

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ASPIRİN DUYARLI ASTIMLI HASTALARDA, ASPIRİN
DESENSİTİZASYON TEDAVİSİNİN PERİFERİK
KANDAKİ CD4 VE CD8 LENFOSİTLERDEN IL-4, IL-5,
IL-10, IFN- γ SALINIMINA VE PLAZMADAKİ LİPOKSİN
A4 VE 15-EPI-LİPOKSİN A4 SEVİYELERİNE ETKİSİ**

Dr. Kurtuluş AKSU

**Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı
TIPTA YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

ESKİŞEHİR

2012

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ASPIRİN DUYARLI ASTIMLI HASTALARDA, ASPIRİN
DESENSİTİZASYON TEDAVİSİNİN PERİFERİK
KANDAKİ CD4 VE CD8 LENFOSİTLERDEN IL-4, IL-5,
IL-10, IFN- γ SALINIMINA VE PLAZMADAKİ LİPOKSİN
A4 VE 15-EPI-LİPOKSİN A4 SEVİYELERİNE ETKİSİ**

Dr. Kurtuluş AKSU

**Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı
TIPTA YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Emel KURT**

**ESKİŞEHİR
2012**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Kurtuluş AKSU'ya ait "Aspirin duyarlı astımlı hastalarda, aspirin desensitizasyon tedavisinin periferik kandaki CD4 ve CD8 lenfositlerden IL-4, IL-5, IL-10, IFN- γ ve plazmadaki lipoksin A4 ve 15-epi-lipoksin A4 seviyelerine etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı'nda Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

25.04.2012

Jüri Başkanı	Prof.Dr.Emel KURT Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Allerji Bilim Dalı
Üye	Prof.Dr.Cengiz KORKMAZ İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof.Dr.Aysen AKALIN İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
Tarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı yan dal uzmanlığı eğitimim boyunca kliniğinde çalışma şansını bulduğum, bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveri ile aktaran, ufkumu genişleten, iş disiplini, çalışma azmini ve insani yönünü örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Emel KURT başta olmak üzere; Deri ve Zührevi Hastalıkları, Romatoloji ve İç Hastalıkları rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tüm hocalarıma; tezin planlanması aşamasında destekleri için Prof. Dr. Özkan ALATAŐ ve Prof. Dr. Zafer GÜLBAŐ'a, tezin yürütülmesi sırasında birlikte çalıştığım Dr. Müge BEKMEZ, Uzman biyolog Gülcihan DEMİRAL ve Mediha KAYMAK'a, kliniğimiz hemşireleri Sevgi ŐENER ve Sevim ACAR'a; çalışmalarım sırasında her konuda bana destek olan Uz. Dr. Funda AKSU'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Aksu, K. Aspirin duyarlı astımlı hastalarda aspirin desensitizasyon tedavisinin periferik kandaki CD4 ve CD8 lenfositlerden IL-4, IL-5, IL-10, IFN- γ salınımına ve plazmadaki lipoksin-A4 ve 15-epi-lipoksin-A4 seviyelerine etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı Yan Dal Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012. Aspirinin artırdığı solunumsal hastalık (AASH)'da CD4 ve CD8 T lenfositlerden sitokin salınımının ve plazma lipoksin seviyelerinin değerlendirilmesi ve aspirin desensitizasyonu tedavisinin bu sitokin ve lipoksin seviyelerine etkisinin araştırılması için 2009-2012 yıllarında kliniğimizde tanı alarak takip edilen 23 AASH, 17 aspirin toleran astım (ATA) tanılı hasta ve 16 aspirin toleran sağlıklı bireyde hücre içi sitokin (IL4, 5, 10 ve IFN- γ), ve plazma lipoksin-A4, 15-epi-lipoksin-A4 ölçümleri yapıldı. AASH'lı gruptan 14 hastaya aspirin desensitizasyonu ve 1 aylık aspirin tedavisinden sonra hücre içi sitokin ve plazma lipoksin ölçümleri tekrarlandı. CD4+IL-10 seviyeleri AASH'lı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre, CD4+IFN- γ seviyeleri ATA ve AASH gruplarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulundu. AASH'lı hastalarda aspirin desensitizasyonu sonrasında klinik parametrelerde anlamlı iyileşme izlenirken hastalarda desensitizasyon sonrası ölçülen CD4+IFN- γ ve CD4+IL10 seviyelerinin sağlıklı kontrollere benzer seviyelerde olduğu saptandı. AASH'lı hasta grubunda diğer gruplara göre plazma lipoksin seviyeleri farklı bulunmadı ve desensitizasyon sonrası ölçülen değerlerde de anlamlı değişiklik izlenmedi. Sonuç olarak AASH'lı hastalarda aspirin desensitizasyon tedavisinin klinik yarar sağlayan bir tedavi seçeneği olduğu doğrulanmış ve yanısıra CD4+ T lenfositlerden IFN- γ ve IL-10 salınımının AASH patogenezi ve aspirin desensitizasyonunun etki mekanizması ile ilişkili olabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Aspirin, astım, desensitizasyon, IFN- γ , IL-10, lipoksin.

Destekleyen Kurumlar: ESOGÜ Araştırma Fonu

ABSTRACT

Aksu, K. Effect of aspirin desensitization treatment on release of IL-4, IL-5, IL-10, IFN- γ from peripheral blood CD4 and CD8 lymphocytes and plasma lipoxin-A4 ve 15-epi-lipoxin A4 levels in aspirin-induced asthmatics. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Thesis in Allergic Diseases, Eskişehir, 2012. To evaluate the release of cytokines from CD4 ve CD8 T lymphocytes and plasma lipoxin levels in aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) and to observe the effect of aspirin desensitization on these cytokines and lipoxin levels, we studied intracellular IL4, 5, 10 and IFN- γ release and plasma lipoxin-A4, 15-epi-lipoxin-A4 in 23 patients with AERD and 17 patients with aspirin tolerant asthma (ATA) who had been diagnosed and followed-up in our clinic between 2009-2012 and 16 aspirin tolerant healthy controls. Intracellular cytokine release and plasma lipoxin levels were reevaluated after aspirin desensitization followed by one-month aspirin treatment in 14 patients with AERD. CD4+IL-10 levels were significantly higher in patients with AERD compared to healthy controls and CD4+IFN- γ levels were significantly higher in patients with AERD and ATA compared to healthy controls. After aspirin desensitization treatment in patients with AERD clinical parameters were significantly improved and CD4+IFN- γ and CD4+IL10 levels were found to be similar to those of healthy controls. Plasma lipoxin levels were not significantly different in patients with AERD compared to other study groups, neither the lipoxin levels changed significantly after aspirin desensitization. In conclusion our results confirm that aspirin desensitization treatment is an effective therapeutic option in patients with AERD and suggest that IFN- γ and IL-10 release from CD4+ T lymphocytes might be related to pathogenesis of AERD and mechanism of action of aspirin desensitization treatment.

Key Words: Aspirin, asthma, desensitization, IFN- γ , IL-10, lipoxin.

Supported by ESOGÜ Research Fund

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	DİZİNİx
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1 Aspirinin Artırdığı Solunumsal Hastalık (AASH)	5
2.1.a Tarihçe	5
2.1.b Tanım	5
2.1c Prevalans	6
2.1.d Doğal Seyir ve Klinik Prezantasyon	7
2.1.e Aspirin ve Diğer NSAİİ İlaçlar Arasında Çapraz Reaksiyon	8
2.1.f Patogenezi	10
2.1.g Tanı	18
2.1.h Tedavi	22
2.2 T- Lenfositler	29
2.2.a İmmünite	29
2.2.b T-lenfositlerin Gelişimi	29
2.2.c T-hücrelerde Priming	33
2.2.d Efektör T-hücre Popülasyonları	33
2.3 Sitokinler	36
2.3.a Interferon- γ (IFN- γ)	38
2.3.b Interlökin-4 (IL-4)	39
2.3.c Interlökin-5 (IL-5)	39
2.3.d Interlökin-10 (IL-10)	40
2.4 Lipoksinler	41

	Sayfa
3- GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1 Hasta Seçim ve Takibi	43
3.2 Astım Kontrol Testi (AKT)	45
3.3 Nazal Semptom Skoru	46
3.4 Koku Duyusu İçin Semptom Skoru	47
3.5 Solunum Fonksiyon Testleri	47
3.6 Cilt Prik Testi	48
3.7 Oral Aspirin Provokasyonu ve Aspirin Desensitizasyonu	48
3.8 Hücre İçi Sitokin Ölçümü	50
3.9 Plazma Lipoksin A4 ve 15-epi-lipoksin A4 ölçümü	51
3.10 İstatistiksel Analiz	52
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	73
KAYNAKLAR	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

15-epi-LX	15-epimer-lipoksin
5-OXO-ETE	5-oxo-6,8,11,14-eikosatetraenoic asit
AA	Araşidonik asit
AASH	Aspirinin artırdığı solunumsal hastalık
ADA	Aspirin duyarlı astım
AKT	Astım Kontrol Testi
APC	Antigen presenting cell (antijen sunan hücre)
ASA	Asetilsalisilik asit
ATA	Aspirin toleran astım
BCR	B cell receptor (B hücre reseptörü)
CD	Cluster of Differentiation
CDR	Complementarity determining region
COX	Siklooksijenaz
CV	Coefficient of variation
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EP	E-prostanoid
FEV1	Forced expiratory volume in one second (Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi)
FLAP	Five-lipoxygenase activating protein (5-Lipooksijenaz aktive eden protein)
FVC	Forced vital capacity (Zorlu vital kapasite)
GINA	Global Initiative for Asthma
GM-CSF	Granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör
HETE	Hidroksi-eikosatetraenoik asit
HPETE	Hidroperoksieikosatetraenoik asit
HRP	Horseradish Peroksidaz
IFN- γ	İnterferon gamma
IL	İnterlökin
IM	İntramusküler
IPEX	İnflammatory autoimmune disease immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX).

ITAM	İmmunoreceptor tyrosine-based activation motif
IV	İntravenöz
KHES	Kronik hiperplastik eosinofilik sinüzit
L	Litre
LABA	Long acting β -agonist (uzun etkili β -agonist)
LO	Lipooksijenaz
LT	Lökotrien
LTRA	Lökotrien reseptör antagonisti
LX	Lipoksin
mg	Miligram
MHC	Major histocompatibility complex
mL	Mililitre
NF κ β	Nükleer faktör kappa beta
NK	Natural killer
NSAİ	Non-steroidal antiinflamatuvar ilaç
nTreg	Natural Treg
PG	Prostaglandin
PMN	Polimorfonükleer
PNİF	Peak nasal inspiratory flow (Nazal inspiratuar tepe akım hızı)
SABA	Short Acting Beta Agonist (Kısa etkili beta agonist)
sis-LT	Sisteinil lökotrienler
STAT	Signal transducer and activator of transcription
TCR	T cell receptor (T hücre reseptörü)
Th	T-helper
TMB	3,3',5,5' tetrametil-benzidin
Tregs	T cells with regulatory function
TSS	Toplam semptom skoru
TX	Tromboksan

ŞEKİLLER

	Sayfa
1. Aspirin duyarlı astımda doğal seyir	8
2. AASH patogenezi	12
3. Araşidonik asit metabolizması ve lökotrienlerin sentezi	13
4. ASA/NSAİİ ilişkili respiratuvar olaylar	15
5. Aspirin desensitizasyonunun meydana getirdiği biyokimyasal değişiklikler	18
6. TCR kompleksi ve MHC ilişkisi	31
7. Efektör T hücre alt grupları	35
8. FoxP3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ ve T-regulatory tip1 hücreler allerjen spesifik immün yanıtı değişik yollarla kontrol eder	36
9. Sitokinlerin farklı biyolojik davranışları	37
10. COX, 5- ve 15-LO yolakları üzerinden araşidonik asit metabolizması	42
11. Astım Kontrol Testi	46
12.a. ASA desensitizasyonu öncesi AASH'lı hastalar ile ASA toleran sağlıklı kontroller arasında CD4+IFN-γ seviyelerinin karşılaştırılması	61
12.b. ASA desensitizasyonu sonrası AASH'lı hastalar ile ASA toleran sağlıklı kontroller arasında CD4+IFN-γ seviyelerinin karşılaştırılması	62
13.a. ASA desensitizasyonu öncesi AASH'lı hastalar ile ASA toleran sağlıklı kontroller arasında CD4+ IL10 seviyelerinin karşılaştırılması	63
13.b. ASA desensitizasyonu sonrası AASH'lı hastalar ile ASA toleran sağlıklı kontroller arasında CD4+ IL10 seviyelerinin karşılaştırılması	64

TABLOLAR

	Sayfa
1. Farmakolojik fonksiyonlarına göre NSAİİ'lerin sınıflandırılması	10
2. AASH düşünölen hastalarda oral aspirin provokasyonu	22
3. AASH'da güvenli ve efektif aspirin desensitizasyonu için göz önünde bulundurulması gereken faktörler	28
4. Majör lenfosit popölasyonu	32
5. T hücre alt tiplerinin sitokin üretim paternleri	38
6. Nazal semptom skoru değerlendirmesi	47
7. Koku alma duyusu için semptom skoru	47
8. AASH grubunda uygulanan oral aspirin provokasyonu ve desensitizasyonu protokolü	49
9. Çalışma gruplarının demografik özellikleri	54
10. AASH'lı ve ATA'lı hasta gruplarının klinik özellikleri	55
11. Çalışma gruplarında CD4+ ve CD8+ T lenfositlerdeki hücre içi sitokin seviyeleri	56
12. Çalışma gruplarında plazma lipoksin A4 ve 15-epi-lipoksin A4 seviyeleri	56
13. AASH'lı hastalarda astımın ağırlığına göre sonrası CD4+ ve CD8+ T lenfositlerdeki hücre içi sitokin seviyelerinin karşılaştırılması	57
14. AASH'lı hastalarda astımın ağırlığına göre plazma lipoksin A4 ve 15-epi-lipoksin A4 seviyelerinin karşılaştırılması	57
15. AASH'lı hastalarda ASA desensitizasyonu öncesi ve sonrası klinik parametrelerin karşılaştırılması	58
16. AASH'lı hastalarda ASA desensitizasyonu öncesi ve sonrası CD4+ ve CD8+ T lenfositlerdeki hücre içi sitokin seviyelerinin karşılaştırılması	59
17. AASH'lı hastalarda ASA desensitizasyonu öncesi ve sonrası plazma lipoksin A4 ve 15-epi-lipoksin A4 seviyelerinin karşılaştırılması	60
18. ASA desensitizasyon yapılan AASH'lı hastalarda desensitizasyon sonrası CD4+ IFN-γ seviyelerinin sağlıklı kontrollerdeki CD4+ IFN-γ seviyeleri ile karşılaştırılması	60

1. GİRİŞ

Asetilsalisilik asit (aspirin; ASA)-duyarlı astım (ADA) aspirin ve diğer non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİ) karşı beklenmeyen solunumsal reaksiyonlar ile karakterize özel bir klinik sendromdur (1,2,3,4). ADA'lı bireylerde sıklıkla kronik rinosinüzit ve nazal polipler görülür (5,6). Bu hastalarda ASA ve bazı NSAİ'lerin alımını takiben bronkospazm gelişir ve sıklıkla da nazal konjesyon, rinore, konjuktival irritasyon ve baş ve boyun bölgesinde kızarıklık gibi ekstrasbronşiyal semptomlar eşlik eder. Hastaların çoğunda semptomlar ilk olarak hayatın üç ya da dördüncü dekadında ortaya çıkar. Bu olgularda astım ASA veya diğer NSAİ'lerden kaçınılmasına karşın ağır seyreder ve kontrolü zordur. Hastanın klinik öyküsü ADA için şüphe uyandırır da kesin tanı yalnızca aspirin provokasyonu ile konulabilir (3,7,8,9). ASA'nın veriliş yoluna bağlı olarak oral, bronşiyal (inhale) ve nazal olmak üzere üç tip ASA provokasyon testi vardır ve provokasyon testlerinin protokolleri klinik merkezlerine göre değişiklikler gösterir (3,4,7,8,9,10,11,12,13). Uygulamalardaki değişiklikler ASA dozları, ardışık dozlar arasında geçen süre ve testin pozitiflik kriterleri ile ilgilidir. Aspirin duyarlılığının araştırılması için güvenilir bir *in vitro* test bulunmaması nedeni ile bu üç provokasyon testinden biri kullanılmaktadır. Oral ASA provokasyon testi 1970'lerin başında klinik kullanıma girmiş (13) ve takip eden yıllarda Stevenson ve Simon (3) ve Dahlen ve Zetterstroem (8) tarafından validasyonu yapılarak kullanımı yaygınlaşmıştır.

Aspirin ile ilişkili reaksiyonlar aşırı duyarlılığı olan hastalarda aspirinin hava yolları veya ciltte siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe etmesi sonucu oluşur (1). COX1 enziminin inhibisyonu sisteinil lökotrienlerin (sis-LT) üretimini kısıtlayan prostaglandin (PG) E2'nin sentezini azaltmaktadır. 5-Lipooksijenaz (5-LO) yolağının upregulasyonu ve sis-LT'lerin aşırı sentezi de bir diğer aspirin hipersensitivitesi nedenidir. Genel popülasyonda aspirin hipersensitivitesi %0,6-2,5 arasında iken astımlılarda bu oran %4,3-11 arasındadır. Astımlı hastalarda aspirin provokasyon testi uygulandığında ise bu oran %21'lere kadar yükselmektedir. Aspirin hipersensitivitesinin yeterince

tanınmaması ve bu konuda in vitro testlerin tanısal değerinin olmaması aspirin provokasyon testlerinin önemini artırmaktadır (14).

Oral aspirin testinde pozitiflik kriterleri birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi (FEV_1)'de en az %20 oranında düşüş ve/veya ekstrasbronşiyal semptomların gelişmesi (nazal konjesyon, rinore, gözde batma hissi, ciltte kızarıklık, gastrointestinal semptomlar) olarak kabul edildiğinde testin sensitivitesi %89; spesifisitesi %93; negatif prediktif değeri ise %77'dir (15). Astım, aspirin sensitivitesi ve nazal polipe karakterize sendrom ilk kez 1922'de Widal tarafından tanımlanmış (16), 1968'de Samter ve Beers tarafından geliştirilmiştir (17).

ADA hastalarında tedavi seçenekleri COX-1 inhibisyonu yapan ilaçlardan tümüyle kaçınılması veya aspirin desensitizasyonu ve sonrasında sürekli aspirin tedavisi kullanılmasıdır. COX-1 enzimini inhibe eden ilaçlardan kaçınılabilmesi için çapraz reaksiyon veren NSAİ'lerin (Tablo 1) iyi bilinmesi ve hastaların bu konuda eğitilmesi zorunludur. Ancak kardiyovasküler hastalıkların sık görülmesi ve tedavide aspirinin önemini koruması nedeni ile her olguda aspirin tedavisinden kaçınma mümkün olmamaktadır. Öte yandan aspirinin artırdığı solunumsal hastalık (AASH)'lı hastalarda semptomların kontrol altına alınabilmesi için agresif cerrahi tedaviler, kortikosteroidlerle topikal ya da sistemik antiinflamatuvar tedavi ve lökotrien modifiye edici ajanların kullanımı gerekir ve tüm bu tedavi yöntemleri ve aspirin ve NSAİ'lerden kaçınılmasına rağmen hava yolu hastalığı ilerleyici olarak seyreder (18). Aspirin desensitizasyonu ve sonrasında sürekli aspirin tedavisinin ise bu hastalarda semptomlar ve hayat kalitesi üzerinde olumlu etki yaptığı, astım ve nazal semptom skorlarında iyileşme sağladığı, nazal polip oluşumu ve sinüs enfeksiyonları gelişimini azalttığı ve tedavide oral kortikosteroid ve sinüs cerrahisi ihtiyacında azalma sağladığı pek çok çalışma ile ortaya konulmuştur (19,20,21,22). Yine sinüs cerrahisi geçirmiş hastalarda da aspirin desensitizasyonu tedavisinin eklenmesi durumunda revizyon cerrahi ihtiyacının azaldığı da bilinmektedir (23). AASH'lı hastalarda aspirin desensitizasyonu tedavisinin klinik etkinliğinin yanısıra maliyet etkin bir tedavi seçeneği olduğu da çalışmalarla desteklenmiştir (24).

Aspirin desensitizasyonun mekanizmasının anlaşılabilmesi için yapılmış çalışmalar mevcuttur (25,26,27). NSAİİ'ler ile araşidonik asit (AA) yolağındaki PG ve sis-LT'ler arasındaki etkileşimler genişçe araştırılmıştır (28,29,30,31). AASH patofizyolojisi kısmen sis-LT'lerin fazla üretimi üzerine kuruludur. ADA'lı hastalarda sis-LT'ler bronkokonstriksiyon, hava yolu remodelling ve inflamasyonunda önemli rol oynar. Bu hastalarda havayolunda lökotrien (LT) C4 sentaz seviyelerinin artmış olması hava yolu reaksiyonlarında sis-LT'lerin önemini vurgular (32). Çalışmalar ADA'lı hastalarda sis-LT reseptörlerinde artış olduğunu, aspirin desensitizasyonu tedavisinin reseptörlerde down-regülasyon sağladığını ve lökotrien reseptör antagonistlerinin (LTRA) de solunumsal semptomları düzelttiğini de ortaya koymuştur (33,34). Yine de bilinmelidir ki AASH'li hastalara uygulanan montelukast tedavisi aspirine bağlı gelişen semptomları tam olarak baskılayamamakta, aspirin provokasyonunun ortaya çıkardığı alt solunum yolu reaksiyonlarını kısmen baskılayabilse de üst solunum yolu reaksiyonlarını yeterince baskılayamamaktadır (35).

PGE2'nin lökotrienleri azaltmada ve dolayısı ile inflamasyonu baskılamada önemli olduğu bilinmektedir. PGE2 üretiminin aspirin tarafından down-regüle olması eozinofillerde, nötrofillerde, makrofajlarda ve fibroblastlarda lökotrien sentezinde artışa yol açar (32,36). PGE2'nin lenfosit ve eozinofil fonksiyonları, sitokin ekspresyonu ve astımdaki rolü üzerine araştırmalar devam etmektedir. Aspirin desensitizasyonunun inflamatuvar hücrelere etkisi halen araştırılmaktadır. Aspirin desensitizasyon tedavisinde T lenfositlerdeki interferon gamma (IFN- γ) ekspresyonunun patofizyolojik rolü olduğu ileri sürülmüştür (37). Aspirin desensitizasyonu tedavisi uygulanan ADA'lı bir hastada desensitizasyon öncesi ve sonrası değerlendirilen sitokinlerden CD4 lenfositlerden IFN- γ ekspresyonunda artış görülürken CD8 lenfositlerden interlökin (IL)-4, IL-5, IL-13 ve IFN- γ ekspresyonunda azalma bildirilmiştir (37).

Araşidonik asit metabolizması çelişkili görevleri olan pek çok mediyatör için önemli bir kaynaktır. PG'ler ve LT'ler gibi klasik eikosanoidler anti ya da proinflamatuvar görevleri ile bronşiyal inflamasyonda rol oynar. Bu

endojen lipid mediyatörlerin bazıları, lipoksinler, konakçı cevabının baskılanması ve inflamasyonun rezolusyonunun sağlanması için üretilirler (38). Lipoksin (LX) ve 15-epimer-lipoksinler (15-epi-LX) lipooksijenazdan türeyen eikosanoidlerdir ancak biyolojik etkileri lökotrienlerden oldukça farklıdır. LT'lerin aksine LX'ler bronkokonstriksiyonu inhibe eder ve bölgesel antiinflamatuvar sinyaller taşır. LX patolojik durumlarda hücrelerarası etkileşim esnasında transselüler biyosentez ile üretilir (39). Ağır astımlı hastalarda hafif astımlılara göre lipoksin seviyelerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (38). Aspirin toleran astımlılarda ADA'lı hastalara göre LX seviyeleri daha yüksektir (39).

Bu veriler doğrultusunda halen belirsizliğini koruyan ADA patogenezi ve ASA desensitizasyonun etki mekanizması ile ilgili literatürde geçen bilgiler oldukça kısıtlıdır. Literatürde CD4 ve CD8 lenfositlerden sitokin salınımının ve plazma lipoksin seviyelerinin patogenetik mekanizmalarda önemli olabileceği önerilmiş ancak yeterli çalışmalarla ortaya konulmamıştır. Bu sebeple bu çalışmada ADA'lı hastaların aspirin toleran astımlılar ve sağlıklı kontrollere göre CD4 ve CD8 T lenfositlerde hücre içi sitokin ekspresyonu ve plazma lipoksin seviyelerinin araştırılması ve aspirin desensitizasyon tedavisinin sitokin ekspresyonu ve plazma lipoksin seviyeleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2- GENEL BİLGİLER

2.1 Aspirinin Artırdığı Solunumsal Hastalık (AASH)

2.1.a Tarihçe

Aspirin 19. yüzyılın sonlarında Alman kimyager Felix Hoffmann tarafından bulunmuştur. Hoffmann salisilik asiti asetik asit ile asetile etmek yoluyla aspirini geliştirmiş ve kendi babasında artrit tedavisi için kullanmıştır. Günümüze kadar aspirin dünyanın en güvenli, en ucuz ve en çok tüketilen analjezik ajanı olmuştur. Analjezik ve antipiretik özelliklerinin yanısıra antiplatelet aktivitesinden dolayı aspirin tromboemboli profilaksisinde ve geçici iskemik atakların önlenmesi ya da koroner arter hastalıklarında mortalite ve morbiditenin azaltılması için de kullanılmaktadır (40). Diğer yandan aspirin ve diğer NSAİ'ler tüm dünyada görülen ilaç yan etkilerinin en sık nedenidir (30). Bu yan etkilerin büyük bir kısmı hipersensitivite reaksiyonudur.

Aspirinin keşfinden 3 yıl sonra ilacın alımını takiben ilk geçici akut anjioödem/ürtiker vakası tanımlanmış ve takip eden dönemlerde de anafilaktik reaksiyonlar raporlanmaya devam edilmiştir. Aspirine bağlı diğer majör yan etki olan akut bronkospazm ise 1919 yılında bildirilmiş ve 1920'de aspirine bağlı ilk ölüm vakası görülmüştür (41). İlk olarak Widal 1922'de yayınladığı makale ile aspirin duyarlılığı, astım ve nazal polipozis ilişkisini ortaya koymuştur (16). Ancak bu sendrom 1968 yılında Samter ve Beers tarafından Samter triadı olarak (astım, nazal polipler ve aspirin hipersensitivitesi) geliştirilene kadar yeterince tanınmamıştır (17). 1970'li yıllarda ise astım ataklarının gelişimi ile aspirin ve diğer NSAİ'lar tarafından araşidonik asit COX enziminin inhibisyonu arasındaki ilişki keşfedilmiştir (1).

2.1.b Tanım

AASH aspirin veya çoğu NSAİ'lerin alımından sonra görülen astım alevlenmeleri ve rinit atakları ile karakterize agresif seyirli ve süregelen inflamatuvar hava yolu hastalığını en iyi tanımlayan terimdir. Ancak klinik kullanımda bu terim ASA duyarlı astım (ADA), aspirin triadı, ASA duyarlılığı ya da ASA ile indüklenen astım olarak değişik şekillerde ifade edilmektedir.

Daha yaygın kullanımı ve klinik kullanımda daha çok kabul görmesi nedeni ile en sık olarak ADA terimi kullanılmaktadır (25). Bununla beraber günümüzde pek çok klinik araştırmacı AASH tanımı içine dördüncü komponent olarak kronik hiperplastik eosinofilik sinüziti (KHES) dahil etmektedir (42).

AASH kliniğinde solunumsal inflamatuvar hastalığın başlaması ya da sürmesi aspirin kullanımına bağlı değildir. Ancak hastalık mevcut iken aspirin veya diğer NSAİI'ların kullanımı önemli medyatörlerin sentez ya da salınımını indükler ve meydana gelen hava yolu reaksiyonlarına ait klinik bulgulara yol açar. Artık aspirinin indüklediği hava yolu reaksiyonlarının nonallerjik hipersensitivite reaksiyonları olarak adlandırılması kabul görmüştür (43).

2.1.c Prevalans

AASH'nin gerçek prevalansını belirlemek kolay değildir çünkü pek çok hasta aspirin ya da diğer NSAİI'lar ile henüz karşılaşmadıkları için hastalıklarının farkında değildirler. Alternatif olarak da bu hastalar NSAİI alımını takiben hafif astım atağı ile karşılaşır ancak bu olayların bağlantısını fark edemez. 2002 yılında geriye dönük astımlı hastalarda bildirilmiş analjezik reaksiyonlarının değerlendirilmesi sonucu toplanan verilerin değerlendirilmesi ile AASH prevalansının erişkinlerde %3, çocuklarda %2 olduğu bildirilmiştir (44). Doktor tanımlı astımlı hastalardaki aspirin duyarlılığı insidansı ise %8.8 olarak bildirilmiştir (45). Türkiye'de yapılan kesitsel anket çalışması sonucunda astımlı hastaların %13.6'sında aspirin hipersensitivitesi olduğu bildirilmiştir (46).

AASH prevalansını belirlemede hastaların önceden aspirin/NSAİI kullanımı öyküsü olmaması durumunda klinik öykünün yetersiz kalacağı gerçeğinden yola çıkarak araştırmacılar prospektif oral aspirin provokasyonları gerçekleştirmişlerdir. Değişik popülasyonlarda yapılan bu çalışmalarda astımlı hastalarda AASH insidansı %10-20 arasında değişmektedir (42). Diğer yandan klinik öyküde aspirin/NSAİI alımını takiben astım atağı geliştiğini tarifleyen hastaların AASH olarak kabul edilmesi gereksiz tanılara da yol açabilmektedir. Bu hastalara aspirin provokasyonu yapıldığında testin pozitiflik oranı %66'ya kadar düşebilmektedir (42).

2.1.d Doğal Seyir ve Klinik Prezantasyon

AASH kliniği genellikle ergenlik çağından sonra 40'lı yaşlara kadar ortaya çıkar ve ortalama başlangıç yaşı 29-34'tür. Hastalık kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür, hastalığın kadın/erkek oranı 2.3-3'tür. Etnik ya da ırksal yatkınlık bildirilmemiştir. AASH için aile öyküsü oldukça nadir olup %1-6 oranında bildirilmiştir (47,48).

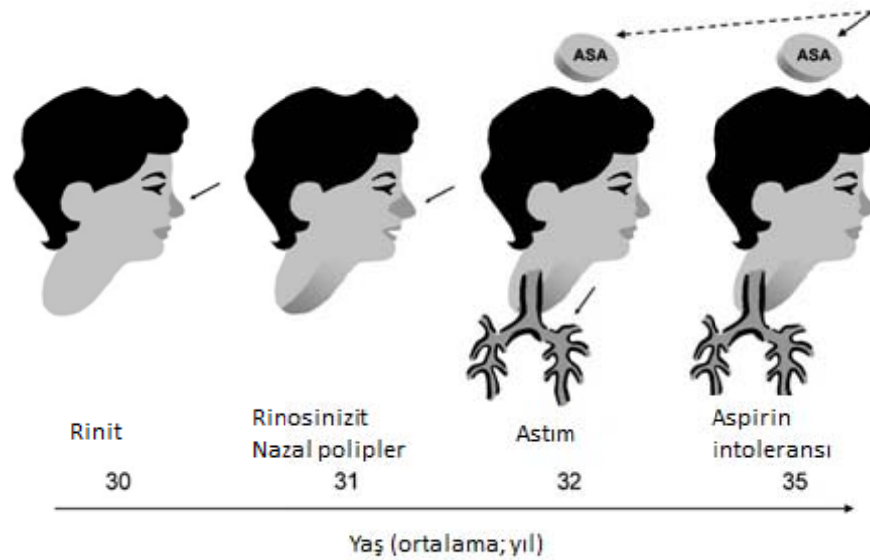
Aspirin hipersensitivitesi önceden alerjik rinit ve alerjik astımı olan veya astımı için provoke edici faktör (gastroözefajiyal reflü hastalığı, viral solunum yolu hastalıkları, irritanların inhalasyonu, egzersiz gibi) varlığında gelişebileceği gibi önceden solunumsal hastalığı olmayan kişilerde de ortaya çıkabilir (42). Bu hastalarda cilt testi ile en az bir aeroallerjene duyarlılık oranı %34-64 olarak bulunmuştur (41).

AASH'nin ilk klinik belirtisi genellikle nazal konjesyondur ve çoğu hasta öncesinde bir üst solunum yolu enfeksiyonun tetiklediğini bildirir. Viral solunum yolu enfeksiyonlarının inflamatuvar kaskadı tetiklediği ve genetik yatkınlığı bulunan bireylerde AASH gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (49). AASH patogenezi için öne sürülen bir diğer mekanizma ise benzopiren ve penantren gibi poliaromatik hidrokarbonlar içermeleri nedeni yakıt ve sigara dumanına maruziyetin solunum yolu epitel hücrelerden T-helper 2 (Th2) tip yanıtı yol açan sitokinlerin IL-1, IL-6, IL-16 ve granülosit-monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) salınımına yol açmasıdır (42).

Hiposmi ya da anosmi de AASH'lı hastaların büyük çoğunluğunda görülür. Öyle ki normal koku alma duyusu AASH'yi dışlayabilir (41). AASH'lı hastalarda kronik rinit genellikle KHES'e ilerler. Hastaların tamamına yakınında sinüs grafileri veya tomografilerinde opasifikasyon görülür ve bu görüntüleme yöntemlerinin normal olması AASH tanısını dışlar (18,42). Hastalarda tekrarlayan sinüzit ya da polipektomi operasyonu öyküsü mevcuttur. Çalışmalarda AASH'lı hastaların ortalama 3 defa operasyon geçirdiği ve %94'ünün en az bir defa opere olduğu bildirilmiştir (47).

Hastalarda astım çocukluk veya genç erişkinlik döneminden beri mevcut olabildiği gibi nazal konjesyon ve polipozis gelişimi takiben 3 ay – 2 yıl sonrasında (ortalama 2 yıl) da ortaya çıkabilir (48). Aspirin/ NSAİİ ile

indüklenen solunumsal aşırı duyarlılık reaksiyonları hastalığın her hangi bir döneminde ortaya çıkabilir ancak bu reaksiyonların ilk görülmesine kadar AASH tanısı konulamaz. Aspirin ve NSAİİ'lerden kaçınılmasına karşın alt ve üst solunum yollarında mukozal inflamasyon devam eder ve ilerler. Bu durum aspirin/NSAİİ alımının hastalığın başlamasından sorumlu olmayıp halihazırda mevcut olan inflamatuvar durumu alevlendirdiğini düşündürmektedir (42). Aspirin intoleransı geliştikten sonra hayat boyu devam eder (50). ADA'nın doğal seyri şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Aspirin duyarlı astımda doğal seyir (50).

2.1.e Aspirin ve Diğer NSAİİ İlaçlar Arasında Çapraz Reaksiyon

ADA'lı hastalara tanı konulduktan sonra COX-1 inhibitörü ajanlardan tamamen kaçınılabilmesi için COX-1 inhibisyonu oluşturan ve çok sık çapraz reaksiyon gösteren NSAİİ'lerin bilinmesi önemlidir (Tablo 1). Bu grup dışındaki NSAİİ'ler COX-1 enzimini parsiyel olarak inhibe ederler ya da COX-2 selektiftirler ve COX-1 inhibitörleri ile çapraz reaksiyon göstermezler (18).

ADA'lı hastalar aspirinin yanı sıra tercihen COX-1 enziminin güçlü inhibitörü olan tüm NSAİ'lere de duyarlıdır. Terapötik dozlarda alındığında bu grup NSAİ'lar arasında çapraz reaksiyon %100'dür (Tablo 1). Bu ilaçlar rinit, konjonktivit, laringeal ödem ve astım atakları gibi pek çok respiratuvar reaksiyona yol açabilir. Reaksiyonlar terapötik dozda aspirin ya da NSAİ alımını takiben genellikle 30-60 dakika içinde görülmekle birlikte özellikle 30-100 mg arasında daha düşük dozlarda aspirin provokasyonu yapıldığında 3 saate kadar gecikebilir (42). Amerika'da yapılmış bir çalışmada AASH'lı hastalarda solunumsal şikayetlerin gelişmesine yol açan en sık ajan aspirin (%80) iken ikinci sırada ibuprofenin (%41) olduğu bildirilmiştir (47).

Asetaminofen (parasetamol) COX-1 enziminin zayıf inhibitörü olduğu için ADA'lı hastalarda güvenilir bir tedavi alternatifidir. Ancak yüksek dozlarda (≥ 1000 mg) kullanıldığında bazı ADA'lı hastalarda hafif dereceli bronkospazma neden olabilir.

Meloksikam ve nimesulid düşük dozlarda tercihen COX-2 enzimini inhibe eden NSAİ'lardır. Yine de 15 mg meloksikam gibi yüksek tedavi dozlarında kullanıldığında COX-1 inhibisyonu yaparlar (51,52,53). Yine bu iki NSAİ ajanla da yüksek dozlarda görece olarak hafif solunumsal reaksiyonlar oluşabilir (54). Markete girdikten sonra bir kısmı üretimden kaldırılan selektif COX-2 inhibitörleri en yeni NSAİ grubu olup yapılan çalışmalarda AASH'lı hastalarda terapötik dozlarda aspirin ya da diğer NSAİ'lar ile çapraz reaksiyon vermedikleri gösterilmiştir (55, 56, 57). Malesef selektif COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler yan etkileri nedeni ile tüm dünyada marketlerden geri çekilmiştir. Amerika'da selekoksib halen kullanımda olan tek selektif COX-2 inhibitörüdür (42).

Tablo 1. Farmakolojik fonksiyonlarına göre NSAİ'lerin sınıflandırılması (18)

1. COX-1 enziminin güçlü inhibitörleri. <i>Çapraz reaksiyonlar çok sık. Yüksek konsantrasyonlarda COX-2 inhibisyonu</i>	
Piroksikam	Mefanamik asit
İndometasin	Flurbiprofen
Sulindak	Difluinisal
Tolmetin	Ketoprofen
İbuprofen	Diklofenak
Naproksen	Ketorolak
Naproksen sodyum	Etodolak
Fenoprofen	Nabumeton
Oksaprozin	Asetilsalisilik asit
2. COX-1 enziminin zayıf inhibitörleri. <i>Yüksek konsantrasyonlarda COX-2 inhibisyonu olmaksızın minimal COX-1 inhibisyonu.</i>	
Asetaminofen (parasetamol)	Salsalat
3. Tercihen COX-2 inhibitörleri. <i>Düşük dozlarda tercihen COX-2 inhibisyonu ancak yüksek dozlarda COX-1 enzime parsiyel inhibisyon.</i>	
Nimesulid	Meloksikam
4. Selektif COX-2 inhibitörleri. <i>Tedavi dozlarında COX-1 inhibisyonu oluşturmaz.</i>	
Selekoksib*	Rofekoksib [†]
Valdekoksib [†]	Etorikoksib [‡]
Parekoksib [‡]	Lumirakoksib [‡]

*Tüm dünyada mevcut; [†]dünya pazarından 2004-2005 yıllarında çekildi; [‡] ABD dışında mevcut.

2.1.f Patogenez

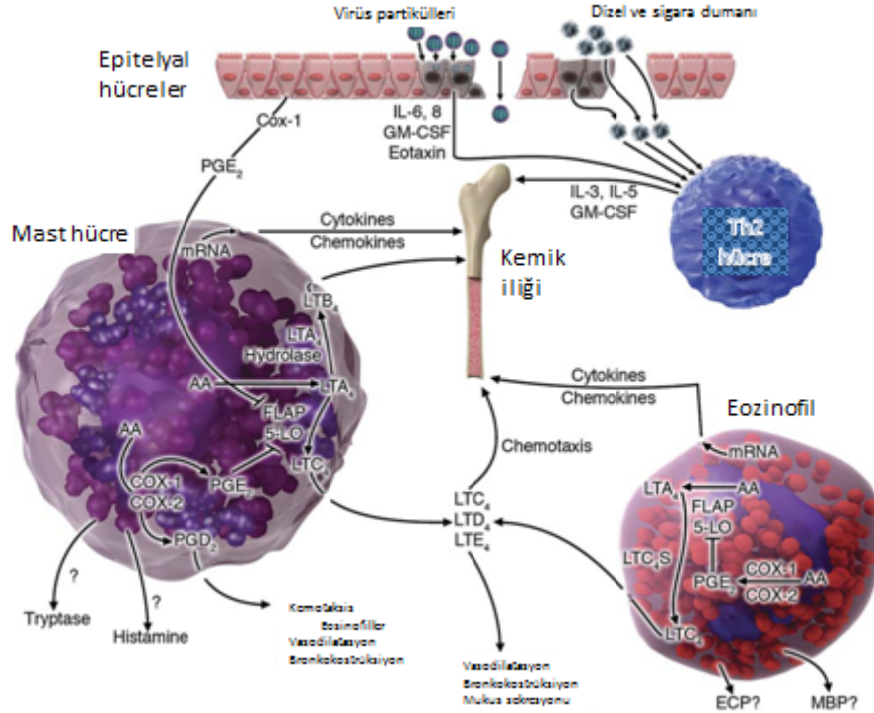
Altta Yatan Solunumsal Hastalık:

AASH patofizyolojisi günümüze kadar kısmen aydınlatılmıştır. AASH'lı hastaların nazal doku biyopsilerinde aşırı miktarda eosinofil infiltrasyonu ve degranüle mast hücreleri saptanır (58). Bronş biyopsilerinde de asirin toleran astımlılara kıyasla artmış eozinofil ve mast hücreleri izlenir (59). Neden ilk aşamada eozinofil ve aktive mast hücrelerinin solunum yolları mukozasını infiltre ettiği açık değildir ve viral enfeksiyonlar, hava kirliliği, sigara içimi gibi

her hangi bir tetikleyici olayın yıllar önce oluşmuş olması ihtimali nedeni ile bu konunun araştırılması da güçtür. Yine de AASH ortaya çıktıktan sonra epitelyal hücreler ve aktive Th2 lenfositler tarafından sentezlenen proinflamatuvar sitokin seviyelerinin seviyelerinin arttığı çalışmalarda ortaya konulmuştur. Bu sitokinler IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF ve eotaksindir. , IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 ve GM-CSF Th2 yönünde T-lenfosit cevabı oluşturur ve kemik iliğindeki prekürsör hücreleri stimüle eder, eozinofilleri toplar ve apoptozlarını engelleyerek yaşam sürelerini uzatır. Aynı zamanda eotaksin de en önemli fonksiyonu eozinofillerin toplanması ve aktive olması olan ve reaktif oksijen radikallerini tetikleyerek doku hasarına katkıda bulunan önemli bir kemokindir. LTC₄,D₄,E₄ de eozinofiller için kemotaktiktir. Mast hücreleri LTA₄'ü kemik iliği mast hücre progenitörleri ve eozinofil üretimini uyaran LTB₄'e çeviren LTA₄ hidrolaz taşırlar. LTC₄ sentazın LTA₄'ü LTC₄'e çevirerek sis-LT'lerin aşırı üretimine yol açar. Aktive eozinofiller aynı zamanda eozinofilik katyonik protein, majör basic protein, eozinofil-derive nörotoksin ve eozinofil peroksidaz gibi sitotoksik moleküller salarak solunum yolları mukozasında inflamasyon ve hasar oluşturur (Şekil 2). Aslında bahsedilen bu inflamatuvar yollar ve paternler AASH'lı hastalara özgü olmayıp nazal polipleri ve KHES olan aspirin-toleran astımlılarda ya da alerjik astımlılarda da görülür (42).

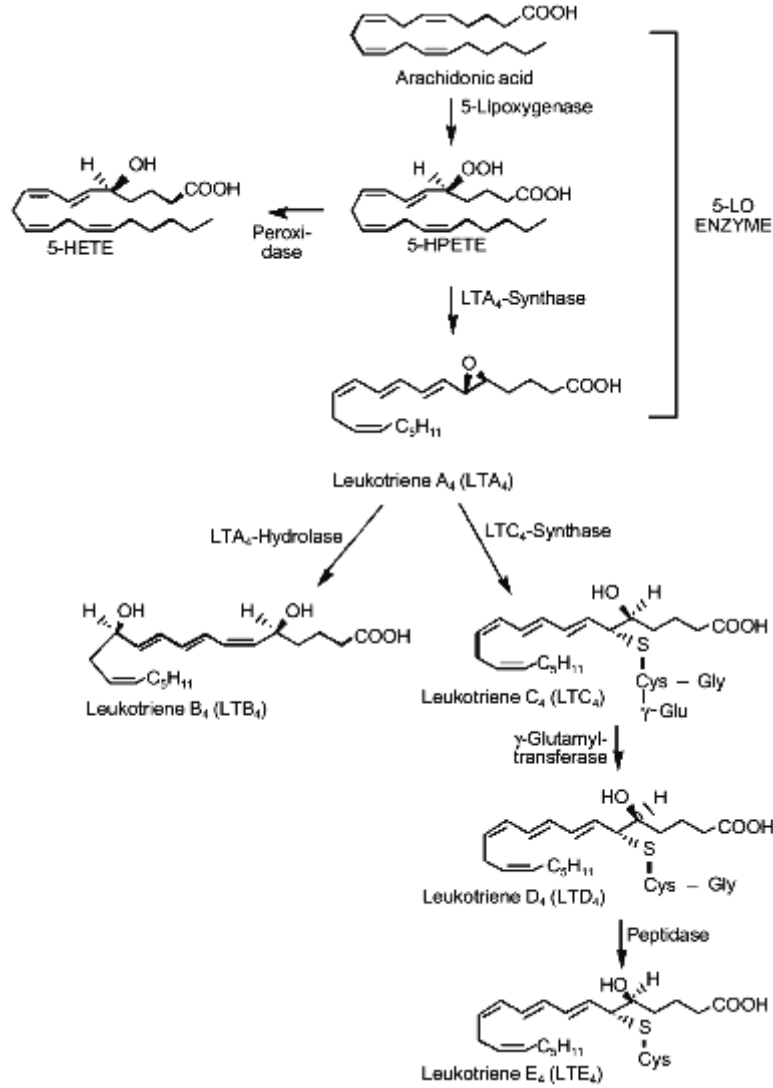
AASH'lı hastaların tamamı olmasa da pek çoğunun ASA/NSAII'lara maruz kalmadan öncesinde dahi aşırı miktarlarda LT'ler sentezlediğini gösteren aşık kanıtlar vardır. AASH'lı hastalardan alınan bronkoalveoler lavaj sıvılarında kontrol astımlılara ve sağlıklı bireylere kıyasla yüksek konsantrasyonlarda LTC₄ ve tromboksan (TX) B₂ bulunmuştur (59). AASH'lı hastalarda aspirin provokasyonu öncesinde idrarda LTE₄ seviyeleri artmıştır (60, 61). AASH'lı hastalarda bronşiyal biopsi örneklerin eozinofil ve mast hücreleri ve dolaşımdaki eozinofiller LTC₄ sentaz mRNA'sı artmıştır (32,62). Bazı sağlıklı bireylerde de tanımlanmış olmakla birlikte ADA'lı hastalarda LTC₄ sentaz promotör bölgesinde genetik polimorfizm saptanmıştır (63). LT üretimindeki artışı gösteren bu bulguların yanı sıra aspirin-toleran astımlıların

(ATA) aksine AASH'lı hastalarda nazal inflamatuvar hücrelerde sis-LT1 reseptörlerinin de artmış olduğu gösterilmiştir (64).



Şekil 2: AASH patogenezi (42)

Araşidonik asit 5-LO ve 5-Lipooksijenaz aktive eden protein (FLAP) ile 5- hidroperoksieikosatetraenoik asite (5-HPETE) dönüştükten sonra sentez basamakları LTA4 yolağına ya da alternatif 5-hidroksi-eikosatetraenoik asit (5-HETE) yolağına ilerler (Şekil 3). Lökositler ve plateletlerde spesifik olarak 5-HETE'yi 5-oxo-6,8,11,14-eikosatetraenoic asite (5-OXO-ETE)'ye dönüştüren mikrozomal enzim 5-hidroksieikosanoid dehidrogenaz bulunur. Respiratuvar stress ve polimorfonükleer (PMN) hücrelerdeki oksidatif stress PMN'ler ve eozinofiller için potent bir kemoatraktan olan 5-OXO-ETE'nin sentezini aktive eder. Bu proinflamatuvar mekanizma AASH' da aktif olabilir ancak henüz net değildir (42).



Şekil 3. Araşidonik asit metabolizması ve lökotrienlerin sentezi (65).

Sis-LT'lerin fazla üretimi AASH'nın belirleyici özelliği olduğu gibi lipoksinlerin yetersiz üretimi de AASH ile ilişkilidir (39). Lipoksinler araşidonik asitin antiinflamatuvar türevleridir ve lipoksijenasyon ürünleridir. Biosentezleri için 2 ya da daha fazla lipoksijenaz enzimine ihtiyaç duyarlar (5-LO ve 15-LO), transselüler kooperasyon ile sentezlenirler. Lipoksinler LT'lerin fonksiyonel antagonistleridir (66,67,68). Bu yüzden azalmış lipoksin ve 15-epi-lipoksin üretimi kapasitesi AASH'lı hastalarda kontrolsüz ve artmış inflamasyon ile ilişkilidir (39,68). Ayrıca AASH'lı hastalarda aspirin toleran astımlıların aksine solunum yolu epitel hücreleri aspirin ile uyarıldığında 15-HETE birikimi oluştuğu gözlenmiştir (69). Ancak bu inflamatuvar prosesslerin

mekanizmadaki yerlerinin tam anlaşılabilmesi için daha ileri çalışmalar gereklidir.

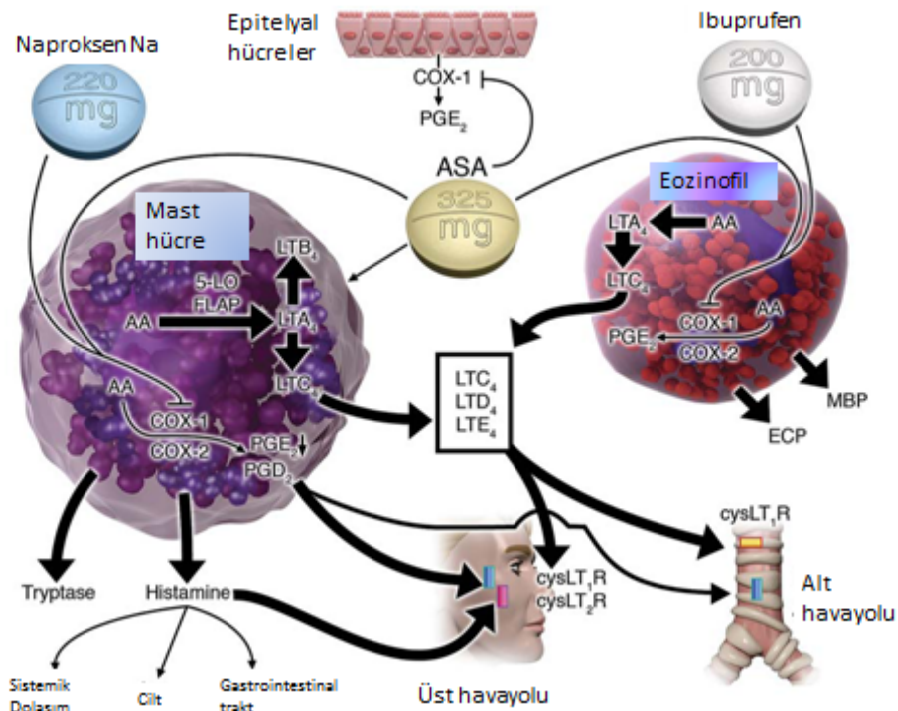
PGD2 COX-1 ve COX-2 yolağından sentezlenen mast hücre- kökenli prostanoid olup AASH'lı hastalarda aşırı sentezlenir ve salınır. PGD2 vazodilatasyon ve bronkokonstrüksiyona yol açar ve aynı zamanda eozinofiller için güçlü kemoatraktandır. Dolayısıyla AASH'lı hastalarda artış gösteren yalnızca 5-LO ürünleri olmayıp bazı prostanoidler de proinflamatuvarlardır ve fazla sentezlenirler (42). AASH patogenezinde PGE2 için özel bir rol önerilmiştir. Bazı AASH'lı hastalarda periferik makrofajlar bazal olarak PGE2'yi az sentezler. Dolayısıyla bu hastalarda mast hücrelerinin stabilizasyonu ve LT'nin sentezinin yavaşlatılması için selüler ve transelüler PGE2 konsantrasyonu yetersiz kalır. PGE2 için E-prostanoid (EP) 1-4 olmak üzere 4 tip reseptör bulunur. EP2 kodlayan genin promotör bölgesindeki tek nükleotid polimorfizmi AASH ile ilişkili bulunmuştur. EP2 reseptörünün transkripsiyonunda azalma bazı AASH'lı hastalarda PGE2 seviyesi normal olsa bile 5-LO ve FLAP'ın efektif inhibisyonunu bozar. AASH'lı hastaların nazal mukoza biyopsi örneklerinde EP2 reseptörü taşıyan nötrofil, mast hücre, eozinofil ve T hücrelerin azaldığı ancak EP1, EP3, EP4 reseptörleri içinse böyle bir durum saptanmamıştır (42). Başka bir çalışmada EP3 reseptörünün AASH'lı hastalarda alerjik inflamasyonu baskılamada önemli olduğu ileri sürülmüştür (70).

Son zamanlarda AASH ile ilgili olarak genetik polimorfizmler üzerinde de durulmaktadır. AASH'lı hastalarda 63 aday gende tek nükleotid polimorfizmlerinin çalışıldığı bir araştırmada EP2 reseptör genini kodlayan gen AASH ile ilişkili bulunmuştur (71). Bu bulgu AASH'lı hastalarda nazal mukozayı infiltre eden inflamatuvar hücrelerde EP2'nin eksik olduğunun gösterilmesi ile daha çok dikkat toplamıştır (72).

AASH HLA DPB1 lokusu ile ilişkili olup hastalarda DPB1*0301 aleli aşırı eksprese edilmektedir. Dolayısıyla major histocompatibility complex (MHC) klas II antijenlerine karşı kazanılmış immun yanıt AASH gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (73, 74).

Aspirin ve NSAII Tarafından İndüklenen Hipersensitivite Reaksiyonları:

AASH'lı hastalarda aspirin ya da NSAII alımının tetiklediği akut solunumsal reaksiyonlar erken (immediate IgE-aracılı) hipersensitivite reaksiyonlarının tüm özelliklerini barındırır ancak böyle bir mekanizma hiç gösterilememiştir (75). Bu durum COX-1'i inhibe eden yapısal olarak farklı olan tüm NSAII'ların ilk kullanımda tüm AASH'lı hastalarda solunumsal reaksiyonlara yol açtığı düşünüldüğünde çok mantıklıdır. İlaç hapten –antikor tanımlanması bu reaksiyonlardan sorumlu görünmemektedir. AASH'lı hastalara aspirin provokasyonu yapıldığında bronkospastik ya da nazal reaksiyonlar sırasında idrarda LTE₄ seviyelerinin arttığı ve COX-1 ürünlerinin azaldığı bildirilmiştir. AASH'lı hastaların oral aspirin provokasyonu sonrası nazal ve bronşiyal lavaj sıvılarında LTC₄ ve histamin düzeylerinde artış kaydedilmiştir. Aspirinin tetiklediği solunumsal olaylarda mast hücrelerden histamin ve triptaz salgınır ve PGD₂ ve LT'lerin sentezlenir ve eozinofillerden toksik moleküller salgınır ve LT'ler sentezlenir (42). (Şekil 4)



Şekil 4. ASA/NSAII ilişkili respiratuvar olaylar (42).

Aspirin/NSAİI'ya alımı ile solunumsal reaksiyonlar geliştiren AASH'lı hastalarda LT'lerin aşırı sentezi COX-1 enziminin kompetitif inhibisyonuna bağlıdır. COX-1 enzimi solunum yolu ve gastrointestinal epitelyal hücrelerde ve inflamatuvar hücrelerde bulunan yapısal bir enzimken COX-2 enzimi yalnızca inflamatuvar hücrelerde bulunur ve sitokinler, büyüme faktörleri ve doku hasarından kaynaklanan moleküller gibi proinflamatuvar medyatörlerce upregüle edilen indüklenebilir bir enzimdir. COX-1 aspirin ya da çapraz reaksiyon veren NSAİI'larca inhibe edildiğinde COX-1 ürünlerinin sentezinde (PGE2) hızlı bir düşüş izlenir. Sağlıklı bireylerde ve daha az oranda da AASH'lı hastalarda PGE2 5-LO ve FLAP'ı inhibe ederek LTC, LTD ve LTE4 ile LTB4 gibi potent proinflamatuvar medyatörlerin yapımını azaltır (42).

COX-1 enzimi aspirin/NSAİI'ler tarafından inhibe edildiğinde, PGE2'nin frenleyici etkisi de daha da azalmış olur, 5-LO enzimi kontrolsüz çalışarak fazla miktarlarda sis-LT sentezine yol açar. PGE2 sentezinin azalması mast hücre stabilitesini de azaltarak histamin ve triptaz salınımında artışa yol açar. AASH'lı hastalar oral aspirin provokasyonu öncesi inhale PGE2 ile tedavi edildiklerinde solunumsal olayların provokasyon sırasında izlenmediği ve idrar LTE4 düzeylerinin artmadığı görülmüştür. COX-2 enzimleri ise önemli seviyelerde PGE2 sentezlemedikleri için COX-2 inhibitörleri PGE2 seviyelerinde düşüğe yol açmaz. PGE sentezleyen az sayıdaki inflamatuvar hücre ile yapısal COX-1 içeren milyonlarca epitelyal ve endotelyal hücre karşılaştırıldığında COX-2 inhibisyonunun sentezlenen PGE2 miktarı için değişiklik oluşturmayacağı aşikardır. Bunun ötesinde COX-2 ekspresyonu ve aktivitesi AASH'lı hastalarda azalmıştır. Meloksikamın düşük dozlarının aspirin ile çapraz reaksiyon göstermeyip (yalnız COX-2 inhibisyonu) yüksek dozlarda çapraz reaksiyon göstermesi (ek olarak COX-1 inhibisyonu) AASH'lı hastalarda ASA/NSAİI ilişkili solunumsal reaksiyonlarda anahtar rolü COX-1 inhibisyonunun oynadığını kanıtlar. Son olarak PGE2'nin az sentezlenmesi ya da PGE2 için EP2 reseptörlerinin transkripsiyonunun azalması AASH'lı hastaların ASA/NSAİI ile uyarıldığında 5-LO ve FLAP'i inhibe edememelerine yol açar. Bu konuların araştırılması COX-1 ve COX-2 inhibisyonunun neden

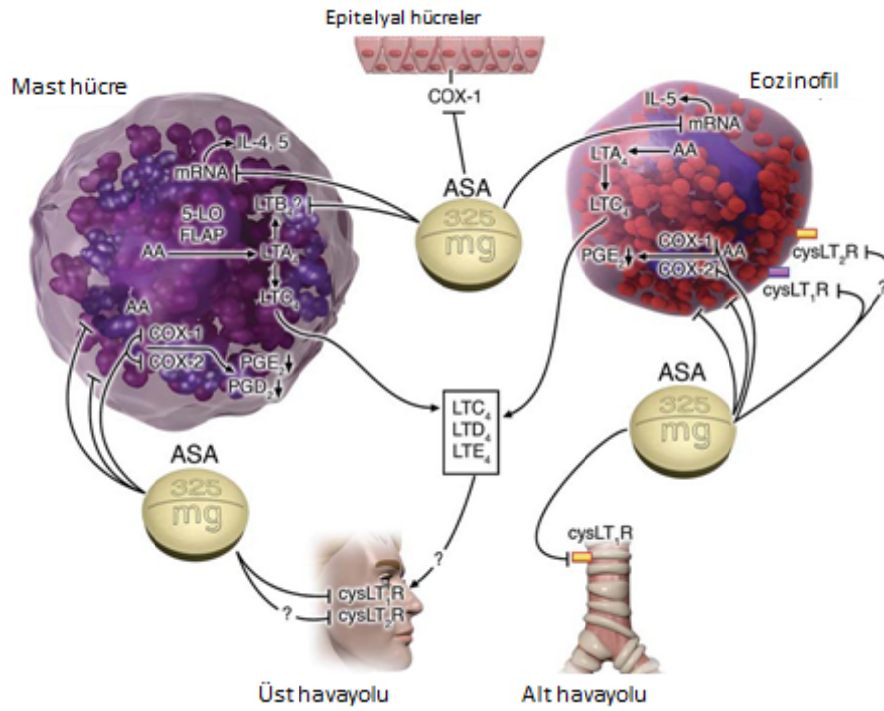
ATA'lılar ve sağlıklı kontrollerde solunumsal olaylara yol açmazken neden AASH'lı hastalarda yol açtığını açığa kavuşturabilmek için önemlidir (42).

AASH'lı hastalarda artmış LT sentezinin yanısıra inflamatuvar hücrelerde sisLT-1 reseptörlerinde artış da gösterilmiştir. Bu yüzden sadece PGE2'nin frenleyici etkisinin ortadan kaybolması ve yeni LT moleküllerinin sentezi değil hedef hücrelerdeki sis-LT1 reseptörlerinde de sayıca artış söz konusudur. Bu da hedef organlarda artmış LT yanıtı ile sonuçlanır. (42).

Aspirinin tetiklediği solunumsal reaksiyonlarda açığa çıkan tek medyatörler LT'ler olmayıp nazal ve bronşiyal sekresyonlarda histamin, triptaz, LTB4, LTC4 ve PGD2 seviyelerinin arttığı, PGE2 seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir. Ayrıca oral aspirin provokasyonu sırasında ekstrapulmoner reaksiyonlar gelişen küçük bir grup AASH'lı hastada sistemik dolaşımında da histamin ve triptaz düzeylerinin arttığı da gösterilmiştir (42).

Aspirin Desensitizasyonu:

Aspirin desensitizasyonu aspirin ve astımın ilgili en temel ancak en az anlaşılabilmiş yönüdür. AASH'lı tüm hastalar aspirin ile desensitize edilebilir ve sonrasında duyarsızlaşmış durumlarını muhafaza etmek için ömür boyu günlük aspirin almaya devam ederler. Aspirin desensitizasyonu sırasında idrar LTE4 seviyeleri bazal seviyelerine geri döner ve sis-LT1 reseptör düzeyleri belirgin azalır. Günlük 2x650 mg aspirin tedavisinin ikinci haftasında periferik monositlerdeki LTB4 seviyesi belirgin azalır ve bu azalma eozinofil, nötrofil ve mast hücre progenitörlerinin kemotaksisini baskılamak için tedavide faydalı olabilir. Aspirin desensitizasyonun başlaması ile nazal sekresyonlardaki LTC4 ve histamin yok olur. Biyokimyasal olarak aspirin desensitizasyonu ile birlikte giden ve inflamasyonu azaltan belirli değişiklikleri ölçülebilir ancak aspirin desensitizasyonunun ilk anda nasıl olduğu halen cevaplanamamış bir soru olmaya devam etmektedir (Şekil 5) (42).



Şekil 5. Aspirin desensitizasyonunun meydana getirdiği biyokimyasal değişiklikler (42).

2.1.g Tanı

ADA tanısından (a) ASA veya diğer NSAİİ'lar ile ilişkili dispne (astım atakları öyküsü, (b) kronik ve inatçı nazal konjesyon ve özellikle allerji cilt testlerinin negatifliğinde rinore, (c) nazal polipozis, (d) bilgisayarlı tomografi incelemesinde pansinüzit ve (e) belirgin bir sebep olmaksızın yoğun bakım takibi gerektiren ağır astım atakları ile başvuran olgularda şüphelenilmelidir (25). Ancak ADA tanısı kesin olarak sadece aspirin provokasyon testi ile konulur (41). Tanıda kullanılacak güvenilir bir in vitro test yoktur ancak bu konuda çalışmalar sürmektedir (41). İlacın veriliş yoluna göre oral, bronşiyal (inhale), nazal ve intravenöz (IV) olmak üzere 4 tip provokasyon uygulaması vardır (41,42).

Aspirin intoleransı tanısında kullanılmak üzere oral ve bronşiyal testler ilk kez 1970'lerde klinik uygulamaya girmiş ve yıllar içerisinde geliştirilmiştir (1,15, 76). Bu yöntemler arasında en yaygın tercih edileni oral provokasyon testidir çünkü bu yöntem doğal maruziyete benzer ve her hangi bir özel

ekipman gerektirmez. Oral aspirin provokasyon testlerinde hastaların çoğunda 30-150 mg ASA (ortalama 60-75mg) alımını takiben pozitif reaksiyon gelişir. İnhalasyon testlerinde L-lisin ASA kullanılır ve test 4 saat içinde tamamlanır. İnhalasyon provokasyon testlerinde gelişebilecek reaksiyonlar genellikle, β -agonistlerle kolayca geri döndürülebilir, hafif bronkospazm şeklinde olup genellikle alt solunum yollarını ilgilendirir. Oral ve bronşiyal provokasyon testlerinin özgülüğü benzer olmasına karşın oral testlerin duyarlılığı daha yüksektir (15). Her iki provokasyon yöntemi için de genellikle klinik semptomlar ile birlikte FEV₁'de %20'den fazla düşme pozitif olarak kabul edilir. Provokasyon testleri mutlaka bu konuda iyi eğitim almış deneyimli klinisyenler tarafından ve resüsitasyon imkanları tam olan merkezlerde yapılmalıdır (50).

Nazal provokasyon testleri daha çok araştırma amaçlı kullanılmakta ise de ayaktan hastalarda tanı yöntemi olarak da kullanılabilir. Nazal aspirin provokasyon testi hızlı, güvenli ve daha ucuz olmasına karşın bu yöntemin oral ve inhalasyon provokasyon testlerine kıyasla duyarlılığının düşük olması kullanımını kısıtlamaktadır (12, 77). Bu test özellikle oral veya bronşiyal aspirin provokasyonun kontrendike olduğu ağır astımlı hastalarda düşünülmelidir. Test öncesi tüm hastalara anterior rinoskopi yapılarak nazal polipler açısından değerlendirilmelidir. Çünkü septal perforasyon, masif nazal polipozis gibi nazal kavitedeki patolojiler sonucu etkileyebileceği için bu durumlarda nazal provokasyon testi kontrendikedir. Rinore, nazal konjesyon, hapşırma semptomlarının ortaya çıkması ve akustik rinometri ile yapılan nazal volüm değerlendirmesinde %25 düşme veya rinomanometri veya nazal inspiratuar tepe akım hızı (PNIF) metre ile yapılan inspiratuar nazal akımında %40 düşme pozitif reaksiyon olarak değerlendirilir (14). Anterior rinomanometri kullanılarak yapılan nazal aspirin provokasyon testinin duyarlılığı %80, özgülüğü %92.5 olarak bildirilmişken akustik rinomanometri kullanıldığında testin duyarlılığı %94 özgülüğü %73 olarak bildirilmiştir (77, 78).

Birleşik Devletler'de yalnızca oral aspirin provokasyonu yapılmakta olup Avrupa'da nazal ve bronşiyal provokasyonlar da uygulanmaktadır. IV

aspirin provokasyonu ise sadece Japonya'da uygulanmaktadır. Bronşiyal duyarlılığın değişkenliğini dışlamak için tüm bu provokasyon testlerinin öncesinde plasebo provokasyonu uygulanmalıdır (25,42).

Geçmiş yıllarda ASA provokasyon testleri üriner LTE4 ölçümü ile birlikte yapılmıştır. Oral provokasyon testleri sırasındaki solunumsal reaksiyonların derecesi bazal LTE4 sentezinde artış ile ilişkili bulunmuştur (79). İdrarda ortalama bazal LTE4 atılımı ADA'lı hastalarda kontrollere göre 3-5 kat daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu bulgu LTE4 seviyelerinin aspirin duyarlılığı olan astımlı hastalarla aspirin-toleran astımlı hastalarda örtüşebilmesi nedeni ile tanısız olarak faydalı değildir. Yine astım atakları sırasında da idrarda LTE4 atılımı artmaktadır. Periferik kan lökositlerinin ex-vivo stimülasyonu ile oluşan sis-LT salınımının da tanısız değeri yapılan çalışmalarda kanıtlanamamıştır (80,81,82).

ASA ya da diğer NSAİİ'lerin alımını takiben astım atağı gelişmesi öyküsü ADA tanısını kuvvetle düşündürür ve bazen tanısızdır. Ancak bu yönde hikayesi olmasına dayanarak ADA olduğuna inanan hastaların %16'sında oral ASA provokasyon testi negatif bulunarak ADA tanısı dışlanmıştır. Yine aynı çalışmada nazal polipleri, kronik sinüziti, astımı olan ve aspirin/NSAİİ almaktan kaçınan hastaların yalnızca %43'ünde oral aspirin provokasyon testi pozitif sonuçlanmıştır (83). Dolayısıyla bazı hastalara gereksiz yere AASH tanısı konulabilmekteyken (rastlantısal öykü) bazı hastalar ise atlanabilmektedir (daha önceden ASA/COX-1 inhibitörü ilaca maruz kalınmamış olması).

Diğer yandan 1990'lı yılların sonundan itibaren LTRA'ların kullanıma girmesiyle önceden aspirin provokasyon testi pozitif bulunarak aspirin tedavisini kesmiş bazı hastalar montelukast almakta iken tekrar aspirin provokasyonu yapıldığında testin negatif olduğu görülmüştür. Her ne kadar negatif sonuçlanan bu test sırasında ölçülebilir her hangi bir reaksiyon izlenmemişse de hastalara tekrar günlük 2x650 mg aspirin tedavisi başlandıktan 1 ay sonra nazal konkalarda düzleşme ve nazal ve astım skorlarında iyileşme izlenmiştir. Montelukastın önleyici etkisi altında "sessiz desensitizasyon" potansiyeli nedeni ile yazarlar AASH ile uyumlu öyküsü olan

tüm hastalarda aspirin tedavisine 1 ay devam edilerek klinik düzelme yönünden değerlendirilmesini önermektedirler (18).

Oral aspirin provokasyon testi protokolü

Oral ASA provokasyonu planlanan hastalar almakta oldukları topikal ve/veya sistemik kortikosteroid tedavileri, uzun etkili β -agonistler (LABA), LTRA ve 5-LO inhibitörleri tedavilerine devam ederler. Çünkü bu tedavilerin sonlandırılması hava yolu hiperreaktivitesinde artışa neden olabilir. Ancak provokasyon testinden 24 saat önce antihistaminikler ve kısa etkili β -agonistler (SABA) ya da antikolinergikler kesilmelidir. Antihistaminikler üst solunum yolu reaksiyonlarını bloke ederek AASH'lı hastaların teşhis edilmesini önleyebilir. SABA veya antikolinergik kullanımı ise test sonucunda yanlış pozitifliğe yol açabilir çünkü kullanılmış olan ilacın bronkodilatör etkisi sona erdiğinde solunum fonksiyonlarında ani düşme gelişebilir. Eğer %15'in üzerinde FEV₁ düşmesi olursa testin yanlış yorumlanmasına neden olur (42). LTRA'lar ve 5-LO inhibitörleri üst hava yolları reaksiyonlarının engellemez ancak oral ASA provokasyonu sırasında bronkospastik reaksiyonları önleyebilir veya değiştirebilir (84, 85). LTRA'lar hedef organ cevabını alt solunum yollarından üst solunum yolu reaksiyonlarına kaydırır (84).

Tablo 2. AASH düşünölen hastalarda oral aspirin provokasyonu (18)

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

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

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

(1) Her saat başı FEV₁ ölçümü yapıp dozlar arasında 3 saat beklenir.

(2) Ölçülen FEV₁ değerleri en az 1.5 Litre (L) ve > %60,beklenen olmalıdır.

(3) Oluşabilecek reaksiyonlar:

a. Yalnızca nazo-oküler

b. Nazo-oküler ve %15 veya daha fazla FEV₁ düşüşü (Klasik reaksiyon)

c. Yalnızca alt solunum yolu reaksiyonu (%20'den fazla FEV₁ düşüşü)

d. Laringospazm; beraberinde a, b veya c de olabilir. (inspiratuvar akım halkasında tipik düzleşme)

e. Sistemik reaksiyonlar: ürtiker, kızarıklık, gastrik ağrı, hipotansiyon

(4) *Aspirin desensitizasyonu*;

a. Reaksiyon tedavi edilip geri döndüğünde b seçeneğine atlanır.

b. Provoke edici ASA dozunu tekrarla.

c. Reaksiyon yoksa yukarıdaki gibi dozlar artırılmaya devam edilir.

d. 325 mg ASA dozunda, desensitizasyon tamamlanmıştır.

e. İlk doz olarak 650 mg ASA verilir ve 2x650 mg olarak devam edilir.

2.1.h Tedavi

Aspirin ve NSAII'lardan Kaçınma ve Oluşan Reaksiyonların Tedavisi:

COX-1 inhibitörlerinden tamamıyla kaçınılması ile ilgili hastalar eğitilmelidir. Ayrıca reçetesiz olarak satılan ve içerisinde aspirin yada NSAII bulunan grip ilaçları konusunda da hastalar uyarılmalıdır. AASH tanısı olmayan astımlı hastalar içinse genel olarak tüm ASA/NSAII ilaçlardan kaçınmak gibi bir şart önerilemezse de COX-2 inhibitörlerinin tercih edilmesi

ve COX-1 inhibitör ilaçların ilk dozlarının sağlık kuruluşunda verilmesi beklenmeyen ciddi bronkospastik olayların gelişimini engelleyebilir. Çünkü AASH'lı hastalarda astımdan ölüm için en büyük tehlike, özellikle sağlık kuruluşundan uzak bir yerde gelişirse, ilk NSAİİ ilişkili reaksiyondur (42).

ASA/NSAİİ ilaçların kazara alımı sonrası gelişen akut solunumsal olaylar, ciddiyetine de bağlı olarak, multipl dozlarda SABA uygulanması (5 inhalasyon sonrası 5 dakika ara ile inhalasyonların tekrarı), antihistaminikler, sistemik kortikosteroidler ve eğer sistemik histamin salınımı mevcutsa intramuskuler epinefrin ile tedavi edilir. Bazı hastalarda ise yoğun bakım ihtiyacı doğuracak kadar ciddi reaksiyonlar gözlenebilir (42).

Altta Yatan Solunum Yolu Hastalığının Tedavisi:

Tedavinin hedefi hem üst hem alt hava yollarındaki inflamasyonun uzun süreli kontrolünün sağlanmasıdır. Yüksek doz intranazal steroidler bazı hastalarda inflamasyonu baskılamada ve nazal polip oluşumunu geciktirmede yardımcıdır (86). Akut bakteriyel sinüs enfeksiyonları uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi gerektirebilir. Hastalarda genellikle 2-3 haftalık sistemik kortikosteroid uygulaması ile nazal poliplerde küçülme ve sinüs drenajında geçici düzelme şeklinde düzelme sağlar. Bazı hastalarda ise sistemik kortikosteroid kullanım giderek sürekli ihtiyaca dönüşür (42).

Zileuton (5-LO inhibitörü) ve montelukast (sis-LT1 reseptör antagonisti) AASH'lı hastalarda yaygın olarak kullanılır ve başarı oranları değişkendir. Ancak adjuvan tedavide LTRA'ların fayda sağladığı yönünde birleşilmektedir. Yine AASH'nın büyük oranda sis-LT'lerin aşırı salınım sonucu geliştiği için 5-LO inhibitörleri veya LTRA'ların topikal kortikosteroidler ile birlikte AASH'nın rutin tedavisinde önerilmektedir (42).

Atopik olan AASH'lı hastalarda altta yatan alerjik inflamasyonun tedavisi maksimum düzeyde yapılmalıdır. Alerjenlerden kaçınma, antihistaminikler, immunoterapi ve anti-IgE tedavilerin gerekliliği mutlaka değerlendirilmelidir. Alerjik rinit gibi eşlik eden bir hastalık varlığında bu durumu önemsemeyip AASH'lı hastalarda eozinofilik inflamasyonu ortaya

çıkararak tek mekanizmanın AASH'nın kendisi olduğunu düşünmek yanlış olur (42). Yapılan bir çalışmada AASH'lı hastalarda 2/3 oranında yaygın alerjenlere karşı pozitif cilt testi yanıtı saptanmıştır (47)

Nazal polipozis maksimal medikal tedaviye karşın kontrol edilemezse, ki bu sık rastlanan bir durumdur, kulak burun boğaz kliniğine konsulte edilmelidir. Aslında hastalığın erken dönemlerinde en rahatsız edici belirtileri nazal polipler ve anosmi olduğu için pek çok hasta zaten en başta şikayetleri için kulak burun boğaz uzmanlarına başvurmaktadır. Nazal polipektomiler, eozinofilik inflamatuvar dokunun rezeksiyonu ve sinüs ostialarının genişletilmesi gibi cerrahi işlemler etkin drenajın sağlanması için yapılabilir. Aynı zamanda cerrahi işlem sırasında cerrahi spesmenlerin kültüre ve patolojik incelemeye gönderilmesi tedavide seçilecek olan antibiyotik ya da antifungal ajanların seçimine yardımcı olabilir (42). Endoskopik sinüs cerrahisi sonrası hastalarda pulmoner fonksiyonlarda ve hayat kalitesinde düzelme, topikal ve sistemik kortikosteroid ihtiyacında azalma kaydedilmiştir (87). Ancak AASH'lı hastalarda ortalama her 3 yılda bir nazal polipler için re-operasyon gerekir (42).

Aspirin Desensitizasyonu:

Aspirin desensitizasyonu efektif bir tedavi olmasına rağmen AASH'lı hastalarda henüz yeterince uygulanmamaktadır. Hemen hemen tüm AASH'lı hastalara aspirin desensitizasyonu yapılabilir (88). Desensitizasyon tamamlanıp günlük aspirin tedavisine geçilmesi ile hastalar üst ve alt hava yolları semptomlarındaki belirgin düzelme hissetmelerinin yanı sıra çapraz reaksiyon oluşturan NSAİİ'leri de akut solunumsal yakınmalara neden olmaksızın kullanabilirler (19, 89). Yapılan çalışmalarda aspirin desensitizasyonu yapılan ve günlük aspirin tedavisi alan hastalarda üst hava yollarındaki konjesyonun ve nazal polip oluşumunun azaldığı ve alt hava yolları ile ilgili olarak da astım kontrolünün arttığı saptanmıştır (19,20,90,91). Aspirin desensitizasyon tedavisinin 1-5 yıl süre ile devam edilmesi sonucunda sinüs enfeksiyonlarında, oral steroid kürleri ile kurtarma tedavisine ihtiyacın azaldığı ve anosmi, rinit ve astım semptom skorlarının

düzeldiği bildirilmiştir (19). Aspirin tedavisi alan hastalarda üst hava yolu konjesyonunun 4 haftalık tedavi sonrasında belirgin iyileştiği bildirilmiştir (89). Hatta aspirin desensitizasyonun tamamlanmasından sonraki 24-48 saat içinde hastaların çoğu konjesyon ve koku duyusunda iyileşme olduğunu bildirir (18).

AASH'lı hastaların çoğunun desensitizasyon tedavisinden klinik olarak yarar göreceği bilinmekle beraber aspirin desensitizasyonu tedavisinin özellikle düşünülmesi gereken hasta grubu kontrol altına alınamayan üst ve alt hava yolu semptomları olan, multipl polipektomi ve/veya sinüs cerrahisi gereken ve kabul edilemez düzeyde yüksek dozda aralıklı veya kronik sistemik kortikosteroid ihtiyacı olan hastalardır. Desensitizasyon tedavisi ayrıca eşlik eden kardiyovasküler hastalık, artrit veya başka bir medikal durum nedeni ile aspirin/ NSAİİ tedavisine ihtiyaç duyan AASH'lı hastalarda da desensitizasyon tedavisi endikedir (42).

Aspirin provokasyonu ve sonrasında desensitizasyon oldukça güvenlidir. Kontrollü yapılan oral aspirin provokasyonlarında bugüne kadar ölüm bildirilmemiştir. San Diego Scripps klinikte oral aspirin provokasyonu yapılan 1400 hastanın yalnızca 3'ünde (%0.002) sistemik reaksiyon gelişmiş ve intramusküler (IM) epinefrin enjeksiyonu ile hızlıca kontrol altına alınmıştır (18). LTRA'lar ile öncü tedavi uygulandığında oral aspirin provokasyonu sırasında bronkospazm gelişme riski belirgin olarak azaltılabilir (84). Gelişen reaksiyonların ağırlığı verilen ASA dozuna bağlı olduğu için ilacın hastanın daha önceden yaşadığını belirttiği tam tedavi dozu ile gelişmiş ASA/NSAİİ ilişkili reaksiyondan her zaman daha hafiftir (42).

Kronik aspirin tedavisi hastaların küçük bir bölümünde iyi bilinen yan etkilere yol açabilir. Hastaların %14 kadarı bu yan etkiler nedeni ile bu tedaviyi bırakır; epigastrik ağrı, gastrointestinal kanama, burun ve kulaktan kan gelmesi, aspirin ilişkili ürtiker en sık bildirilen yan etkilerdir (19). Bu nedenle gastrit, gastroduodenal ülser ve gastroözefagial reflü hastalığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Yapılan maliyet analizlerinde aspirin tedavisinin klinik başarısı yanı sıra terapötik veya profilaktik kullanımının aynı zamanda maliyet etkin bir

tedavi olduğu gösterilmiştir. Aspirin desensitizasyonu ve günlük aspirin tedavisini izleyen yıllarda takip edilen hastalarda medikal ve cerrahi tedavi maliyetlerinin düştüğü saptanmıştır (24).

Aspirin desensitizasyon tedavisinde deneyimli merkezlerin görüşü doğrultusunda oral aspirin provokasyonlarının poliklinik koşullarında yapılması da yataklı klinikte yapılması kadar güvenli ve daha maliyet etkindir. Ancak β -blokör tedavi alan, yakın zamanda geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü olan ve ciddi ya da kontrolsüz astımı olan hastaların kliniğe yatırılarak desensitizasyon yapılması önerilir. Akut koroner sendromla başvuran ve koroner stent ya da by-pass cerrahisi için acil olarak aspirin tedavisi ihtiyacı olan astımlı hastalarda desensitizasyon yoğun bakım koşullarında yapılabilir (18).

Aspirin desensitizasyonunun kontrendike olduğu durumlar gebelik, anstabil astım, gastrik ülser ve kanama bozukluklarıdır. Bu durumlar için tüm hastalar sorgulanmalı ve tedavi kararı alınan hastalardan mutlaka provokasyon ve desensitizasyon öncesi bilgilendirilmiş olur alınmalıdır (18).

Oral aspirin provokasyonu için oluşturulmuş farklı protokoller bulunmaktadır. San Diego, Scripps Kliniğinde aspirin desensitizasyonu uygulanan 420 hastanın incelenmesi ile reaksiyonların en sık 45-100 mg aspirin dozu ile ortaya çıktığı ve 650 mg dozuna ulaşıldıktan sonra hiçbir hastada reaksiyon gelişmediği gözlenmiştir. Verilen aspirin dozundan sonra reaksiyon gelişene kadar geçen zaman ortalama 102 dakikadır (92). Bu bulgular doğrultusunda desensitizasyon protokolüne 20-40 mg aspirin ile başlanarak her 3 saatte bir doz yükseltilir ve protokol genellikle 2.5 günde tamamlanır (325 mg aspirin dozundan 3 saat sonra). Eğer herhangi bir zamanda larinks veya bronşlarda reaksiyon gelişirse protokole devam etmeden önce tedavi uygulanır ve daha sonra provoke eden doz tekrarlanır. Eğer reaksiyon nazal mukozada sınırlı ise oksimetazolin nazal sprey uygulanır ve provokasyona bir sonraki aspirin dozu ile devam edilir (Tablo 2) (18).

İdame tedavide önerilen ilk 1 ay için 1300 mg/gün (2x650 mg) ve sonrasında 650 mg/gün (2x325 mg) olarak aspirin tedavisinin devam

edilmesidir (18). Günlük 81 mg aspirin dozu desensitizasyonun devamını sağlar ancak bu doz yalnızca kardiyovasküler profilaksi ihtiyacı olan hastalarda yeterlidir ve solunum yollarındaki inflamasyonu engellemede yetersiz kalır. İdame tedavide aspirin dozu en az 325 mg/gün ve ideal olarak günde 2 sefer olmalıdır. İdame aspirin tedavisine kısa süreli ara (<48 saat) verilmesi durumunda aspirin yeniden başlanabilir ancak 48 saatten daha uzun süreli ara verilmesi durumunda desensitizasyonun tekrarlanması uygundur (18).

Aspirin desensitizasyon tedavisi ile ilgili genel yaklaşım nerileri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. AASH'da güvenli ve efektif aspirin desensitizasyonu için göz önünde bulundurulması gereken faktörler (18)

Güvenlik	
Stabil astım	▪ FEV ₁ >%60 ve önceki en iyi değerinin en az %90'ı
Öncü tedavi	▪ Üst ve alt hava yolu ile ilgili tedavilere devam (inhale ve intranazal steroidler dahil) ▪ Önceden kullanmıyorsa 2-4 hafta kala LTRA başla
Kesilmesi gereken ilaçlar	▪ Gerekli ise oral kortikosteroid başla ▪ Aspirin provokasyonunun 48 saat öncesinde antihistaminik ve dekonjestanları kes ▪ Provokasyon gününde SABA kes
Desensitizasyon öncesi	
Hasta seçimi	▪ Medikal tedaviye rağmen inatçı semptomlar ▪ Multipl cerrahi gerektiren tekrarlayan nazal polipler ▪ Astım ya da nazal semptomları kontrol etmek için sık veya günlük sistemik kortikosteroid ihtiyacı
Sinüs cerrahisi	▪ Aspirin endikasyonu olan ek medikal durum ▪ 2-4 hafta kala nazal poliplerin küçültülmesi idealdir
Medikal tedavilerin sürdürülmesi	▪ Endike olan tedaviler devam edilir
Eşlik eden durumların tedavisi başarıyı artırır*	▪ Alerjik rinit ve astım ▪ Diğer astım fenotipleri ▪ Gastroözefagial reflü ▪ Enfeksiyonlar (sinüs ve bronşiyal)
Aspirin desensitizasyonu sonrası	
Uygun aspirin dozu	▪ 650 mg 2x1 başlanıp 325 mg 2x1 e düşülür
Yan etkileri tedavi et	▪ Gastrointestinal profilaksi ▪ Aspirin ilişkili ürtiker (antihistaminikler)
Eylem planı	▪ Perioperatif aspirin dozu ▪ Aspirin tedavisinin aksatılması
Eşlik eden hastalıkların tedavisi*	▪ Yukarıdaki gibi

*Alerjik rinit (nazal steroidler, antihistaminikler, LTRA'lar, dekonjestanlar, immunoterapi); astım (inhale steroidler, LABA, LTRA, anti-IgE tedavisi, immunoterapi, sistemik kortikosteroidler);gastroözefagial reflü (proton pompa inhibitörleri, H2-antihistaminikler, fundoplikasyon); enfeksiyonlar (antibiyotikler).

Son yıllarda LTRA'ların yaygın kullanımı ile birlikte daha önceden aspirin provokasyon testi pozitif bulunarak aspirin tedavisini kesmiş hastaların bazısı montelukast almakta iken tekrar aspirin provokasyonu yapıldığında testin negatif olduğu görülmüştür. Her ne kadar negatif sonuçlanan bu test sırasında ölçülebilir her hangi bir reaksiyon izlenmemişse de hastalara günlük 2x650 mg aspirin tedavisi başlandıktan 1 ay sonra nazal konkalarda düzleşme ve nazal ve astım skorlarında iyileşme izlenmiştir. Montelukastın önleyici etkisi altında “sessiz desensitizasyon” potansiyeli nedeni ile AASH ile uyumlu öyküsü olan hastalarda aspirin tedavisine 1 ay devam edilerek klinik düzleşme yönünden değerlendirilmeleri önerilmektedir (18).

2.2 T-Lenfositler

2.2.a İmmünite

Multiselüler organizmalar patojenleri fark edip hızlıca koruyucu yanıt vermek üzere mekanizmalar geliştirmiştir ve bu birinci basamak defanslara kolektif olarak *doğal (innate) immünite* adı verilmiştir. Omurgalılarda ek olarak reseptörleri aracılığıyla spesifik antijenlere yanıt geliştiren lenfositlerin de dahil olduğu ek koruyucu mekanizmalar bulunur. Geniş bir antijene özgü yanıt çeşitliliği sağlamaya ek olarak bu hücreler bağışıklık hafızasını mümkün kılar ve aynı patojenle tekrar karşılaşıldığında güçlü bağışıklık cevabı oluşturur. Kolektif olarak bu fonksiyonlar *kazanılmış (spesifik-adaptif) immüniteyi* oluşturur. Lenfositler tümü benzer görünümde beyaz kan hücreleri olmasına karşın fonksiyonel olarak T, B ve natüral killer (NK) hücre olmak üzere farklı tiplerdedir. T ve B hücreler kazanılmış immünitenin efektör hücreleri iken NK hücrelerde rekombine antijen reseptörleri bulunmaz ve doğal immünite lenfositleridirler (93).

2.2.b T-Lenfositlerin Gelişimi

T, B ve NK hücreler ve bu hücrelerin ilişkili alt grupları kemik iliğinden türeyen öncü hücrelerden köken alır (Tablo 4). Timusa göç eden ve Notch

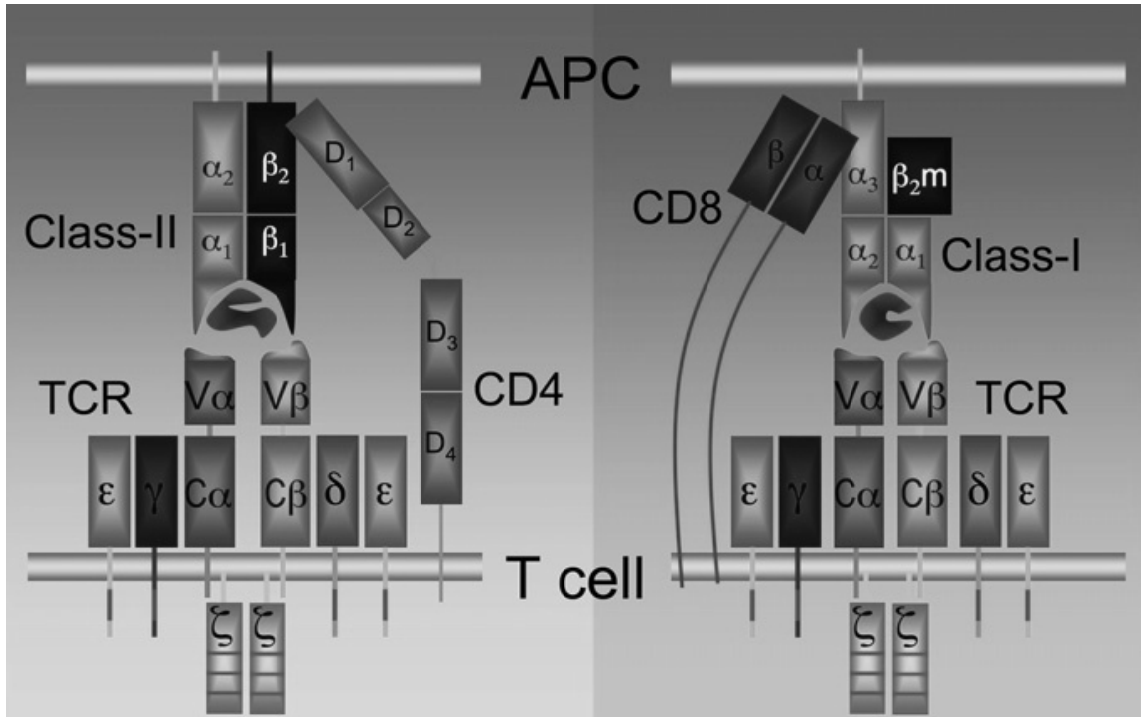
reseptörleri aracılığıyla sinyal alan öncü hücreler T hücre gelişimine yönelir. İnsanlarda T hücrelerin gelişimi IL-7, NK hücrelerin gelişimi ise IL-15'e bağımlıdır. Lenfositlerin özgünlüğü ve çeşitliliği T hücre reseptörleri (TCR) veya B hücre reseptörleri (BCR) gelişimi yoluyla kazanılır ve kazanılmış immün yanıtta anahtar rol oynar (93).

Erken T hücre öncüleri CD4 ve CD8 koreseptörlerine sahip değildir (çift negatif) ve bu hücrelerde TCR gen segmentlerinin (α , β , γ ve δ olmak üzere 4 tip) rekombinasyonu başlar. Lokus β 'nin replike olması $\alpha\beta$ T-hücre yönlenimini ve CD4/CD8 koekspresyonunu sağlar (çift pozitif). Sonrasında lokus α 'nın da replikasyonu sonucu TCR oluşur. TCR'ler immunoreceptor tyrosine-based activation motif (ITAM) diye bilinen korunmuş dizi motifleri sayesinde intrasellüler sinyalizasyonu gerçekleştirir. TCR'nin sınırsız değişkenliğini α ve β zincirlerinin V bölgelerinde bulunan hipervariabl region veya complementarity determining region (CDR) bölgeler sağlar (93).

Küçük bir T hücre grubu ise $\gamma\delta$ TCR ekspresyonu yaparak $\gamma\delta$ T hücre yönlenimine girer. $\gamma\delta$ T hücreler çift negatif olarak timusu terk ederler ve lenfoid dokular ile epitelde toplanırlar. $\gamma\delta$ T hücreleri CD4 veya CD8 ekspres etmezler. $\gamma\delta$ T hücre oranı dokularda değişmekle birlikte genellikle %5 in altındadır. Hem $\alpha\beta$ TCR hem de $\gamma\delta$ TCR de CD3 ve ζ ile ilişkilidir. Antijenin tanınması sonrası gelişen biyokimyasal sinyaller tek başına TCR tarafından değil reseptöre non kovalen bağlı durumda olan CD3 ve ζ proteinleri tarafından iletilir ve bu sinyalizasyonda ITAM'lar önem taşır (93).

T hücre gelişiminin bir sonraki aşamasında timik kortikal epiteldeki peptit yüklü MHC molekülleri sayesinde çift pozitif olarak bulunan T hücrelerin ligand bağımlı seleksiyonu olur. MHC molekülleri T hücrelerin tanınması için peptid antijenler sunan heterodimerik proteinlerdir. MHC molekülüne yeterli afinite ile bağlanan çift pozitif hücreler hayatta kalırken (pozitif seleksiyon) bunu sağlayamayanlar apoptozise uğrar. TCR kompleksi ve MHC molekülü arasındaki ilişki TCR ve T hücre koreseptörünün özgünlüğüne bağımlıdır; CD4 koreseptörü sınıf II MHC ile, CD8 ise sınıf I MHC ile ilişkiyi belirler (Şekil 6). Bundan sonra hayatta kalan çift pozitif hücreler MHC tanıma işleminde müdahil olmayan CD4 ya da CD8

koreseptörlerini kaybederler. Bu tek pozitif hücreler timik medullaya göçerler ve burada medüller epitel ve kemik iliği kökenli antijen sunan hücreler (APC) tarafından prezente edilen self antijenlere çok güçlü yanıt verenler apoptozis ile yok olurlar (negatif seleksiyon). Otoimmün regülatör gen (AIRE) medüller timik epitelde doku spesifik antijenlerin ekspresyonu için gereklidir ve dolayısıyla santral toleransı sağlar. AIRE aynı zamanda intratimik regülatör T hücre diferansiyasyonunda da önemlidir (93).



Şekil 6. TCR kompleksi ve MHC ilişkisi (93).

Tablo 4. Majör lenfosit popülasyonları (93).

Populasyon	Fenotip*	İmmün fonksiyon
Naive $\alpha\beta$ T-hücre	CD3 ⁺ CD45RA ⁺ TCR $\alpha\beta$ ⁺	Hücre-aracılı adaptif immünite, spesifik MHCII/II bağımlı peptid tanıma
T_{EM}	CD3 ⁺ CD45RO ⁺ CD62L ⁻ CCR7 ⁻	Yüksek periferik prekürsör hızı, hızlı efektör yanıt
T_{CM}	CD3 ⁺ CD45RO ⁺ CD62L ⁺ CCR7 ⁺	Lenfoid organlarda yüksek prekürsör hızı, hızlı proliferasyon
T_{H1}	CD3 ⁺ CD4 ⁺ (Tbet ⁺)	Hücre-aracılı immünite, makrofaj aktivasyonu, ürettikleri: IFN- γ , TNF
T_{H2}	CD3 ⁺ CD4 ⁺ (GATA3 ⁺)	B-hücre uyarımı, allerjik inflamasyon, ürettikleri: IL-4, IL-5, IL-13
T_{H17}	CD3 ⁺ CD4 ⁺ (ROR γ t ⁺)	Hiperinflamasyon, konakçı savunması, ürettikleri: IL-17, IL17F, TNF
Treg	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ (FOXP3 ⁺)	Temas-bağımlı supresyon, ürettikleri: TGF β , IL-10
T-regulatory tip 1	CD3 ⁺ CD4 ⁺	İmmün regulasyon, yüksek IL-10 üretimi
Sitotoksik T lenfosit	CD3 ⁺ CD8 ⁺ (Eomes ⁺ Tbet ⁺)	Hücre-aracılı immünite, antijen-spesifik sitotoksiste, ürettikleri: IFN- γ , TNF, perforin, granzyme
NKT	CD3 ⁺ CD56 ⁺	İmmün yanıtta multipl rol, ürettikleri: IFN- γ /TNF veya IL-4/IL-13
$\gamma\delta$ T hücre	CD3 ⁺ TCR $\gamma\delta$ ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻	Epitelyal immünitenin bileşeni, kısmi sitotoksiste, ürettikleri: IFN- γ , TNF
Naive B hücre	CD19 ⁺ IgM ⁺ IgD ⁺	Humoral adaptif immünite, doğal antikorlar, APC
Memory B hücre	CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgM ⁺	Yüksek-afiniteli BCR, hızlı çağrışım, proliferasyon ve diferansiyasyon
Switched memory	CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgM ⁻	Yüksek-afiniteli BCR, hızlı çağrışım, spesifik efektör fonksiyonu olan antikor
Plasma hücresi	CD38 ⁺ CD138 ⁺	Yapısal olarak yüksek afiniteli antikor üretimi
NK hücre	CD3 ⁻ CD56 ⁺ CD94 ⁺	Doğal sitotoksiste, ADCC, ürettikleri: IFN γ , TNF, perforin, granzyme
CD56^{BRIGHT}	CD56 ^{bright} CD16 ^{+/-}	Artmış sitokin üretimi, daha az sitotoksiste
CD56^{DIM}	CD56 ^{dim} CD16 ⁺	Artmış sitotoksiste, daha az sitokin üretimi

2.2.c T hücrelerde Priming

T hücreler kendilerine özgü spesifik peptidi (APC'deki MHC ligandı) tanıdıklarında TCR sinyalleri adezyon molekülünde değişiklik oluşturarak, APC temasını güçlendirir ve uzatır. Bu etkileşim süresince naif T hücrelerin aktivasyonu ve proliferasyonu APC hücreleri yüzeyindeki B7 molekülleri ile T hücre üzerindeki CD28'in bağlanması ile oluşan ikincil kostimülatör sinyallere ihtiyaç duyar. Naif T hücrelerin bu başlangıç antijen spesifik aktivasyon ve proliferasyonu "*priming*" olarak adlandırılır. Kostimülasyonun ardından T hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu aktive T hücrelerin kendilerinin ürettiği IL2'ye bağımlıdır. Kostimülasyon olmaz ise naif T hücrelerin aktivasyonu gerçekleşmez ve *anergi* ile sonuçlanır. T hücreler anerjik olduğunda ise proliferasyon olmaz ve IL-2 salgılamazlar. Bu mekanizma self-reaktif T hücrelerin periferik toleransının korunmasını sağlar. T hücreler ayrıca aktivasyonu negatif yönde düzenleyen CD28 ilişkili moleküller ekspres eder. Koinhibitör reseptörler tarafından sinyallerin iletimi sonucunda aktive T hücrelerin proliferasyonu sınırlanarak mevcut durumda devam sağlanır. Priming olmuş naif T hücreler kostimülasyona ihtiyaç duymadan antijen-spesifik fonksiyonları yerine getiren aktive T hücrelere dönüşür (93).

2.2.d Efektör T-hücre Popülasyonları (Şekil 7)

Hücre içi patojenlerin ve tümör hücrelerinin yok edilmesi hücrel immün yanıtı bağımlıdır. CD8⁺ efektör T hücreler önemlidir ve MHC klas I'e bağlı antijen spesifik sitotoksiteden sorumludur. Priming olmuş CD8⁺ T hücreler perforin ve granzim gibi sitotoksik proteinler üretirler ve hedef hücre ile temas ettiklerinde bunları salarak hedef hücrelerin ölümüne neden olurlar. Sitolizise ek olarak CD8⁺ efektör hücreler IFN γ ve TNF üretirler (93).

Priming olmuş CD4⁺ T hücreler ise değişik sitokinlerin üretimi ve efektör fonksiyonları ile birbirinden ayrılan çeşitli alt grupların diferansiyasyonu ile sonuçlanır. CD4⁺ efektörler Th1-Th2 gruplarında incelenirken IL-17 üreten T hücreler (Th17) ve Treg'ler (*T cells with regulatory function*) gibi farklı gruplar da bulunmuştur. Bu alt gruba ayrılmayı

beliryan faktörlerin neler olduğu *invivo* olarak henüz tam anlaşılammıştır ancak sitokin çeşitliliği bu ayrışmayı etkileyen temel faktör olabilir (93).

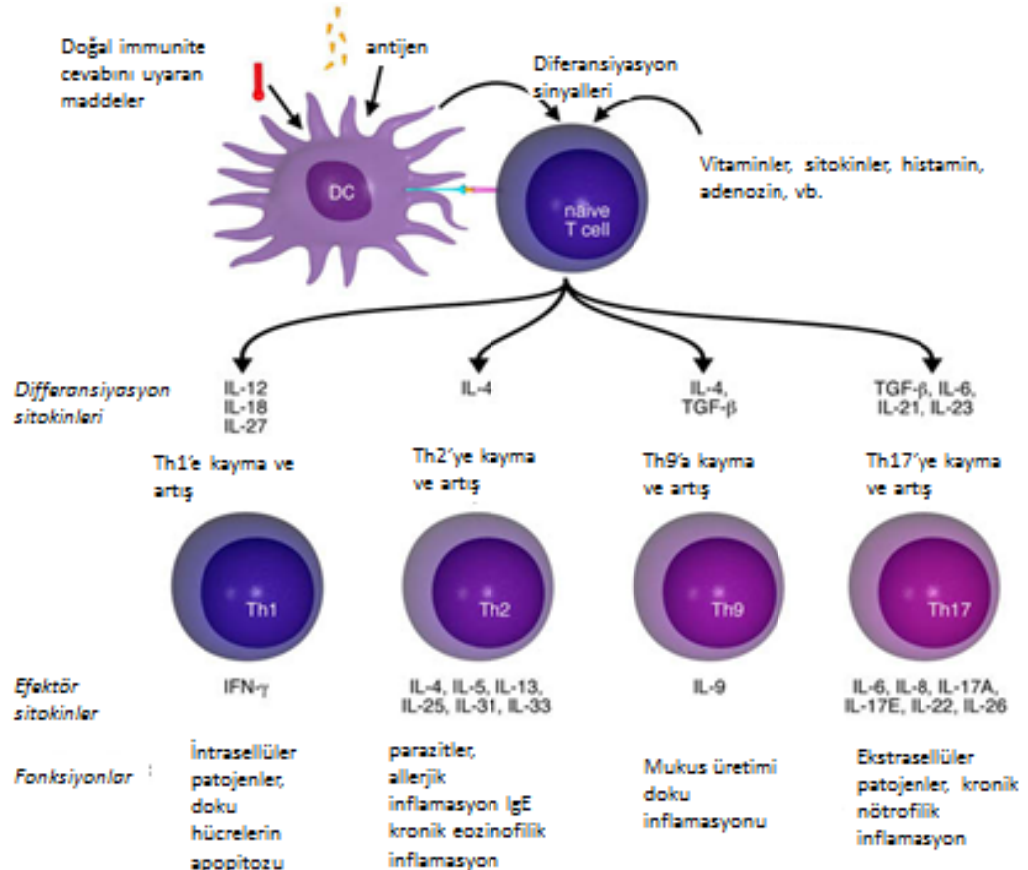
Th2 hücreler IL-4, 5 ve 13 üretirler ve B hücre antikor yanıtını yönetirler. IL-4 ve 5 helmintik enfestasyonlarda önemli olan ancak aynı zamanda alerjik yanıtta da oldukça aşikar olan IgE üretimini ve eozinofilik inflamasyonu sağlar. Th2 diferansiyasyonu IL-4 reseptör sinyalleri ve sinyal iletilici ve transkripsiyon aktivatörü (signal transducer and activator of transcription; STAT) 6 aktivasyonu ile ilişkili zayıf TCR sinyalleri ile başlatılır. Bu Th2 diferansiyasyonunda en önemli düzenleyici olan GATA-3 transkripsiyon faktörünün artmasına yol açar. GATA-3 Th2 sitokin üretimini kolaylaştırırken Th1 gelişim yollarını inhibe eder (93).

Th1 hücreler IFN- γ üretimi ve temas bağımlı stimülasyon ile makrofaj aktivasyonunda özelleşmişlerdir. Bu nedenle hücre içi patojenlerin temizlenmesi ve gecikmiş tip hipersensitivite de büyük rol oynar. Enfeksiyonlara karşı doğal bağışıklık tarafından oluşturulan IFN'ler Th1 diferansiyasyonunun esas düzenleyicisi olan T-bet'in artışına yol açarak Th1 diferansiyasyonunu yönetir. T-bet IFN- γ üretimini ve IL-12 reseptör ekspresyonunu yönlendirir. IL-12'nin varlığı STAT4 aktivasyonuna yol açarak IFN γ üretimi ve efektör Th1 oluşumunu daha da artırır (93).

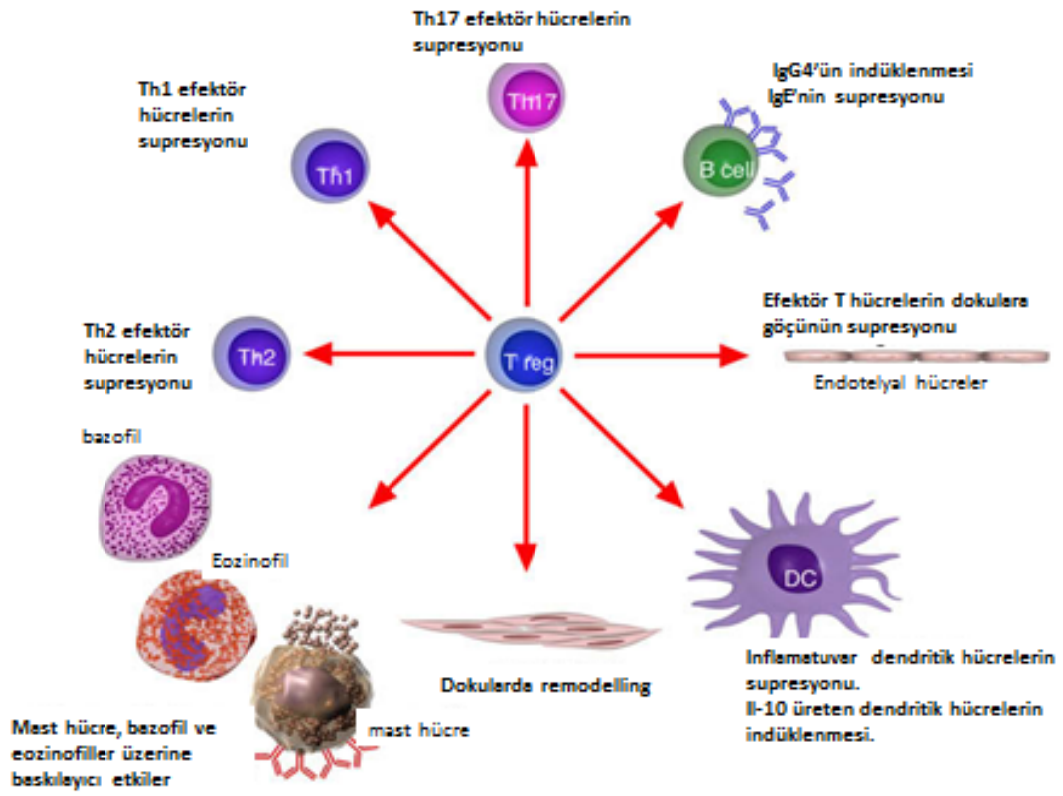
Th17 hücreler özel bir CD4⁺ T hücre alt kümesi kabul edilirler. Th17 hücrelerden salınan IL-17 nötrofillerin proliferasyonu ve yönlendirilmesi ile ilişkili güçlü bir inflamatuvar sitokindir. Ayrıca IL-17'nin direkt olarak otoimmün hastalıkların patogenizinde önemli olduğu düşünülmektedir (93).

CD4⁺ T hücreler ayrıca T hücre yanıtını baskılayan ve otoimmüniteyi önleyen ve Treg olarak bilinen hücrelere diferansiye olabilirler. Natural Treg'ler timusta gelişir ve yapısal olarak yüksek afiniteli IL-2 reseptörü (CD25) eksprese ederler. Transkripsiyon faktörü Foxp3 nTreg'lerde sürekli olarak eksprese edilir ve supresif fonksiyonları için gereklidir. FOXP3 genindeki mutasyonlar inflamatuvar otoimmün hastalık immün bozukluk, poliendokrinopati, enteropati, X-linked sendroma (inflammatory autoimmune disease immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome; IPEX) yol açar. Diğer Treg popülasyonları timusun dışında TGF- β

etkisi ile naif $CD4^+$ T hücrelerden gelişebilir ve inducedTreg'ler olarak bilinirler. Bunlar $Foxp3^+$ olup fonksiyonel olarak nTreg'lerden farksızdır. T-regulatory tip 1 olarak bilinen hücreler timusun dışında IL-10 tarafından düzenlenen dendritik hücrelerin kontrolünde olup $Foxp3$ eksprese etmezler ve yüksek miktarlarda IL-10 üretirler (Şekil 8) (93).



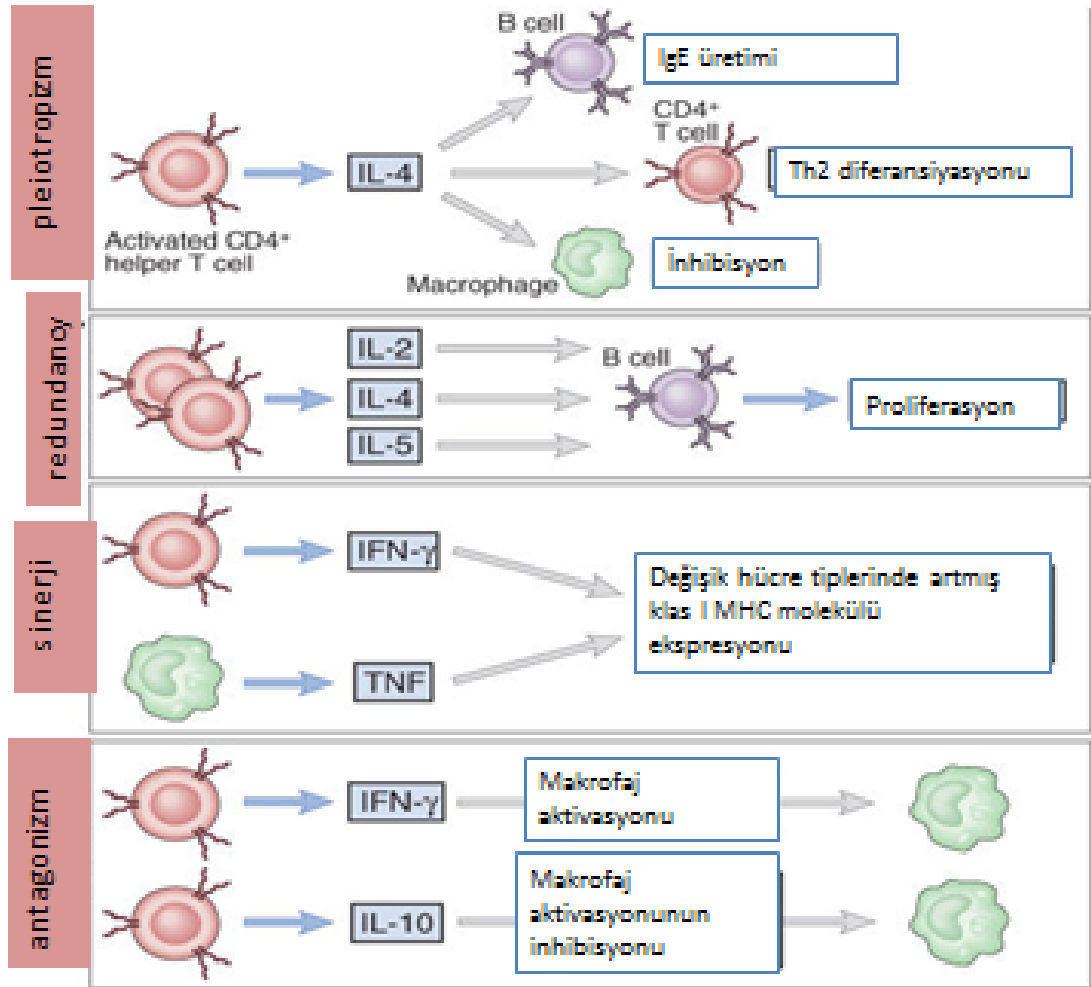
Şekil 7. Efektör T hücre alt grupları (94).



Şekil 8. FoxP3⁺CD4⁺CD25⁺ ve T-regulatory tip1 hücreler allerjen spesifik immün yanıtı değişik yollarla kontrol eder (94).

2.3 Sitokinler

Sitokinler hedef hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak hedef hücrede gen ekspresyonunu değiştiren sinyal-transdüksiyon yollarını tetikleyen düşük molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir. Sitokinler genel olarak biyolojik olayları düzenler, hücre aktivasyonu, inflamasyon, immünite ve doku tamirinde görev alırlar. Sitokinler doğal immünite, antijen sunumu, kemik iliği differansiyasyonu, hücresel yönlendirme ve aktivasyon ve adezyon molekül ekspresyonu gibi immünite ve inflamasyonun her basamağında önem taşırlar (95). Aynı sitokin farklı hücreler üzerine farklı etki gösterebildiği gibi farklı sitokinler aynı hücre üzerine benzer etki gösterebilir. Ayrıca aynı hücreden salınan iki farklı sitokin antagonist etki gösterebilir (Şekil 9) (96).



Şekil 9. Sitokinlerin farklı biyolojik davranışları. Pleiotropizm: çoklu biyolojik etki; redundancy: paylaşılan biyolojik etki; sinerji: additif biyolojik etki; antagonizm: zıt biyolojik etki (96).

Tablo 5. T hücre alt tiplerinin sitokin üretim paternleri (95).

Th1	Th17
<ul style="list-style-type: none"> • IFN-γ • TNF-β 	<ul style="list-style-type: none"> • IL-17 • IL-21 • IL-22
Th2	Th3
<ul style="list-style-type: none"> • IL-4 • IL-5 • IL-9 • IL-13 • IL-25 • IL-31 	<ul style="list-style-type: none"> • TGF-β • IL-10
Th1 ve Th2	Treg/Tr1
<ul style="list-style-type: none"> • TNF-α • GM-CSF • IL-2 • IL-3 • IL-10 	<ul style="list-style-type: none"> • IL-10

2.3.a Interferon- γ (IFN- γ)

Hücrel immüniteden sorumlu olan en önemli sitokin IFN- γ 'dir. Esas olarak T helper lenfositlerden üretilen IFN- γ sitotoksik T hücreler ve NK hücrelerce de üretilir. IFN- γ artmış MHC klas I ve II ekspresyonuna aracılık eder. IFN- γ monositlerin antijen sunumunu ve sitokin üretimini ve adherans, fagositoz, sekresyon ve nitrik oksit üretimi gibi monosit efektör fonksiyonlarını uyarır. Bu etkiler sonucu makrofajlar hücrel immün yanıt bölgesinde birikir ve hücre içi patojenleri öldürme yetisine sahip mononükleer fagositlere aktive olur. Mononükleer fagositler üzerine bahsedilen etkilerin yanında IFN- γ NK hücreler ve nötrofillerce öldürmeyi de uyarır. IL-1 ve TNF gibi IFN- γ da ICAM-1'i indükleyerek granüositlerin endotelial hücrelere adheransını kolaylaştırır. Diğer IFN'ler gibi IFN- γ viral replikasyonu inhibe eder (95).

IFN- γ hücresel immünitinin yanı sıra allerjik immünitede de oldukça önemlidir; IL-4 ilişkili etkileri baskılayarak allerjik yanıtta inhibisyon yapar. IgE sentezinin düzenlenmesinde santral role sahip sitokinlerden biri olan IFN- γ düşük afiniteli IgE reseptörlerinin IL-4 aracılı ekspresyonunu ve IgE'ye isotype switch'i inhibe eder (95).

2.3.b Interlökin-4 (IL-4)

IL-4 Th hücreler, bazofiller, natural T hücreler (NKT), eozinofil ve mast hücrelerde üretilir. Eozinofillerde ve bazofillerde IL-4 hazır granül ilişkili peptid şeklinde bulunur ve allerjik yanıtta hızlıca ortama salınır. IL-4 MHC klas II, B7 (CD80/CD86), CD40, yüzeyel IgM'yi ve B hücrelerin düşük afiniteli IgE reseptör ekspresyonunu uyarır ve böylelikle B hücrelerin antijen sunma kapasitesini artırır. IgM'den IgE'ye isotype switch'i uyarır. Diğer B hücre aktive eden sitokinler; IL-2, 5, 6, 9 gibi, IgE sekresyonunda artışta IL-4 ile sinerjik etki yapar. IL-4 astımlı hastaların serum, bronkoalveolar lavaj sıvısı ve akciğer dokusunda, nazal polip dokularında ve allerjik rinitli hastaların nazal mukozasında saptanır (95).

IL-4'ün B hücreler üzerindeki bu etkilerinin dışında allerjik inflamasyon için önemli etki yaratan T lenfosit gelişimi, diferansiyasyonu, sürvisi üzerine önemli etkileri vardır. IL-4 naif Th0 lenfositleri Th2 fenotipe kaydırır. IL-4 ayrıca T lenfositlerin apoptozunu önleyerek de allerjik immün yanıtın sürdürülmesini sağlar. Th2 lenfositlerden IL-4 üretimi bu hücreleri kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkilerine karşı da dirençli yapar (95).

2.3.c Interlökin-5 (IL-5)

IL-5 en önemli eozinofilopoietindir. Eozinofil üretimini uyardığı gibi eozinofiller için kemotaktiktir ve eozinofil sekresyonunu uyararak ve sitotoksisiteyi artırarak matür eozinofilleri aktive eder. IL-5 apoptozu engelleyerek eozinofillerin yaşam süresini uzatır. İnsanlara IL-5 verilmesi mukozal eozinofili ve bronşiyal hiperreaktivitede artışa yol açar. IL-5 antagonistlerinin kullanıldığı çalışmaların sonuçsuz olması eozinofillerin IL-5 bağımlı aktivasyonunun astım patofizyolojisinde düşünülen önemini yitirmesine yol açmıştır. Bu sonuçlar astıma IL-5'ten bağımsız persistan

eozinofil-aracılı inflamasyonun ve eozinofil aracılı olmayan yolların etki ettiğini düşündürmektedir. IL-5'in diğer etkileri sitotoksik T lenfositlerin olgunlaşması ve bazofil diferansiyasyonudur. IL-5 üreten hücreler Th2 lenfositler, mast ve NKT hücreler, ve kesin olmamakla birlikte eozinofillerdir (95).

2.3.d Interlökin-10 (IL-10)

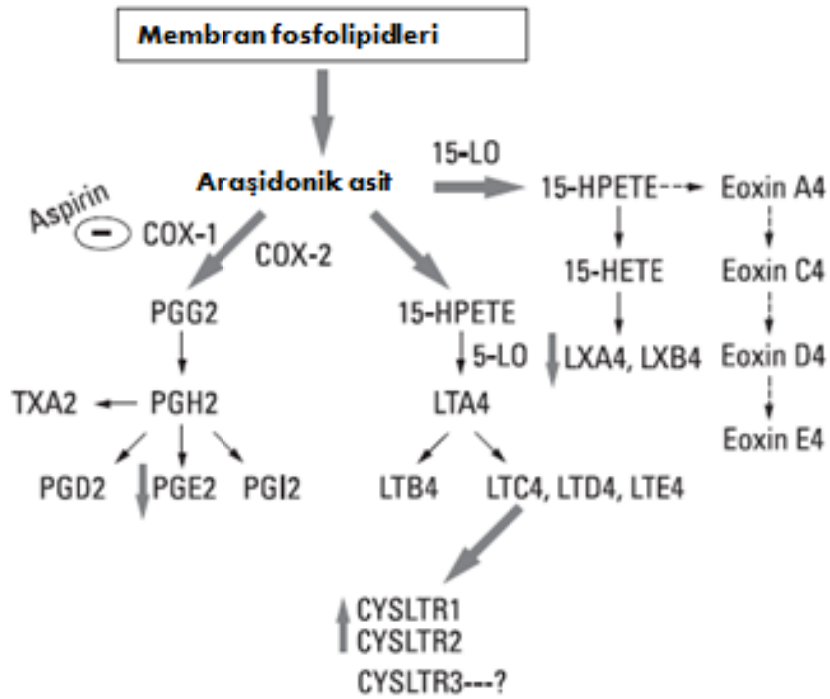
Th1 ve Th2 lenfositler, sitotoksik T hücreler, B lenfositler, mast hücreler, dendritik hücreler ve mononükleer fagositik hücreler olmak üzere pekçok hücre IL-10 üretir. IL-10 için esas T hücre kaynağı Treg'lerdir. IL-10 Th1 lenfositlerden IFN- γ ve IL-2; Th2 lenfositlerden IL-4 ve 5; mononükleer fagositlerden IL-1 β , IL-6, 8 ve 12 ve TNF- α ; NK hücrelerden IFN- γ ve TNF- α üretimini inhibe eder. IL-10 ayrıca dendritik hücrelerden ve diğer antijen sunan hücrelerden MHC klas II, CD23, ICAM-1 ve CD80/CD86 ekspresyonunu inhibe eder. CD80/CD86 ekspresyonunun azalması antijen sunan hücrelerin Th2 aktivasyonu için gerekli aksesuar sinyaller oluşturma yeteneğini inhibe eder. Bu durum esas olarak Th1 ve Th2 sitokin üretiminin inhibisyonundan sorumludur. Solunum yollarındaki immatür dendritik hücreler ve mononükleer fagositik hücrelerden yapısal olarak salınan IL-10 allerjenlere karşı tolerans oluşturulması ve korunmasında santral rol oynar. Astım ve alerjik rinit alerjik havayollarında azalmış IL-10 sevipleri ile ilişkilidir. IL-10'un eozinofil yaşam süresini ve IL-4 ilişkili IgE sentezini inhibe edici özelliği de bu sitokinin insanlarda alerjik hastalıklarda modülatör etkiye sahip olduğunu destekler. Bu inhibitör etkilerinin tersine IL-10 B lenfositler üzerinde hücre proliferasyonunu ve Ig sekresyonunu uyarıcı etki gösterir. IL-10 IgG4 isotype switch'i artırır ve sitotoksik T hücreler için büyüme faktörü olarak etki eder. Böylelikle IL-10 hücrel immünite ve alerjik inflamasyonla ilişkili sitokinleri inhibe ederken humoral ve sitotoksik immün yanıtı uyarır. TNF- α ve diğer sitokinlerin IL-10 sekresyonunu uyarması homeostatik mekanizmaların bir göstergesidir. Öyle ki inflamatuvar uyarı TNF- α sekresyonunu artırır ve bu IL-10 sekresyonunu uyarır ki IL-10 sekresyonu da TNF- α sentezini sonlandırmak üzere feedback etki yapar (95).

2.4 Lipoksinler

AA metabolizması hava yolu tonusu ve inflamasyonu düzenleyen biyoaktif mediyatörler olarak görev yapan değişik eikosonoid sınıflarını ortaya çıkarır (Şekil 10) (97, 98). Lipoksinler sis LT'ler ve LTB₄'den farklı yapı ve fonksiyona sahip ayrı bir eikosonoid grubudur ve akut inflamasyonun çözülmesini düzenleyen antiinflamatuvar lipid mediyatörler olarak görev yaparlar (99). Mukozal yüzeylerde (hava yolları) lipoksin biyosentezi için majör yolak lökosit 5-LO ve epitelyal hücre 15-LO arasındaki etkileşimlerdir. İki farklı 15-LO izoformu olup 15-LO-2 AA'yı 15 HETE'ye çevirirken 15-LO-1 AA'yı esas olarak 15inci karbonu okside ederken 12inci karbonu da okside eder (99,100). 15-LO-1 astımlı hastaların hava yolu epitel hücrelerinde ve eozinofillerde artmış oranda bulunur ve ayrıca bronşiyal dokulardaki mast hücrelerinde de bulunmaktadır (101,102,103). 5-LO ve 15-LO'ya ek olarak COX-2'de 15-LO-1'in PG aracılı uyarılması ve lipoksin oluşumu yolu ile hava yolu hasarı ve inflamasyonunun rezolüsyonunda kilit rol oynar (104,105). Lipoksin A₄ lökositler ve hava yolu epitel hücreleri üzerinde eksprese olan ALX isimindeki anti-inflamatuvar reseptörler üzerinde etki gösterir (104,106).

Diğer NSAİI'lerle benzer olarak aspirin terapötik etkilerinin çoğunu COX-1 ve COX-2 enzimlerinin inhibisyonu ve buna sekonder her ikisi de proinflamatuvar mediyatörler ve güçlü bronkokonstriktörler olan PG ve tromboksan sentezini değiştirerek gösterir. Diğer NSAİI'ların aksine aspirin COX-2 enzimini asetile edince prostoglandin üretimini durduran ve bunun yerine lipoksin A₄ ve 15-epilipoksin A₄ sentezini artıran enzimatik değişikliğe neden olur (107, 108). Bu biyolojik olarak aktif moleküller lipoksinler olarak adlandırılan endojen eikosonoid sitokinler ailesine aittirler ve LT'lerin etkilerini antagonize etmek yoluyla inflamatuvar kaskadın frenleri olduğuna inanılmaktadır (109, 110). LX'lerin endojen antiinflamatuvar etkilerini nükleer faktör kappa beta (NFκβ) ve lökositler inflamasyonu inhibe etmesi, ödem oluşumunu geriletmesi ve apoptotik lökositlerin fagositlerce uzaklaştırılması yolları ile yaptığı güçlü kanıtlarla desteklenmektedir (109,111,112). Yalnızca aspirine özgü olan lipoksin analoglarının üretimini *in vivo* olarak indükleme yeteneğinin kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde etkili olduğunun sebebi

olduğu düşünölmektedir. Aspirinin indüklediği lipoksin üretiminin aspirin ile çok düşük bir doz yanıt ilişkisi olduğu gösterilmesine karşın maksimum lipoksin üretimi klinik pratikte kardiyovasküler hastalıklar için en yüksek yarar/zarar oranını da temin eden 80 mg/gün dozunda olur (109, 113).



Şekil 10. COX, 5- ve 15-LO yolları üzerinden araşidonik asit metabolizması (97).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi ve Takibi

2009-2012 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Allerji Bilim Dalı kliniğinde tanı alarak takip edilen ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden 23 AASH tanılı hasta (AASH grubu) ve 17 aspirin toleran astımlı hasta (ATA grubu) ile 16 aspirin toleran sağlıklı birey (sağlıklı kontrol grubu) alındı.

AASH'lı hastalar için çalışmaya alınma kriterleri:

Çalışmaya GINA kriterleri doğrultusunda astım tanısı almış, ASA veya diğer NSAİI'lar ile ilişkili astım atağı öyküsü olan ve nazal polipozis olan veya bu sebeple daha önce cerrahi operasyon geçirmiş olan veya kronik ve inatçı nazal konjesyonu olan hastalar dahil edildi.

AASH'lı hastalar için dışlanma kriterleri:

1. Gebelik
2. Son 4 hafta içinde atak geçirme veya solunum yolu rahatsızlığı geçirmiş olma.
3. Psikiyatrik hastalık
4. Hastanın isteksiz olması
5. Beta bloker kullanıyor olmak
6. Ciddi kalp, karaciğer, böbrek, sindirim sistemi rahatsızlığı
7. Aspirin ve diğer NSAİI'lere karşı daha önceden geçirilmiş ciddi anafilaksi öyküsü
8. Kanama bozuklukları

Çalışmaya alınan hastalarda astım tanısı GINA kriterleri doğrultusunda kondu ve son 4 hafta içinde atak geçirmemiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi (114). ATA grubuna GINA kriterlerine göre astım tanısı konularak kliniğimizde takip edilen ve değişik endikasyonlar dahilinde geçmişte birden fazla defa olmak üzere aspirin ve/veya diğer NSAİI'lar kullanma öyküsü olup bu ilaçlar ile hiçbir zaman nazal, nazooküler ya da solunumsal reaksiyon gelişimi öyküsü olmayan olgular alındı. Ayrıca ATA grubuna AASH şüphesi yaratabilecek durumlar olması nedeni ile (a) kronik ve inatçı nazal konjesyon

ve özellikle allerji cilt testlerinin negatifliğinde rinore, (b) nazal polipozis/nazal polipektomi operasyonu öyküsü, (c) pansinüzit ve (d) belirgin bir sebep olmaksızın yoğun bakım takibi gerektiren ağır astım atakları öyküsü olan olgular dahil edilmedi.

Sağlıklı kontroller bilinen hastalığı olmayan, sürekli ilaç kullanımı öyküsü bulunmayan, sigara içmeyen ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan 18 yaş üzeri erişkin bireylerden oluşturuldu. Sağlıklı kontroller detaylı anamnez alınarak aspirin toleran bireylerden seçildi.

Olgulara ilk başvuru esnasında çalışma hakkında bilgi verildikten sonra katılmayı kabul ettiklerine dair onay alındı. Çalışma kriterlerine uygun bulunan ve katılmayı kabul eden olgular solunum fonksiyon testleri ve klinik bulguları ile yeniden değerlendirildi. AASH ve ATA grubuna alınan olgulara prick test, total IgE ve solunum fonksiyon testi ölçümleri ve astım kontrol testi yapıldı. AASH'lı hasta grubunda ek olarak nazal semptom skoru ve koku duyusu için semptom skoru hesaplandı. Olgular yüksek doz inhale steroid kullanımı ve/veya sık oral kortikosteroid kullanımı ihtiyacı (2 majör kriterden en az biri) yanısıra aşağıdaki 7 minör kriterden en az ikisini

- i. ek kontrol edici tedavi kullanımı,
- ii. kurtarıcı inhaler kullanımı gerektiren günüçi semptomlar,
- iii. azalmış akciğer fonksiyonlar,
- iv. acil müdahale ihtiyacı,
- v. oral kortikosteroid gerektiren tekrarlayıcı ataklar,
- vi. steroidin kesilmesi ile klinik bozulma ve
- vii. ölümcül atak öyküsü

sağlaması halinde ağır astım olarak, aksi halde hafif-orta astımlı olgu olarak değerlendirildi (115).

Çalışmaya alınan tüm olgulardan sabah 09.00'da aç karnına antekübital venden hücre içi sitokin (IL4, 5, 10 ve IFN- γ) ölçümü için heparinle yıkanmış enjektöre 3 cc ve plazma LX A4 ve 15-epi-LX A4 ölçümü için EDTA'lı tüpe 5 cc kan alındı. Plazma lipoksin A4 ve 15-epi-lipoksin A4 ölçümü için EDTA'lı tüpe alınan örnek tüpün birkaç kez sallanması yoluyla antikoagülasyon sağlandı ve santrifüj edilerek elde edilen plazma -80°C'de

ölçümün zamanına kadar muhafaza edildi. Hücre içi sitokin ölçümü için heparinle yıkanmış enjektöre alınan kan örneği alındığı anda flow-sitometri laboratuvarında çalışıldı.

AASH'lı gruba dahil edilen 23 hastanın 15'ine oral ASA provokasyonu yapıldı ve tümü pozitif sonuçlandı. Provokasyon yapılan pozitif bulunan bu 15 hastadan 14'üne aspirin desensitizasyonu yapıldı. Bir aylık 2x650 mg aspirin tedavisi uygulandıktan sonra bu hastalardan tekrar yukarıda açıklandığı şekilde hücre içi sitokin ölçümü ve plazma lipoksin A4 ve 15-epi-lipoksin A4 ölçümleri için tekrar kan örnekleri alındı.

AASH'lı 23 hasta grubunda 8 olgu daha önce aspirin kullanımı ile ilişkili ciddi reaksiyon öyküleri olması nedeni ile aspirin provokasyonu ya da desensitizasyon tedavisini kabul etmedi. Oral ASA provokasyonu uygulanan bir olguda test sırasında anafilaktik reaksiyon geliştiği için olgu aspirin desensitizasyon tedavisini kabul etmedi. Çalışma öncesi hastanemiz etik kurulundan onay alındı (21.05.2010-41/PR-10-03-19-41).

3.2 Astım Kontrol Testi (AKT)

2006 yılında yeniden gözden geçirilen Global Initiative for Asthma (GINA) kılavuzunda astımlı hastaların izlemi sırasında tedavi değişiklikleri yapılırken "astım kontrolünün değerlendirilmesi" önerilmiştir. Kılavuzda astım kontrolü hastanın klinik bulguları ve solunum fonksiyonlarına göre tam kontrol, kısmi kontrol ve kontrolsüz olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (116). Astım kontrolünü değerlendirmek için birkaç anket geliştirilmiştir. "Astım Kontrol Testi (AKT)" bu anketlerden biridir ve validasyonu yapılmıştır (117,118). Gündüz belirtileri, gece belirtileri, kurtarıcı SABA kullanım sıklığı, günlük aktivitelerde sınırlanmaların düzeyi ve hastaya göre astım kontrolünü sorgulayan beş sorudan oluşmaktadır. Anket sonucunda 20 puan ve üzeri, kısmi ya da tam kontrol olarak yorumlanmaktadır. Çalışmada AKT'nin Türkçe validasyonu yapılmış formu uygulanmıştır (Şekil 11) (119).

Astım Kontrol Testi™™ (AKT)						Puan					
1.	Son 4 haftada astımınız sizin işte, okulda veya evde yapmak istediklerinizi ne kadar etkiledi?					<input type="text"/>					
	Tamamen	1	Çoğunlukla	2	Bazen	3	Nadiren	4	Hiçbir zaman	5	<input type="text"/>
2.	Son 4 hafta süresince, ne kadar sıklıkla nefes darlığı hissettiniz?					<input type="text"/>					
	Günde bir kezden fazla	1	Günde bir kez	2	Haftada 3-6 kez	3	Haftada 1 veya 2 kez	4	Hiçbir zaman	5	<input type="text"/>
3.	Son 4 hafta süresince, astım şikayetleriniz kaç kez gece veya sabah sizi normal kalkış saatinizden önce uyandırdı?					<input type="text"/>					
	Haftada en az 4 gece	1	Haftada 2-3 gece	2	Haftada bir kez	3	Bir veya iki kez	4	Hiçbir zaman	5	<input type="text"/>
4.	Son 4 hafta süresince rahatlatıcı inhaler cihazınızı veya Salbutamol türü nebulizer cihazınızı kaç kez kullandınız?					<input type="text"/>					
	Günde 3 kez veya daha sık	1	Günde 1 veya 2 kez	2	Haftada 2 veya 3 kez	3	Haftada 1 kez veya daha az	4	Hiçbir zaman	5	<input type="text"/>
5.	Son 4 haftadaki astım kontrolünüzü nasıl değerlendirirsiniz?					<input type="text"/>					
	Hiç kontrol altında değil	1	Zayıf düzeyde	2	Bir dereceye kadar	3	İyi düzeyde	4	Tamamen kontrol altında	5	<input type="text"/>
										Hasta Toplam Puanı	<input type="text"/>

Şekil 11. Astım Kontrol Testi

3.3 Nazal Semptom Skoru

Çalışmaya alınan AASH'lı olguların nazal semptomları 4'lü skala üzerinden skorlandı. Bunun için hastalarda burun tıkanıklığı, burun akıntısı, burunda kaşıntı ve hapşırık varlığı sorgulanarak 0'la 3 arası puanlaması istendi (Tablo 6). Şikayetler için puan verilirken aşağıdaki değerlendirme uygulandı;

0: Semptom yok

1: Hafif (semptom var ancak kısa süreli ve sıkıntı veren düzeyde değil)

2: Orta derecede (semptomlar sık ve sıkıntı yaratan düzeyde ancak normal günlük aktivite ya da uykuya etkisi yok)

3: Ciddi (semptomlar sıkıntı yaratan düzeyde ve normal günlük aktiviteyi ya da uykuyu etkiliyor)

Toplam semptom skoru (TSS) her bir semptomu ait skorunun toplamı olarak hesaplandı. Bu değerlendirme sonucunda 0 ile 12 arasında

değişebilen TSS değerleri için 0-4 hafif, 5-8 orta ve 9-12 ağır olarak değerlendirildi (120).

Tablo 6. Nazal semptom skoru değerlendirmesi

Burun tıkanıklığı	0	1	2	3
Burun akıntısı	0	1	2	3
Burunda kaşıntı	0	1	2	3
Hapşırık	0	1	2	3
TOPLAM SKOR:				

3.4 Koku Duyusu İçin Semptom Skoru

Koku alma duyusu için subjektif semptomlar Tablo 7'de gösterildiği şekilde değerlendirildi (19).

Tablo 7. Koku alma duyusu için semptom skoru

0	Koku alma duyusu hiç yok
1	Aralıklı olarak kısmi koku alma
2	Aralıklı olarak tam koku alma
3	Çoğu zaman kısmi koku alma
4	Çoğu zaman tam koku alma
5	Sürekli mükemmel koku alma

3.5 Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri Vitalograph Alpha III; Vitalograph, United Kingdom cihazı ile uygulandı. Beklenen değerler olarak "European Community for Steel and Coal" un referans değerleri kullanıldı (121). Spirometrik inceleme teknik açıdan kabul edilebilir en az üç manevra ile gerçekleştirildi ve elde edilen üç eğriden en iyi sonuçlar değerlendirmeye alınarak (122) FEV₁, FVC, FEV₁/FVC düzeyleri mutlak değerleri ve beklenene göre yüzde değerleri belirlendi.

3.6 Cilt Prik Test

Çalışmaya dahil edilen olgulara kliniğimiz laboratuvarında deri prick testi uygulandı. Doğada yaygın bulunan aeroallerjenlerin standardize edilmiş solüsyonları ile deri prick testi yapılarak ot, hububat ve ağaç polenleri, hayvan tüyleri, küf mantarları, ev tozu duyarlılık araştırıldı (ALK, Spain). Negatif kontrol olarak serum fizyolojik, pozitif kontrol olarak da histamin kullanıldı. Deri prick testi, ön kol volar bölgeye alkol ile cilt temizliği yapıldıktan sonra, test materyalleri damlatılarak ve damlaların içinden geçirilerek lanset ile cilt epidermis tabakası delinerek standart tekniklere uygun bir şekilde yapıldı. Uygulamadan 20 dakika sonra eritem ve endurasyon değerlendirildi ve tüm testler bittikten sonra değerlendirme yapıldı. Reaksiyon değerlendirilirken ödemin en geniş çapı ile ona dik olan çapı cetvelle ölçülerek iki ölçüm toplanarak 2'ye bölündü. Bu şekilde hesaplanan ortalama ödem çapı 3 mm veya daha büyük, pozitif kontrol 3 mm veya daha büyük ise ve negatif kontrol uygulama yerinde reaksiyon yoksa prik test pozitif kabul edildi (123).

3.7 Oral Aspirin Provokasyonu ve Aspirin Desensitizasyonu

Oral ASA provokasyonu planlanan hastalar almakta oldukları topikal ve/veya sistemik kortikosteroid tedavileri, LABA, LTRA tedavilerine devam edildi. Provokasyon testinden 24 saat önce antihistaminikler ve SABA ya da antikolinergikler kesildi. Hastaya 1. gün plasebo, 2. ve 3. günlerde ise artan dozlarda aspirin verildi (Tablo 8). Bazı hastalarda (hastanın bazal FEV₁ değeri daha önceki en iyi değeriyle aynı ve son 1 haftada SABA kullanımı yoksa) plasebo günü yapılmadan oral provokasyon testi 2. günden başlandı.

FEV₁ değerleri plasebo ve aspirin alınan günlerde saat başı ölçüldü ve dozlar arasında 3 saat beklendi. Test sırasında burun, göz, larinkste ve/veya solunum sisteminde oluşabilecek semptomlar ve FEV₁'deki düşmeler değerlendirildi. Ölçülen FEV₁ değerlerinin en az 1.5 L ve > %60, beklenen olma şartı arandı. Plasebonun uygulandığı gün FEV₁ değerinde bir öncekine göre %15'ten fazla azalma bulunursa teste devam edilmeyip hasta anstabil kabul edilerek test ertelendi. Test sırasında larinks ve/veya alt solunum yollarını ilgilendiren reaksiyon tesbit edilirse provokasyona devam edilmeden

önce reaksiyonlar tedavi edildi ve provoke eden doz tekrarlandı. Eğer tesbit edilen reaksiyon sadece nazal membranlara sınırlı gelişti ise semptomlar antihistaminikler ve nazal dekonjestanlar ile tedavi edilerek provokasyona takip eden aspirin dozu ile devam edildi. Her hangi bir reaksiyon tesbit edilmediği sürece tablodaki gibi dozlar artırılmaya devam edildi (Tablo 8).

Tablo 8. AASH grubunda uygulanan oral aspirin provokasyonu ve desensitizasyonu protokolü

Saat	1. gün	2. gün	3. gün
9	Plasebo	20 mg	100 mg
12	Plasebo	40 mg	160 mg
15	Plasebo	60 mg	325 mg [†]

Oral ASA provokasyon testi kontrendikasyonları:

1. Aspirin ve diğer NSAII'lere karşı daha önceden geçirilmiş ciddi anafilaksi öyküsü
2. Ciddi kalp, karaciğer, böbrek, sindirim sistemi rahatsızlığı
3. Provokasyon testinden 4 hafta öncesine kadar geçirilmiş solunum enfeksiyonu
4. Gebelik
5. β -reseptör blokörleri ile tedavi
6. Anstabil astım, FEV₁ değerinin 1.5 L'nin veya beklenene göre %60'ın altında olması
7. Gastrik ülser
8. Kanama bozuklukları

Negatif oral ASA provokasyon sonucu:

325 mg ASA verilmesini takip eden 3 saat içerisinde reaksiyon gözlenmemesi

Pozitif oral ASA provokasyon sonucu:

- a. Yalnızca nazo-oküler reaksiyonlar
- b. Nazo-oküler ve %15 veya daha fazla FEV₁ düşüşü (Klasik reaksiyon)

- c. Yalnızca alt solunum yolu reaksiyonu (%20'den fazla FEV₁ düşüşü)
- d. Laringospazm; beraberinde a, b veya c de olabilir. (inspiratuvar akım halkasında tipik düzleşme)
- e. Sistemik reaksiyonlar: ürtiker, kızarıklık, gastrik ağrı, hipotansiyon

Oral provokasyon testi uygulanan 15 AASH'lı hastada test sırasında gelişen reaksiyonlar yukarıda açıklandığı şekilde tedavi edilerek aksi yönde talebi olan tek hasta dışında 325 mg aspirin dozuna ulaşılarak ve dolayısı ile aspirin desensitizasyonu da tamamlanarak sonlandırıldı. İzleyen günde ilk doz olarak 650 mg ASA verilerek ve 2x650 mg olarak aspirin tedavisine devam edildi.

3.8 Hücre İçi Sitokin Ölçümü

Çalışmaya alınan tüm olgulardan sabah 09.00'da aç karnına antekübital venden hücre içi sitokin (IL4, 5, 10 ve IFN- γ) ölçümü için heparinle yıkanmış enjektöre 3 cc kan alındı. Alınan kan örnekleri alındığı anda flow-sitometri laboratuvarına götürülerek RPMI solüsyonu (Sigma™) ile 1/1 dilüe edildi. Üzerine PMA (Sigma™), Brefeldin (Beckton Dickinson™), Kalsiyum ionomycine (Sigma™) stimulanları eklendi. %5 CO₂'li etüvde 37°C'de 4-6 saat bekletildi. 8 adet tüpün her birine 100'er μ L kan konuldu. Her tüpe 2ml dilüe pharmlyse (Beckton Dickinson™) ilave edilip vortekslendi. 10 dakika karanlıkta bekletildikten sonra 5 dakika x500 G'de santrifüj edilerek süpernatanı atıldı. 2 ml staining buffer koyularak 5 dakika x500 G'de yıkandı. Tüp I-II-III-IV'e CD4 FITC (eBioscience™) + CD3 PerCp (BioLegend™), Tüp V-VI-VII-VIII'e CD8 FITC (BioLegend™) + CD3 PerCp konuldu. 15 dakika karanlıkta inkubasyona bırakıldı. 1 kez staining buffer ile 5 dakika x500 G'de yıkandı. Süpernatan atılıp pellete 500 μ L cytofix/cytoperm (Beckton Dickinson™) koyulup vortekslendi. Oda sıcaklığında karanlıkta 20 dakika inkübe edildi. 5 dakika x500 G'de santrifüj edilip süpernatan atıldı. 2 ml dilüe Perm wash (Beckton Dickinson™) solüsyonu koyulup vortekslendikten sonra oda sıcaklığında karanlıkta 10 dakika bekletildi. 5 dakika x500 G'de santrifüj edilip süpernatan atıldı. I ve V. tüplere IL-4, II ve VI. tüplere IL-5, III ve VII. tüplere IL-10, IV ve VIII. tüplere IFN- γ (Beckton Dickinson™) koyulup

karanlıkta 30 dakika inkübe edildi. 2 ml Perm wash ile yıkandı ve flow sitometride (Beckton Dickinson FACSCalibur™) cellquest programında analiz edildi. Sonuçlar CD4+ ve CD8+ T-lenfositlerden %sitokin salınımı olarak verildi.

3.9 Plazma Lipoksin A4 ve 15-epi-lipoksin A4 Ölçümü

Çalışmaya alınan tüm olgulardan sabah 09.00'da aç karnına antekübital venden plazma lipoksin A4 ve 15-epi-lipoksin A4 ölçümü için EDTA'lı tüpe 5 cc kan alındı. Plazma LX A4 ve 15-epi-LX A4 ölçümü için EDTA'lı tüpe alınan örnek tüpün birkaç kez sallanması yoluyla antikoagülasyon sağlandı ve 30 dakika içerisinde +2-8 °C'de 1000 xg'de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen plazma toplanarak -80°C'de ölçümün zamanına kadar muhafaza edildi.

Human Lipoxin A4 (LXA4) Düzeylerinin Belirlenmesi

Plazma LXA4 konsantrasyonları Human Lipoxin A4 (Cusabio Biotech Co. Ltd. China) Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) test kitiyle kantitatif olarak belirlendi. ELISA test kitinin üretici tarafından belirlenmiş analitik duyarlılığı minimum 0.16 pg/ml'dir.

Ölçüm Prensipleri

Ölçüm plate'i LXA4'e spesifik antikorlarla kaplıdır. Standart ve örnekler plate üzerinde uygun yerlere eklendi. Daha sonra LXA4'e spesifik olarak hazırlanan biotinle konjuge edilmiş antikor ve Horseradish Peroksidaz (HRP)'a konjuge Avidin aynı mikropate well'lerine eklendi ve inkübasyona bırakıldı. Daha sonra 3,3',5,5' tetrametil-benzidin (TMB) substrat solusyonu her well'e eklendi. LXA4, biotinle konjuge antikor ve enzimle konjuge Avidin içeren well'lerde renk değişikliği gözlemlendi. Enzim-substrat reaksiyonu sülfürik asit solusyonu eklenerek sonlandırıldı ve renk değişikliği spektrofotometrik olarak 450 nm± 2 nm dalga boyunda ölçüldü. Örneklerdeki LXA4 konsantrasyonu standart eğriye göre örneklerin optik dansitesi ile karşılaştırılarak tayin edildi.

Ölçüm aralığı; 0.62 pg/ml-40 pg/ml'dir.

Human 15-epi-Lipoxin A4 (15-epi-LXA4) Düzeylerinin Belirlenmesi

Plazma 15-epi-LXA4 konsantrasyonları Human 15-epi-Lipoxin A4 (Cusabio Biotech Co., Ltd., China) ELISA test kitiyle kantitatif olarak belirlendi. ELISA test kitinin üretici tarafından belirlenmiş analitik duyarlılığı minimum 8 pg/ml'dir. Kitin ölçüm içi kesinlik göstergesi olarak coefficient of variation (CV) (%) değeri < % 8, ölçümler arası kesinlik göstergesi olarak CV (%) değeri ise < % 10'dur.

Ölçüm Prensipleri

Ölçüm plate'i 15-epi-LXA4'e spesifik antikorlarla kaplıdır. Standart ve örnekler plate üzerinde uygun yerlere eklendi. Daha sonra 15-epi-LXA4'e spesifik olarak hazırlanan biotinle konjuge edilmiş antikor ve HRP'a konjuge Avidin aynı mikropate well'lerine eklenir ve inkübasyona bırakıldı. Daha sonra TMB substrat solusyonu her well'e eklendi. 15-epi-LXA4, biotinle konjuge antikor ve enzimle konjuge Avidin içeren well'lerde renk değişikliği gözlemlendi. Enzim-substrat reaksiyonu sülfürik asit solusyonu eklenerek sonlandırıldı ve renk değişikliği spektrofotometrik olarak 450 nm± 2 nm dalga boyunda ölçüldü. Örneklerdeki 15-epi-LXA4 konsantrasyonu standart eğriye göre örneklerin optik dansitesi ile karşılaştırılarak tayin edildi.

Ölçüm aralığı; 31,25 pg/ml-2000 pg/ml'dir.

3.10 İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15 programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiksel metotla normal dağılım gösteren veriler için ortalama, standart sapma ve minimum-maksimum değerler, normal dağılım göstermeyen veriler için median ve minimum-maksimum değerler belirlenerek tablo şeklinde verildi. İki grup arasında normal dağılım gösteren niceliksel verilerin karşılaştırmasında Student t testi, normal dağılım göstermeyen niceliksel verilerin karşılaştırmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. İki'den fazla grup arasında normal dağılım gösteren niceliksel verilerin karşılaştırmasında One-way ANOVA ve farklılığa neden olan grubun belirlenmesinde LSD testi kullanıldı. İki'den fazla grup arasında normal dağılım göstermeyen niceliksel verilerin karşılaştırmasında Kruskal-

Wallis testi kullanıldı ve farklılığa neden olan grubun belirlenmesinde ikili gruplar Mann Whitney-U testi ile kıyaslandı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında kıkare testi kullanıldı. AASH'lı hastaların ASA desensitizasyonu öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Paired Samples T-test, normal dağılım göstermeyen niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 2009-2012 yılları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Allerji Bilim Dalı kliniğinde tanı olarak takip edilen ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden 23 AASH tanılı hasta (AASH grubu) ve 17 aspirin toleran astımlı hasta (ATA grubu) ile 16 aspirin toleran sağlıklı birey (sağlıklı kontrol grubu) alındı. Çalışmaya alınan olguların yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Çalışma gruplarının demografik özellikleri

	AASH (n=23)	ATA (n=17)	Sağlıklı kontrol (n=16)	P
Yaş (yıl)	51 (26-74)	47 (24-63)	38,5 (25-66)	0,015*
Cinsiyet (E/K) (n)	5/18	4/13	10/6	0,017**

Veriler, aksi belirtilmedikçe median (min-max) olarak verilmiştir.

*AASH'lı hastaların yaşı sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksektir.

** Sağlıklı kontrollerde erkek olgu oranı AASH ve ATA grubuna kıyasla anlamlı yüksektir.

Çalışmaya alınan 23 AASH ve 17 ATA tanılı hastalara ait klinik özellikler Tablo 10'da verilmiştir. İki grup arasında hastalık süreleri, total IgE seviyeleri benzer bulunmuştur. İki grup arasında AKT verilerine göre saptanan hastalığın kontrol düzeyleri, solunum fonksiyon değerleri, atopi durumu ve ağır astım oranları da benzerdi. Eozinofil yüzdesi ve mutlak eozinofil sayısı AASH'lı hastalarda yüksek bulundu. ATA'lı hasta grubuna astıma eşlik eden nazal semptomları olmayan hastalar seçildiği için nazal semptom skoru ve koku duyusu için semptom skoru iki grup arasında anlamlı farklı idi (Tablo 10). AASH'lı hasta grubunda ise 2 hasta 7 kez, 1 hasta 5 kez, 2 hasta 4 kez, 1 hasta 3 kez, 4 hasta 2 kez, 9 hasta 1 kez opere olmuş ve nazal polipleri tekrarlamıştır. AASH'lı hastalardan 4'ü ise nazal polip varlığına rağmen opere olmamıştır.

Tablo 10. AASH'lı ve ATA'lı hasta gruplarının klinik özellikleri

	AASH (n=23)	ATA (n=17)	P
Hastalık süresi (yıl)	13,4 ± 8,8 (2-30)	14,8 ± 9,0 (2-30)	>0,05
Eozinofil yüzdesi (%)	3,8 (0,2-13,2)	1,3 (0,4-16,2)	0,006*
Eozinofil sayısı	300 (100-1100)	100 (100-1160)	0,008*
Total IgE	102,20 (16,79-54,50)	48,04 (3,60-443,50)	>0,05
AKT	17 (5-25)	16 (6-25)	>0,05
Nazal semptom skoru	8 (2-10)	0 (0-0)	<0,001**
Koku duyusu için semptom skoru	0 (0-5)	5 (5-5)	<0,001**
FEV ₁ (ml)	2201,3 ± 1031,8 (710-4900)	2247,7 ± 843,9 (980-3880)	>0,05
FEV ₁ ,%beklenenin	81,5 ± 23,8 (33-127)	80,5 ± 22,3 (37-122)	>0,05
Atopik / nonatopik (n)	8/15	8/9	>0,05
Hastalığın ağırlığı (Ağır/Hafif-orta) (n)	14/9	11/6	>0,05

Aksi belirtilmedikçe, normal dağılım gösteren veriler ort±S.D (min-max), normal dağılım göstermeyenler median (min-max) olarak verilmiştir.

*p<0,01 düzeyinde anlamlı; **p<0,001 düzeyinde anlamlı.

Çalışma gruplarında CD4+ ve CD8+ T lenfositlerdeki hücre içi sitokin seviyeleri araştırıldığında CD4+ IL-4, CD4+ IL-5, CD8+ IL-4, CD8+ IL-5, CD8+ IL-10 ve CD8+ IFN- γ seviyelerinde üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı. CD4+ IL-10 düzeyleri AASH'lı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken CD4+IFN- γ seviyeleri ATA ve AASH gruplarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. Çalışma gruplarında CD4+ ve CD8+ T lenfositlerdeki hücre içi sitokin seviyeleri

	AASH (n=23)	ATA (n=17)	Sağlıklı kontrol (n=16)	p
CD4+ IL-4	2,85 (1,08-9,37)	2,69 (1,78-5,43)	2,70 (1,41-4,70)	>0,05
CD4+ IL-5	1,28 (0,38-5,70)	1,28 (0,64-2,89)	1,06 (0,27-1,97)	>0,05
CD4+ IL-10	1,66 (0,85-5,37)	1,39 (0,60-3,41)	1,21 (0,68-2,61)	0,015*
CD4+ IFN- γ	20,297 ± 6,686 (11,39-38,81)	19,941 ± 3,061 (15,28-26,37)	16,093 ± 5,170 (3,02-24,16)	0,046**
CD8+ IL-4	1,47 (0,48-5,35)	1,20 (0,38-3,09)	1,00 (0,61-2,99)	>0,05
CD8+ IL-5	0,90 (0,21-2,84)	0,89 (0,10-2,33)	0,73 (0,28-1,65)	>0,05
CD8+ IL-10	0,78 (0,25-2,32)	0,53 (0,20-2,06)	0,60 (0,21-1,67)	>0,05
CD8+ IFN- γ	21,157 ± 6,801 (5,84-34,83)	21,562 ± 9,992 (9,56-51,71)	18,282 ± 7,008 (2,29-28,77)	>0,05

Normal dağılım gösteren veriler ort±S.D (min-max), normal dağılım göstermeyenler median (min-max) olarak verilmiştir.

*CD4+IL-10 düzeyleri AASH'lı hastalarda kontrollere göre anlamlı yüksektir.

** ATA ve AASH gruplarında CD4+IFN-γ seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Çalışma gruplarında plazma lipoksin A4 ve 15-epi-lipoksin A4 seviyeleri araştırıldığında üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Çalışma gruplarında plazma lipoksin A4 ve 15-epi-lipoksin A4 seviyeleri

	AASH (n=23)	ATA (n=17)	Sağlıklı kontrol (n=16)	p
LXA4	452,00 (5,20- 9360,00)	416,00 (4,60- 11968,00)	348,00 (6,00- 11026,00)	>0,05
15-epi- LXA4	445,26 (58,67- 3908,61)	422,47 (28,42- 2737,76)	415,20 (53,43- 3543,07)	>0,05

Veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

AASH'lı hastalar astımın ağırlığına göre hafif-orta ve ağır olarak incelendiğinde hücre içi sitokin ve plazma lipoksin düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği saptandı (Tablo 13 ve 14).

Tablo 13. AASH'lı hastalarda astımın ağırlığına göre sonrası CD4+ ve CD8+ T lenfositlerdeki hücre içi sitokin seviyelerinin karşılaştırılması

	Hafif astımlı AASH'lı hastalar (n=14)	Ağır astımlı AASH'lı hastalar (n=9)	P
CD4+ IL-4	2,83 (1,08-7,72)	2,85 (1,70-9,37)	>0,05
CD4+ IL-5	1,54 (0,65-5,70)	1,07 (0,38-3,71)	>0,05
CD4+ IL-10	1,60 (0,85-5,37)	1,76 (1,19-4,68)	>0,05
CD4+ IFN- γ	19,06 \pm 4,89 (11,39-28,19)	22,22 \pm 8,79 (15,01-38,81)	>0,05
CD8+ IL-4	1,49 (0,59-3,52)	0,72 (0,48-5,35)	>0,05
CD8+ IL-5	0,84 (0,21-2,84)	0,98 (0,38-1,98)	>0,05
CD8+ IL-10	0,69 (0,25-2,37)	0,85 (0,26-1,49)	>0,05
CD8+ IFN- γ	20,59 \pm 6,29 (9,49-32,44)	22,04 \pm 7,84 (5,84-34,83)	>0,05

Normal dağılım gösteren veriler ort \pm S.D (min-max), normal dağılım göstermeyenler median (min-max) olarak verilmiştir.

Tablo 14. AASH'lı hastalarda astımın ağırlığına göre plazma lipoksin A4 ve 15-epi-lipoksin A4 seviyelerinin karşılaştırılması

	Hafif astımlı AASH'lı hastalar (n=14)	Ağır astımlı AASH'lı hastalar (n=9)	p
LXA4	278,00 (5,20-9360,00)	452,00 (5,20-2526,00)	>0,05
15-epi-LXA4	460,99 (183,21-3908,61)	388,06 (58,67-633,07)	>0,05

Veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

Çalışmaya alınan 23 AASH'lı hastanın 15'ine ASA provokasyonu yapıldı. Bu hastaların 7'sinde klasik reaksiyon (nazooküler reaksiyon ile birlikte FEV₁'de % 15'in üzerinde düşme), 7 hastada yalnızca nazooküler

reaksiyon ve 1 hastada sistemik reaksiyon (anafilaksi) gelişti. Gelişen reaksiyonlar kılavuzlara uygun şekilde (metod kısmında bahsedilmiştir) tedavi edildi ve hiçbir hastada mortalite izlenmedi. Reaksiyonlar 5 hastada 20 mg, 5 hastada 40 mg, 3 hastada 60 mg ve 2 hastada 100 mg ASA dozu verilmesi sonrasında oluştu. ASA provokasyonu yapılan 15 hastadan birinde provokasyon sırasında anafilaksi gelişimi nedeni ile diğer 14 hastaya desensitizasyon tedavisi uygulandı. Başarılı desensitizasyon sonrası 2x650 mg aspirin tedavisine devam eden hastalardan 1. ay sonunda klinik parametreler yeniden değerlendirildi ve CD4+ / CD8+ T lenfositlerdeki hücre içi sitokin seviyeleri, plazma LX A4 ve 15-epi-LX A4 ölçümleri yapıldı.

ASA desensitizasyonu yapılan 14 AASH'lı hastada desensitizasyonu öncesi ve sonrası klinik parametreler karşılaştırıldığında AKT, nazal semptom skoru ve koku duyusu için semptom skorlarında desensitizasyon sonrasında anlamlı iyileşme izlendi. Bunun yanında solunum fonksiyonları parametrelerinde artış bulunmasına karşın bu artış istatistiksel anlamlı değildi (Tablo 15).

Tablo 15. AASH'lı hastalarda ASA desensitizasyonu öncesi ve sonrası klinik parametrelerin karşılaştırılması

	AASH desensitizasyon öncesi (n=14)	AASH desensitizasyon sonrası (n=14)	p
AKT	16 (7-24)	24,5 (20-25)	<0,001*
Nazal semptom skoru	8,5 (3-10)	1,5 (0-4)	<0,001*
Koku duyusu için semptom skoru	0 (0-4)	4,5 (0-5)	<0,001*
FEV ₁ (ml)	2235,7 ± 744,7 (840-3740)	2361,4 ± 528,6 (1420-3330)	>0,05
FEV ₁ ,%beklenenin	84,2 ± 16,8 (56-108)	93,6 ± 12,2 (66-113)	>0,05

Normal dağılım gösteren veriler ort±S.D (min-max), normal dağılım göstermeyenler median (min-max) olarak verilmiştir; *p<0,001 düzeyinde anlamlı.

ASA desensitizasyonu yapılan 14 AASH'lı hastada desensitizasyonu öncesi ve sonrası CD4+ ve CD8+ T lenfositlerdeki hücre içi sitokin seviyeleri karşılaştırıldığında CD4+ IFN- γ seviyesi desensitizasyon sonrasında anlamlı düşme gösterirken CD4+ IL-4, CD4+ IL-5, CD4+ IL-10, CD8+ IL-4, CD8+ IL-5, CD8+ IL-10 ve CD8+ IFN- γ seviyelerinde anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 16).

Tablo 16. AASH'lı hastalarda ASA desensitizasyonu öncesi ve sonrası CD4+ ve CD8+ T lenfositlerdeki hücre içi sitokin seviyelerinin karşılaştırılması

	AASH desensitizasyon öncesi (n=14)	AASH desensitizasyon sonrası (n=14)	P
CD4+ IL-4	2,62 (1,08-5,85)	2,27 (1,27-7,44)	>0,05
CD4+ IL-5	1,25 (0,38-2,81)	1,19 (0,44-2,91)	>0,05
CD4+ IL-10	1,60 (0,85-5,37)	1,28 (0,61-5,17)	>0,05
CD4+ IFN- γ	19,57 \pm 7,39 (11,39-38,81)	17,46 \pm 7,69 (7,66-36,31)	0,040*
CD8+ IL-4	1,04 (0,55-3,52)	1,09 (0,51-2,51)	>0,05
CD8+ IL-5	0,66 (0,21-2,38)	0,68 (0,46-1,28)	>0,05
CD8+ IL-10	0,65 (0,25-1,46)	0,56 (0,36-1,64)	>0,05
CD8+ IFN- γ	18,49 \pm 6,48 (5,84-30,20)	16,10 \pm 8,09 (5,82-37,32)	>0,05

Normal dağılım gösteren veriler ort \pm S.D (min-max), normal dağılım göstermeyenler median (min-max) olarak verilmiştir. *p<0,05 düzeyinde anlamlı.

ASA desensitizasyonu yapılan 14 AASH'lı hastada ASA desensitizasyonu öncesi ve sonrası plazma LX seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 17).

Tablo 17. AASH'lı hastalarda ASA desensitizasyonu öncesi ve sonrası plazma lipoksin A4 ve 15-epi-lipoksin A4 seviyelerinin karşılaştırılması

	AASH desensitizasyon öncesi (n=14)	AASH desensitizasyon sonrası (n=14)	P
LXA4	945,00 (5,60-6476,00)	1977,00 (6,00-5966,00)	>0,05
15-epi-LXA4	478,60 (183,21-3908,61)	329,68 (56,02-4062,88)	>0,05

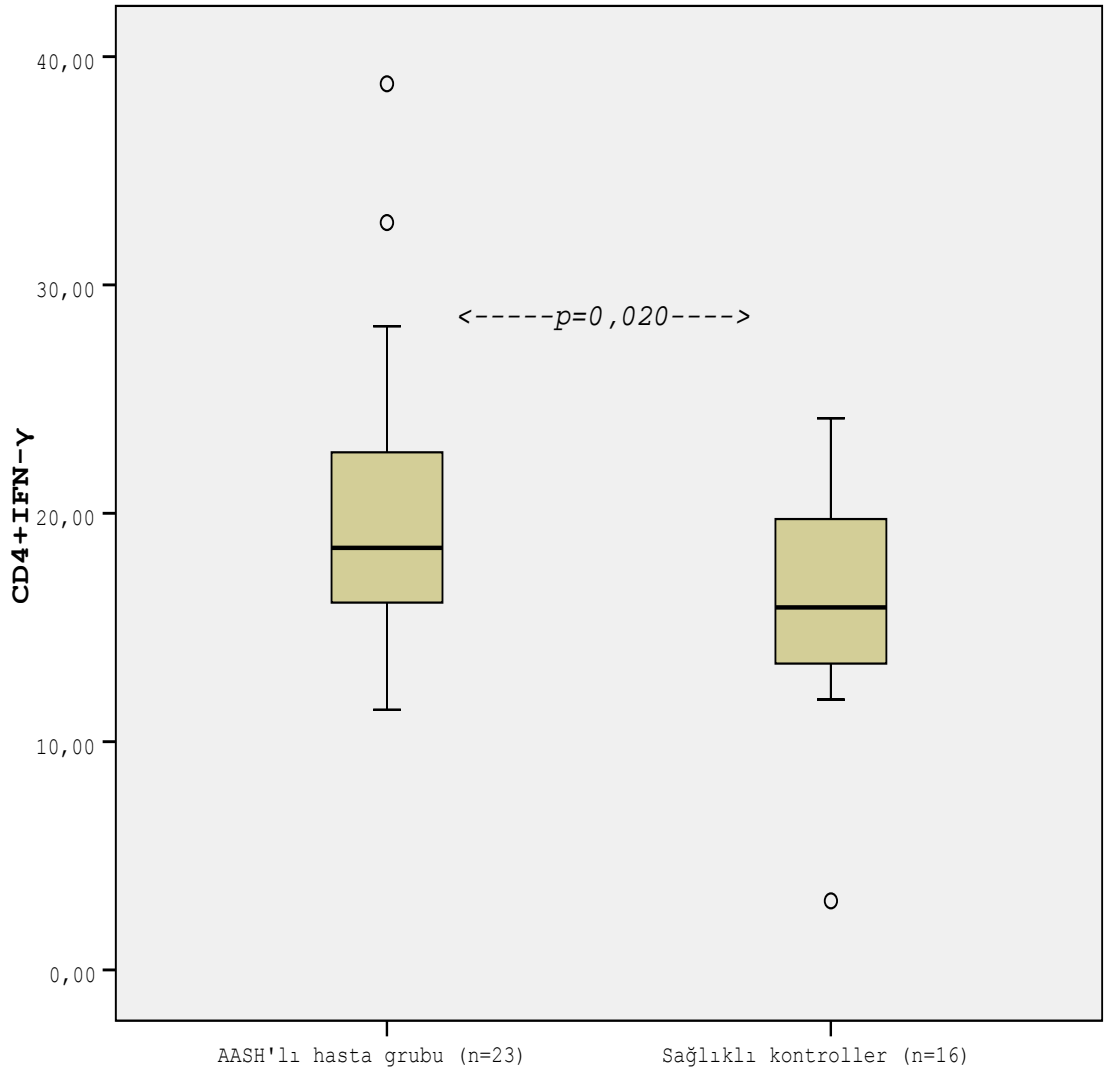
Veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

Tablo 18. ASA desensitizasyon yapılan AASH'lı hastalarda desensitizasyon sonrası CD4+ IFN- γ seviyelerinin sağlıklı kontrollerdeki CD4+ IFN- γ seviyeleri ile karşılaştırılması

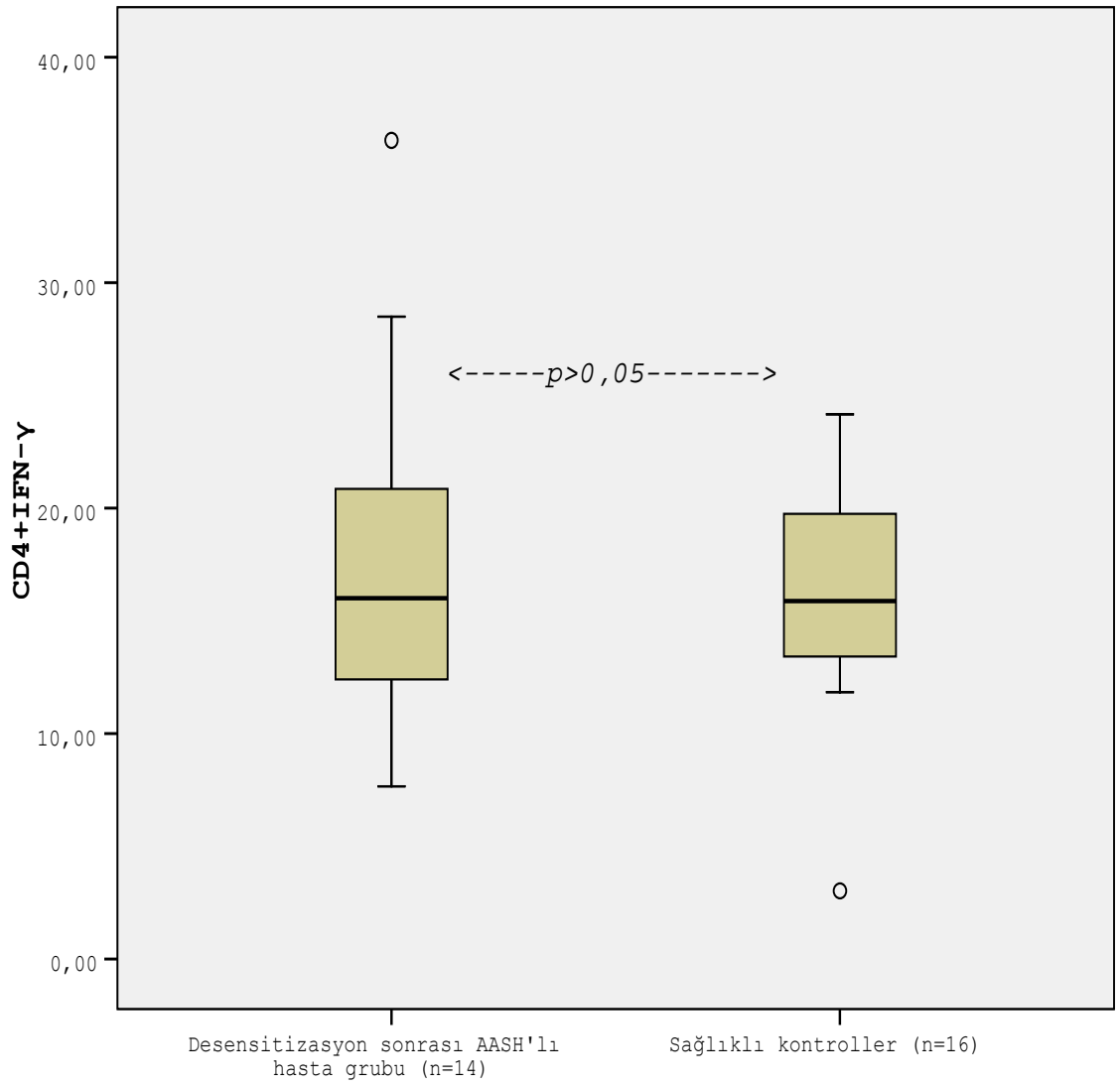
	AASH desensitizasyon sonrası (n=14)	Sağlıklı kontrol (n=16)	P
CD4+IFN- γ	17,46 \pm 7,69 (7,66-36,31)	16,09 \pm 5,17 (3,02-24,16)	>0,05
CD4+IL-10	1,28 (0,61-5,17)	1,21 (0,68-2,61)	>0,05

Normal dağılım gösteren veriler ort \pm S.D (min-max), normal dağılım göstermeyenler median (min-max) olarak verilmiştir.

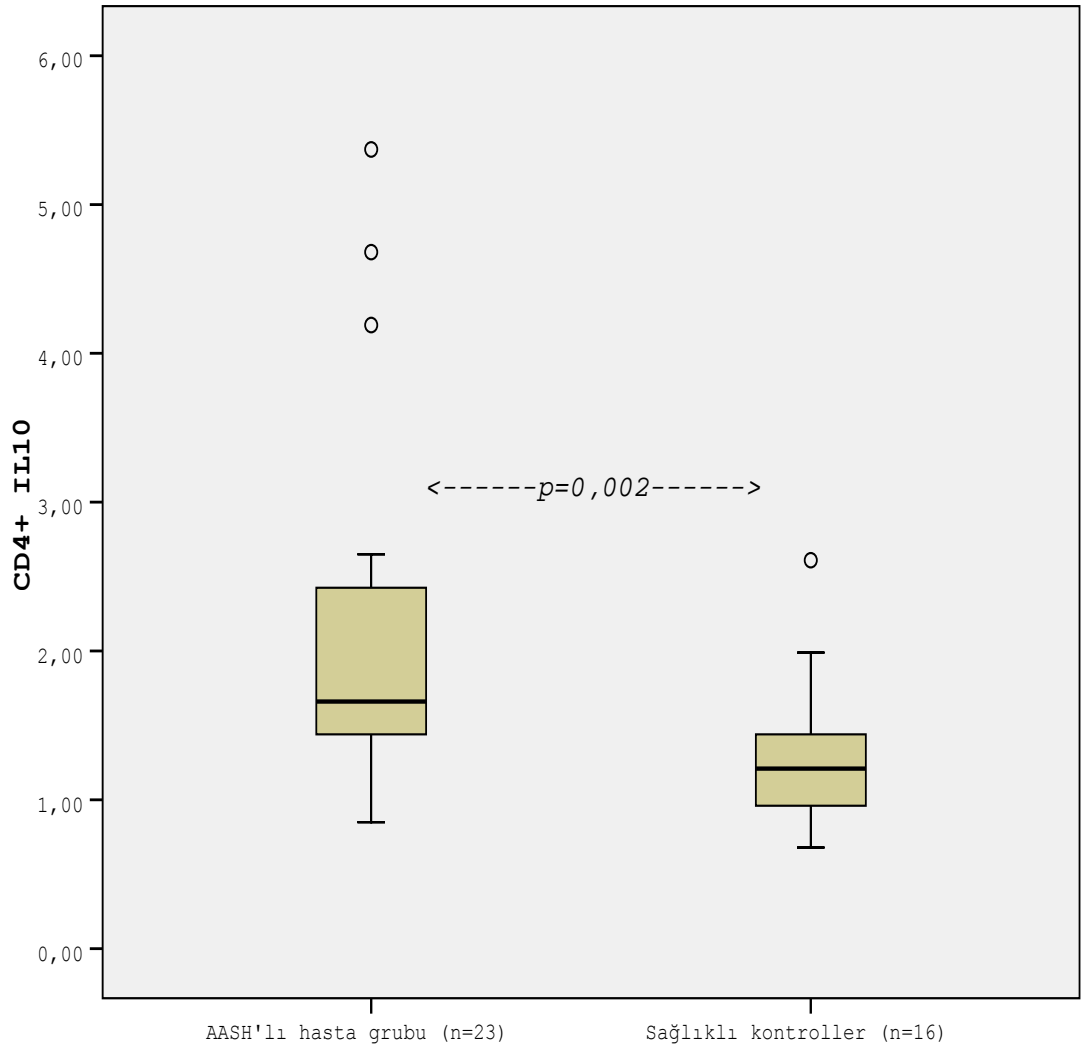
Desensitizasyon öncesi AASH'lı hastalar ASA toleran sağlıklı kontroller ile hücre içi sitokin seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunan CD4+IFN- γ ve CD4+IL-10 seviyelerinin desensitizasyon sonrası değerler ile yeniden karşılaştırıldığında ASA toleran sağlıklı kontroller düzeylerine gerilediği şekil 12 ve 13'de sunulmuştur.



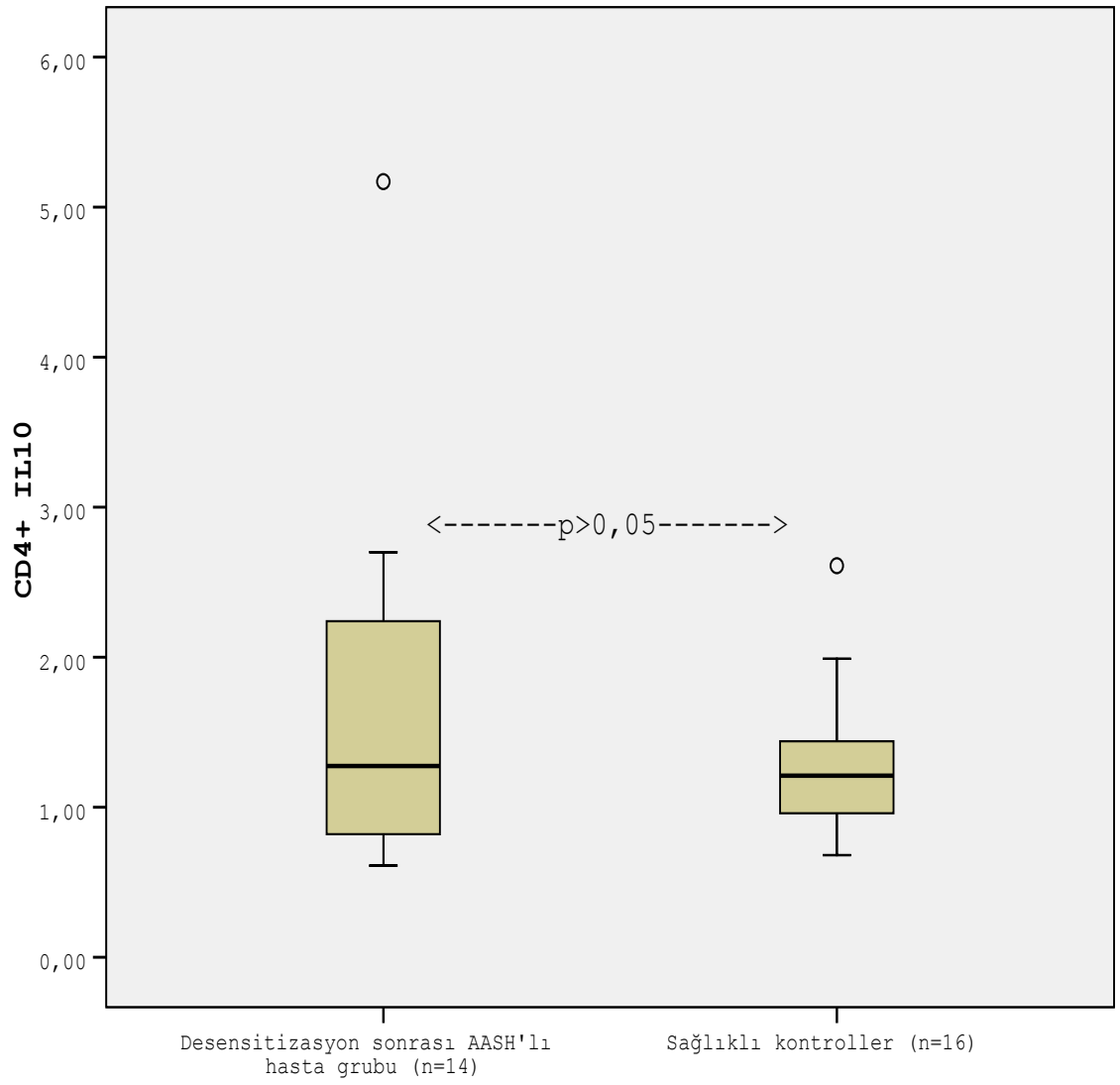
Şekil 12.a. ASA desensitizasyonu öncesi AASH'lı hastalar ile ASA toleran sağlıklı kontroller arasında CD4+IFN-γ seviyelerinin karşılaştırılması



Şekil 12.b. ASA desensitizasyonu sonrası AASH'lı hastalar ile ASA toleran sağlıklı kontroller arasında CD4+IFN-γ seviyelerinin karşılaştırılması



Şekil 13.a. ASA desensitizasyonu öncesi AASH'lı hastalar ile ASA toleran sağlıklı kontroller arasında CD4+ IL10 seviyelerinin karşılaştırılması



Şekil 13.b. ASA desensitizasyonu sonrası AASH'lı hastalar ile ASA toleran sağlıklı kontroller arasında CD4+ IL10 seviyelerinin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

AASH'lı hastalarda devam eden araştırmalar hastalığın patogenezi, aspirine bağlı gelişen reaksiyonların ortaya çıkışındaki mekanizmalar ve aspirin desensitizasyon tedavisinin klinik yararı ile ilgili bilinmeyenleri anlamamıza yardımcı olmaktadır. Otuz yıl önce AASH'lı hastalarda kronik aspirin tedavisinin yararlı etki sağladığının tesadüfen keşfedilmesine karşın klinik yararı net bir şekilde gösterilmiş olan bu tedavi seçeneğinin etki mekanizması açıklığa kavuşturulamamıştır (124). AASH'lı hastalarda aspirin desensitizasyon tedavisi sinüs enfeksiyonlarında, oral steroid kürleri ile kurtarma tedavisi ihtiyacında azalma, anosmi, rinit ve astım semptom skorlarında düzelmeye sağlayan ve klinik pratikte giderek daha fazla tercih edilen etkin bir tedavi seçeneğidir (19).

AASH'da hastalığın ve reaksiyonların mekanizması ile ilgili birkaç anahtar niteliğindeki gözlem ortaya konulmuştur. Bir COX-1 inhibitörüne maruz kalınması membran fosfolipidlerinden çeşitli eikosanoid lipid mediyatörlerinin salınımına neden olur. Bu mediyatörlerden tromboksan potent bir bronkokonstriktör olup AASH'lı hastalarda monositlerde artan miktarlarda sentezlenir. PGD₂'nin bazal seviyeleri artmıştır ve her hangi bir NSAII alımı ile oluşan reaksiyonlar sırasında daha da artış gösterir (125). LT'lerin sürekli sentezi de, özellikle LTC₄, D₄, E₄, AASH patogenezinde önemli olabilir çünkü bazı AASH'lı hastalarda aspirin maruziyeti öncesinde artmış bazal üriner LTE₄ seviyeleri saptanmıştır (79). COX-1 inhibisyonu yapan NSAII'lere maruziyet sonrasında üriner LTE₄ seviyelerinde belirgin artış görülmüştür. Artmış LTE₄ seviyeleri solunumsal reaksiyonların ciddiyeti ile korele olması LT'lerin AASH'lı hastalarda solunumsal reaksiyonların patogenezindeki önemini vurgulamaktadır (79). Artmış LTC₄ sentaz enzim transkripsiyonu ile LT'lerin aşırı üretimi AASH'lı hastaların bir kısmında gösterilmiş olup bu anahtar inflamatuvar yolağı daha da öne çıkarır (62). Bu bulguların önemi kesin değildir çünkü bazı sağlıklı kontrol olgularda da benzer LTC₄ sentaz gen polimorfizmleri saptanmıştır (124).

AASH'lı hastalarda inflamatuvar mediyatörlerin fazla üretimi yanısıra antiinflamatuvar düzenleyicilerde de eksiklik mevcuttur. Bir grup

antiinflamatuvar mediyatör olan lipoksinler AASH'lı hastalarda araştırılmış ve uyarılmış tam kanda seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (126). PGE2 AASH'lı hastalarda aspirin provokasyonu öncesi inhale edildiğinde bronşlara koruyucu etki gösterir. Yanı sıra aspirin toleran astımlı olgular ve sağlıklı kontrollere göre bazal PGE2 seviyeleri AASH'lı hastalarda daha düşüktür. PGE2 enziminin fonksiyonu 5-LO enzimi ve mast hücre aktivitesinde baskılayıcı etki göstermektedir. AASH'lı hastalarda bazal PGE2 seviyeleri azalmış olup COX-1 inhibisyonu sırasında daha da azalarak kontrolsüz LT sentezine yol açar (127,80). PGE2 eksikliği AASH'lı hastalarda NSAII'larla tetiklenen reaksiyonlara yatkınlıkta majör rol oynar ancak aspirin düşük dozlarda COX-1, yüksek dozlarda COX-2 enzimini inhibe ettiği için AASH'lı hastalarda süregelen PGE2 depleksiyonunun ne yolla terapötik yarar sağladığını anlamak güçtür (124).

Aspirin desensitizasyonunun mekanizması halen geniş bir biçimde araştırılmaktadır. Aspirin desensitizasyonu uygulanmasını takiben AASH'lı hastalarda periferik monositlerde LTB4 seviyelerinin düştüğü belirlenmiştir (128). Aspirin desensitizasyonu sonrasında nazal submukozada cysLT1 reseptörlerinin azaldığı ve T hücrelerden IL-4 üretiminin baskılandığı gösterilmiştir (64,129). AASH'lı hastalarda ASA desensitizasyonu sırasında balgamda IL-4 seviyelerinin %82 oranında arttığı ve tedavinin 6. ayında ise bazal düzeyine göre %94,7 oranında azaldığı gösterilmiştir (130).

AASH tedavisinde LT ve sis-LT1 reseptör antagonistlerinin etkisi araştırıldığında hafif-orta AASH'lılarda düşük doz aspirin ile provokasyon yapıldığında LT antagonistlerinin (zileuton) nazooküler semptomları ve FEV₁ düşmesini önleyebildiği gösterilmiştir (131). Ancak reaksiyonların yüksek doz aspirin kullanıldığında önlenememesi zileuton ile öncü tedavinin sadece doz cevap eğrisinde kayma sağladığını göstermektedir (132). LTRA (montelukast) kullanımı ile de AASH'lı hastalarda nazooküler ve solunumsal semptomlarda azalma gözlenmesine rağmen bu hastalar ancak terapötik dozların altındaki aspirini tolere edebilirler (35). Her ne kadar LT'ler ve PG'ler AASH'da çok önemli rol oynasalar da T lenfositlerin etkisi de araştırılmalıdır.

Bu çalışmanın esas amacı AASH'lı hastalarda ASA desensitizasyonu öncesinde ve sonrasında periferik kanda T lenfositlerden sitokin salınımının değerlendirilmesi ise de hastalarda aspirin desensitizasyon tedavisi başlanmasının semptomlar üzerine etkisi de değerlendirilmiştir. Çalışmamızda semptom değerlendirmelerine ait elde edilen veriler AASH'lı hastalarda ASA desensitizasyonunun klinik yarar sağladığına ilişkin bilgileri desteklemiştir. Çalışmamızın sonucunda hastaların nazal semptom skorları ve koku duyusu için semptom skoru ile nazal semptomlarının iyileştiği ve AKT skorları ile astımın kontrol düzeyinin arttığı gösterilmiştir.

Günümüze kadar AASH'lı hastalarda patogeneze yönelik periferik kan lenfositlerinden sitokin salınımının araştırıldığı tek bir çalışma bildirilmiştir (37). Shome ve arkadaşlarınca yapılan bu çalışmada AASH'lı bir hastada aspirin desensitizasyonu tedavisi öncesi ve desensitizasyonun ikinci haftasında CD4+ ve CD8+ T lenfositlerden sitokin salınımı (IL-4,5,13 ve IFN- γ) 6 sağlıklı kontrol olgu ile karşılaştırılmıştır. Yapılan karşılaştırmalarda AASH'lı olguda desensitizasyon öncesi kontrol olgulara kıyasla düşük olan CD4+IFN- γ seviyesinin desensitizasyon tedavisi sonrası sağlıklı kontrol seviyelerine benzer değerlere yükseldiği saptanmıştır. Ek olarak desensitizasyon tedavisi sonrası CD8+ T lenfositlerden salınan IL-4,5,13 ve IFN- γ seviyelerinin de azaldığı gözlenmiştir (37).

Yirmi üç AASH tanılı hastanın değerlendirildiği çalışmamızda ise CD4+IFN- γ seviyelerinin bu hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. ASA desensitizasyonu yapılan 14 AASH'lı olguda tedavinin 1. ayında anlamlı olarak azaldığı ve sağlıklı kontroller ile benzer seviyeye gerilediği gözlenmiştir. Bu bulgular Shome ve arkadaşlarının çalışmasının sonucu ile uyumsuz olmakla birlikte bahsedilen çalışmada tek bir AASH'lı olgunun değerlendirilmiş olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Bilindiği üzere hücrel immüniteden sorumlu olan en önemli sitokin IFN- γ 'dir. Esas olarak T helper lenfositlerden üretilen IFN- γ sitotoksik T hücreler ve NK hücrelerce de üretilir. IFN- γ artmış MHC klas I ve II ekspresyonuna aracılık eder. IFN- γ monositlerin antijen sunumunu ve sitokin üretimini ve adherans, fagositoz, sekresyon ve nitrik oksit üretimi gibi monosit

efektör fonksiyonlarını uyarır. Bu etkiler sonucu makrofajlar hücrel immün yanıt bölgesinde birikir ve hücre içi patojenleri öldürme yetisine sahip mononükleer fagositlere aktive olur. Mononükleer fagositler üzerine bahsedilen etkilerin yanında IFN- γ NK hücreler ve nötrofillerce öldürmeyi de uyarır. IL-1 ve TNF gibi IFN- γ da ICAM-1'i indükleyerek granüositlerin endotelial hücrelere adheransını kolaylaştırır. Diğer IFN'ler gibi IFN- γ viral replikasyonu inhibe eder (95). IFN- γ hücrel immünitenin yanı sıra allerjik immünitede de oldukça önemlidir; çünkü IFN- γ IL-4 ilişkili etkileri (B lenfositlerin düşük afiniteli IgE reseptör ekspresyonunda artış, IgM'den IgE'ye isotype switch ve IgE sekresyonunda artış, naif Th0 lenfositlerin Th2 fenotipe kaydırılması, T lenfositlerin apoptozunun önlenmesiyle allerjik immün yanıtın sürdürülmesi) baskılayarak allerjik yanıtta inhibisyon yapar (95). IgE sentezinin düzenlenmesinde santral role sahip sitokinlerden biri olan IFN- γ düşük afiniteli IgE reseptörlerinin IL-4 aracılı ekspresyonunu ve IgE'ye isotype switch'i inhibe eder (95). AASH'lı hastalardaki CD4+ T lenfositlerden salınan artmış bazal IFN- γ seviyeleri IL-4 ilişkili etkileri baskılamak için olabilir ve ASA desensitizasyon tedavisi sonrası sağlıklı kontroller seviyelerine gerilemesi ASA desensitizasyon tedavisinin bu mekanizma ile yarar sağladığını açıklayabilir. Ayrıca PGE2'nin IFN- γ üretimini inhibe ettiği bilinmektedir. Çalışmamızda AASH'lı hastalarda artmış IFN- γ seviyeleri bu hastalarda patogeneze önemli olan ve üzerinde önemle durulan PGE2'nin azalmış seviyeleri ile ilgili olabilir. ASA desensitizasyonu sonrası ise IFN- γ seviyelerinin normal sağlıklı kontroller seviyelerine gerilemesi patogenezi en çok ilgi uyandıran ve henüz tam açıklığa kavuşturulamayan ASA desensitizasyonu mekanizmasında bu yolağın rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca çalışmamızda dahil edilen 23 AASH'lı hasta grubunda CD4+ T lenfositlerden salınan IL-10 seviyeleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulundu. ASA desensitizasyonu yapılan 14 AASH'lı hastalardaki desensitizasyon sonrası CD4+ IL-10 seviyeleri sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında CD4+ IL-10 seviyelerinin sağlıklı kontroller ile benzer seviyelere gerilediği izlenmiştir. IL-10 Th1 ve Th2 lenfositler başta olmak

üzere pekçok hücre tarafından üretilen multifonksiyonel bir sitokindir ve allerjik hastalıklarda modölatör etkiye sahiptir. IL-10 ayrıca antijen sunan hücrelerin Th2 aktivasyonu için gerekli aksesuar sinyaller oluşturma yeteneğini inhibe eder. Solunum yollarındaki immatür dendritik hücreler ve mononükleer fagositik hücrelerden yapısal olarak salınan IL-10 allerjenlere karşı tolerans oluşturulması ve korunmasında santral rol oynar. Bu inhibitör etkilerinin tersine IL-10 B lenfositler üzerinde hücre proliferasyonunu ve Ig sekresyonunu uyarıcı etki yapar. IL-10 IgG4 isotype switch'i artırır ve sitotoksik T hücreler için büyüme faktörü olarak etki eder. Böylelikle IL-10 hücrel immünite ve allerjik inflamasyonla ilişkili sitokinleri inhibe ederken humoral ve sitotoksik immün yanıtı uyarır (95). AASH'lı hastalarda nazal ve oral ekshale soluk havasında bakılan hem eozinofilik hem de nötrofilik inflamasyonun göstergesi olan sitokinlerin aspirin duyarlılığı olmayan astımlı hastalardan ve sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu gösterilmiş ve AASH'lı hastalarda inflamasyonun daha yoğun olduğu ortaya konmuştur (133). Çalışmamızda saptanan AASH'lı hastalardaki yüksek CD4+ IL-10 seviyeleri de bu hasta grubunda inflamasyonun daha yoğun seyretmesinin indirek bir göstergesi olduğu düşünülmüştür. AASH'lı hastalarda aspirin duyarlılığı olmayan astımlılara kıyasla daha yüksek seviyelerde olan inflamasyonun, modölatör etkinliği bulunan IL-10 seviyelerinde artışa yol açtığı düşünülmüştür. Aspirin desensitizasyonu sonrasında AASH'lı hasta grubunda normal sağlıklı bireylerdeki seviyelere gerilemesi ise aspirin desensitizasyonunu sonrası inflamasyon düzeyinin azalması ve buna bağlı olarak immunmodölatör etki gösteren sitokinlerde; IL-10, gerileme ile açıklanabilir. Diğer yandan AASH patogenezinde IL-10'un rolü üzerine literatürde bilinen tek çalışma Kim ve arkadaşları tarafından yapılmış olup bu çalışmada IL-10 üretiminde artışa yol açan IL-10 promotör polimorfizminin (IL-10 (-)1082G aleli) ADA gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (134). Çalışmamızda AASH'lı hastalarda yüksek saptanan CD4+ IL-10 seviyeleri hastalarda muhtemel polimorfizm ile de ilişkili olabilir.

Çalışmamızda CD4+ ve CD8+ T lenfositlerden salınan sitokinlerin yanı sıra plazma LXA4 ve 15-epiLXA4 seviyeleri de her üç grupta ve AASH'lı

hastalarda ASA desensitizasyonu sonrası yeniden değerlendirildi. AASH'lı hastalarda patogeneizde LX'lerin önemi son yıllarda değişik araştırmacılar tarafından çalışılmıştır. Ağır astımlılarda hafif astımlılara göre havayollarında normalin altında lipoksin değerleri olduğu yönündeki gözlemlere dayanarak lipoksinlerin astımda potansiyel terapötik ajanlar olabileceği düşünülmüştür (135, 136). Fare astım modellerinde yapılan deneysel çalışmalar lipoksinlerin direk olarak havayolu aşırı duyarlılığını azalttığını ve alerjik hava yolu mukozasında inflamatuvar hücreli infiltrasyonu inhibe etmek ve eş zamanlı eotaksin, IL-5, IL-13 ve sisteinil LT'ler gibi sinyal moleküllerinin üretiminde değişikliğe yol açmak yoluyla akciğer inflamasyonunun rezolüsyonunu artırdığını göstermiştir (67). Hem hafif hem de ağır astımda lipoksinlerin periferik mononükleer hücrelerden IL-8 salınımını baskılaması endojen antiinflamatuvar mediyatörler olduklarını gösteren bir diğer kanıttır (110). Astımlı hastalarda yapılan küçük çalışmalarda aspirin inhalasyonunun bu hastalarda hava yolu aşırı duyarlılığını düzelttiği de gösterilmiştir (137). Physicians' Health Study çalışmasından elde edilen epidemiyolojik kanıtlar da aspirinin astım gelişimini önlediğini düşündürmüştür; 22040 randomize katılımcının alındığı bu çalışmada düzenli aspirin kullanımının yeni astım oluşumu riskini %22 oranında azalttığı görülmüştür (138).

Menzies ve arkadaşlarının hafif-orta persistan astımlı hastalarda yapmış oldukları çalışma düzenli aspirin tedavisinin bazal 15-epilipoksin A4 seviyelerinde plasebo alan gruba göre herhangi bir değişiklik yapmadığını ortaya koymuştur. Aspirin tedavisinin teorik olarak 15-epilipoksin A4 seviyelerini artırma potansiyeline karşın hafif-orta persistan astımlı hastalarda düşük doz aspirin tedavisinin 15-epilipoksin A4 seviyelerinde herhangi bir artışa yol açmadığı sonucuna varılmıştır (139).

Ciddi astımlı hastalarda periferik kanda lipoksin A4 seviyeleri ve 15-LO-1 ekspresyonu azalmıştır (135). Ancak periferik kandaki ya da lökositlerdeki lipoksin seviyeleri solunum yollarındaki biyokimyasal ortamı yansıtmayabileceğinden bozulmuş lipoksin biyosentezinin ciddi astımlı hastaların hava yollarında da mevcut olup olmadığının anlaşılabilmesi için Planaguma ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ağır astımlı

hastalardan elde edilen bronkoalveolar lavaj sıvılarında lipoksin A4 seviyelerinin ağır olmayan astımlı hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ağır olmayan astımlı hastalarda ise lipoksin A4 seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgulara dayanarak ağır astımlı hastalardaki patolojik hava yolu cevabı bozulmuş lipoksin sinyalizasyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür (140).

ADA'lı hastalar aktive edilmiş tam kanda sağlıklı kontrollere göre benzer seviyelerde lipoksin A4 üretirken aspirin toleran astımlı hastalar ADA'lı hastalara oranla iki kat daha fazla lipoksin A4 üretmektedirler. Bu çalışmada aktive tam kanda lipoksin A4 ya da 15-epi-LX A4 üretimi için egzojen bir substrat eklenmesinin gerekmediği görülmüş ve böylelikle hem ATA hem de ADA'da bu kontürregülatör eikosanoidlerin üretimi için endojen AA kaynaklarını kullandığı anlaşılmıştır (39).

Çelik ve arkadaşlarının astım ağırlığının ya da ko-morbid aspirin duyarlılığında bozulmuş LX metabolizmasının önemini araştırdıkları çalışmalarında AASH, ATA ve sağlıklı kontroller olmak üzere üç grupta A23187 ile uyarılmış LX A4, A23187+aspirin ile uyarılmış LX A4 ve A23187+aspirin ile uyarılmış 15-epi-LX A4 seviyelerini değerlendirdiklerinde hem AASH hem de ATA gruplarındaki ağır hastalarda A23187 ile uyarılmış LX A4 üretiminin azalmış olduğunu göstermişlerdir. A23187+aspirin ile uyarılmış 15-epi-LX A4 seviyelerinin ise AASH ve ATA gruplarında ya da hastalığın ağırlığına bağlı olarak değişiklik göstermediği saptanmıştır (141).

Çalışmamızda AASH, ATA tanılı hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında plazma LX A4 ve 15-epi-LX A4 seviyeleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Yine plazma LX A4 ve 15-epi-LX A4 seviyelerinin her iki hasta grubunda da astımın ağırlığına göre anlamlı farklılık göstermediği saptandı. Plazma LX A4 ve 15-epi-LX A4 seviyelerinin AASH'lı hastalarda desensitizasyon tedavisi öncesi ve sonrası anlamlı değişiklik göstermediği saptandı. Bugüne kadar literatürde yapılmış olan çalışmalarda LX'lerin teorik olarak önemli olduğu düşünülen AASH patogenezindeki ve aspirin desensitizasyonu mekanizmasındaki yeri net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Yapmış olduğumuz çalışmada da AASH patogenezi ve aspirin desensitizasyonu

tedavisinin etkisini LX seviyeleri ile ilişkilendirebilecek müsbet bir bulgu saptanmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda daha önceki literatür bilgileri ile uyumlu olarak AASH'lı hastalarda ASA desensitizasyon tedavisinin klinik yarar sağlayan bir tedavi seçeneği olduğu görülmüş ve yanısıra CD4+ T lenfositlerden salınan IFN- γ ve IL-10 seviyelerinin AASH patogenezi ve aspirin desensitizasyonunun etki mekanizması ile ilişkili olabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir. CD4+ IL-10 seviyelerinin AASH'lı hastalarda yüksek bulunması bu sitokinin immünmodülatör etkinliği olması sebebiyle AASH'da mevcut olan aşırı inflamasyona sekonder bir artış nedeni ile olabileceğini düşündürmektedir. Ancak daha önce AASH'lı hastalarda IL-10 gen polimorfizmi saptanmış olup artmış CD4+ IL-10 seviyeleri hastalığının patogenezi ile direk ilişkili de olabilir. Ancak AASH'lı hastalarda artmış CD4+ IL-10 seviyelerinin aspirin desensitizasyon tedavisi ile gerilemesi yüksek CD4+ IL-10 seviyelerinin aşırı inflamasyona sekonder artmış immünmodülatör etki lehine olduğu düşüncesini desteklemektedir. Çalışmamızda AASH'lı hastalarda artmış IFN- γ seviyeleri bu hastalarda patogeneizde önemli olan ve üzerinde önemle durulan PGE2'nin azalmış seviyeleri ile ilgili olabilir. ASA desensitizasyonu sonrası ise IFN- γ seviyelerinin normal sağlıklı kontroller seviyelerine gerilemesi patogenezi en çok ilgi uyandıran ve henüz tam açıklığa kavuşturulamayan ASA desensitizasyonu mekanizmasında bu yolağın rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- ❖ AASH'lı hastalarda CD4+ T lenfositlerden salınan IL-10 seviyelerinin sağlıklı kontrollerle kıyasla anlamlı yüksek olduğu, AASH'lı ve ATA'lı hastalarda CD4+ T lenfositlerden salınan IFN- γ seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır.
- ❖ AASH'lı hastalar, ATA'lı hastalar ve sağlıklı kontroller arasında CD4+ T lenfositlerden salınan IL-4, IL-5, CD8+ T lenfositlerden salınan IL-4, 5, 10 ve IFN- γ seviyeleri farklı bulunmamıştır.
- ❖ AASH'lı hastalar, ATA'lı hastalar ve sağlıklı kontroller arasında plazma lipoksin A4, 15-epi-lipoksin A4 seviyeleri farklı bulunmamıştır.
- ❖ Hafif-orta ve ağır astımı olan AASH'lı hastalar karşılaştırıldığında hücre içi sitokin ve plazma lipoksin seviyelerinin farklı olmadığı saptanmıştır.
- ❖ AASH'lı hastalarda ASA desensitizasyon tedavisinin ölçülen AKT, Nazal semptom skoru ve koku duyusu için semptom skorlarında anlamlı düzelme sağladığı görülmüştür.
- ❖ AASH'lı hastalarda ASA desensitizasyonu ve 1 aylık aspirin tedavisi sonrasında CD4+ T lenfositlerden salınan IFN- γ seviyelerinin anlamlı azalma gösterdiği saptanmıştır. Diğer hücre içi sitokin ve plazma lipoksin seviyelerinde ise anlamlı değişiklik saptanmadı.
- ❖ Desensitizasyon öncesi AASH'lı hastalar ASA toleran sağlıklı kontroller ile hücre içi sitokin seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunan CD4+IFN- γ ve CD4+IL-10 seviyelerinin desensitizasyon sonrası değerler ile yeniden karşılaştırıldığında ASA toleran sağlıklı kontroller düzeylerine gerilediği izlenmiştir.
- ❖ Bu bulgular doğrultusunda AASH'lı hastalarda aspirin desensitizasyon tedavisinin klinik yarar sağlayan etkin bir tedavi seçeneği olduğu doğrulanmış ve CD4+ T lenfositlerden IFN- γ ve IL-10 salınımının AASH patogenezi ve aspirin desensitizasyonunun etki mekanizması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J* 1975;1(5949):67-9.
2. Lee TH. Mechanism of aspirin sensitivity. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 34-36.
3. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: *Allergy: Principle and Practice*, Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger J, Eds. St Louis, Missouri. Mosby-Year Book Inc. 1993; 2: 1747-1765.
4. Szczeklik A, Stevenson D. Aspirin induced asthma: Advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 5-13.
5. Nizankowska E, Duplaga M, Bochenek G, Szczeklik A. Clinical course of aspirin-induced asthma; results of AIANE. In: *Eicosanoids, Aspirin and Asthma*. Szczeklik A, Gryglewski R, Vane J, Eds. New York, NY, USA, Marcel Dekker Inc., 1998; pp. 451-470.
6. Kowalski ML, Sliwinska-Kowalska M, Igarashi Y, White MV, Wojciechowska B, Kaliner MA. Nasal secretion in response to acetylsalicylic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 580-598.
7. Bianco S, Robuschi M, Petrigni G. Aspirin induced tolerance in aspirin-asthma detected by a new challenge test. *J Med Sci* 1977; 5: 129-130.
8. Dahlen B, Zetterstrom O. Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *Eur Respir J* 1990; 3: 527-534.
9. Szczeklik A, Nizankowska E. Pharmacological agents in bronchial provocation tests. In: *Methods in asthmology*. Allegra L, Braga PC, Dal Negro R, ed. Berlin, Germany, Springer Verlag, 1993; pp. 253-264.
10. Bianco S, Robuschi M, Petrigni G. Aspirin sensitivity in asthmatics. *BMJ* 1981; 282: 146.
11. Phillips GD, Foord R, Holgate S.T. Inhaled lysine-aspirin as a bronchoprovocation procedure in aspirin-sensitive asthma: its repeatability, absence of a late-phase reactions, and the role of histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 232-241.

12. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 5:581-586.
13. 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(5):276-84.
14. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G, Kowalski ML, Setkowicz M, Ring J, Brockow K, Bachert C, Wöhrl S, Dahlén B, Szczeklik A. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007;62(10):1111-8.
15. Nizankowska E, Bestyńska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;15(5):863-9.
16. Widal MF, Abrami P, Lenmoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med* 1922; 30:189 -192
17. Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68(5):975-83.
18. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3(1):3-10.
19. 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.
20. 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.
21. Kowalski ML, Grzelewska-Rzymowska I, Szmidt M, Rozniecki J. Clinical efficacy of aspirin in "desensitised" aspirin-sensitive asthmatics. *Eur J Respir Dis* 1986;69:219-25.
22. Klimek L, Pfaar O. Aspirin intolerance: does desensitization alter the course of the disease? *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29: 669-75.22-25
23. McMains KC, Kountakis SE. Medical and surgical considerations in patients with Samter's triad. *Am J Rhinol* 2006;20:573-6.

24. Shaker M, Lobb A, Jenkins P, O'Rourke D, Takemoto SK, Sheth S, Burroughs T, Dykewicz MS. An economic analysis of aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:81-7.
25. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):913-21.
26. Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD. Safety of high-dose rofecoxib in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93(4):339-44.
27. Stevenson DD. Aspirin and NSAID sensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24(3):491-505
28. Kowalski ML, Pawliczak R, Wozniak J, Siuda K, Poniatowska M, Iwaszkiewicz J, Kornatowski T, Kaliner MA. Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:391-8
29. Ferreri NR, Howland WC, Stevenson DD, Spiegelberg HL. Release of leukotrienes, prostaglandins, and histamine into nasal secretions of aspirin-sensitive asthmatics during reaction to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(4):847-54.
30. Gyllfors P, Bochenek G, Overholt J, Drupka D, Kumlin M, Sheller J, Nizankowska E, Isakson PC, Mejza F, Lefkowitz JB, Dahlén SE, Szczeklik A, Murray JJ, Dahlén B. Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgetic drug celecoxib. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):1116-21.
31. Wasiak W, Szmidt M. A six week double blind, placebo controlled, crossover study of the effect of misoprostol in the treatment of aspirin sensitive asthma. *Thorax* 1999;54(10):900-4.
32. Cowburn AS, Sladek K, Soja J, Adamek L, Nizankowska E, Szczeklik A, Lam BK, Penrose JF, Austen FK, Holgate ST, Sampson AP. Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. *J Clin Invest* 1998;101(4):834-46.
33. Dahlén SE, Malmström K, Nizankowska E, Dahlén B, Kuna P, Kowalski M, Lumry WR, Picado C, Stevenson DD, Bousquet J, Pauwels R, Holgate ST,

- Shahane A, Zhang J, Reiss TF, Szczeklik A. 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(1):9-14.
34. Arm JP, Austen KF. Leukotriene receptors and aspirin sensitivity. *N Engl J Med* 2002;347(19):1524-6.
35. Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC. Montelukast is only partially effective in inhibiting aspirin responses in aspirin-sensitive asthmatics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:477-82.
36. Pierzchalska M, Szabó Z, Sanak M, Soja J, Szczeklik A. Deficient prostaglandin E2 production by bronchial fibroblasts of asthmatic patients, with special reference to aspirin-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):1041-8.
37. Shome GP, Tarbox J, Shearer M, Kennedy R. Cytokine expression in peripheral blood lymphocytes before and after aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Allergy Asthma Proc* 2007;28(6):706-10.
38. Bonnans C, Chanez P, Chavis C. Lipoxins in asthma: potential therapeutic mediators on bronchial inflammation? *Allergy* 2004;59(10):1027-41.
39. Sanak M, Levy BD, Clish CB, Chiang N, Gronert K, Mastalerz L, Serhan CN, Szczeklik A. Aspirin-tolerant asthmatics generate more lipoxins than aspirin-intolerant asthmatics. *Eur Respir J* 2000;16(1):44-9.
40. Babu KS, Salvi SS. Aspirin and asthma. *Chest*. 2000;118(5):1470-6.
41. Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E, Sanak M. Hypersensitivity to aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF Jr, Simons FER (eds.) *Middleton's allergy: principles and practice*. 7. Baski. New York: Mosby; 2009. 1227-43.
42. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(4):773-86.
43. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Van Cauwenberge P, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):832-6.

44. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328(7437):434.
45. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999;28(4):717-22.
46. Bavbek S, Yılmaz I, Celik G, Aydın O, Erkeköl FO, Orman A, Kurt E, Ediger D, Dursun B, Abadoğlu O, Özşeker F, Akkaya E, Karakiş GP, Canbakan S, Yüksel S, Mısırlıgil Z. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease in patients with asthma in Turkey: A cross-sectional survey. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011 Aug 31. [Epub ahead of print]
47. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(5):474-8.
48. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16(3):432-6.
49. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease. *Clin Allergy* 1988;18(1):15-20.
50. Szczeklik A, Sanak M. The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur J Pharmacol* 2006;533(1-3):145-55.
51. Asero R. Multiple sensitivity to NSAID. *Allergy* 2000;55(9):893-4.
52. Bavbek S, Celik G, Ediger D, Mungan D, Demirel YS, Misirligil Z. The use of nimesulide in patients with acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *J Asthma* 1999;36(8):657-63.
53. Quaratino D, Romano A, Di Fonso M, Papa G, Perrone MR, D'Ambrosio FP, Venuti A. Tolerability of meloxicam in patients with histories of adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84(6):613-7.
54. Bavbek S, Celik G, Ozer F, Mungan D, Misirligil Z. Safety of selective COX-2 inhibitors in aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients: comparison of nimesulide, meloxicam, and rofecoxib. *J Asthma* 2004;41(1):67-75.

55. Stevenson DD, Simon RA. Lack of cross-reactivity between rofecoxib and aspirin in aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(1):47-51.
56. Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD. The safety of celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma. *Arthritis Rheum* 2002;46(8):2201-6.
57. Woessner KM. Crossreacting drugs and chemicals. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24(2):149-58.
58. Yamashita T, Tsuji H, Maeda N, Tomoda K, Kumazawa T. Etiology of nasal polyps associated with aspirin-sensitive asthma. *Rhinol suppl.*1989;8:15-24.
59. Sladek K, Dworski R, Soja J, Sheller JR, Nizankowska E, Oates JA, Szczeklik A. Eicosanoids in bronchoalveolar lavage fluid of aspirin-intolerant patients with asthma after aspirin challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:940-6.
60. Christie PE, Tagari P, Ford-Hutchinson AW, Charlesson S, Chee P, Arm JP, Lee TH. Urinary leukotriene E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1025-9.
61. Smith CM, Hawksworth RJ, Thien FC, Christie PE, Lee TH. Urinary leukotriene E4 in bronchial asthma. *Eur Respir J* 1992;5:693-9.
62. Sanak M, Pierzchalska M, Bazan-Socha S, Szczeklik A. Enhanced expression of the leukotriene C(4) synthase due to overactive transcription of an allelic variant associated with aspirin-intolerant asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:290-6.
63. Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. Leukotriene C4 synthase promotor polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997;350:1599-600.
64. Sousa A, Parikh A, Scadding G, Corrigan CJ, Lee TH. Leukotriene receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N Engl J Med* 2002;347:1524-6.
65. Sala A, Zarini S, Bolla M. Leukotrienes: lipid bioeffectors of inflammatory reactions. *Biochemistry (Mosc)* 1998;63(1):84-92.
66. Nasser MS. Products of 15-LO: Are they important in asthma? *Clin Exp Allergy* 2002;32:1540-2.

67. Levy BD, De Sanctis GT, Devchand PR, Kim E, Ackerman K, Schmidt BA, Szczeklik W, Drazen JM, Serhan CN. Multi-pronged inhibition of airway hyper-responsiveness and inflammation by lipoxin A(4). *Nat Med* 2002;8(9):1018-23.
68. Perez-Novo CA, Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Prostaglandin, leukotriene and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1189-96
69. Kowalski ML, Ptasińska A, Bienkiewicz B, Pawliczak R, DuBuske L. Differential effects of aspirin and misoprostol on 15-hydroxyeicosatetraenoic acid generation by leukocytes from aspirin-sensitive asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(3):505-12.
70. Kunikata T, Yamane H, Segi E, Matsuoka T, Sugimoto Y, Tanaka S, Tanaka H, Nagai H, Ichikawa A, Narumiya S. Suppression of allergic inflammation by the prostaglandin E receptor subtype EP3. *Nat Immunol* 2005;6(5):524-31.
71. Jinnai N, Sakagami T, Sekigawa T, Kakihara M, Nakajima T, Yoshida K, Goto S, Hasegawa T, Koshino T, Hasegawa Y, Inoue H, Suzuki N, Sano Y, Inoue I. Polymorphisms in the prostaglandin E2 receptor subtype 2 gene confer susceptibility to aspirin-intolerant asthma: a candidate gene approach. *Hum Mol Genet* 2004;15:3203-17.
72. Ying S, Meng Q, Scadding G, Parikh A, Corrigan CJ, Lee TH. Aspirin-sensitive rhinosinusitis is associated with reduced E-prostanoid 2 receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):312-8.
73. Dekker JW, Nizankowska E, Schmitz-Schumann M, Pile K, Bochenek G, Dyczek A, Cookson WO, Szczeklik A. Aspirin-induced asthma and HLA-DRB1 and HLA-DPB1 genotypes. *Clin Exp Allergy* 1997;27(5):574-7.
74. Choi JH, Lee KW, Oh HB, Lee KJ, Suh YJ, Park CS, Park HS. HLA association in aspirin-intolerant asthma: DPB1*0301 as a strong marker in a Korean population. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ;113(3):562-4.
75. Stevenson DD. Anaphylactic and anaphylactoid reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001;21:745-68.
76. Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A. Testing for aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002;57(7):562-5.

77. Alonso-Llamazares A, Martínez-Cócerca C, Domínguez-Ortega J, Robledo-Echarren T, Cimarra-Alvarez M, Mesa del Castillo M. Nasal provocation test (NPT) with aspirin: a sensitive and safe method to diagnose aspirin-induced asthma (AIA). *Allergy* 2002;57(7):632-5.
78. Casadevall J, Ventura PJ, Mullo J, Picado C. Intranasal challenge with aspirin in the diagnosis of aspirin intolerant asthma: evaluation of nasal response by acoustic rhinometry. *Thorax* 2000;55(11):921-4.
79. Daffern PJ, Mulenburg D, Hugli TE, Stevenson DD. Association of urinary leukotriene E4 excretion during aspirin challenges with severity of respiratory responses. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:559-64.
80. Schäfer D, Schmid M, Göde UC, Baenkler HW. Dynamics of eicosanoids in peripheral blood cells during bronchial provocation in aspirin-intolerant asthmatics. *Eur Respir J* 1999;13(3):638-46.
81. Pierzchalska M, Mastalerz L, Sanak M, Zazula M, Szczeklik A. A moderate and unspecific release of cysteinyl leukotrienes by aspirin from peripheral blood leucocytes precludes its value for aspirin sensitivity testing in asthma. *Clin Exp Allergy* 2000;30(12):1785-91.
82. Gray PA, Warner TD, Vojnovic I, Del Soldato P, Parikh A, Scadding GK, Mitchell JA. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cyclo-oxygenase and lipoxygenase activity in whole blood from aspirin-sensitive asthmatics vs healthy donors. *Br J Pharmacol* 2002;137(7):1031-8.
83. Dursun AB, Woessner KA, Simon RA, Karasoy D, Stevenson DD. Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(5):420-5.
84. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The effect of leukotriene-modifier drugs on aspirin-induced asthma and rhinitis reactions. *Clin Exp Allergy* 2002;32(10):1491-6.
85. White AA, Stevenson DD, Simon RA. The blocking effect of essential controller medications during aspirin challenges in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(4):330-5.
86. Mastalerz L, Milewski M, Duplaga M, Nizankowska E, Szczeklik A. Intranasal fluticasone propionate for chronic eosinophilic rhinitis in patients with aspirin-induced asthma. *Allergy* 1997;52(9):895-900.

87. McFadden EA, Woodson BT, Fink JN, Toohill RJ. Surgical treatment of aspirin triad sinusitis. *Am J Rhinol* 1997;11(4):263-70.
88. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;69:11-9.
89. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Early effects of aspirin desensitization treatment in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(3):338-41.
90. Sweet JM, Stevenson DD, Simon RA, Mathison DA. Long-term effects of aspirin desensitization--treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:59-65.
91. Stevenson DD. Aspirin desensitization in patients with AERD. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24(2):159-68.
92. Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(2):406-10.
93. Larosa DF, Orange JS. Lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:S364-9
94. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(4):735-46.
95. Borish L, Rosenwasser LJ. Cytokines in Allergic Inflammation. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF Jr, Simons FER (eds.) *Middleton's allergy: principles and practice*. 7. Baskı. New York: Mosby; 2009. 165-180.
96. Goncharova LB, Tarakanov AO. Molecular networks of brain and immunity. *Brain Res Rev* 2007;55(1):155-66.
97. Palikhe NS, Kim JH, Park HS. Update on recent advances in the management of aspirin exacerbated respiratory disease. *Yonsei Med J* 2009;50(6):744-50.
98. Samuelsson B, Dahlén SE, Lindgren JA, Rouzer CA, Serhan CN. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science* 1987;237(4819):1171-6.

99. Serhan CN. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol* 2007;25:101-37.
100. Brash AR, Boeglin WE, Chang MS. Discovery of a second 15S-lipoxygenase in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(12):6148-52.
101. Bradding P, Redington AE, Djukanovic R, Conrad DJ, Holgate ST. 15-lipoxygenase immunoreactivity in normal and in asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(4):1201-4.
102. Shannon VR, Chanez P, Bousquet J, Holtzman MJ. Histochemical evidence for induction of arachidonate 15-lipoxygenase in airway disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(4):1024-8.
103. Gulliksson M, Brunnström A, Johannesson M, Backman L, Nilsson G, Harvima I, Dahlén B, Kumlin M, Claesson HE. Expression of 15-lipoxygenase type-1 in human mast cells. *Biochim Biophys Acta* 2007;1771(9):1156-65.
104. Fukunaga K, Kohli P, Bonnans C, Fredenburgh LE, Levy BD. Cyclooxygenase 2 plays a pivotal role in the resolution of acute lung injury. *J Immunol* 2005;174(8):5033-9.
105. Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol* 2001;2(7):612-9.
106. Takano T, Fiore S, Maddox JF, Brady HR, Petasis NA, Serhan CN. Aspirin-triggered 15-epi-lipoxin A4 (LXA4) and LXA4 stable analogues are potent inhibitors of acute inflammation: evidence for anti-inflammatory receptors. *J Exp Med* 1997;185(9):1693-704.
107. Chiang N, Arita M, Serhan CN. Anti-inflammatory circuitry: lipoxin, aspirin-triggered lipoxins and their receptor ALX. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;73(3-4):163-77.
108. Chiang N, Bermudez EA, Ridker PM, Hurwitz S, Serhan CN. Aspirin triggers antiinflammatory 15-epi-lipoxin A4 and inhibits thromboxane in a randomized human trial. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(42):15178-83.
109. Serhan CN. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins are the first lipid mediators of endogenous anti-inflammation and resolution. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;73(3-4):141-62.

110. Bonnans C, Vachier I, Chavis C, Godard P, Bousquet J, Chanez P. Lipoxins are potential endogenous antiinflammatory mediators in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(11):1531-5.
111. Serhan CN. Lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxin biosynthesis: an update and role in anti-inflammation and pro-resolution. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002;68-69:433-55.
112. Kantarci A, Van Dyke TE. Lipoxins in chronic inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14(1):4-12.
113. Tiong AY, Brieger D. Inflammation and coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;150(1):11-8.
114. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Diagnosis and Prevention. Global Initiative for Asthma (updated 2009). (<http://www.ginasthma.org>).
115. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2341-51.
116. Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report. Revised 2006.
117. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):59-65.
118. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, Kosinski M, Pendergraft TB, Jhingran P. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(3):549-56.
119. Abadoğlu Ö. Astım Kontrol Testi: Etkileyen Faktörler ve Vizüel Analog Skalası ile Karşılaştırma. *Astım Allerji İmmünoloji* 2008;6(1):17-21
120. Canbaz P, Uskudar-Teke H, Aksu K, Keren M, Gulbas Z, Kurt E. Nasal eosinophilia can predict bronchial hyperresponsiveness in persistent rhinitis: evidence for united airways disease concept. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(2):120-4.
121. Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of lung function tests; Official Statement of European

- Community for Coal and Steel, and European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6 Suppl 16: 15-40
122. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-36.
 123. Mungan D. Allerji Deri Testleri. In: Allerjik Hastalıklar. Mısırlıgil Z (ed). Ankara, Antıp AŞ, 2004. sy:88-98
 124. White AA, Stevenson DD. Does suppression of IL-4 synthesis by aspirin explain the therapeutic benefit of aspirin desensitization treatment? *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):745-6.
 125. Bochenek G, Nagraba K, Nizankowska E, Szczeklik A. A controlled study of 9alpha,11beta-PGF2 (a prostaglandin D2 metabolite) in plasma and urine of patients with bronchial asthma and healthy controls after aspirin challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(4):743-9.
 126. Christie PE, Spur BW, Lee TH. The effects of lipoxin A4 on airway responses in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(6):1281-4.
 127. Sestini P, Armetti L, Gambaro G, Pieroni MG, Refini RM, Sala A, Vaghi A, Folco GC, Bianco S, Robuschi M. Inhaled PGE2 prevents aspirin-induced bronchoconstriction and urinary LTE4 excretion in aspirin-sensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(2):572-5.
 128. Juergens UR, Christiansen SC, Stevenson DD, Zuraw BL. Inhibition of monocyte leukotriene B4 production after aspirin desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(2):148-56.
 129. Cianferoni A, Schroeder JT, Kim J, Schmidt JW, Lichtenstein LM, Georas SN, Casolaro V. Selective inhibition of interleukin-4 gene expression in human T cells by aspirin. *Blood* 2001;97(6):1742-9.
 130. Katial RK, Strand M, Prasertsuntarasai T, Leung R, Zheng W, Alam R. The effect of aspirin desensitization on novel biomarkers in aspirin-exacerbated respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(4):738-44.
 131. Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Shapiro J, Cohn J, Rubin P, Drazen JM. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(6 Pt 1):1447-51.
 132. 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(1):40-5.

133. Carpagnano GE, Resta O, Gelardi M, Spanevello A, Di Gioia G, Giliberti T, Depalo A, Foschino Barbaro MP. Exhaled inflammatory markers in aspirin-induced asthma syndrome. *Am J Rhinol.* 2007;21(5):542-7.
134. Kim SH, Yang EM, Lee HN, Cho BY, Ye YM, Park HS. Combined effect of IL-10 and TGF-beta1 promoter polymorphisms as a risk factor for aspirin-intolerant asthma and rhinosinusitis. *Allergy* 2009;64(8):1221-5.
135. Levy BD, Bonnans C, Silverman ES, Palmer LJ, Marigowda G, Israel E; Severe Asthma Research Program, National Heart, Lung, and Blood Institute. Diminished lipoxin biosynthesis in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(7):824-30.
136. Vachier I, Bonnans C, Chavis C, Farce M, Godard P, Bousquet J, Chanez P. Severe asthma is associated with a loss of LX4, an endogenous anti-inflammatory compound. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(1):55-60.
137. Crimi N, Polosa R, Magrì S, Prosperini G, Milazzo VL, Santonocito G, Mistretta A. Inhaled lysine acetylsalicylate (L-ASA) attenuates the bronchoconstrictor response to adenosine 5'-monophosphate (AMP) in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1995;8(6):905-12.
138. Barr RG, Kurth T, Stampfer MJ, Buring JE, Hennekens CH, Gaziano JM. Aspirin and decreased adult-onset asthma: randomized comparisons from the physicians' health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(2):120-5.
139. Menzies D, Nair A, Meldrum KT, Hopkinson P, Lipworth BJ. Effect of aspirin on airway inflammation and pulmonary function in patients with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(5):1184-1189.
140. Planagumà A, Kazani S, Marigowda G, Haworth O, Mariani TJ, Israel E, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, Gaston B, Jarjour NN, Busse WW, Wenzel SE, Levy BD. Airway lipoxin A4 generation and lipoxin A4 receptor expression are decreased in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(6):574-82.
141. Celik GE, Erkeköl FO, Misirligil Z, Melli M. Lipoxin A4 levels in asthma: relation with disease severity and aspirin sensitivity. *Clin Exp Allergy* 2007;37(10):1494-501.

