

# Çocuklarda nonsteroid antiinflatuvar ilaç hipersensitivitesi

## Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children

Özlem YILMAZ<sup>1</sup>, Hacer İlbelge ERTÖY KARAGÖL<sup>1</sup>, Arzu BAKIRTAŞ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve Astım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Division of Pediatric Allergy and Asthma, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

### ÖZ

Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ), antipiretik, analjezik ve antiinflatuvar etkileri nedeniyle çocuklarda sık kullanılan ilaçlardır. NSAİİ'ler, ilaçlara bağlı hipersensitivite reaksiyonlarının en sık nedenlerinden biridir. NSAİİ kullanımı sırasında reaksiyon tarifleyen çocuklarda, tanının sadece öyküye dayalı konulması çoğunlukla yanıltıcıdır. Farklı zamanlarda benzer ilaçların alımıyla reaksiyon öyküsü olması ya da anafilaksi gibi akut ve ağır reaksiyon tariflenmesi NSAİİ hipersensitivitesi (NSAİİ-H)'ni her zaman destekleyemeyebilir. Kesin tanı için, reaksiyon tariflenen ilaçlarla tanıya yönelik araştırmaların yapılması gereklidir. NSAİİ-H tanısı için çoğunlukla provokasyon testleri ve daha az sıklıkla deri prik ve intradermal testler yapılır. Bu derlemede, çocuklarda NSAİİ-H, Avrupa İlaç Allerji Grubu (ENDA)'nun çıkardığı derlemede önerilen tanı, sınıflama ve tedavi yaklaşımına göre anlatılmıştır. Erişkinler için hazırlanmış ENDA kılavuzunun çocuklar için geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.

(*Asthma Allergy Immunol 2014;12:123-129*)

**Anahtar kelimeler:** Çocuklar, ilaç allerjisi, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar

Geliş Tarihi: 25/12/2013 • Kabul Ediliş Tarihi: 29/01/2014

### ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are commonly used in children for their anti-pyretic, analgesic and anti-inflammatory effects. NSAIDs are one of the most common causes of drug related hypersensitivity reactions. The diagnosis of NSAID hypersensitivity (NSAID-H) based on history is often misleading in children who had reactions with NSAID intake. History of similar reactions on different occasions or anaphylaxis with NSAID intakes may also not support the diagnosis of NSAID-H. Physicians should perform provocation and/or prick/intradermal tests with suspected drugs for the definitive diagnosis of NSAID-H. This review provides data about the diagnosis, classification and treatment of NSAID-H in children according to the recommendations of European Network for Drug Allergy (ENDA). It is not known that the recommendations of ENDA are valid for children.

(*Asthma Allergy Immunol 2014;12:123-129*)

**Key words:** Children, drug allergy, non-steroidal anti-inflammatory drugs

Received: 25/12/2013 • Accepted: 29/01/2014

## GİRİŞ

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), antipiretik, analjezik ve antiinflamatuar etkileri nedeniyle çocuklarda sık kullanılan ilaçlardır<sup>[1]</sup>. NSAİİ'ler, ilaçlara bağlı hipersensitivite reaksiyonlarının en sık nedenlerinden biridir. Bu durumun, NSAİİ'lerin sık kullanılması, hastaların genetik özellikleri ve ilaçların kimyasal yapısıyla ilişkili henüz tam olarak açıklanamayan nedenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir<sup>[2,3]</sup>.

NSAİİ kullanımı sırasında döküntü, anjiyoödem, nefes darlığı, burun akıntısı/tıkanıklığı gibi semptom veya bulgular nedeniyle ilaç allerjisi ön tanısıyla çocuk allerji kliniklerine yönlendirilen hastalar, günlük pratikte önemli yer tutmaktadır. Belirtilen bulguların geliştiği sırada, genellikle birden fazla farklı grup ilaç kullanımını da (antibiyotik, antigribal, birden fazla ateş düşürücü gibi) söz konusu olur. Klinik tablo bu sırada kullanılan herhangi bir ilaç, o andaki ateş, infeksiyon ya da belirtilen durumların birlikte oluşturdukları etki nedeniyle de ortaya çıkmış olabilir<sup>[2]</sup>. Böyle bir durumda tanıyı, sadece öyküyle koymak yanıltıcı olabilir. NSAİİ kullanımı sırasında tariflenen reaksiyonların, farklı zamanlarda benzer ilaçların alımıyla tekrarlaması, öyküde anafilaksi gibi akut ve ağır reaksiyon tariflenmesi NSAİİ hipersensitivitesi (NSAİİ-H)'ni destekleyebilir, fakat tanı koymakta her zaman yeterli olmayabilir<sup>[4-8]</sup>. Kesin tanı için, reaksiyon sırasında kullanılan tüm ilaçlarla tanıya yönelik araştırmaların yapılması gerekir<sup>[9]</sup>. NSAİİ-H tanısı için bu araştırmalar çoğunlukla provokasyon testleri ve daha az sıklıkla deri prik ve intradermal (İD) testlerle yapılır.

Çocuklarda NSAİİ-H, Avrupa İlaç Allerji Grubu (ENDA)'nın çıkardığı derlemede önerilen tanı, sınıflama ve tedaviye göre anlatılmıştır<sup>[9]</sup>. Erişkinler için hazırlanmış ENDA kılavuzunun çocuklar için geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.

Çocuklar için ayrı bir rehber bulunmamaktadır.

## NSAİİ İLİŞKİLİ HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONLARININ SINIFLAMASI

Çocuklarda, erişkinlerde görülen her tip NSAİİ-H gözlenebilir<sup>[9]</sup>. NSAİİ-H, oluş meka-

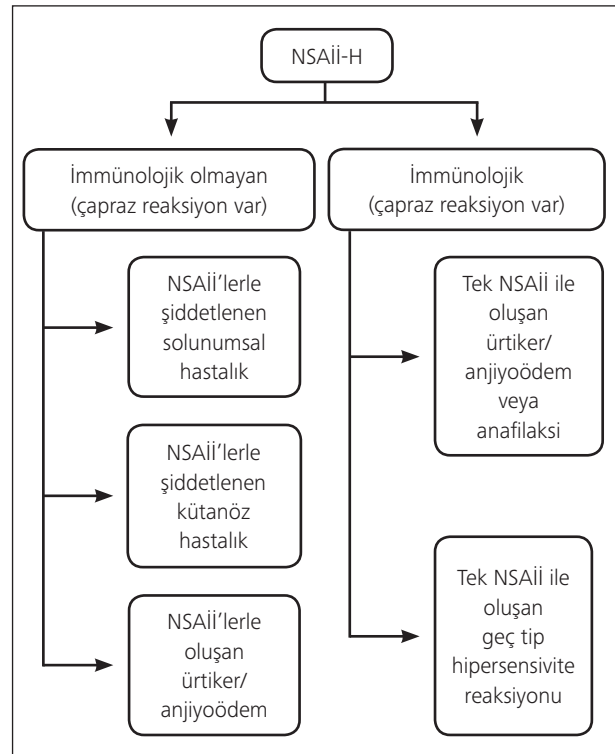
nizmasına göre iki ana gruba ayrılır: immünojenik olanlar ve immünojenik olmayanlar. İmmünojenik olmayan mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlar, diğer gruba göre daha sık görülür (Şekil 1).

### İmmünojenik Olmayanlar

NSAİİ'ler arasında çapraz reaksiyon vardır. Bu gruptaki reaksiyonlar, NSAİİ'lerin farmakolojik etkileri ile siklooksijenaz-1 (COX-1) enzimini inhibe etmesiyle açıklanmaktadır<sup>[10]</sup>. Araşidonik asit metabolizmasında yer alan bu enzimin inhibisyonuyla prostanoit (prostaglandin, prostasiklin, tromboksan) üretimi azalmakta, 5-lipooksijenaz aktive olarak sisteinil lökotrienler artmaktadır. Meydana gelen semptomlar artan lökotrienlerin etkisiyle oluşmaktadır<sup>[3]</sup>.

### NSAİİ'lerle şiddetlenen solunumsal hastalık:

Asetilsalisilik asit ya da farklı kimyasal yapıda diğer NSAİİ'lerin alımı, 30-180 dakika içinde bronşiyal (bronşiyal/larengal obstrüksiyon, dis-



**Şekil 1. Nonsteroid antiinflamatuar ilaç hipersensitivitesi (NSAİİ-H) sınıflaması.**

pne, stridor), nazal (kaşıntı, hapşırık, nazal konjesyon, rinore), oküler (epifora, konjunktivit), kütanöz (toraksın üst kesiminde hiperemi, ürtiker ve/veya anjiyoödem) ya da gastrik (bulantı, kusma, karın ağrısı) bulguların oluşturduğu klinik tablodur. Daha önce astım triadı, asetilsalisilik asit triadı, Samter sendromu, Widal sendromu gibi isimlerle adlandırılmıştır. Genel popülasyonda sıklığı %0.3-0.9'dur. Erişkin astımlılarda %4.3-11; astım ve nazal polipi olanlarda %25 oranında görülür<sup>[3]</sup>. Genellikle 20-30'lu yaşlarda bulgu verir. Çocuklarda nadirdir<sup>[11]</sup>. Etkilenen bireylerde genellikle altta yatan kronik solunum yolu hastalığı vardır (astım/rinosinüzit/nazal polip)<sup>[3]</sup>. NSAİİ-H, ağır astım için risk faktörü sayılmaktadır<sup>[12]</sup>. Astımlı bu olgular, NSAİİ-H olmayanlara göre semptom kontrolü için daha yüksek kortikosteroid dozlarına ihtiyaç göstermekte ve daha sık atak yaşamaktadır<sup>[13,14]</sup>.

**NSAİİ'lerle şiddetlenen kütanöz hastalık:** Halihazırda kronik spontan ürtikeri olan çocuklarda asetilsalisilik asit veya farklı kimyasal gruplardan diğer NSAİİ'lerin alımını takiben, genellikle 0.5-6 saat içinde, ürtiker ve/veya anjiyoödem ortaya çıkması durumudur<sup>[15]</sup>. NSAİİ alımıyla reaksiyonun ortaya çıkması arasındaki süre 24 saate kadar uzayabilir<sup>[3]</sup>. Hastaların semptomları, kronik ürtikerin aktivitesine göre değişiklik gösterebilir<sup>[15]</sup>.

**NSAİİ'lere bağlı ürtiker/anjiyoödem:** Asetilsalisilik asit ya da farklı kimyasal yapıda diğer NSAİİ'lerin alımı, önceden kronik ürtikeri olmayan sağlıklı bireylerde, ilk birkaç saat içinde (genellikle ilk bir saatte) ürtiker ve/veya anjiyoödem neden olur. Atopik duyarlılık, bu grup için risk faktörü sayılmıştır. Çocuklarda en sık karşılaşılan NSAİİ-H reaksiyonudur<sup>[16]</sup>. NSAİİ alımıyla özellikle periorbital bölgede gelişen anjiyoödem, çocuklarda sık gözlenen bir durumdur<sup>[7,17,18]</sup>.

**İmmünolojik Mekanizmalarla Ortaya Çıkanlar**  
NSAİİ'ler arasında çapraz reaksiyon yoktur.

**a. Tek NSAİİ ile oluşan ürtiker/anjiyoödem veya anafilaksi:** COX enzim inhibisyonundan bağımsız olarak, tek NSAİİ alımı, hafif ürtiker ve lokalize anjiyoödemden larinks ödemi ve anafilaksi-

ye kadar değişen bir spektrumda reaksiyonlara neden olur<sup>[3]</sup>. Reaksiyon genellikle, ilaç alımından sonraki ilk bir saatte ortaya çıkar. En sık pirazolon grubu NSAİİ'lerle görülür<sup>[9]</sup>. Reaksiyondan tip 1 allerjik mekanizma sorumludur<sup>[19]</sup>.

**Tek NSAİİ ile oluşan geç tip hipersensitivite reaksiyonları:** NSAİİ'lere spesifik CD<sub>4</sub><sup>+</sup> ve CD<sub>8</sub><sup>+</sup> T hücrelerinin uyarılmasıyla geç tip hipersensitivitenin ortaya çıktığı düşünülmektedir<sup>[15]</sup>. Tüm NSAİİ'ler T hücre aracılı immün yanıtı uyartabilir. Fakat bu tip reaksiyonlar daha çok pirazolon, propiyonik asit türevleri, aril asetik asit ve asetilsalisilik asit ile bildirilmiştir<sup>[3]</sup>. Selektif COX-2 inhibitörleri, T hücreleri tarafından antijenik determinant olarak algılanan sülfonamid metabolitleri oluşturarak immün yanıtı uyartabilir<sup>[20]</sup>. NSAİİ alımından en az 24-48 saat sonra deri reaksiyonları (makülopapüler erüpsiyon, fiks ilaç erüpsiyonu, fotokontakt dermatit) ya da spesifik organ tutulumları (interstisyel nefrit, pnömoni) ya da ağır deri tutulumuyla giden diğer durumlar [Stevens-Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz, ilaç ilişkili hipersensitivite sendromu/DRESS, akut jeneralize egzantematöz püstülozis (AGEP)] ortaya çıkar<sup>[15]</sup>.

#### TANISAL YAKLAŞIM

Öyküde tek NSAİİ ile reaksiyon tarifleniyorsa ve bu ilacın intravenöz formu mevcutsa öncelikle deri prik/İD testler uygulanır<sup>[9]</sup>. Eğer deri prik/İD testlerin sonuçları negatifse provokasyon testiyle tanı doğrulanır ya da dışlanır. Deri testi pozitif olan olgulara provokasyon yapılmaz. Öyküde farklı kimyasal gruptan birden fazla NSAİİ ile reaksiyon tarifleniyorsa, deri testlerinin yapılmasına gerek yoktur; doğrudan provokasyon testleriyle tanı doğrulanır veya dışlanır<sup>[9]</sup>.

Tek NSAİİ ile oluşan ürtiker/anjiyoödem, immünolojik olmayan mekanizmalarla ortaya çıkan reaksiyonlardan ayırmak için, şüpheli ilaç dışında başka bir kuvvetli COX-1 inhibitörüyle de provokasyon testi yapılması gerekir. Bu provokasyon testi erişkinde genellikle asetilsalisilik asitle yapılır. Günümüzde asetilsalisilik asit çocuklarda antipiretik veya analjezik olarak kullanımı önerilen bir ilaç değildir. Bu nedenle, çocuklarda asetilsalisilik asit yanında bir diğer kuvvetli COX-1

olan ibuprofenin de bu amaçla kullanılabileceğini öneren yayınlar vardır<sup>[8]</sup>.

Geç tip hipersensitivite reaksiyonlarından spesifik organ tutulumları ve ağır deri tutulumuyla oluşan reaksiyonlarda (interstisyel nefrit, pnömonit, Stevens-Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz, ilaç ilişkili hipersensitivite sendromu/DRESS sendromu) provokasyon testleri kontrendikedir. Tanıyı doğrulamak için yama testleri ya da geç İD okuma (intravenöz formu olan NSAİİ'lerle; İD testlerin uygulandıktan 24/48 saat sonra okunması) yapılabilir<sup>[15]</sup>.

#### **Deri Testleri (Prik/İD Testler ve Yama Testleri)**

Deri testlerinin ağır kütanöz reaksiyonun iyileşmesinden sonra altı hafta ile altı ay arasında bir sürede yapılması önerilir<sup>[21]</sup>.

Prik ve İD testlerin güvenle uygulanabilmesi için, söz konusu ilacın intravenöz formunun bulunması gerekir. NSAİİ ile prik/İD testler için belirlenmiş standartlar (doz, duyarlılık, özgüllük) bulunmamaktadır<sup>[16]</sup>. Çeşitli çalışmalarda metamizol ile prik test için 400-500 mg/mL, İD test için 0.4-40 mg/mL konsantrasyonları; asetaminofen ile prik test için 10 mg/mL, İD test için 1 mg/mL konsantrasyonları kullanılmıştır<sup>[5,19,22]</sup>. Dozlar standardize değildir.

En sık IgE aracılı reaksiyona yol açtığı belirtilen NSAİİ, pirazolone grubudur<sup>[9]</sup>. Pirazolone grubunun kendi içinde çapraz reaksiyon gösterme olasılığının düşük olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle deri testlerinin özellikle şüpheli ilaçla yapılması önerilmektedir<sup>[19]</sup>.

Yama testleri ya da geç İD okuma, geç tip hipersensitivite reaksiyonlarında tanısal amaçla uygulanır. Foto kontakt dermatit tanısında foto yama testi, fiks ilaç erüpsiyonu tanısında para skapular bölgeye uygulanan yama testine ilaveten erüpsiyonun olduğu bölgeye uygulanan lokal yama testi yapılması önerilmektedir<sup>[15]</sup>. Yama testleri, şüpheli ilacın ticari formuyla %30 konsantrasyonda, saf haliyle %10 konsantrasyonda petrolatum ve/veya serum fizyolojik içinde dilüe edilerek hazırlanır. Ağır kütanöz reaksiyonlarda daha düşük konsantrasyonda uygulama yapılmalıdır. Böyle bir durumda şüpheli

NSAİİ'nin ticari formunun ya da saf halinin önce %0.1 konsantrasyonuyla yama testi yapılır. Eğer bu sonuç negatifse %1 ve %10'luk konsantrasyonlar uygulanır. Yama testleri uygulandıktan 20 dakika sonra; ikinci ve dördüncü günlerde (eğer ikinci ve dördüncü gün mümkün değilse üçüncü günde) okunmalıdır. Tüm sonuçlar negatifse, yama testi yedinci günde bir kez daha değerlendirilmelidir<sup>[21]</sup>.

İD testlerin ise şüpheli NSAİİ'nin  $10^{-4}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-2}$  ve  $10^{-1}$  konsantrasyonlarıyla uygulanması önerilmektedir<sup>[21]</sup>.

#### **Oral Provokasyon Testleri (OPT)**

Provokasyon testlerinin, anafilaksi dahil gelişebilecek reaksiyonlara müdahale imkanları olan, deneyimli sağlık personelinin bulunduğu allerji merkezlerinde yapılması önerilir. OPT öncesi mutlaka hastadan ve/veya anne/babasından bilgilendirilmiş gönüllü onam alınmalıdır. OPT, olguların sağlıklı oldukları bir dönemde planlanmalı, öncesinde mutlaka damar yolu açılmalıdır. OPT öncesinde ve her doz artımından önce vital bulgular değerlendirilmelidir. OPT, aktif hastalık bulguları (ürtiker, kontrolsüz astım ( $FEV_1 < \%80$ ), kontrol altında olmayan kalp, renal, hepatik hastalık), üst solunum yolu infeksiyonu varlığında, anafilaksiden sonraki 4-6 hafta içinde, OPT sonucunu etkileyecek ilaç alınmışsa uygulanmamalıdır<sup>[9]</sup>.

OPT için belirlenmiş kesin kurallar yoktur<sup>[15]</sup>. Fakat provokasyona düşük dozlardan başlamak, en az bir saatlik aralarla doz artırmak ve desensitizasyona yol açmamak için en fazla beş dozda vermek önerilir<sup>[23]</sup>. Öyküde reaksiyon tariflenen NSAİİ dozuna göre başlangıç dozları 1-5 mg olabilir<sup>[24]</sup>. Provokasyon basamaklarında verilecek standart dozlar belli değildir. Bu konuda Messaad ve arkadaşlarının 144'ü çocuk toplam 1128 hastayı içeren çalışmasından yararlanılabilmektedir<sup>[25]</sup>. Bu çalışmada belirtilen dozlar çocuklara uygulanırken, söz konusu NSAİİ için kiloya göre verilebilecek tek seferlik ve günlük maksimum dozlar aşılmamalıdır. Çocuklarda NSAİİ-H ile ilgili başka bir çalışmada verilen oral provokasyon dozları Tablo 1'de gösterilmiştir<sup>[8]</sup>. Geç reaksiyonlardan makülopapüler erüpsiyon, geç

**Tablo 1. Oral provokasyon testinde ilaç dozları**

NSAİİ	Dozlar (mg)*	MGD (mg/kg/gün)
Asetaminofen	5; 10; 50; 250; 500	60
İbuprofen	10; 20; 80; 150; 300	40
Metamizol sodyum	62.5; 125; 250	66
Asetilsalisilik asit	10; 20; 50; 100; 200	40
Naproksen sodyum	10; 20; 50; 150; 275	7
Ketoprofen	5; 10; 20	2

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç, MGD: Maksimum günlük doz.

\* 12 yaşından büyük çocuklar için: 60, 180, 250.

tip ürtiker ve fiks ilaç erüpsiyonunda şüpheli NSAİİ ile provokasyon testi yapılabilir. Fakat bu konuda da standart bir yaklaşım yoktur. Geç reaksiyonlarda, NSAİİ alımıyla reaksiyonun ortaya çıkışı arasındaki süreye göre doz aralıkları üç gün ile bir hafta arasında değişebilir<sup>[24,26]</sup>. Fakat bu konuda da standart bir yaklaşım yoktur. Ağır solunum bulgularıyla başvuran olgularda, tanıyı doğrulamak gerektiğinde, asetilsalisilik asitle OPT'ye göre daha güvenli kabul edilen lizin asetilsalisilik asitle provokasyon yapılabilir<sup>[15]</sup>. Fakat lizin asetilsalisilik asitle nazal provokasyonun duyarlılığı, oral provokasyona göre daha düşüktür<sup>[27,28]</sup>.

Bir provokasyonda verilmesi planlanan toplam (kümülatif) doz da önemlidir. Çocukluk döneminde özellikle ateş düşürücü olarak kullanılan NSAİİ'lerin, 24 saat içinde genellikle birden fazla sayıda verilmesi gerekir. Eğer provokasyonda verilen toplam doz bir seferlik tedavi dozuna eşdeğer kalırsa, ilerleyen zamanda aynı gün içinde tekrarlayan kullanımlarda reaksiyon riski olabilir. Bu nedenle OPT'de o anda test edilen ilaç için günlük maksimal doza ulaşılması, hem yüksek dozda reaksiyon verebilecek daha az duyarlı olguların belirlenmesine hem de güvenli eşik dozun bulunmasına olanak sağlar<sup>[8]</sup>.

Provokasyon testi sırasında öyküde tariflenen reaksiyonun benzeri daha hafif ya da ağır bulgularla ortaya çıkabilir (örn. öyküde ürtiker tariflenirken OPT sırasında anafilaksi gelişmesi). OPT sırasında ilk objektif semptomlar görüldüğünde test sonlandırılmalıdır<sup>[29]</sup>.

### Güvenli Alternatif NSAİİ Bulunması

Tanının doğrulandığı olgulara, güvenle kullanılabilecekleri antipiretik, analjezik ve antiinflamatuar alternatiflerin bulunması gereklidir<sup>[9]</sup>. Günümüzde çocuklarda NSAİİ-H'nin tanınal doğrulaması sık yapılırsa da, güvenli alternatif NSAİİ arayışıyla ilgili deneyim azdır<sup>[7,8,17,18,30,31]</sup>. Güvenli alternatiflerin bulunması provokasyon testleriyle ve yukarıda belirtilen koşullarda yapılmalıdır. Ancak bu konuda çocuklarda deneyim azdır<sup>[8]</sup>. Güvenli alternatif olarak, zayıf COX-1 inhibitörü olan nimesulid, meloksikam, asetaminofen ve selektif COX-2 inhibitörleri önerilmektedir<sup>[9]</sup>. Ülkemizde bulunan güvenli alternatif ilaçlardan nimesulidin 12 yaş ve üzeri için; meloksikamın 15 yaş ve üzeri için kullanım endikasyonu vardır<sup>[32,33]</sup>. Nimesulid ve meloksikam antiinflamatuar, analjezik ve antipiretik etkinlikte iken; asetaminofenin antiinflamatuar etkisi bulunmaz. Güvenli alternatifler için yapılan OPT'lerde, hastanın söz konusu NSAİİ'nin tek tablet dozunu reaksiyon geliştirmeksizin kullanabilmesi değerlendirilir<sup>[34]</sup>. Bu durum çocuklara, kilosuna göre alması gereken tek seferlik terapötik doz şeklinde uyarlanabilir. Ancak yukarıda da bahsedildiği gibi antipiretik olarak aynı gün içindeki tekrarlayan kullanımlarda oluşabilecek reaksiyonları öngörebilmek için, alternatif ilaçlarla da güvenle kullanılacak en yüksek dozu provokasyonla belirlemek yararlıdır<sup>[8,29]</sup>. Çoklu NSAİİ-H olan çocuklarda, asetaminofen duyarlılığı, tanının öykü veya provokasyon testleriyle konulmasına ve provokasyonda verilen kümülatif doza göre %0-50 arasında değişmektedir<sup>[7,8,17,18]</sup>.

Güvenli alternatif olarak erişkinlere önerilen ilaçlardan, asetaminofen dışındakilerin 12 yaş altındaki çocuklarda kullanım endikasyonu yoktur. Çoklu NSAİİ-H olan ve asetaminofene de duyarlı bulunan 12 yaşından küçük çocuklara önerilebilecek güvenli alternatif bulunmamaktadır. Bu çocuklara, düşük dozda asetaminofen kullanımı alternatif olarak sunulabilir<sup>[30]</sup>. Fakat bu öneri, özellikle okul öncesi yaş grubunda, ateş düşürücülere daha sık gereksinim duyulması nedeniyle sıkıntı oluşturur. Bu çocuklar için güvenli alternatif NSAİİ'ye ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

Çocuklarda NSAİİ-H özgül testlerle tanı konulması veya dışlanması gereken bir durumdur. Tanının öyküye dayandırılması yanıtıcı olabilir. Eğer kontrendikasyon yoksa uygun klinik öyküsü olan çocuklara tüm tanınan algoritmaların bu konuda deneyimli allerji merkezlerinde uygulanması gerekir. Kesin tanı konulan olgulara, güvenli alternatif ilaçların bulunması gerekir. Güvenli alternatif önerisi, alternatif ilaçların güvenli olup olmadığı provokasyon testleriyle değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Martín-Muñoz F, Moreno-Ancillo A, Domínguez-Noche C, Díaz-Pena JM, García-Ara C, Boyano T, et al. Evaluation of drug-related hypersensitivity reactions in children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1999;9:172-7.
2. Çelik G, Pichler WJ, Adkinson NF. Drug allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, Simons FER (eds). *Middleton's Allergy*. 7<sup>th</sup> ed. China, 2009:1205-26.
3. Ayuso P, Blanca-López N, Doña I, Torres MJ, Guéant-Rodríguez RM, Canto G, et al. Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1097-109.
4. Blanca-Lopez N, J Torres M, Doña I, Campo P, Rondón C, Seoane Reula ME, et al. Value of the clinical history in the diagnosis of urticaria/angioedema induced by NSAIDs with cross-intolerance. *Clin Exp Allergy* 2013;43:85-91.
5. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, Torres MJ, Laguna JJ, Fernández J, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy* 2011;41:86-95.
6. Zisa G, Riccobono F, Bommarito L, D'Antonio C, Calamari AM, Poppa M, et al. Provocation tests with the offending nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with urticaria/angioedema reactions. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:421-6.
7. Hassani A, Ponvert C, Karila C, Le Bourgeois M, De Blic J, Scheinmann P. Hypersensitivity to cyclooxygenase inhibitory drugs in children: a study of 164 cases. *Eur J Dermatol* 2008;18:561-5.
8. Yılmaz O, Ertoyl Karagöl IH, Bakirtas A, Topal E, Celik GE, Demirsoy MS, et al. Challenge-proven nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in children. *Allergy* 2013;68:1555-61.
9. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA\*. *Allergy* 2011;66:818-29.
10. 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;1:67-9.
11. White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: update on pathogenesis and desensitization. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:588-94.
12. Kowalski ML, Cieslak M, Pérez-Novo CA, Makowska JS, Bachert C. Clinical and immunological determinants of severe/refractory asthma (SRA): association with Staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies. *Allergy* 2011;66:32-8.
13. Graefe H, Roebke C, Schäfer D, Meyer JE. Aspirin sensitivity and chronic rhinosinusitis with polyps: a fatal combination. *J Allergy (Cairo)* 2012;2012:817-910.
14. Koga T, Oshita Y, Kamimura T, Koga H, Aizawa H. Characterisation of patients with frequent exacerbation of asthma. *Respir Med* 2006;100:273-8.
15. 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 non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 2013;68:1219-32.
16. Zambonino MA, Torres MJ, Muñoz C, Requena G, Mayorga C, Posadas T, et al. Drug provocation tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:151-9.
17. Kidon MI, Kang LW, Chin CW, Hoon LS, See Y, Goh A, et al. Early presentation with angioedema and urticaria in cross-reactive hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs among young, Asian, atopic children. *Pediatrics* 2005;116:e675-80.
18. Sánchez-Borges M, Capriles-Behrens E, Caballero-Fonseca F. Hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:376-80.
19. Himly M, Jahn-Schmid B, Pitterschscher K, Bohle B, Grubmayr K, Ferreira F, et al. IgE-mediated immediate-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propylphenazone. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:882-8.
20. Castrejon JL, Berry N, El-Ghaiesh S, Gerber B, Pichler WJ, Park BK, et al. Stimulation of human T cells with sulfonamides and sulfonamide metabolites. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:411-8.e4.
21. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A; European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:321-8.
22. Couto M, Gaspar A, Piedade S, Arêde C, Menezes M, Sousa MJ, et al. IgE-mediated metamizol allergy and the usefulness of the cellular allergen stimulation test. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012;44:113-6.

23. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres MJ, Bircher A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. *Allergy* 2010;65:1357-66.
24. Bousquet PJ, Gaeta F, Bousquet-Rouanet L, Lefrant JY, Demoly P, Romano A. Provocation tests in diagnosing drug hypersensitivity. *Curr Pharm Des* 2008;14:2792-802.
25. Messaad D, Sahla H, Benahmed S, Godard P, Bousquet J, Demoly P. Drug provocation tests in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *Ann Intern Med* 2004;15:140:1001-6.
26. Viola M, Quarantino D, Volpetti S, Gaeta F, Romano A. Parecoxib tolerability in patients with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1189-91.
27. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;15:863-9.
28. 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;101:581-6.
29. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.
30. Kidon MI, Kang LW, Chin CW, Hoon LS, Hugo VB. Non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in preschool children. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2007;3:114-22.
31. Corzo JL, Zambonino MA, Muñoz C, Mayorga C, Requena G, Urda A, et al. Tolerance to COX-2 inhibitors in children with hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Dermatol* 2013 Oct 11. doi:10.1111/bjd.12674. [Epub ahead of print]
32. <http://www.ilacprospektusu.com/ilac/55/nimelid-100-mg-15-tablet>. Erişim tarihi: 24.12.2014
33. <http://www.ilacprospektusu.com/ilac/125/melox-7-5-mg-30-tablet>. Erişim tarihi: 24.12.2014
34. Bavbek S, Celik G, Pasaoglu G, Misirligil Z. Rofecoxib, as a safe alternative for acetyl salicylic acid/nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:57-62.