

# Analjezik intoleransında parasetamol ve propifenazonun yeri

## Paracetamol and propyphenazone hypersensitivity among intolerance reactions to analgesic drugs

Aslı GELİNCİK<sup>1</sup>, Suna BÜYÜKÖZTÜRK<sup>1</sup>, Halim İŞSEVER<sup>2</sup>, Bahattin ÇOLAKOĞLU<sup>1</sup>, Murat DAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Division of Allergy, Department of Internal Medicine, Faculty of Istanbul Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Department of Public Health, Faculty of Istanbul Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

### ÖZET

**Giriş:** Parasetamol ile aşırı duyarlılık reaksiyonları, diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile karşılaştırıldığında daha az bildirilmektedir. Bu çalışmada polikliniğimize analjezik intoleransı şüphesi ile başvuran hastalarda parasetamol ve parasetamol-propifenazon kombine preparatlarına duyarlılık oranının gösterilmesi, bu ilaçlara duyarlılığın atopik hastalıklarla ve diğer NSAİİ duyarlılıklarıyla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Son 1 yıl içinde çeşitli analjeziklere karşı reaksiyon tarif eden toplam 262 hasta incelendi. Hastaların ayrıntılı atopi anamnezi alındı ve tarif ettikleri reaksiyonlar sınıflandırıldı. Parasetamol-propifenazon kombinasyonuna reaksiyon tarif edenlere parasetamol ile prik ve intradermal testler ve takiben negatif bulunanlara tek-kör parasetamol provokasyon testi uygulandı.

**Bulgular:** Aspirin ile reaksiyon şüphesinin erkeklerde ( $p=0.03$ ; OR= 1.86 (%95 GA 1.03-3.33) ve astımlı hastalarda ( $p=0.03$ ; OR= 3.21 (%95 GA 1.08-9.53) anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü. Analjezik ilaçlarla görülen duyarlılıkların %12.7'sinin parasetamol ile, %10.8'inin ise parasetamol-propifenazon kombine preparatlarıyla olduğu, re-

### ABSTRACT

**Objective:** Hypersensitivity reactions (HR) to paracetamol are reported less commonly compared to other nonsteroidal antiinflammatory (NSAI) drugs. The aim of this study was to determine the rate of HR to paracetamol and paracetamol-propyphenazone combination (P-P) drugs in patients with analgesic intolerance and to assess the possible relations between HR to these drugs and other NSAI drugs as well as atopic diseases.

**Materials and Methods:** A total of 262 patients with history of HR to analgesics within the past year were studied. Detailed history of atopy was taken and reported reactions were classified. Skin prick and intradermal tests were applied to the patients with P-P drug sensitivity. Single-blinded oral provocation tests with paracetamol were carried out in patients with negative skin test results.

**Results:** HR to aspirin were high in men and patients with asthma [ $p=0.03$ ; OR= 1.86 (95% CI 1.03-3.33), ( $p=0.03$ ; OR= 3.21 (95% CI 1.08-9.53), respectively]. The frequency of HR to paracetamol and P-P drugs was 12.7% and 10.8% respectively and the most commonly reported reaction was urticaria-angioedema. Skin tests were negative in 29 out

aksiyonların en sık ürtiker-anjiyoödem şeklinde tarif edildiği görüldü. Deri testi uygulanan 30 hastanın 29'unda sonuçların negatif bulunması üzerine saf parasetamol ile oral provokasyon testi yapıldı ve tüm hastaların ilacı tolere edebildikleri görüldü. Parasetamol ve parasetamol-propifenazon kombinasyonları ile reaksiyon tarif eden hastalarda aspirin, metamizol, diğer NSAİ'lerde reaksiyon öyküsü anlamlı derecede yüksek bulundu (Mc Nemar analizinde  $p < 0.001$ ).

**Sonuç:** Parasetamol içeren preparatlara duyarlı bulunan hastalarda aspirin ve diğer NSAİ'lere hassasiyet mutlaka araştırılmalıdır. Ayrıca, parasetamol-propifenazon kombine preparatları ile reaksiyon tarif eden hastalarda deri testleri ve provokasyon testlerini takiben alternatif ilaç olarak saf parasetamol kullanılabilir.

(*Asthma Allergy Immunol 2009;7:32-38*)

**Anahtar Kelimeler:** Analjezik intoleransı, parasetamol duyarlılığı, propifenazon

Geliş Tarihi: 02/09/2008 • Kabul Ediliş Tarihi: 03/10/2008

## GİRİŞ

İlaç aşırı duyarlılıklarının antibiyotiklerden sonra gelen en önemli nedeni analjeziklerdir. Analjezik ilaçların 4 tip aşırı duyarlılık reaksiyonuna da neden olabildiği bildirilmektedir<sup>[1]</sup>. Ancak nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİ)'in en sık siklooksijenaz blokajı yaparak, çeşitli inflamatuvar mediatörlerin metabolizmasını etkilediği ve psödoallerjik reaksiyonlara neden olduğu gösterilmiştir. Bu tür reaksiyonlar astımlı hastalarda daha çok görülmekte, atopi ise kesin bir risk faktörü olarak değerlendirilmemektedir<sup>[1,2]</sup>.

Analjezik ilaçlar içinde yer alan parasetamol preparatları, ülkemizde diğer ülkelerde de olduğu gibi reçetesiz olarak temin edilebildiğinden en çok kullanılan analjezik ilaçlardır. Genellikle aspirin intoleransı olan hastalarda alternatif ilaç olarak önerilmektedir<sup>[2]</sup>. Bu ilaçların diğer analjezik ilaçlarla karşılaştırıldığında daha seyrek aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden oldukları görülmektedir<sup>[2-4]</sup>. Çeşitli yayınlarda ürtiker, anjiyoödem, makülopapüler döküntüler, bronkospazm, rinit, nadiren vaskülit, toksik

of 30 subjects. All were found to be tolerant to paracetamol in challenge test. Frequency of self-reported HR to aspirin, metamizol and other NSAİ drugs were high in patients reporting HR to paracetamol and P-P drugs ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** In conclusion, hypersensitivity to aspirin and NSAİ drugs need to be searched in patients with hypersensitivity to paracetamol. Paracetamol may be given as an alternative drug to the patients reporting HR to P-P drugs after negative skin testing and challenging.

(*Asthma Allergy Immunol 2009;7:32-38*)

**Key Words:** Analgesic intolerance, paracetamol hypersensitivity, propyphenazone

Received: 02/09/2008 • Accepted: 03/10/2008

epidermal nekroliz, Stevens Johnson sendromu ve anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir<sup>[2]</sup>. Ülkemizde yapılan bir çalışmada analjezik intoleransı ile başvuran hastaların %15.8'inde parasetamolün sorumlu olduğu belirtilmiştir<sup>[5]</sup>.

Parasetamole bağlı reaksiyonlar, daha çok NSAİ'lere bağlı psödoallerjik reaksiyon geçiren hastalarda görülmektedir<sup>[2]</sup>. Bu reaksiyonlar, özellikle yüksek dozlarda ilacın zayıf da olsa COX-1 ve COX-2 inhibisyonu yapmasına bağlanmaktadır. Az sayıdaki vaka bildirilerinde ise, aspirin ve NSAİ'leri tolere edebilen hastalarda da parasetamole bağlı allerjik aşırı duyarlılık reaksiyonu bildirilmiştir. Bu bildirilerde parasetamole bağlı ürtiker, anjiyoödem ve anafilaktik reaksiyon geçiren hastalarda parasetamol ile deri testine erken yanıt pozitif ve serum spesifik IgE düzeyleri yüksek bulunmuştur<sup>[4]</sup>. Bu tür reaksiyonların sIgE aracılığıyla geliştiğini destekleyen bu veriler dışında bir diğer olası mekanizmanın bu ilaçların aslında COX-1 ve COX-2 enzimlerinden çok diğer bir izoenzim olan COX-3 inhibisyonu yapması olduğu üzerinde durulmaktadır<sup>[6]</sup>.

Ülkemizde kullanılan parasetamol preparatları, etken madde olarak tek başına parasetamol içerenlerin yanı sıra dekonjestan, antihistaminik, miyorelaksan, antikolinergik etkili başka ilaçlarla veya diğer NSAİİ'lerle ilaçlarla kombine şekildedir. Hastaların en sık kullandıkları preparatlar saf parasetamol içerenler dışında parasetamol ile propifenazon ve kafein kombinasyonlarıdır. Propifenazon, metamizol ve 4-aminopirin gibi pirazolon grubunda yer alan bir analjeziktir. Diğer NSAİİ'ler ilaçlar gibi psödoallerjik reaksiyonlara neden olduğu bilinse de, yakın zamanda yapılan bir çalışmada propifenazon ile gelişen reaksiyonların %96'sının IgE aracılığıyla olduğu gösterilmiştir<sup>[1]</sup>. Ülkemizde tek başına propifenazon içeren preparat bulunmamakta, bunlar parasetamol ile kombine şekilde kullanılmaktadır.

Klinik tecrübelerimize göre hastalar genellikle kullandıkları preparatların parasetamol içerdiğini bilmekte, ancak beraberinde bulunan propifenazonu etken madde olarak algılamadıklarından varlığından haberdar olmamaktadır. Bu çalışmada Allerji Bilim Dalı polikliniğimize analjezik intoleransı şüphesi ile başvuran hastalarda parasetamol ve parasetamol-propifenazon kombine preparatlarına duyarlılık oranının gösterilmesi, parasetamol ve parasetamol-propifenazon kombine preparatlarına duyarlılığın atopik hastalıklarla ve diğer NSAİİ duyarlılıklarıyla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca, parasetamol-propifenazon kombine preparatlarıyla reaksiyon tarif eden hastalarda propifenazonun ne oranda sorumlu olduğu araştırılacaktır.

## **GEREÇ ve YÖNTEM**

### **Hasta Seçimi**

Çalışmaya son 1 yıl içinde analjezik ilaç kullanımına bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu tarif eden erişkin hastalar alındı. Anamnezleri sırasında reaksiyondan sorumlu tuttıkları ilacı kesin olarak hatırlamayan hastalar, eşlik eden hastalıkları nedeniyle uzun süreli oral antihistaminik ve kortikosteroid kullanmak zorunda kalanlar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya sadece parasetamol ile veya propifenazon ve kafein ile kombine parasetamol preparatları, metamizol, aspirin, nimesulid ve diğer NSAİİ'lere duyarlılık gösteren hastalar alınırken, propifenazon dışında başka ilaçlarla kombine edilmiş parasetamol preparatlarına duyarlılık tarif eden hastalar alınmadı.

Hastalara uygulanan deri testleri ve provokasyon testleri tanı amacıyla uygulanması gereken rutin işlemler arasında olduğundan etik kurul onayı literatür örneklerinde olduğu gibi alınmadı<sup>[2]</sup>. Ancak çalışma hastalara detaylı bir şekilde anlatıldıktan sonra, yazılı onam formu alındı.

### **Anamnez**

Hastalarda atopi, astım ve kronik ürtiker varlığı sorgulandı. Ayrıca atopi tanısı, tarif edilen allerjik belirtilere uygun inhalan allerjenlerle yapılan deri prik testleriyle konuldu. Reaksiyondan sorumlu tuttıkları ilacın adı, dozu, reaksiyon zamanı ve belirtileri detaylı olarak öğrenildi. İlk 1 saat içinde görülen belirtiler erken reaksiyon ve daha sonra gelişenler ise geç reaksiyon olarak değerlendirildi<sup>[2]</sup>. Belirtiler; ürtiker-anjiyoödem, diğer cilt belirtileri, anafilaktik reaksiyon, solunum belirtileri ve diğer sistemlere ait belirtiler olarak sınıflandırıldı. Cilt, solunum veya dolaşım sistemi gibi iki veya daha fazla sisteme ait semptomu olan veya ilacın alımından belli bir süre sonra tansiyon düşüklüğü veya şuur kaybı tarif eden hastalarda anafilaktik reaksiyon varlığı düşünüldü.

### **Deri Testleri**

Parasetamol-propifenazon kombine preparatları (parasetamol, propifenazon, kafein) ile reaksiyon şüphesi olan hastalara parenteral parasetamol (Perfalgan 10 mg/mL, Bristol Myers Squibb, New York, ABD) ile prik deri testleri 1/10 dilüsyonunda ve negatif sonuç alındığında sulandırılmadan uygulandı. Testler eş zamanlı olarak %0.9 serum fizyolojik ve histamin (10 mg/mL) ile yapılan negatif ve pozitif kontrollerle karşılaştırıldı. Pozitif kontrolün yarısı kadar olan ve negatif kontrolden 3 mm veya daha büyük olan kabarıklık ve kızarıklık reaksi-

yonu pozitif olarak değerlendirildi<sup>[1]</sup>. Prik deri testleri negatif saptanan hastalara sırasıyla 1/1000, 1/100, 1/10 konsantrasyonlarda intradermal testler uygulandı. Sonuçlar, %0.9 serum fizyolojik ile hazırlanan negatif kontrolle karşılaştırılarak, 30, 60. dakikada ve 24 saatte bakıldı. 10 mm'den büyük ödem çapı reaksiyonu pozitif olarak değerlendirildi<sup>[7]</sup>.

### Tek-Kör İlaç Provokasyon Testleri

Testler, parasetamol-propifenazon kombine preparatına bağlı reaksiyon tarif eden hastalara sadece parasetamol içeren preparatlarla ve acil müdahale önlemleri hazır bulundurularak tek-kör olarak uygulandı. Saf parasetamol preparatına bağlı reaksiyon tarif eden hastalarda ise kesin tanı amacıyla provokasyon testleri etik kurallar göz önünde bulundurularak uygulanmadı. Provokasyon uygulandığı dönemde hastaların beta-bloker ilaçlar, immünsüpresif tedavi veya antihistaminik ilaçlar kullanmamasına dikkat edildi.

Provokasyon testlerinde parasetamol dozu 1 mg ile başlanarak, sırasıyla 10 mg, 50 mg, 100 mg, 500 mg ve en çok 1000 mg oluncaya kadar 30 dakika aralarla tedricen yükseltilerek, oral yoldan uygulandı<sup>[2,3]</sup>. Uygulama bittikten son-

ra hastalar 2 saat daha müşahade altında tutuldu. Reaksiyon gelişmeyen hastalar, geç reaksiyon olasılığı nedeniyle bilgilendirilerek, herhangi bir belirti gelişmesi halinde bildirmeleri ve gerekirse kliniğe dönmeleri önerilerek gönderildi<sup>[2]</sup>.

### İstatistiksel Analiz

Astım, atopi ve atopik hastalıklarla analjezik ilaçlara duyarlılık yanı sıra cinsiyet ile hastalıklar ve analjezik duyarlılıkları arasındaki ilişkiler, ki-kare testiyle hesaplandı. Parasetamol ve parasetamol-propifenazon kombine preparatlarına duyarlılık ile diğer NSAİİ'lere duyarlılık karşılaştırılmasında aralarındaki olası çapraz reaksiyonlar nedeniyle McNemar testi kullanıldı. Ayrıca, parasetamol-propifenazon kombine preparatlarına duyarlılık tarif eden hastalara uygulanan deri testleri ve provokasyon testlerinin sonuçları da McNemar testi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  bulunan değerler anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışma kriterlerine göre Allerji Bilim Dalı polikliniğimize 2005-2007 yıllarında analjezik ilaçlara bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu şüphesi ile başvuran toplam 262 hasta çalışmaya alındı (Tablo 1).

**Tablo 1. Hastaların cinsiyet dağılımına göre eşlik eden atopik hastalıkları ve allerjik reaksiyondan sorumlu tuttıkları analjezik ilaçlar**

	Kadın hasta [n= 203 (%77.5)]	Erkek hasta [n= 59 (%22.5)]	Toplam hasta (n= 262)
Yaş	41.77 ± 12.68	39.78 ± 14.42	41.32 ± 13.09
Atopi	18 (%8.9)	13 (%22)	31 (%11.8)
Astım	13 (%6.4)	3 (%5)	16 (%6.1)
Kronik ürtiker	5 (%2.5)	1 (%1.7)	6 (%2.3)
Anamnezde allerjik reaksiyon şüphesi			
Parasetamol	49 (%24.1)	11 (%18.6)	60 (%22.9)
Parasetamol-propifenazon kombine preparatları (parasetamol + kafein + propifenazon)	37 (%18.2)	14 (%23.7)	51 (%19.5)
Aspirin	79 (%38.9)	32 (%54.2)	111 (%42.4)
Metamizol	89 (%43.8)	18 (%30.5)	107 (%40.8)
Diğer NSAİİ'ler	108 (%53.2)	33 (%56)	141 (%53.8)
Nimesulid	1 (%0.5)	1 (%1.7)	2 (%0.8)

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç.

Anamnez verilerine göre toplam 16 hastada astım, 6 hastada kronik ürtiker tanısı ve 31 hastada atopi olduğu görüldü. Kadın ve erkek hastalar arasında atopi, astım ve kronik ürtiker varlığı açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Anamnezde şüphelenilen ilaçlar göz önünde tutulduğunda aspirin (p= 0.03; OR= 1.86 (%95 GA 1.03-3.33) ile reaksiyon şüphesinin erkeklerde anlamlı derecede daha fazla olduğu, parasetamol, parasetamol-propifenazon kombine preparatları ve diğer NSAİİ'lerle reaksiyon şüphesinin her iki cinsiyette benzer oranlarda olduğu saptandı (Tablo 1).

Hastalardaki astım, atopi ve kronik ürtiker varlığı, analjezik ilaçlarla reaksiyon şüphesi ile karşılaştırıldığında ise astımlı hastalarda aspirin ile reaksiyon anlamlı derecede yüksek saptanırken (p= 0.03; OR= 3.21 (%95 GA 1.08-9.53), diğer ilaçlarla bu hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hastaların analjezik ilaçlara duyarlılık oranları incelendiğinde sıklık sırasına göre NSAİİ'ler, aspirin, metamizol, parasetamol ve parasetamol-propifenazon kombine preparatlarının reaksiyonlardan sorumlu olduğu, hastalarda belirtilerin en çok ilk 1 saat içinde geliştiği ve en çok ürtiker-anjiyoödem şeklinde görüldüğü belirlendi.

Sıklık sırasına göre 2. sırada anafilaktik reaksiyon, takiben diğer cilt bulguları ve solunum semptomlarının varlığı tarif edilmekteydi (Tablo 2).

Analjezik ilaçlarla görülen duyarlılıkların %12.7'sinin parasetamol ile, %10.8'inin ise parasetamol-propifenazon kombine preparatlarıyla olduğu görüldü (Tablo 2). Parasetamol ve parasetamol-propifenazon kombinasyonları ile reaksiyon tarif eden hastalarda aspirin, metamizol, diğer NSAİİ'lerle reaksiyon anlamlı derecede yüksek bulundu (Her biri için yapılan McNemar analizinde p< 0.001'dir).

Parasetamol-propifenazon kombinasyonlarına bağlı reaksiyon tarif eden 51 hastanın 30'una parasetamol ile deri testleri uygulandı. Geri kalan 21 hasta klinikte incelemeyi kabul etmedi. Bir hastada intradermal test pozitif saptandı. Geri kalan 29 hastaya parasetamol tekör oral provokasyon testi uygulandı. Hiçbir hastada reaksiyon gelişmediği görüldü (McNemar analizi ile p< 0.001). Bu sonuca göre, tarif edilen reaksiyonun ön planda kombine preparat içeriğindeki propifenazona bağlı olduğu kanaatine varıldı. Kombinasyondaki diğer ilaç olan kafein ile ilgili bildirilmiş allerjik reaksiyona rastlanmadığı için bu konuda fazla bir değerlendirme yapılamadı.

**Tablo 2. Hastaların anamnezlerine göre analjezik duyarlılık oranları ve tarif edilen reaksiyonların dağılımı**

	NSAİİ**	Aspirin	Metamizol	Parasetamol	Parasetamol-propifenazon kombine preparatlar***	Nimesulid
Duyarlılık oranları*	141 (%29.87)	111 (%23.52)	107 (%22.67)	60 (%12.71)	51 (%10.81)	2 (%0.42)
Ürtiker/anjiyoödem n (%)	79 (%30.2)	65 (%24.8)	52 (%19.8)	32 (%12.2)	28 (%10.7)	2 (%0.7)
Diğer cilt semptomları n (%)	25 (%9.5)	11 (%4.2)	11 (%4.2)	14 (%5.3)	9 (%3.4)	-
Anafilaktik reaksiyon n (%)	28 (%10.7)	23 (%8.7)	32 (%12.2)	9 (%3.4)	11 (%4.2)	-
Solunum semptomları n (%)	9 (%3.4)	12 (%4.6)	12 (%4.6)	5 (%1.9)	3 (%1.2)	-

\* Bir hastanın birden fazla ilaca duyarlılığı olması nedeniyle toplam duyarlılık sayısı, toplam hasta sayısından yüksektir.

\*\* NSAİİ: Pirazolon grubu dışındaki nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar.

\*\*\* Parasetamol-propifenazon kombine preparatları: Parasetamolün yanı sıra propifenazon ve kafein içerirler.

Ayrıca, parasetamol-propifenazon kombine preparatına bağlı reaksiyon tarif eden ve parasetamol deri testleri negatif saptanan 29 hastanın hepsinin saf parasetamolle oral provokasyonu tolere edebilmeleri, deri testlerinin negatif tahmini değerinin %100 olduğunu gösterdi.

### TARTIŞMA

Bu çalışmada sadece parasetamol ve parasetamol-propifenazon kombinasyon preparatlarına bağlı tarif edilen duyarlılıkların her birinin tüm analjezik duyarlılıklarının yaklaşık %10'undan sorumlu olduğu görülmüştür. Parasetamol ve parasetamol-propifenazon kombine preparatlarına duyarlılığın her iki cinsiyette benzer oranlarda rastlandığı, atopi, astım ve kronik ürtiker varlığının riski artırmadığı kanatına varılmıştır. Bu ilaçlarla görülen reaksiyonların en sık 1 saat içinde geliştiği ve en çok ürtiker-anjiyoödem şeklinde tarif edildiği görülmüş, bu hastalarda ayrıca aspirin ve diğer NSAİ'lere duyarlılığın da anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir.

Parasetamole bağlı duyarlılık reaksiyonları diğer analjezik ilaçlarla görülen reaksiyonlar arasında nadiren bildirilmektedir<sup>[2-4]</sup>. Bu nedenle aspirin duyarlılığı olan hastalarda alternatif ilaç olarak önerilmektedir. Ancak ilginç olarak özellikle yüksek dozlarda parasetamol ile aspirin ve diğer NSAİ'lerle çapraz reaksiyonlar görülmektedir<sup>[2]</sup>. Çalışmamızda anamnez verilerine göre parasetamol içeren preparatlara bağlı reaksiyon tarif eden hastalarda anlamlı bir şekilde yüksek oranda aspirin ve diğer NSAİ'lerle de duyarlılık olduğu anlaşılmaktadır. Çalışmamızda etik nedenlerden dolayı bu duyarlılıklar provokasyon testleri ile kanıtlanmamış olsa da, bu bulgu literatürdeki diğer birçok veri ile uyumludur<sup>[8-10]</sup>. Bir çalışmada parasetamolün NSAİ'lere bağlı ürtiker tarif eden hastalarda iyi tolere edilebildiği, ancak bu hastalarda parasetamol ile reaksiyon riskinin istatistiksel olarak artmış olduğu gösterilmiştir<sup>[9]</sup>. Bu nedenle parasetamole bağlı reaksiyon tarif eden hastalarda aspirin ve diğer NSAİ'lere duyarlılığın ayrıca sorgulanması önerilmektedir<sup>[2]</sup>.

Astımlı hastalarda aspirin ve NSAİ'lere bağlı reaksiyonlar daha sık bildirilmektedir<sup>[1]</sup>. Çalışmamızda da aspirin duyarlılığı, astımlı hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuş, NSAİ duyarlılığı ile atopik hastalıklar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca, literatür ile uyumlu olarak atopi ve cinsiyetin parasetamol duyarlılığı için bir risk taşımadığı görülmüşse de, ilginç olarak erkeklerde aspirin ile reaksiyonların anlamlı derecede daha çok tarif edildiği görülmüştür<sup>[2,5]</sup>.

Bir çalışmada parasetamole bağlı tarif edilen reaksiyonların %97.6'sının cilt belirtileri olduğu, anafilaktik şokun vakaların %10'unda geliştiği, erken belirtilere %30.9, geç belirtilere ise %63.1 oranında rastlandığı belirtilmektedir<sup>[2]</sup>. Diğer çalışmalarda da ürtiker ve anjiyoödem başta olmak üzere cilt belirtilerinin en sık görüldüğü, daha sonra solunum semptomlarının ve daha seyrek olarak da anafilaktik reaksiyonların geldiği görülmektedir<sup>[11-3]</sup>. Çalışmamızda bu verilerle uyumlu olarak parasetamol ile en sık ürtiker ve anjiyoödem geliştiği, 2. sıklıkta diğer cilt bulgularının görüldüğü saptanmıştır. Anafilaktik reaksiyon ise parasetamol kullanan 9 ve parasetamol-propifenazon kombinasyonu alan 11 vakada tarif edilmiştir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada propifenazona bağlı tarif edilen reaksiyonların %96'sının IgE aracılı olduğu hem deri testleri, hem de seroloji ile gösterilmiştir<sup>[1]</sup>. Ülkemizde ilacın parenteral formu bulunmadığından propifenazon ile deri testleri ve provokasyon yapılamamıştır. Bunun yerine parasetamol-propifenazon kombinasyonu ile reaksiyon tarif eden hastalarda parasetamol duyarlılığını aramak amacıyla parasetamol deri testini takiben saf parasetamol ile oral provokasyon uygulanmıştır. Toplam 30 hastanın 1'inde deri testi pozitif saptanmış ve geri kalan 29 hastaya saf parasetamol preparatı ile yapılan oral provokasyonda bu hastaların hepsinin ilacı tolere edebildiği görülmüştür. Literatür taraması yaptığımızda kombine ilaç içeriğindeki kafeine bağlı duyarlılık reaksiyonu tarif eden bir çalışma bulamadığımızdan, reaksiyonlardan sorumlu olan etken

madde ön planda propifenazon olarak düşünülmüştür. Parasetamol deri testleri, az sayıdaki çalışmada uygulanmış<sup>[1,4]</sup>, bir çalışmada parasetamole bağlı reaksiyon geçiren 4 vakanın 2'sinde prik deri testleri pozitif ve in vitro sIgE düzeyi yüksek bulunurken, diğerinde propifenazon içeren preparatlarla reaksiyon geçiren vakaların 1'inde parasetamol ile de deri testi pozitif bulunmuştur<sup>[1,4]</sup>. İntradermal testler, parasetamole bağlı ürtiker geçiren bir vakada negatif bulunmuştur<sup>[14]</sup>. Bu veriler, parasetamol deri testlerinin tanı değerinin düşük olduğunu düşündürse de, çalışmamızda parasetamol-propifenazon kombinasyonuna bağlı reaksiyon tarif eden 29 hastanın her birinin negatif parasetamol deri testini takiben parasetamol provokasyon testini tolere edebilmesi, parasetamol deri testlerinin negatif tahmini değerinin %100 olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, parasetamol ve parasetamol-propifenazon kombine preparatlarına duyarlılık analjeziklere duyarlı vakaların yaklaşık %10'unda görülmektedir. Bu hastalarda aspirin ve diğer NSAİ'lere hassasiyet mutlaka araştırılmalıdır. Ayrıca, parasetamol-propifenazon kombine preparatları ile reaksiyon tarif eden hastalarda deri testleri ve provokasyon testlerini takiben alternatif ilaç olarak saf parasetamol kullanılabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Himly M, Jahn-Schmid B, Pittertschatscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F, et al. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:882-8.
2. Kvedariene V, Bencherioua AM, Messaad D, Godard P, Bousquet J, Demoly P. The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity: results of a single-blinded trial. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1366-9.
3. Boussetta K, Ponvert C, Karila C, Bourgeois ML, Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity reactions to paracetamol in children: a study of 25 cases. *Allergy* 2005;60:1174-7.
4. de Paramo BJ, Gancedo SQ, Cuevas M, Camo IP, Martin JA, Cosmes EL. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:508-11.
5. Celik G, Mungan D, Ozer F, Ediger D, Bavbek S, Sin B, et al. Clinical features and atopy profile in Turkish subjects with analgesic intolerance. *J Asthma* 2002;39:101-6.
6. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin-induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434-40.
7. Barraud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:321-8.
8. Asero R. Multiple sensitivity to NSAIDs. *Allergy* 2000;55:893-4.
9. Nettis E, Marcandrea M, Ferrannini A, Tursi A. Tolerability of nimesulide and paracetamol in patients with NSAID-induced urticaria/angioedema. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2001;23:343-54.
10. Settiane RA, Schrank PJ, Simon RA, Mathison DA, Christiansen SC, Stevenson DD. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:480-5.
11. Vidal C, Perez-Carral C, Gonzalez-Quintela A. Paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:320-1.
12. Kivity S, Pawlik I, Katz Y. Acetaminophen hypersensitivity. *Allergy* 1999;54:187-8.
13. Bachmeyer C, Vermeulen C, Habki R, Blay F, Leynadier F. Acetaminophen (paracetamol) induced anaphylactic shock. *South Med J* 2002;95:759-60.
14. Ownby DR. Acetaminophen-induced urticaria and tolerance of ibuprofen in an eight-year old child. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:151-2.