

Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaç Aşırı Duyarlılığı Olan Hastaya Akılcı Yaklaşım

The Rational Approach to a Patient with Hypersensitivity to Non-steroid Anti-inflammatory Drugs

Öz

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), çocukluk çağında en sık kullanılan ilaçlar arasındadır ve ilaç ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları içinde antibiyotiklerden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Duyarlı bireylerde zamanlaması, organ tutulumu ve şiddeti değişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olmaktadır. Aşırı duyarlılık reaksiyonları altta yatan mekanizmaya göre alerjik (immünolojik mekanizma ile oluşan) ve alerjik olmayan (non-immünolojik) reaksiyonlar olarak ikiye ayrılır. Tanı genellikle öyküye dayanmaktadır, ancak tek başına öykü ile değerlendirilen hastalar yanlışlıkla ilaç alerjisi tanısı alabilmektedir. Kesin tanı için hastanın ayrıntılı öykü, fizik muayene ve standardize edilmiş tanısal testler ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.

Abstract

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most commonly used drugs in childhood and are the second most common drugs after antibiotics in drug-related hypersensitivity reactions. NSAIDs induce hypersensitivity reactions in sensitive individuals varying in timing, organ involvement and severity. Hypersensitivity reactions to NSAIDs are classified as allergic (caused by immunological mechanism) and non-allergic (non-immunological) reactions according to the underlying mechanism. The diagnosis of NSAIDs hypersensitivity is usually based on clinical history, but patients who have been evaluated with history alone may be misdiagnosed as drug allergy. It is recommended to evaluate the patient with detailed history, physical examination and standardized diagnostic tests for definitive diagnosis.

Olgu

Dokuz yaşında erkek hasta, parasetamol kullanımından yaklaşık 30 dakika sonra ortaya çıkan döküntü nedeni ile başvurdu. Öyküsünden 1 ay önce üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) tanısı ile reçete edilen parasetamol içeren şuruptan 1 ölçek içtiği ve ilacı içtikten yaklaşık 30 dakika sonra yüzde başlayan ve tüm vücuda yayılan, çevresi keskin sınırlar ile çevrili, haritavari, ciltten kabarık ve basmakla solmayan döküntüler geliştiği öğrenildi. Ayrıntılı sorgulandığında döküntülere kaşıntının eşlik ettiği,

Prof. Dr. Zeynep Tamay

Uzm. Dr. Sevgi Sipahi Çimen

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for

Correspondence:

Sevgi Sipahi Çimen

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Fatih/ Çapa İstanbul 34093

Tel/phone: +90 212 414 20 00

mail: sevgisipahi1983@gmail.com

Anahtar Kelimeler: non-steroid antiinflamatuvar ilaç, alerji, çocuk

Keywords: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, allergy, children

Geliş Tarihi - Received

13/01/2019

Kabul Tarihi - Accepted

10/02/2019

gün içerisinde döküntülerin gerilediği ancak farklı yerlerde tekrarladığı, ÜSYE tanısı ile başka herhangi tedavi almadığı öğrenildi. Başvurdukları acil serviste döküntülere yönelik antihistaminik tedavi verilen ve ilaç alerjisi olabileceği düşünülerek parasetamol tedavisi kesilen hastanın döküntüleri ertesi gün gerilmiş. Özgeçmişinde herhangi alerjik hastalık öyküsü olmayan hasta daha önce de aynı ilacı kullanmış ve herhangi şikâyeti olmamıştı. Soygeçmişinde annede penisilin alerjisi mevcuttu.

Mevcut Öykü ve Bulgular ile Tanıda Neler Düşünelir?

Akut ürtiker ile başvuran bu olguda, öyküden ürtikerin non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) olarak kabul edilen parasetamol kullanımı sonrası ortaya çıktığını öğreniyoruz. Aynı zamanda ÜSYE geçiren olgumuzda akut ürtikerin sık bir nedeni olarak görülen viral enfeksiyonları da akılda tutmak gerekmektedir. Ancak ilaç kesilmesi ile döküntünün tekrarlamaması ön planda NSAİİ aşırı duyarlılığı düşünmektedir. NSAİİ'ler, tüm dünyada antipiretik, analjezik ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle çocuk ve erişkinlerde en sık kullanılan ve reçetesiz satılabilen ilaçlar arasındadır (1). Kullanım oranı arttıkça bu ilaçlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişme oranları da artmaktadır (2). NSAİİ'lara karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının prevalansı genel popülasyonda, değerlendirme yöntemine ve reaksiyonun türüne bağlı olarak % 0,6 ila 5,7 arasında değişmektedir. NSAİİ'ler çocukluk çağında ilaç ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları içinde antibiyotiklerden sonra ikinci sırada yer almaktadır (3,4).

NSAİİ'lerin Etki Mekanizması ve Sınıflandırılması Nasıldır?

NSAİİ'lerin etkileri, prostanooidlerin (prostaglandinler, prostasiklin ve tombaksan) sentezinden sorumlu olan siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu yolu ile ortaya çıkmaktadır (5). Araşidonik asitten prostoglandinlerin üretiminde ilk enzim olan COX, COX-1 ve COX-2 olarak adlandırılan 2 farklı izoform halinde bulunmaktadır. NSAİİ'lerin COX-1 ve COX-2'yi inhibe etme kapasitelerinde belirgin farklılıklar vardır. Bu farklılık hem klinik etkinlikte hem de aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olma oranlarında farklılığa neden olmaktadır. NSAİİ'ler kimyasal yapılarına ve COX enzim inhibisyon oranlarına göre sınıflandırılmaktadır (Tablo 1, 2) (6,7).

NSAİİ Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları Nasıl Tanımlanır?

NSAİİ aşırı duyarlılık reaksiyonları öngörülemeyen, duyarlı kişilerde ortaya çıkan Tip B ilaç reaksiyonudur; farmakolojik mekanizmalar ile ortaya çıkan, öngörülebilir ve ilaç uygulanan tüm bireylerde görülebilen Tip A reaksiyonlardan ayırt edilmelidir(8). NSAİİ aşırı duyarlılık reaksiyonları alta yatan mekanizmaya göre alerjik (immünolojik

Tablo 1. Kimyasal yapılarına göre NSAİİ sınıflandırılması⁶

Kimyasal grup	İlaç
Salisilik asit türevleri	Aspirin (asetilsalisilik asit) Sodyum salisilat Salisilat Diflunisal Sulfasalazin
Para-aminofenol	Asetaminofen
Propionik asit türevleri	Ibuprofen Naproksen Fenoprofen Flurbiprofen Ketoprofen Oksaprozin
Asetik asit türevleri	Diklofenak Etodolak Ketorolak Indometazin Sulindak Tolmetin Nabumeton
Pirazolonlar	Fenilbutazon Dipiron Aminopirin Metamizol sodyum
Fenamik asit türevleri	Mefenamik asit Meklofenamik asit Flufenamik asit Tolfenamik asit
Oksikamlar	Piroksikam Meloksikam Tenoxicam
Selektif COX-2 inhibitörleri	Celecoxib Rofecoksib Valdecoxib

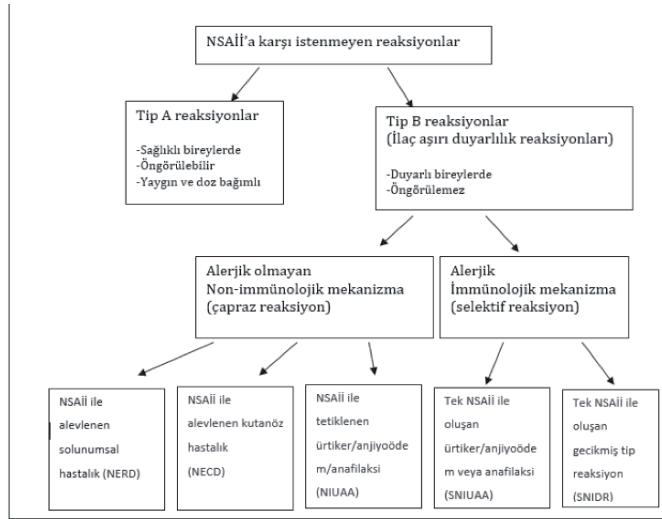
Tablo 2. COX enzim inhibisyon oranlarına göre NSAİİ sınıflandırılması⁷

Güçlü COX-1 inhibitörleri	Zayıf COX-1 inhibitörleri	Kısmi selektif COX-2 inhibitörleri	Selektif COX-2 inhibitörleri
Asetilsalisilik asit Piroksikam Indometazin Sulindak Tolmetin Ibuprofen Naproksen Naproksen sodyum Fenoprofen Meklofenamat Mefenamik asit Flurbiprofen Diflunisal Ketoprofen Ketorolak Etodolak Nabumeton Oksaprozin	Asetaminofen Salsalate	Nimesulide Meloksikam	Selekoksib Rofekoksib Valdeoksib Etorikoksib Parekoksib Lumirakoksib

mekanizma ile oluşan) ve alerjik olmayan (immünolojik olmayan) reaksiyonlar olarak ikiye ayrılır. Alerjik reaksiyonlar da kendi içinde IgE aracılı ve IgE aracılı olmayan reaksiyonlar olarak ayrılmaktadır (9). NSAİİ ilişkili reaksiyonlar Şekil 1'de gösterilmiştir(10).

NSAİİ Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları Nasıl ve Neye Göre Sınıflandırılır?

NSAİİ ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları klinik bulgu, alta yatan hastalığın varlığı ve diğer COX-1 inhibitörleri ile

Şekil 1. NSAİİ reaksiyonları¹⁰

çapraz reaksiyon öyküsü temel alınarak sınıflandırmıştır (6). NSAİİ'ye karşı aşırı duyarlılığı olan çoğu hastada, COX-1 enzim inhibisyonu yapan ve kimyasal yapıları farklı olan birden fazla NSAİİ kullanımı ile semptomlar oluşmaktadır. Bu reaksiyon "çapraz reaksiyon tipi NSAİİ aşırı duyarlılığı" olarak adlandırılır ve immünojenik olmayan mekanizma ile oluşur. Bazı hastalar ise tek bir ilaca karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştirirken (aynı kimyasal grup içinde birden fazla ilaca karşı olabilir) farklı kimyasal yapıdaki ilaçları iyi tolere ederler. Bu tip reaksiyonlar ise immünojenik mekanizma ile oluşur ve "alerjik reaksiyon/ selektif reaksiyon" olarak adlandırılır. Pediatrik yaş grubu için Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği (EAACI) ve Avrupa İlaç Alerji Grubu (ENDA) tarafından yayımlanan uzlaşma raporunda(11) yer alan sınıflamaya göre çapraz reaksiyon tipi aşırı duyarlılık reaksiyonları 3 alt gruba ayrılmıştır; NSAİİ ile alevlenen solunumsal hastalık (NSAIDs-exacerbated respiratory disease-NERD), NSAİİ ile alevlenen kutanöz hastalık (NSAIDs-exacerbated cutaneous disease-NECD), NSAİİ ile tetiklenen ürtiker / anjiyoödem /anafilaksi (NSAIDs-induced urticaria/angioedema/ anaphylaxis- NIUAA). İmmünojenik reaksiyonlar ise; tek NSAİİ ile tetiklenen ürtiker/anjiyoödem ve/veya anafilaksi (Selective NSAID-induced urticaria, angioedema, and/or anaphylaxis- SNIUA) ve tek NSAİİ ile tetiklenen geç tip reaksiyon (Selective NSAID-induced delayed type HS reactions- SNIDR) olarak 2 alt gruba ayrılmıştır (Tablo 3). Ancak klinik uygulamada reaksiyonlar iç içe geçmiş olabilir ve rehberlere göre sınıflandırılmayabilir.

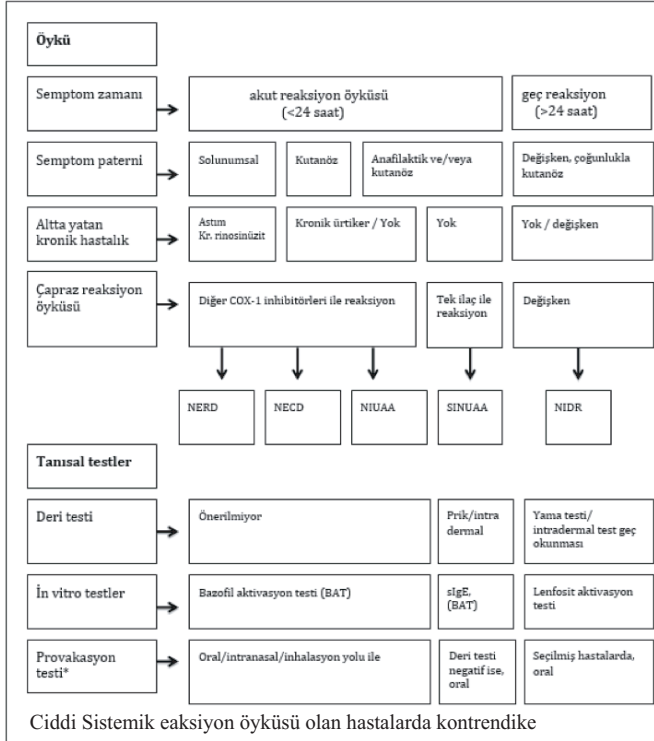
NSAİİ Aşırı Duyarlılığı Düşünülen Olguda Tanıyı Nasıl Kesinleştiririz?

NSAİİ aşırı duyarlılığının tanısı genellikle öyküye dayanmaktadır, ancak tek başına öykü ile değerlendirilen hastalar yanlışlıkla ilaç alerjisi tanısı alabilmekte ve bu da gereksiz yere ilaçtan sakınmaya neden olmaktadır. Kesin tanı ayrıntılı öykü, fizik muayene, ön tanımızı kuvvetlendirmek amaçlı laboratuvar testleri ve nihayetinde provokasyon testi ile konulmaktadır (6). Öncelikle ayrıntılı bir öykü ile

Tablo 3. NSAİİ aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sınıflaması^{6,11}

Reaksiyon tipi	Klinik	Reaksiyon zamanı	Altta yatan hastalık	Çapraz reaksiyon	Sorumlu mekanizma
NSAİİ ile alevlenen solunumsal hastalık (NERD)	Bronş obstrüksiyonu, dispne ve/veya nazal konjesyon, rinore	Akut (ani, saatler içinde)	Astım rinosinüzit	Çapraz reaksiyon Alerjik değil	COX-1 inhibisyonu
NSAİİ ile alevlenen kutanöz hastalık (NECD)	Ürtiker ve/veya anjiyoödem	Akut (ani, saatler içinde)	Kronik ürtiker	Çapraz reaksiyon Alerjik değil	COX-1 inhibisyonu
NSAİİ ile tetiklenen ürtiker/anjiyoödem /anafilaksi (NIUAA)	Solunumsal semptomlar ile birlikte olan veya olmayan ürtiker ve/veya anjiyoödem	Akut (ani, saatler içinde)	Altta yatan hastalık yok	Çapraz reaksiyon Alerjik değil	Muhtemel COX-1 inhibisyonu
Tek NSAİİ ile oluşan ürtiker/anjiyoödem veya anafilaksi (SNIUAA)	Ürtiker ve/veya anjiyoödem	Akut (ani, saatler içinde)	Altta yatan hastalık yok	Alerjik (Çapraz reaksiyon yok)	IgE aracılı
Tek NSAİİ ile oluşan geç tip reaksiyon (SNIDR)	Değişken (kutanöz, mukozal reaksiyonlar, nefrit gibi spesifik organ tutulumuna bağlı semptomlar)	24 saat sonra	Altta yatan hastalık yok	Alerjik (Çapraz reaksiyon yok)	T hücre aracılı

semptomların ortaya çıkış zamanı ve şekli, ilaç alım endikasyonu, ilacın uygulama dozu ve yolu, birlikte verilen ilaçların listesi, farklı NSAİİ ile reaksiyon öyküsü, daha önce sorunsuz kullanılabilen NSAİİ isimleri ve altta yatan hastalık varlığı sorgulanmalıdır (10,12,13). Bu tanısal yaklaşım ile aşırı duyarlılık reaksiyonu tanısı doğrulanabilir veya dışlanabilmektedir. Tanısal yaklaşıma yönelik algoritma Şekil 2'de gösterilmiştir (12). Olgumuz, parasetamol kullanımı sonrası ortaya çıkan reaksiyon sırasında ÜSYE geçirmekte idi. Ortaya çıkan reaksiyon, enfeksiyon ile tetiklenen ürtiker nedeni ile de olabileceğinden sadece öykü ile NSAİİ aşırı duyarlılığı tanısı koymak yanıltıcı olacaktır. Bu nedenle öyküde NSAİİ aşırı duyarlılığı şüphesi olan hastada kesin tanı için önerilen tanısal algoritmaya uygun olarak öyküyü desteklemek amacı ile laboratuvar testlerinden faydalanılmıştır. Erken tip reaksiyon (ilaç alımından 30 dakika sonra ürtiker) tarifleyen hastada ENDA14 tarafından önerildiği şekilde iritan olmayan konsantrasyonda parasetamol (Perfalgan®, 10 mg/ml) ile deri testleri (prik ve intradermal) uygulandı ve sonuç negatif saptandı. Parasetamol ile deri testinin negatif prediktif değerinin yüksek olmaması 11 nedeni ile hastada kesin tanıyı koymak amaçlı, hastanın herhangi sağlık sorunu olmadığı bir dönemde, yakın tıbbi gözlem altında, öncesinde damar yolu açılarak ve monitörize edilerek oral provakasyon testi (OPT) ile ilaç yüklemesi yapıldı. OPT sırasında günlük kümülatif doza ulaşılması planlandı ve ilaç artan dozlarda verildi. Her doz artışı öncesi fizik muayenesi yapıldı ve vital bulgular kayıt altına alındı.



Şekil 2. NSAİİ aşırı duyarlılık reaksiyonlarında tanısal akış şeması¹²

OPT sırasında herhangi bir reaksiyon görülmeyen hastada, test bitiminden 2 saat sonra yüzde ve gövdede ürtiker-yal döküntüler gelişti. Eşlik eden sistemik bulgusu olmadı. Test sonlandırıldı, antihistaminik ile semptomatik tedavi uygulandı. Gelişebilecek anafilaksi açısından monitörize izleme devam edildi ancak sonrasında herhangi bir reaksiyon gözlenmedi. Provakasyon testi pozitif saptanan hastada parasetamol aşırı duyarlılığı tanısı konuldu.

NSAİİ Aşırı Duyarlılığı Tanısı Konulan Olguda Alerjik/çapraz Reaksiyon Ayrımı Nasıl Yapılmalıdır?

Olguda gelişen reaksiyon, immünolojik mekanizma sonucu ortaya çıkan parasetamol alerjisi (selektif tip) ya da immünolojik olmayan/ COX-1 enzim inhibisyonu sonucu ortaya çıkan çapraz tip reaksiyon olabilir. Bu ayrımın yapılması ve reaksiyon tipinin belirlenmesi için hastada aspirin ve ibuprofen gibi güçlü COX-1 inhibitörü olan NSAİİ ile provakasyon testi uygulanması önerilmektedir(6). Bu amaçla EAACI/GA2LEN rehberinde¹⁴ önerildiği şekilde hastaya aspirin ile çift –kör plasebo kontrollü OPT uygulandı. Test sonucu negatif saptanan hastada selektif tip NSAİİ alerjisi tanısı konuldu.

Parasetamol Alerjisi Olan Olgumuz Diğer NSAİİ İlaçları Güvenle Kullanabilir Mi?

Olgumuzda olduğu gibi selektif tip NSAİİ alerjisi olan hastalar, reaksiyon gelişen ilaç ile aynı kimyasal yapıda olan diğer NSAİİ'ler ile çapraz reaksiyon gösterebilmekte ancak farklı kimyasal yapıdaki NSAİİ'leri (güçlü COX-1 inhibitörleri dahil) sorunsuz kullanabilmektedir. Ancak hasta daha önce farklı bir grup NSAİİ kullanmadı ise öncelikle güvenle kullanabileceği düşünülen ilaç ile provakasyon testi yapılmalı

ve reaksiyon olmadığı takdirde ilacı kullanabileceğini belirtmeliyiz. Çapraz reaksiyon tanısı konulan bir hastada ise diğer güçlü COX-1 inhibitörlerinden kaçınması önerilmeli, ayrıca güvenli alternatif ilaç olarak COX-2 inhibitörleri ile OPT uygulanmalıdır(14,15).

Bu Olguda İzlemede Nelere Dikkat Edilmelidir?

NSAİİ aşırı duyarlılığı olan hastalarda genel yaklaşım sorumlu ilacın hemen kesilmesi ve kullanımından kaçınılmasını içerir. Olguya, her doktor başvurusunda parasetamol alerjisi olduğunu hatırlatması ve üzerinde ilaç alerjisi olduğunu belirten künye vb. belirteç taşıması önerilmelidir. Hastanın tespit edilen parasetamol alerjisi kendisi veya aile hekimi tarafından “e-nabız” sistemine kaydedilebilir. Hâlihazırda analjezik, antipiretik ve anti-inflamatuar olarak kullanabileceği güvenli alternatif ilaç yok ise, mutlaka öncesinde OPT uygulanarak hastaya alternatif ilaç bulunmalıdır.

Kaynaklar

1. Roberts LJ, Morrow JD. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Hardman JG, Limbird LL, Goodman Gilman A, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. 10th edition. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 687–731.
2. Ayuso P, Blanca-Lopez N, Dona I, Torres Mf, Gueant-Rodriguez RM, Canto G, et al. *Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs*. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1097-109.
3. Hedman J, Kaprio J, Poussa T. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999;28:717–722.
4. Dona I, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Garcia-Campos J, Garcia-Nunez I, Gomez F et al. *Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involvement, and temporal variations in a large series of patients*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:363–371.
5. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971;43:232–5.
6. Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al. *Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs*. *Allergy*. 2013 Oct;68(10):1219-32.
7. Stevenson DD, Szczeklik A. *Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma*. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Oct;118(4):773-86.
8. Kowalski ML, Demoly P, Pichler WJ, Sanchez-Borges M. *Hypersensitivity to drugs and biological agents*. In: Pawankar R, Canonica W, Holgate ST, Lockey RF, editors. *WAO White Book on Allergy*, Milwaukee: WAO, 2012: 57–61.
9. Rawlins MD, Thompson JW. *Pathogenesis of adverse drug reactions*. In: Davies DM editor: *Textbook of Adverse Drug Reactions*. Oxford: Oxford University Press, 1977: 10.
10. Kowalski ML, Makowska JS. *Seven steps to the diagnosis of NSAIDs hypersensitivity: how to apply a new classification in real practice?*. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2015 Jul;7(4):312-20.
11. Kidon M, Blanca-Lopez N, Gomes E, Terreehorst I, Tanno L, Ponvert C, et al. *EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Aug; 29(5): 469-480.
12. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. *Hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA*. *Allergy*. 2011 Jul;66(7):818-29.
13. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. *Natural history of aspirin-induced asthma*. *ALANE Investigators*. *European Network on Aspirin-Induced Asthma*. *Eur Respir J* 2000;16:432-6.
14. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. *Skin test concentrations for systemically administered drugs-an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper*. *Allergy* 2013; 68:702e12.
15. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G, Kowalski ML, et al. *EAACI / GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity*. *Allergy*. 2007 Oct;62(10):1111-8.