intoleransı (Aİ) olarak tanımlanmıştır. Astımlılarda görülen Aİ veya ASA intoleransına (ASAİ) "Aspirin triadı" veya "Samter sendromu" denilmektedir [1].

TARİHÇE

ASAİ'nin ilk tanımını, ilacın sentezlenmesinden sadece 3 yıl sonra, 1902'de sınırlı bir akut anjiyonörotik ödem atağı ile Hirschberg yapmıştır. Samter ve arkadaşları ise 1967'de

bu triadın, hava yollarının özel tipte bir enflamatuar hastalığının klinik bulgusu olduğunu ileri sürmüşlerdir [1]. Samter'in hastalığın klinik ve etiyolojisine yönelik katkısından dolayı bu triad "Samter sendromu" olarak da isimlendirilmiştir. Ancak, birçok yazar "ASA sensitif astım" veya "ASA triadı" deyimini de kullanmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ

Aİ'nin prevalansı normal popülasyonda %0.3-0.9, genel astımlı popülasyonda %2-23, hafif astımı olanlarda %2-10, ağır astımı olanlarda %20 civarında, ağır astımlı birlikte nazal polipi olanlarda %78'e varan oranlarda, yalnızca nazal polipi olanlarda %14-22 ve kronik ürtikeri olanlarda %23-28 olarak bildirilmiştir [2-4]. Yapılan çeşitli çalışmalarda kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü saptanmıştır, çocuklarda ise çok nadirdir. Ülkemizde yaş ortalamaları 18 olan 4331 üniversite öğrencisinde yapılan bir araştırmada 29 (%0.7) kişide analjezik intoleransı saptan-

Yazışma adresi: Dr. Gül Karakaya
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Erişkin Alerji Ünitesi
06100 Sıhhiye/Ankara
Tel: (0312) 3243716
Faks: (0312) 3100809
E-posta: karakaya@hotmail.com

miştir ve bunların 15'inde (%0.35) ASA duyarlılığı vardır [5].

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Günümüzde en çok kabul gören siklooksijenaz (SOKZ) teorisinde Aİ'nin bir antijen-antikor reaksiyonuna dayanmadığı, ilacın kendi farmakolojik etkisinden kaynaklandığı yani solunum sisteminde SOKZ'nin spesifik inhibisyonuna bağlı olduğu ileri sürülmektedir [6]. Ayrıca, artık SOKZ enziminin SOKZ-1 ve SOKZ-2 olmak üzere 2 izoformu olduğu ve bunların farklı genlerle kodlandığı bilinmektedir. Duyarlı hastalarda, düşük dozlarda astım ataklarını presipite eden aspirin, indometazin ve piroksikam gibi analjezikler SOKZ-2'den çok SOKZ-1'in potent inhibitörleridir. Yeni çıkan ve daha güvenli olduğu bildirilen nimesulid ve meloksikam gibileri daha çok SOKZ-2'yi inhibe etmektedir. Aspirin astımının SOKZ inhibisyonu ve sisteynil lökotrienlerin (sis-LT) salınımı sonucu ortaya çıktığına dair sağlam kanıtlar varsa da bu iki olay arasındaki ilişki ilginç varyasyonlar yapılmasına rağmen henüz net olarak açıklığa kavuşturulamamıştır [7].

KLİNİK ÖZELLİKLER

Aİ'nin başlıca semptomları bronkospazm, rinit, lokal veya jeneralize anjiyoödem, ürtiker ve anafilaktik şoktur. Bunlar çeşitli kombinasyonlar halinde veya tek başlarına görülebilir. Reaksiyonlar bazı yazarlar tarafından;

- 1-Bronkospazm ve nazal konjesyon
- 2-Ürtiker ve/veya anjiyoödem
- 3-Mikst tip olmak üzere sınıflandırılmaktadır.

Bronkospazm daha çok astımlılarda, ürtiker ve anjiyoödem ise rinitlilerde görülmektedir. Samter sendromunda ilk semptomlar 2. veya 3. dekatta şiddetli bir vazomotor rinit şeklinde başlar. Başlangıçta epizodik olan rinit daha sonra perennial hale gelir. Bu dönemde hastada nazal polip ve/veya sinüzit saptanır. İlk astım semptomları, genellikle uzun süredir devam eden bu üst solunum yolu semptomlarından sonra başlar ve bunu da Aİ izler. Bazen değişik klinik tablolar da görülebilir; örneğin rinit hiç olmayabilir veya astım diğer semptomların hepsinden önce başlayabilir. Tipik olarak analjezik alımından yaklaşık 15-180 dakikalık bir latent dönem sonrası şiddetli bir burun akıntısı başlar; buna baş ve boyunda maküler eritem, konjonktival iritasyon ve/veya bulantı-kusma, intestinal kramplar ve diyare eşlik eder. Bronkospazm nazal semptomlardan birkaç dakika sonra başlar. Bazı hastalarda astım semptomları sadece

analjezik alımından sonra ortaya çıkarken; çoğunda kronik, analjezik alımı ile iyice şiddetlenen astım vardır [8-10]. Aİ olan astımlılardaki nazal polip insidansı yapılan çeşitli çalışmalarda %50-100 arasında değişmektedir [11,12].

Aile öyküsü konusu tartışmalı olup daha önce yapılan çalışmaların bir kısmında ailevi gruplaşmalar bildirilmiştir [13]. Aİ bir kere başladığı zaman kural olarak ömür boyu sürer.

Aspirinle çapraz reaksiyon veren ilaçların çoğu yine prostoglandin inhibitörleri olan NSAİD'lerdir. Ancak bunların hepsi aynı şiddette ve sıklıkta klinik tablo oluşturmaz. Bu, ilacın antisiklooksijenaz gücüne, doza ve kişinin duyarlılığına bağlıdır. Parasetamol gibi bazı zayıf siklooksijenaz inhibitörleri de aspirine duyarlı kişilerde %5-6 oranında çapraz reaksiyon oluşturur [14].

Bu hastaların genellikle nonatopik olduğu bildirilse de, atopi sıklığı hakkındaki veriler farklıdır. Bu, çoğunlukla atopinin tanımı için kullanılan farklı kriterlere bağlıdır.

TANI

Aİ için anamnez çok önemlidir. Anamnez ile Aİ diyebilmek için hastanın en az 2 reaksiyon geçirmiş olması ve reaksiyonların ilaç alımından sonra en geç 3 saat içinde ortaya çıkıyor olması gerekir. Tanıyı kesinleştirmek için oral provokasyon testleri de yapılabilir. Ancak bu testler sırasında tehlikeli astım ve anafilaksi atakları tetiklenebileceğinden, testler bu konuda deneyimli merkezlerde uygulanmalıdır. Testin yapılabilmesi için gerekli şartlar Tablo 1'de verilmiştir. Testler hastanede, yakın gözlem altında ve herhangi bir ciddi yan etki oluştuğu takdirde hemen müdahale

Tablo 1. Oral provokasyon testleri için gerekli şartlar

Testten önceki hafta içinde ürtiker veya anjiyoödem atağı öyküsü olmaması	
Astımın stabil olması (FEV ₁ değeri beklenenin en az %70'i veya mutlak değer 1.5 L/dk'nın üzerinde)	
Steroidleri de içerecek şekilde normal antiastmatik tedaviye devam edilmesi	
Betamimetikler ve metilksantinlerin	10 saat
Kısa etkili antihistaminiklerin	24 saat
Uzun etkili antihistaminiklerin	20 gün
Sodyum kromoglikat ve ketotifenin ise testten önce kesilmesi	48 saat
Pozitif bir testten sonra ikinci bir test için aradan en az 7 gün geçmesi	

Tablo 2. Analjeziklerle oral provokasyon için kliniğimizde uygulanan protokoller

ASA	0.1, 1, 10 mg
Parasetamol	50, 100, 250, 500, 750 mg
Kodein	3, 5, 10, 20 mg
Sodyum salisilat	500 mg tek doz
Nimesulid	25, 50, 75, 100 mg
Meloksikam	1.875, 3.75, 5.625, 7.5 mg
Naproksen	34. 375, 68.75, 137.5, 275 mg
Metamizol	125, 250, 375, 500 mg

edilebilecek şartlarda yapılmalıdır. Test öncesi bütün hastaların fizik muayeneleri yapıp, bazal spirometri ve kan basıncı değerleri saptanır. Her test dozundan 20 dakika sonra klinik gözlem yapıp, kan basıncı ve spirometri ölçümleri tekrarlanır ve bir sonraki doza geçilir. Test ya pozitif reaksiyonun ortaya çıkışıyla ya da en yüksek test dozuna ulaşılmıca sonlandırılır. En yüksek dozdan sonra kan basıncı ve spirometrik ölçümlere 1'er saat aryla 3 saat daha devam edilir. Oral provokasyon testlerinin hepsine önce plasebo olarak laktoz ile başlanır. Kliniğimizde uygulanan protokol Tablo 2'de verilmiştir.

TEDAVİ

Aspirine duyarlı astımda, hava yolu enflamasyonu nazal polipozis ve rinosinüzit ile birlikte dir. Tedavide, genel astım tedavisi prensipleri geçerli olup üst solunum yollarına

Tablo 3. Oral provokasyon testlerinde pozitif kabul edilen reaksiyonlar

Bronkospazm	FEV ₁ veya PEF'de en az %15'lik düşüş
Nazooküler reaksiyon	Hapşırık, burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve konjonktival iritasyon
Ürtiker	Deride kabarık, kaşıntılı ve eritematöz lezyonlar
Anjiyoödem	Deride ve/veya eksternal mukozada şişme
Anafilaksi	Ürtiker ve /veya anjiyoödeme ek olarak sistolik basınçta 30 mmHg'dan fazla düşüş ve/veya üst solunum yolu obstrüksiyonu
Gastrointestinal reaksiyon	Kramp şeklinde karın ağrısı, bulantı-kusma, diyare

Tablo 4. Samter sendromu olan hastaların kaçınması gereken ve hastalara alternatif olarak önerilebilecek ilaçlar

Kaçınılması Gerekenler	Önerilenler
Sodyum salisilat	Salisilat
Polisiklik asitler	Kolin Salisilat
İndometasin	Kolin Mg Trisalisilat
Tolmetin	Salisilamid
Aril alifatik asitler	Dekstropropoksifen
Naproksen	Azapropazon
Diklofenak	Benzidamin
Fenoprofen	Klorokin
İbuprofen	Parasetamol
Ketoprofen	Kodein
Flurbiprofen	SO ₂ inhibitörleri
Enolik asit	Nimesulid
Pioksikam	Meloksikam
Fenamat grubu	
Mefenamik asit	
Flufenamik asit	
Siklofenamik asit	
Pirazolonlar	
Aminopirin	
Noramidopirin	
Sülfinpirazon	
Fenilpirazon	
Metamizol	

yönelik ek tedavi de verilmelidir. Bu hastaların astımı genellikle tedavide sorun yaratmaya eğilimli olup arada sistemik steroid kullanımını gerektirir. Hastalar öncelikle presi-pitan ve iritan faktörlerden korunmalıdırlar. Rinit ve polip tedavisinde topikal ve sistemik steroidler kullanılır. Anti-histaminik ve kromonların belirgin bir etkisi yoktur. Bu tedaviye yanıt vermeyen vakalarda polipektomi yapılır. Ancak cerrahi sonrası tekrarlama oranı yaklaşık %40'tır.

Hastanın duyarlı olduğu analjeziği ve kaçınması gereken analjezikleri kullanmaması ve gerekli durumlarda güvenli alternatif analjezikleri tercih etmesi gerekir (Tablo 4). Ayrıca son yıllarda çıkan yeni bir NSAİD olan nimesulid ile yapılan bir çalışmada bu ilacın aspirin ile çapraz reaksiyon sıklığı %3.3 bulunmuş, böylece nimesulid de güvenli alternatif ilaçlar listesine eklenmiştir. Güvenli kabul edilen diğer bir yeni ilaç ise meloksikamdır. Güvenle önerilebilecek ilaçtan kesin emin olmak için, oral provokasyon testleri yapılmalıdır.

Yapılan az sayıdaki çalışmalarda, her gün belli dozda as-

Tablo 5. Asetilsalisilik asit (ASA) oral desensitizasyon protokolü örneği

	Saat	Verilen madde (doz)	Nazal reaksiyon	FEV ₁ de % düşme
1. gün	8:00	Plasebo	+	0
	11:00	Plasebo	+	0
	14:00	Plasebo	+	4
2. gün	8:00	ASA (30 mg)	++	12
	11:00	ASA (60 mg)	++++	32
3. gün	8:30	ASA (60 mg)	++	11
	11:30	ASA (100 mg)	+++	27
4. gün	8:00	ASA (100 mg)	0	0
	11:00	ASA (150 mg)	0	12
	14:00	ASA (325 mg)	0	0
5. gün	7:00	ASA (650 mg)	0	0

pirin alımına dayanan desensitizasyondan sonra, alt ve üst solunum yolları enflamasyonunda belirgin klinik düzelme saptanmıştır. Aspirin desensitizasyonu ile mediatör salınımindaki azalma biyokimyasal verilerle de desteklenmiştir. Aspirine duyarlı astımlılar yavaş yavaş artırılan dozlarda, dikkatli bir oral uygulama ile aspirine karşı desensitize edilebilir. Desensitizasyon için kesin belirlenen bir doz olmayıp, farklı araştırmalarda farklı dozlar, farklı protokoller ve farklı süreler kullanılmıştır [15,16]. Hastalarda belli bir doza reaksiyon oluştuktan sonra düzelme 2-24 saat içinde olmaktadır. Desensitizasyon için aynı provokasyon dozu 3 ile 24 saat arasında değişen intervallerle reaksiyon ortadan

kalkıncaya kadar verilmektedir. Daha sonra ise hasta 650 mg aspirin dozunu herhangi bir yan etki olmaksızın kullanabilinceye kadar doz yavaş yavaş artırılır. Tablo 5'te bir aspirin yani asetil salisilik asit desensitizasyon protokolü örneği verilmiştir. Günlük en az 81 mg ASA desensitizasyonu sağlamakla birlikte, tam bir antienflamatuar etki göstermez. Buna karşın, ikiye bölünmüş olarak alınan günlük 1300 mg'lık (650 mg x 2) dozun solunum yollarındaki enflamasyonu azaltıp, nazal dekonjesyon sağladığı gösterilmiştir. Desensitizasyon genellikle 24-48 saat içinde başlar, sensitizasyon ise ilacın kesilmesinden sonra 48-96 saat içinde geri döner. Aspirin desensitizasyon tedavisinin endikasyonları tablo 6'da yer almaktadır.

Son yıllarda etiolojide siklooksijenaz teorisi ve bunun sonucu olarak LT'lerin fazla miktarda salınımı dikkat çektiği için tedavide anti-LT ilaçlar denenmeye başlanmıştır. Bu grup ilaçlarla yapılan birçok çalışmada oral aspirin provokasyonu ile indüklenen durumlara karşı korunma sağlanarak bronkodilatasyon görüldüğü bildirilmiştir [17].

Tablo 6. Aspirin desensitizasyonu endikasyonları

Uluslararası astım konsensus tedavi raporuna göre yapılan tedavi yetersiz kaldığında
Yüksek doz sistemik steroidle bağımlı astımlılarda steroid dozunu azaltmaya yönelik ve/veya steroidle bağımlı yan etkiler ortaya çıkmışsa
Çok sık polipektomi ve/veya sinüs operasyonlarına ihtiyaç duyan hastalarda
Artrit gibi diğer hastalıkların tedavisi için sürekli aspirin veya NSAİD kullanması gereken hastalarda

KAYNAKLAR

1. Samter M and Beers RF. Concerning the nature of intolerance to ASA. J Allergy 1967; 40: 281-93.
2. Zeitz HJ. Bronchial asthma, nasal polyps and aspirin sensitivity: Samter's syndrome. Clin Chest Med 1988; 9: 567-76.
3. Settipane GA. Aspirin sensitivity and allergy. Biomed and Pharmacother 1988; 42: 493-8.
4. Gardner E, Blanton WB. The incidence of aspirin hypersensitivity. Am J Med Sci 1940; 200: 390-4.
5. Kalyoncu AF, Karakoca Y, Demir AU et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in Turkish university students. Allergol. et Immunopat-

- hol. 1996;24:152-7.
6. Szczeklik A. Mechanism of aspirin-induced asthma. *Allergy* 1997; 52:613-9.
 7. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin induced-asthma. *Eur Respir J* 1990;3:588-93.
 8. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977;60:276-84.
 9. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma: New insights into pathogenesis and clinical presentation of drug intolerance. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989;90:70-5.
 10. Andri L, Senna G, Betteli C, et al. Tolerability of nimesulide in aspirin-sensitive patients. *Ann Allergy* 1994;72:29-32.
 11. Patriarca G, Romano A, Schiavino D, et al. ASA disease: the clinical relationship of nasal polyposis to ASA intolerance. *Arch Otorhinolaryngol* 1986;243:16-9.
 12. Kalyoncu AF, Karakaya G, ½ahin AA, Barış Yİ. Occurrence of allergic conditions in asthmatics with analgesic intolerance. *Allergy* 1999;54:428-35.
 13. Lockey RF, Rucknagel DL, Vanselow NA. Familial occurrence of asthma, nasal polyps and aspirin intolerance. *Ann Intern Med* 1973;78:57.
 14. Settipane GA, Schrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC, Stevenson DD. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:480-5.
 15. Naeije N, Bracamonte M, Michel O, Sergysels R, Duchateau J. Effects of chronic aspirin ingestion in aspirin-intolerant asthmatic patients. *Ann Allergy* 1984;53:262-7.
 16. Sweet JM, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA. Long term effects of aspirin (ASA) desensitization treatment for ASA sensitive rhinosinusitis/asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:59-65.
 17. Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, et al. Direct evidence for a role of the mast cell in nasal response to aspirin in aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1046-56.

