

# NON-STEROİDAL ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR: TEMEL BİLGİLER



Dr. İlkay KOCA KALKAN  
Dr. Ferda ÖNER ERKEKOL

# Sunum Planı



## NSAİİ Tarihçesi



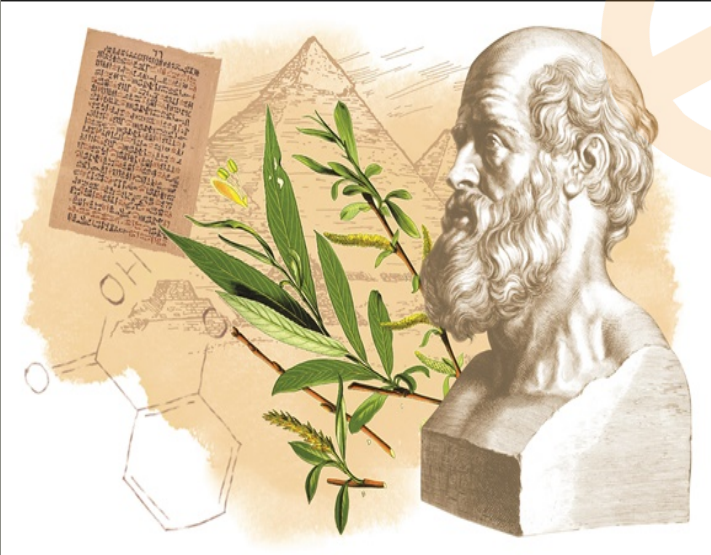
## NSAİİ Sınıflaması



## NSAİİ Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları

- Epidemiyolojisi
- Patofizyolojisi
- Klinik özellikleri
- Tanı ve tedavi yaklaşımları

# NSAİİ Tarihçesi



1883  
Antipirin  
sentezlendi

1897  
Felix  
Hoffmann  
Salisilik asit'i  
asetilledi ve  
1899  
Bayer ilacın  
'*Aspirin*'  
adıyla  
patentini aldı

1902  
Hirchberg  
Aspirin'le ilk  
Anafaksi  
olgusunu bildirdi

1922  
Widal ve ark. ilk  
kez aspirinle  
alevlenen  
solunum yolu  
hastalığını  
bildirdiler,  
Aspirin ve  
Antipirin ile OPT

1967  
Max Samter  
'Samter  
Triadı'nı  
tanımladı



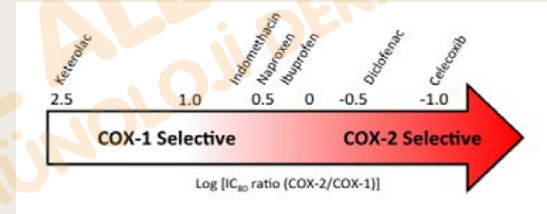
# NSAİİ Sınıflaması



## Kimyasal yapılarına göre

Sınıflar	Tipik örnekler	Sınıflar	Tipik örnekler	
Salisilik Asit Türevleri	Aspirin	Propiyonik Asit Türevleri	Flurbiprofen	
	Metilsalisilat		Flurbiprofen	
	Sodyumsalitsit		Naproxen	
	Diltiazem		Etiprofenkaf	
Asetik Asit Türevleri	Acetaminofen	Enolik Asit Türevi	Meclizolan	
	Ibuprofen		Toradol	
	Fenilbutazone		Toradol	
	Fenilbutazone		Toradol	
	Antranilik Asitler (Fenamatlar)	Indometasin	Sülfonamidler	Indometasin
		Mefenamik asit		Indometasin
		Tolmetin		Indometasin
		Tolmetin		Indometasin
		Selektif COX-2 inh	Indometasin	
			Diğer Narkotik olmayan analjezikler	Indometasin
				Indometasin
				Indometasin
		Indometasin		

## Farmakolojik etkilerine göre

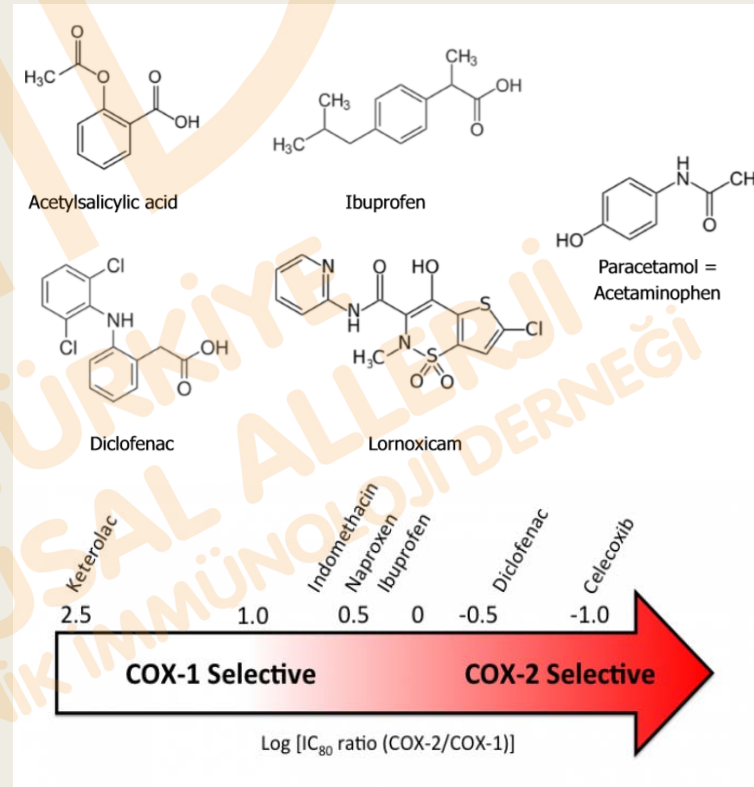


# NSAİİ'lerin Kimyasal yapılarına göre sınıflaması

Sınıflar	Tipik örnekler	Sınıflar	Tipik örnekler
<b>Salisilik Asit Türevleri</b>	Asetil salisilik asit	<b>Propiyonik Asit Türevleri</b>	İbuprofen
	Metil salisilat		Flurbiprofen
	Sodyum salisilat		Ketoprofen
	Diflunisal		Naproksen
	Sulfasalazin		Taiprofenik asit
<b>Asetik Asit Türevleri</b>	Asetmetasin	<b>Enolik Asit Türevi</b>	Meloksikam
	İndometazin		Tenoksikam
	Diklofenak		Piroksikam
	Etodolak		Lornoksikam
	Ketorolak		Fenilbutazon
	Nabumeton		Propifenazon
	Sulindak		Metamizol
	Tolmetin		Oksifenbutazon
<b>Antranilik Asitler (Fenamatlar)</b>	Etofenomat	<b>Sülfonanilidler</b>	Nimesülid
	Mefenamik asit	<b>Selektif COX-2 inh</b>	Celecoxib
	Tolfenamot	<b>Diğer Narkotik olmayan analjezikler</b>	Parasetamol

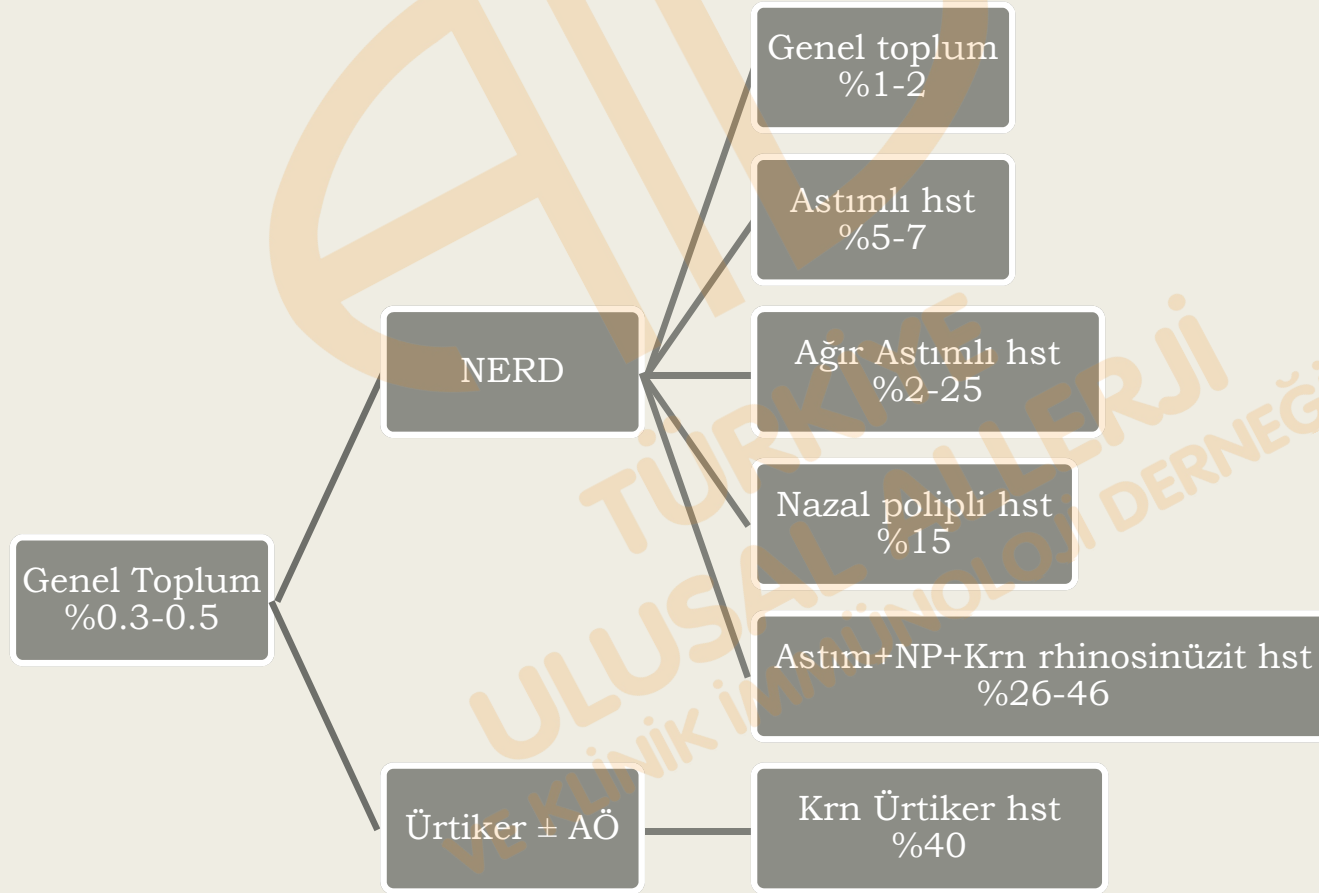
Medication	Route of Administration
<b>Highly selective COX-1 inhibitors</b>	
Acetylsalicylic acid	Oral (OTC)
Antipyrine–benzocaine	Otic only (OTC)
Benoxaprofen	Oral
Diclofenac	Oral, topical
Etodolac	Oral
Fenoprofen	Oral
Flurbiprofen	Oral
Ibuprofen	Oral (OTC)
Indomethacin	Oral
Ketoprofen	Oral, topical
Ketorolac	Oral, IM, IV, nasal
Meclofenamate	Oral
Dipyron	Oral
Mefenamic acid	Oral
Naproxen	Oral (OTC)
Oxaprozin	Oral
Piroxicam	Oral
Tolmetin	Oral
<b>Weakly selective COX-1 inhibitors</b>	
Acetaminophen	Oral (OTC)
Choline magnesium trisalicylate	Oral
Diflunisal	Oral
Salsalate	Oral
<b>Highly selective COX-2 inhibitors</b>	
Celecoxib	Oral
Etoricoxib†	Oral
Lumiracoxib†	Oral
Parecoxib†	IV, IM
<b>Preferentially selective COX-2 inhibitors (COX-1 inhibition at high doses)</b>	
Meloxicam	Oral
Nabumetone†	Oral
Nimesulide†	Oral, topical

## NSAİİ'ların Farmakolojik etkilerine göre sınıflandırılması



*N Engl J Med 2018;379:1060-70.  
Allergo J Int. 2018;27:114-121.*

# Epidemiyolojik veriler



# Doğru sınıflama önemli !!!

## REVIEW ARTICLE

### Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA<sup>#</sup> and GA2LEN/HANNA\*

Allergy 2011; 66: 818–829.

M. L. Kowalski<sup>1</sup>, J. S. Makowska<sup>1</sup>, M. Blanca<sup>2</sup>, S. Bavbek<sup>3</sup>, G. Bochenek<sup>4</sup>, J. Bousquet<sup>5</sup>, P. Bousquet<sup>6</sup>, G. Celik<sup>3</sup>, P. Demoly<sup>7</sup>, E. R. Gomes<sup>8</sup>, E. Nizankowska-Mogilnicka<sup>4</sup>, A. Romano<sup>9</sup>, M. Sanchez-Borges<sup>10</sup>, M. Sanz<sup>11</sup>, M. J. Torres<sup>2</sup>, A. De Weck<sup>11</sup>, A. Szczeklik<sup>12,\*</sup> & K. Brockow<sup>13,#</sup>

## POSITION PAPER

### Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Allergy 2013; 68: 1219–1232.

M. L. Kowalski<sup>1</sup>, R. Asero<sup>2</sup>, S. Bavbek<sup>3</sup>, M. Blanca<sup>4</sup>, N. Blanca-Lopez<sup>5</sup>, G. Bochenek<sup>6</sup>, K. Brockow<sup>7</sup>.

Received: 31 August 2018 | Accepted: 2 September 2018

DOI: 10.1111/all.13599

## POSITION PAPER

WILEY Allergy

### Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)—a EAACI position paper\*

Marek L. Kowalski<sup>1</sup> | Ioana Agache<sup>2</sup> | Sevim Bavbek<sup>3</sup> | Arzu Bakirtas<sup>4</sup> |

Accepted: 19 April 2018

DOI: 10.1111/pai.12915

## POSITION PAPER

WILEY

### EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents

Mona Kidon<sup>1</sup> | Natalia Blanca-Lopez<sup>2</sup> | Eva Gomes<sup>3</sup> | Ingrid Terreehorst<sup>4</sup> | Luciana Tanno<sup>5,6,7</sup> | Claude Ponvert<sup>8</sup> | Chiang Wen Chin<sup>9</sup> | Jean Christoph Caubet<sup>10</sup> | Ozge Soyer<sup>11</sup> | Francesca Mori<sup>12</sup> | Miguel Blanca<sup>13</sup> | Marina Atanaskovic-Markovic<sup>14</sup>

•Ortak dil

•Doğru tanısal testin seçimi

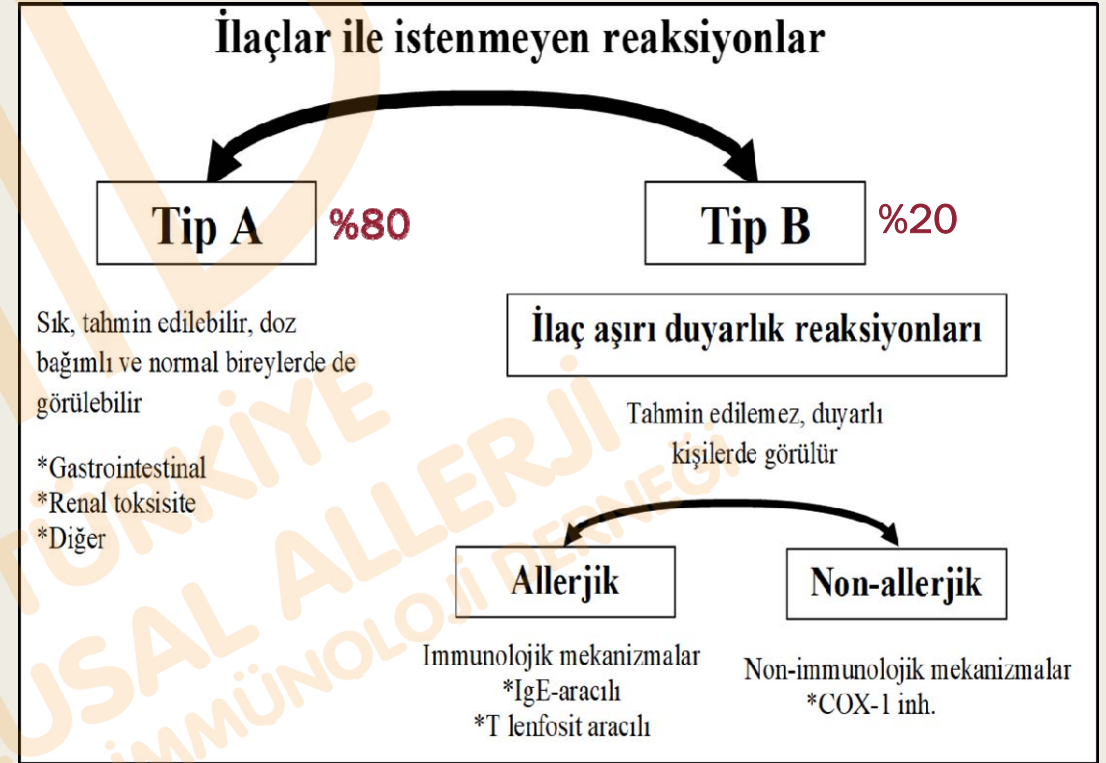
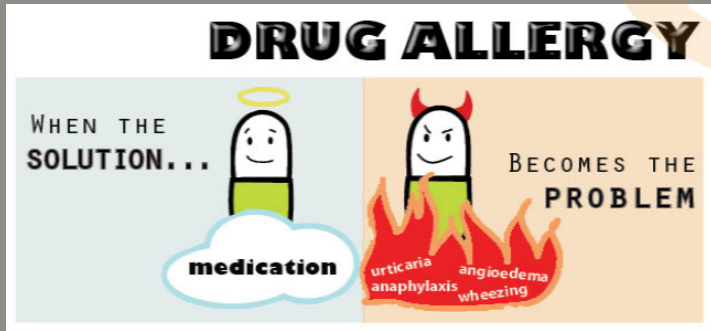
- Deri testleri
- Provokasyon testi
- İn vitro testler

•Doğru tedavi yaklaşımı

- Korunma
- Alternatif ilaç seçimi
- Desensitizasyon



# NSAİİ Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları



## NSAİİ'lere bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının Mekanizmaya/Fenotipe göre sınıflanması

### A. Nonimmünolojik (çapraz reaksiyon tip) aşırı duyarlılık reaksiyonları

1. NSAİİ'lerle Alevlenen Hava Yolu Hastalığı (NSAIDs-Exacerbated Respiratory Disease: NERD)
2. NSAİİ'lerle Alevlenen Deri Hastalıkları (NSAIDs-Exacerbated Cutaneous Disease: NECD)
3. NSAİİ'lerle Tetiklenen Ürtiker/Anjiyoödem (NSAIDs-Induced Urticaria/Angioedema: NIUA)

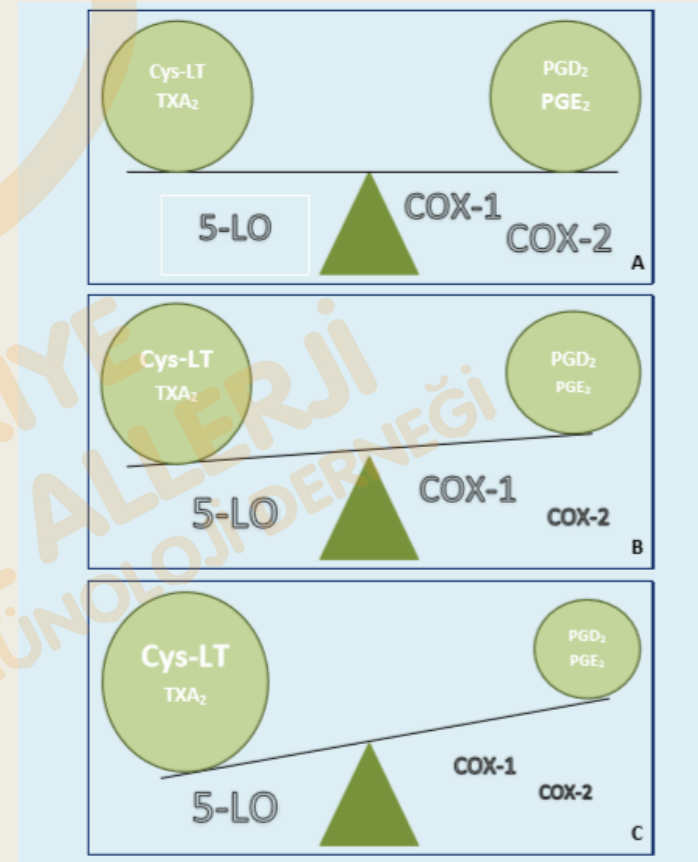
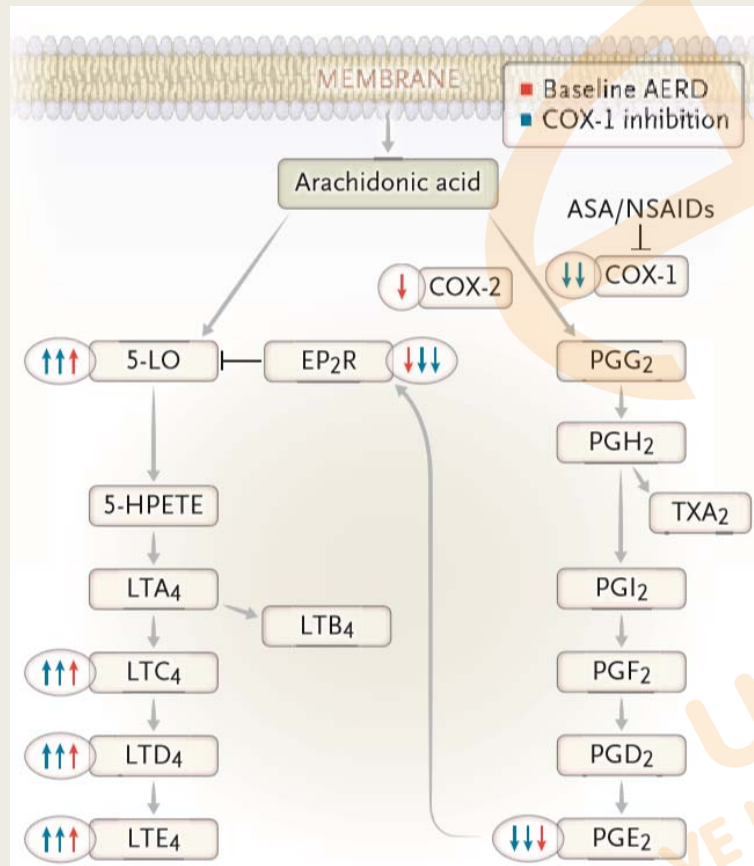
### B. İmmünolojik aşırı duyarlılık reaksiyonları

1. Tek NSAİİ ile Tetiklenen Ürtiker/Anjiyoödem veya Anafilaksi  
(Single NSAID-Induced Urticaria/Angioedema and Anaphylaxis: SNIUAA)
2. Tek NSAİİ ile Tetiklenen Geç Tip Reaksiyonlar (Single NSAID-Induced Delayed Reactions: SNIDR)

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç.

Klinik pratikte bu sınıflamalara tümüyle uymayan olgular da bulunmakta!

# Patofizyoloji



*N Engl J Med 2018;379:1060-70.  
 Neth J Med. 2018 Mar;76(2):52-59.*

Sınıflama	Patofizyoloji	Etkilenen organ	Semptomlar	Altta yatan hastalık	Ortaya çıkış süresi	NSAİİ arası çapraz rxn	Sıklık
<b>NERD</b>	COX-1 inh	Solunum yolu	Astım, rinit	Astım ve NP/Krn rhinosinüzit	15dk-8saat	+	Sık
<b>NECD</b>		Cilt/ mukoza	Ürtiker, AÖ, kaşıntı	Krn ürtiker/angioödem	30 dk		Çok sık
<b>NIUA</b>				Yok			
<b>SNIUAA</b>	IgE aracılı Tip I	Anaflaksi	Anaflaksi (Ü,AÖ,Astım, hipotansiyon, şok)	Yok	10 dk	-	Çok nadir
<b>SNIDR</b>	T hc aracılı Tip IV	Cilt	MPE, FDE, SJS, TEN, DRESS, AGEP, Kontakt dermatit,Orga n spesifik rxn (Hepatit, Nefrit, pnömonit)	Yok	Günler içinde		Nadir

**N-ERD:** NSAİİ'lerle alevlenen hava yolu hastalığı

**NECD:** NSAİİ'lerle alevlenen deri hastalıkları

**NIUA:** NSAİİ'lerle tetiklenen Ürtiker/ Anjiyoödem

**SNIUAA:** Tek NSAİİ ile Tetiklenen Ürtiker/ Anjiyoödem veya

**SNIDR:** Tek NSAİİ ile Tetiklenen Geç Tip reaksiyonlar

Sınıflar	Tipik örnekler	Sınıflar	Tipik örnekler
<b>Salisilik Asit Türevleri</b>	Asetil salisilik asit	<b>Propiyonik Asit Türevleri</b>	Ibuprofen
	Mecil salisilat		Flurbiprofen
	Sodyum salisilat		Ketoprofen
	Dülnisal		Naprokсен
	Sulfasalazin		Taiprolenik asit
<b>Asetik Asit Türevleri</b>	Ascloklasin	<b>Enolik Asit Türevi</b>	Mcloksikan
	Indometazin		Tenoksikan
	Diklofenak		Piroksikam
	Pirodikol		Tornoksikam
	Ketorolak		Fenilbutazon
	Nabumeton		Propifenazon
	Sulindak		Metamizol
Tofenatin	Oksifenbutazon		
<b>Antranilik Asitler (Fenamatlar)</b>	Etofenamat	<b>Sülfonanilidler</b>	Nimesülid
	Mecnaamik asit	<b>Selektif COX-2 inh</b>	Celecoxib
	Tofenamat	<b>Diğer Narkotik olmayan analjezikler</b>	Parasetamol

## 0-10 yaş

Accepted: 19 April 2018  
DOI: 10.1111/pai.12915

POSITION PAPER

WILEY

### EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents

Mona Kidon<sup>1</sup> | Natalia Blanca-Lopez<sup>2</sup> | Eva Gomes<sup>3</sup> | Ingrid Terreehorst<sup>4</sup> |  
Luciana Tanno<sup>5,6,7</sup> | Claude Ponvert<sup>8</sup> | Chiang Wen Chin<sup>9</sup> | Jean Christoph Caubet<sup>10</sup> |  
Ozge Soyer<sup>11</sup> | Francesca Mori<sup>12</sup> | Miguel Blanca<sup>13</sup> | Marina Atanaskovic-Markovic<sup>14</sup>

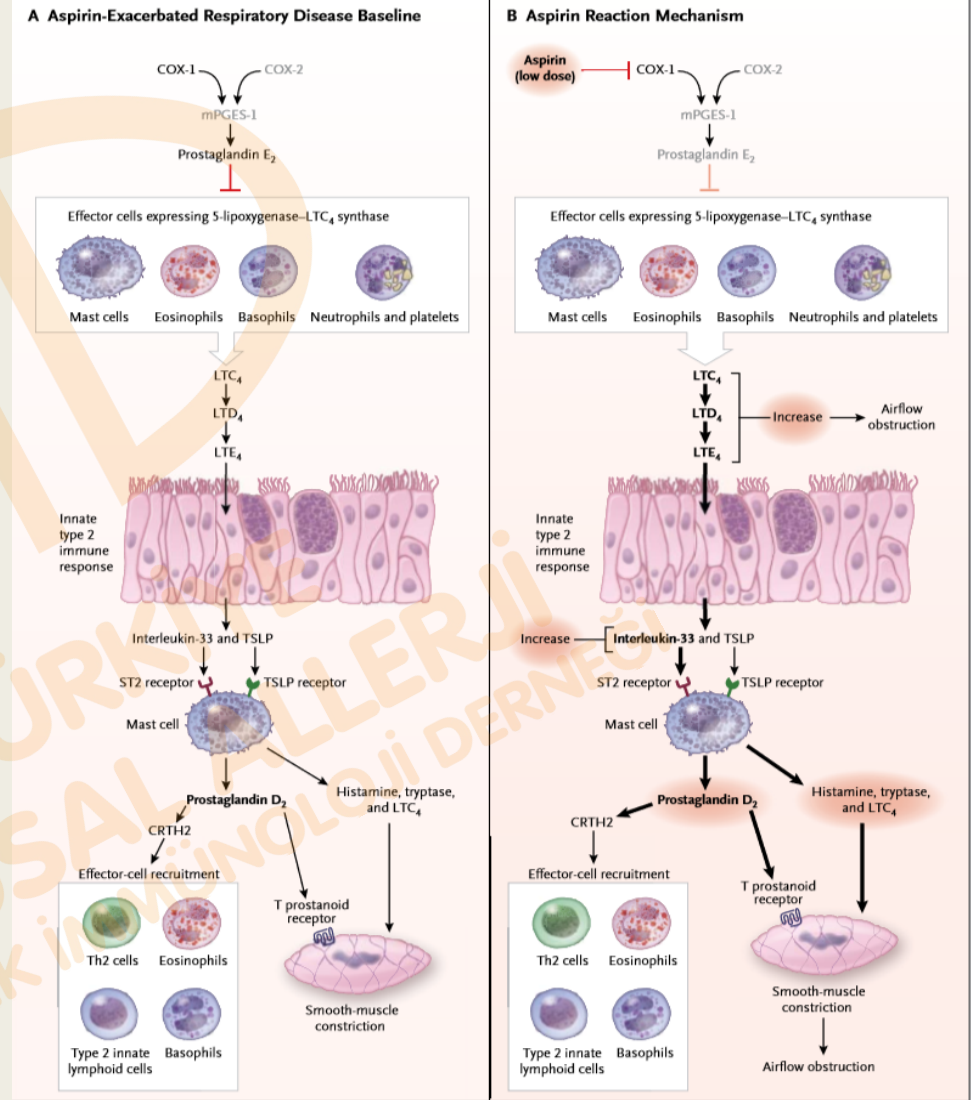
Cross-reactivity	Type of reaction	Clinical presentation	Chronology	Proposed mechanism	Influence of cofactors
Cross-intolerant reactions (Non-allergic)	Non-allergic NSAID hypersensitivity (NERD, NEC, NIUAA)	Urticaria, angioedema, dyspnea, rhinitis, conjunctivitis, anaphylaxis	Immediate (usually from minutes to several hours after exposure)	COX-1 inhibition	Possible
Non-cross-Intolerant reactions (Allergic)	Selective NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis (SNIUAA)	Urticaria, angioedema, anaphylaxis	Immediate (<1 h)	IgE-mediated	Unknown
	Selective NSAID-induced delayed reactions (SNIDR)	Various symptoms and organs involved (eg, fixed drug eruption, SJS/TEN, nephritis)	Delayed onset (usually more than 24 h after exposure)	T-cell-mediated	Unknown

## 10-19 yaş

Cross-reactivity	Type of reaction	Clinical presentation	Chronology	Proposed mechanism	Influence of cofactors and/or underlying conditions)
Cross-Intolerant reactions (Non-allergic)	NSAIDs-exacerbated respiratory disease (NERD)	Bronchial obstruction, dyspnea and/or nasal congestion, rhinorrhea	Immediate (usually from minutes to several hours after exposure)	COX1-inhibition	Strong (Asthma, Rhinosinusitis)
	NSAIDs-exacerbated cutaneous disease (NECD)	Wheals and/or angioedema		COX1-inhibition	Strong (Chronic urticaria)
	NSAIDs-induced urticaria/angioedema/anaphylaxis (NIUAA)	Wheals and/or angioedema with/without respiratory symptoms		Unknown, probably COX-1 inhibition	Unknown
Non-cross-Intolerant reactions (Allergic)	Selective NSAID-induced urticaria/angioedema or anaphylaxis (SNIUAA)	Wheals, angioedema, anaphylaxis		IgE-mediated	Unknown
	Selective NSAID-induced delayed reactions (SNIDR)	Cutaneous and mucous reactions (eg, maculopapular exanthema, fixed drug eruption)	Delayed onset (usually more than 24 h after exposure)	T-cell mediated	Unknown
		Complex hypersensitivity conditions (eg, Acute generalized exanthematous pustulosis, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, SJS/TEN) Organ-specific disorders (eg, nephritis, hepatitis)			

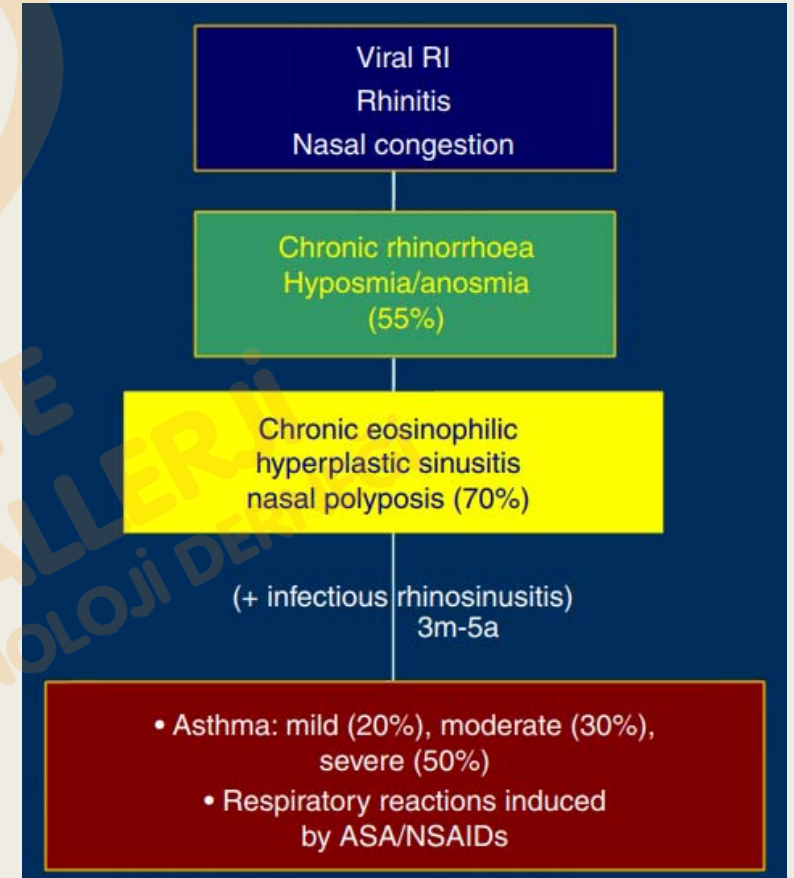
# NSAİİ'lerle Alevlenen Hava Yolu Hastalığı (N-ERD)

- ASA triadı, Samter triadı, Widal sendromu
- ASA ile tetiklenen astım
- ASA'ya duyarlı rinosinüzit/astım sendromu
- ASA-intolerant astım
- ASA ile alevlenen solunum hastalığı (AERD)

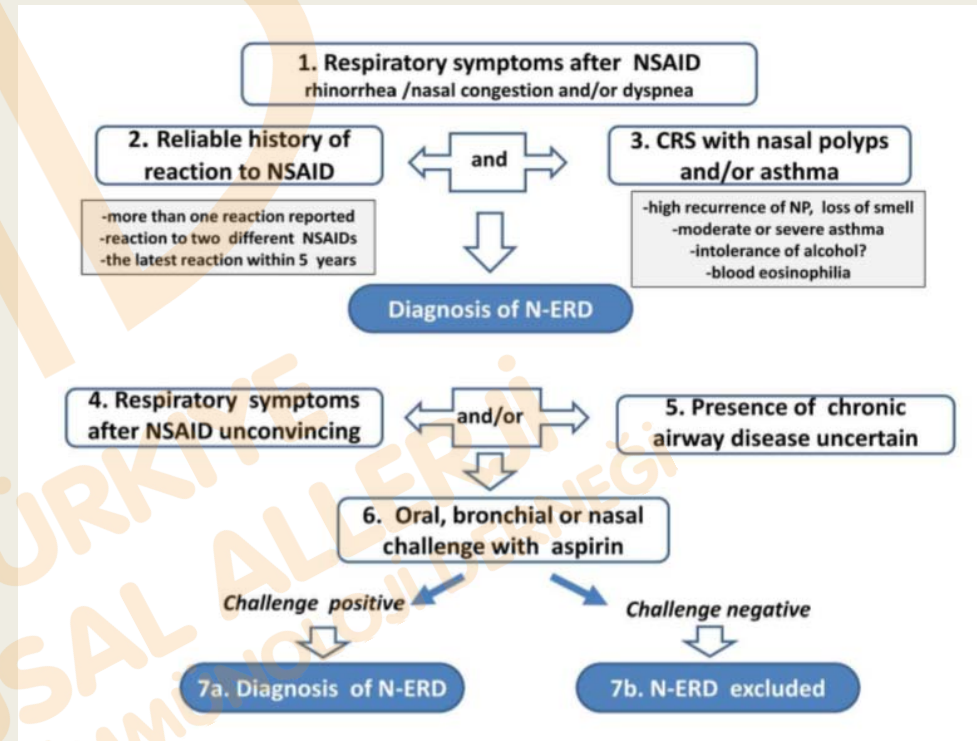
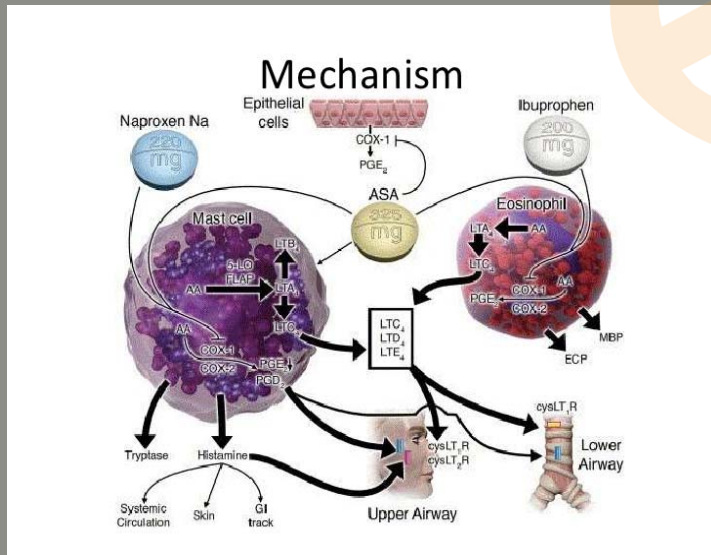


# N-ERD Klinik Özellikler

- **Orta yaş kadınlarda** sık
- Atopi: 1/3-1/4
- **Eozinofilik astım** tipikdir
- Astımları sıklıkla **ağırdır !!!???**
- **Oral steroid** ihtiyacı sıktır
- **Polip nüksü** sıktır
- Sık **poliklinik başvurusu** vardır.



# NSAİİ'larla Alevlenen Hava Yolu Hastalığı (N-ERD)





# N-ERD'lı hastalarda ASA provokasyonu

## ASA provokasyon yöntemleri:

- Oral aspirin provokasyonu
  - ❖ Tanıda altın standart
- Bronşial (inhalasyon) L-ASA provokasyonu
  - ❖ Sensitivitesi daha düşük, sistemik reaksiyon riski sıklıkla yok
- Nazal L-ASA provokasyonu
  - ❖ Nazal semptomu dominant olan veya ciddi anaflaksi riski olan hasta grubunda düşünülmeli
  - ❖ Negatif prediktif değeri düşük. Bu nedenle negatif ise diğer 2 testten biri düşünülmeli

# N-ERD'lı hastalarda ASA provokasyonu

## ENDİKASYONLAR

## KONTRENDİKASYONLAR

### Oral

- Müphem öyküsü olan hastalarda NSAİİ hipersensitivite tanısının doğrulanması/ dışlanması
- Negatif saptanan bronşiyal/ intranazal ASA provokasyon test sonuçlarının doğrulanması
- Oral desensitizasyon öncesi aspirin provokasyon dozunun değerlendirilmesi için
- Araştırma amaçlı

### Bronşiyal

- NSAİİ hipersensitivitesi tanısı koyabilmek için
- Araştırma amaçlı

### İntranazal

- Oral yada bronşiyal provokasyon testi kontrendike olan hastalarda NSAİİ hipersensitivite tanısı koyabilmek için
- NSAİİ'lerle hipersensitiviteye bağlı olabilecek ÜSY semptomları olan hastalarda N-ERD tanısı koyabilmek için
- Araştırma amaçlı

### Oral ve Bronşiyal

- Aspirin yada diğer NSAİİ'lerle oluşan anafilaksi öyküsü (alternatifi intranazal ASA prov ob)
- KontROLSÜZ astım
- FEV<sub>1</sub> < %70
- KBY ve GI kanama öyküsü
- Son 4 hafta içinde SY enfeksiyonu ve alevlenmesi
- Hamilelik
- B-rsp blokörü kullanmak

### İntranazal

- Testi bozabilecek nazal kavite patolojisi
- Son 4 hafta içinde ÜSYE

# Tanısal ASA Provokasyon Testi

- Hasta stabil, FEV1 >%70
- Deneyimli personel
- Anafilaksiye müdahale şartları
- Hasta onamı alınmış
- İlaç kesim sürelerine uyulmalı

İlaç	Erken reaksiyon	Geç reaksiyon	Kesilmesi gereken süre	Kesilme nedeni
H <sub>1</sub> antihistaminikler	+	-	3-7 gün	Reaksiyonları maskeler
Antidepresanlar (klasik)	+	-	5 gün	Reaksiyonları maskeler
Beta 2 agonistler				Reaksiyonları maskeler
Kısa etkili	+	-	6-8 saat	
Uzun etkili	+	-	1-2 gün	
Beta-blokerler				
Oral	+	+	1-2 gün	Reaksiyonu artırır
Göz damlası	+	-	1-2 gün	Acil tedaviyi güçleştirir
Kortikosteroidler				
Kısa süreli, düşük doz (< 50 mg)	+	-	3-5 gün	Reaksiyonları maskeler
Kısa süreli, yüksek doz (> 50 mg)	+	+	1 hafta	
Uzun süreli	+	+	3 hafta	
Topikal*	-	?	3 hafta	
Ipratropium bromid	+	-	6-8 saat	Reaksiyonları maskeler
Antilökotrienler	+	-	> 1 hafta	Reaksiyonları maskeler
Uzun etkili teofilin	+	-	1-2 gün	Reaksiyonları maskeler
ACEI**	+	+	1 gün	Reaksiyonu artırır

# Oral ASA provokasyonu

Allergy 2007; 62: 1111-1118

© 2007 The Authors  
Journal compilation © 2007 Blackwell Munksgaard  
DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01409.x

Review article

EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity

**AGIZDAN ASPIRİN YÜKLEME (PROVOKASYON) TESTİ HASTA BİLGİLENDİRME ONAM FORMU**

Adı Soyadı : \_\_\_\_\_ Protokol No: \_\_\_\_\_  
Doğum Tarihi : \_\_\_\_\_ T.C. No: \_\_\_\_\_

Sayın hastamız lütfen bu belgeyi dikkatlice okuyunuz.  
Hastalığınızın tanısı için size önerilen tanı yöntemleri hakkında bilgi sahibi olmak en doğal hakkımızdır. Bu açıklamaların amacı sağlığınıza ilişkin konularda size bilgilendirmek ve bu süreçte sizi daha bilinçli olarak dahil etmektir. Tanıya yönelik testin yararlarını ve olası risklerini öğrendikten sonra yapılacak işleme rıza göstermek ya da göstermemek tamamen sizin kararınıza bağlıdır. İsteddiğiniz zaman verdiğiniz onayı geri çekme hakkına sahipsiniz.

Başvuru nedeniniz olan şikayetleriniz değerlendirilmiş ve aspirin alerjisi / reaksiyonu ile ilişkili olduğu kanısına varılmıştır. Bu aşamaya kadar yapılmış olan tetkikleriniz sonucunda, tanının doğrulanması amacıyla "AGIZDAN ASPIRİN YÜKLEME TESTİ" uygulaması gerekliliği doğmuştur.

**Agizdan Aspirin Yükleme Testi Nedir?**  
Bazı bireylerde aspirin ve benzeri ağrı kesici-romatizma ilaçları ile nefeste daralma ve hırıltı, göğüsste sıkışma hissi, öksürük, gözlerde kaşıntı, burun ve boğazda kaşıntı, hapşırık, burun tıkanıklığı veya akıntısı, deride kızamıklık ve kaşıntı, dudaklarda ve göz kapaklarında şişme, tansiyon düşüklüğü ve alerjik çok durumlar olabilir. Bu test bu hastalarda "aspirin alerjisi tanısı" için uygulanır. Alerji ve Klinik İmmünoloji uzmanı bekimler tarafından uygulanması ve yorumlanması gereken bir testtir.

**Kimlere, Ne Amaçla Uygulanır?**  
Eğer doktorunuz sizde aspirin ve/veya diğer ağrı kesiciler ile alerjiden şüpheleniyorsa "aspirin alerjinizi" ortaya koyma amaçlı olarak bu test size uygulanacaktır.

**Testte Kullanılan Maddeler Nelerdir?**  
Testte ilaç olarak "aspirin" tabletler kullanılmaktadır. Kontrol maddesi olarak ise ilaç görünümünde olup sadece laktoz (şeker) içeren bir tablet kullanılmaktadır. Gerçekte ilaç olmayan bu ürünü vererek sizde "ilaç aliyor olma" kaygısının oluşturabileceği durumları gözlemek istiyoruz ve bu da gerçek ilaç testinde daha güvenlidir sonuç elde etmemizi sağlayacaktır.

**Hazırlık Aşamasında Nelere Yapılır?**  
Testleri etkileyecek ilaçları, bildirimci sıvıler öncesinde kullanılmamasıdır. (Bu ilaçların isimleri ve testten ne kadar süre önce kullanılmaması gerektiğini sağlık görevlileri bildirecektir). Başka nedenlerle kullandığımız ilaçları (bitkisel ürünler dahil) varsa, doktorunuza söylemelisiniz.

Test günü kahvaltısı sonrası gelmeniz istenmektedir. Her test günü önce muayenemiz yapılacak ve nabız, kan basıncı ölçümleriniz alınacaktır. Ayrıca nefes gücünüzü ölçen ve "spirometre" adı verilen bir cihaz yardımı ile hava yollarınızın mevcut durumu değerlendirilecektir. Testte FEV1 (üçün glüciatın nefes verdiğinizde 1. ile hava yollarınızın mevcut durumu değerlendirilecektir). Bu nedenle test öncesi bu ölçümün değerinin bilinmesi istenmektedir. Bu değerdeki belli derecinin üstünde düşmeler hava yollarınızın daraldığını gösterir. Eğer bu değerinizi test için yeterli görülür ise ve muayene bulgularınız normalse teste başlanacaktır.

**Test Nasıl, Kim Tarafından Nerede Uygulanır?**  
Aspirin yükleme testinin en az 2 ardaşık günde hastane koğullarında doktor gözetiminde hemşireler tarafından yapılacaktır. Arka sayfaya çeviriniz →

1. gün Plasebo Günü	2. gün Aktif Provokasyon Günü	
	Doz (mg) Tanımlanan / Uyguladığımız	Kümülatif doz (mg) Tanımlanan
Plasebo	10* /12,5	10
Plasebo	27 / 25	27
Plasebo	44/ 50	71
Plasebo	117/ 100-150	188
Plasebo	312/ 300	500
FEV1 variabilitesi < %15 olmalı	500*	1000

- 30-60-90-120dk Semptom ve 60 dk ve her doz artımında FEV<sub>1</sub> takibi
- Doz artımı 60-90-120dk
- Testin pozitiflik kriterleri:
  - ❖ FEV1 > %20 düşüklük → PD<sub>20</sub> hesaplanması
  - ❖ FEV1'de düşüklük olmaksızın anlamlı ekstrasbronşiyal semptom

## Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)—a EAACI position paper\*

Marek L. Kowalski<sup>1</sup> | Ioana Agache<sup>2</sup> | Sevim Bavbek<sup>3</sup> | Arzu Bakirtas<sup>4</sup> |

**TABLE 2** Recommended oral aspirin challenge/desensitization protocol (modified from A. White and DD Stevenson IACNA 2013<sup>71</sup>)

Time	Day 1	Day 2
9:00 AM	20-40 mg	100-160 mg
11:00 AM	40-60 mg	160-325 mg
01:00 PM	60-100 mg	325 mg

## ASA provokasyon testi sonrasında

- Reaksiyon olan hastada reaksiyona uygun tedaviyi ver !!!!!
- Hastaneden ayrılmadan mutlaka semptomların düzelmiş FEV<sub>1</sub>'in bazal değerlerine dönmüş olması gerekli
- İdeal olan reaksiyon olan hastanın o gece hastanede izlenmesi. Ama mümkün değil ise PEF metre verilmesi ve ihtiyaç halinde acile başvurması.

# N-ERD Yönetimi



## Astım

- **Standart tdv**
  - ⑩ İnhaler-Oral KS
  - ⑩ LTRA



## Rinit/SNP

- **Standart tdv**
  - ⑩ Nazal KS
  - ⑩ Krn rinosinüzit ted için AB/antifungal
  - ⑩ AR varlığında tedavisi
  - ⑩ Cerrahi



## NSAII Aşırı duyarlılığı

- **Korunma / kaçınma**
  - ⑩ COX-1 inh
- **Alternatif tespiti**
  - ⑩ Selektif COX-2 inh
  - ⑩ Nimesulid-Meloksikam
  - ⑩ Parasetamol
  - ⑩ Postop veya şiddetli ağrıda opioidler
- **Desensitizasyon**

<b>Weakly selective COX-1 inhibitors</b>
Acetaminophen
Choline magnesium trisilicylate
Diflunisal
Salsalate
<b>Highly selective COX-2 inhibitors</b>
Celecoxib
Etoricoxib†
Lumiracoxib†
Parecoxib†
<b>Preferentially selective COX-2 inhibitors (COX-1 inhibition at high doses)</b>
Meloxicam
Nabumetone†
Nimesulide†

# Alternatif NSAİİ oral provokasyon testi

## Alternatif İlaç Bulma

	Kanıt kalitesi	Kanıtların değerlendirilmesi	Öneri düzeyi	Öneri ve yorum
Alternatif ilaç bulma	Düşük (meloksikam/nimesulid) Çok düşük (diğer ilaçlar)	Yüksek	Kuvvetli pozitif	İlaç provokasyon testi ile emniyetli olduğu gösterildikten sonra reçete edilir. Allerji-İmmünoloji uzmanları tarafından, acil tedbirlerin alındığı hastane koşullarında yapılır. Hastalardan yazılı onam alınır. Kontrendikasyon varsa testler yapılmaz.

**İLAÇ AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARINA YAKLAŞIM**  
**ULUSAL REHBER, 2014**

**İLAÇ YÜKLEME (PROVOKASYON) TESTİ HASTA BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU**

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
ANKARA 2. BÖLGE SAĞLIK BAKANLIĞI  
ANKARA ATATÜRK GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ KAH  
BAĞLIK BAKANLIĞI  
ATATÜRK GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ BİRLİĞİ  
ALERJİK HASTALIKLAR BÖLÜMÜ

Adı Soyadı :  
Doğum Tarihi :  
T.C. No :

Sayın hastamız ilefin bu belgeyi dikkatlice okuyunuz.

Hastalığınızın tanı için size önerilen tanı yöntemleri hakkında bilgi sahibi olmak en doğal hakkımızdır. Bu işlemlerimizin amacı sağlığınız ile ilgili konularda size bilgilendirmek ve bu süreçte sizi daha bilinçli olarak dahil etmektir. Tanıya yönelik sizin yararınıza ve olanaklarınızı gözden geçirdikten sonra yapılacak işleme rıza göstermek ya da göstermemek tamamen sizin karardır. İşlemlerimizin amacı sağlığınızı korumak için yapılmaktadır.

Bu işlem için size önerilen yöntemleri değerlendirilmiştir ve bu aşamaya kadar yapılmış olan tetkikleriniz sonucunda, "İLAÇ YÜKLEME TESTİ" uygulanması gerekliliği doğmuştur.

**İlaç Yükleme Testi Nedir?**  
Bazı ilaçların veya ilaçların kullanımının zararlı etkileri ve tehlikeli etkileri hakkında bilgi, etkileri, etkilerde kayıplar, berrak ve boğazda kapama, halsizlik, burun tıkanıklığı veya akıntı, deride kızamık ve kaşıntı, dudaklarda ve gözde kızamık, ağrı, tansiyon düşüklüğü ve diğer çok geniş etki alanları olabilmektedir. Bu durum, bu ilaçların kullanımını sınırlandırmaktadır.

Bu testler ilaçlara bağlı alerji tanımlayan hastalara, ilaçları kullanılmadan önce kullanılmadan önce bu ilaç seveği bulma amacı ile veya ilaç alerjisi tanımlanmak için uygulanır. Alerji ve Klinik İmmünoloji uzmanı hekimler tarafından gerçekleştirilir ve uygulanır.

**Kimlere Ne Amaçla Uygulanır?**  
İlaç yükleme testi iki amaçla yapılır.

1. Belirli tanıyı doğrulamak için: Tıbbi öykünüz ile herhangi bir ilaç kullanımının sonucu bilirdiğiniz alerjisi kanıtlanmak için uygulanır.
2. Uygun ilaç seveği bulmak: Bu şekilde ilaçları alerji tanımlayan doktorunuz ilaçları kullanılmadan önce size etkili ve emniyetli bir ilaç seveği bulmak amacı ile bu testleri yapacaktır. Bu ilaçlar ile de diğerlerde de olsa alerjik durum gelişme olasılığı olduğu için mutlaka test yapılmak zorundadır.

**Hastalık Anamnezinde Ne Yapılır?**  
Testler etkileyecek ilaçları, bildirilen süreler içinde kullanılmamalıdır. (Bu ilaçların isimleri ve testten ne kadar önce kullanılmaması gerektiği sağlık görevlileri tarafından) verilir. Başka nedenlerle kullanılmayan ilaçları (bitkisel ilaçlar dahil) varsa, doktorunuza danışınız.

Test günü karnenizi yanınıza getiriniz. Her test günü önce muayene için yapılacak ve nazal, kan basıncı ölçülmesi amaçlıdır. Ayrıca nefes ölçümü için ve "spirogram" adı verilen bir cihaz yardımı ile hava yollarınızın mevcut durumu değerlendirilecektir. Testin FEV1 (10m içinde nefes verdiğinizde 1. saniyeye kadar alınan hava) adı verilen ölçüm takip edilecektir. Bu nedenle test öncesi bu ölçümler değerlendirilmesini istenecektir. Bu değere belli derecesinde artmış olmaları hava yollarınızın daraldığını gösterir. Eğer bu değerin testi için yeterli olduğu ve muayene bulgularına uyumlu testler yapılır.

**Testin Hangi İlaçlar Kullanılır?**  
Testinizde amaç ilaç alerjisi kanıtlanmak için alerji bildirildiği ilaç ile uygulanmasıdır. Eğer testiniz uygun ilaç seveği bulma amaçlı ise yapılacak amaç ve ilacı kullanmaya uygun olarak alerji uzmanı beklemeden bir ilaç grubu seçilecektir. Bu ilaç başka bir doktor tarafından bir sağlık durumunuz için önerilmiş bir ilaç olabilir. Eğer doktorunuz tarafından size için önerilmiş bir ilaç olabilir. İlaç testiniz sırasında hasta yönetimi ile yapılacak kontrol maddesi olarak ilaç gösterildiğinde olup sadece (poker) çeren bir maddesi kullanılacaktır.

Arka sayfa yerleştirilmeyecektir.

**ORAL İLAÇ PROVOKASYON TESTİ FORMU**

Adı Soyadı :  
Doğum Tarihi :  
T.C. No :

İlaç Adı :  
Zaman :  
İlaç Dozu :  
Yakınma :  
Klinik Bulgular :  
FEV1 :  
TA :  
Nabız :  
Sat O2 :

Test Sonucu :  
İlaç Adı :  
Zaman :  
İlaç Dozu :  
Yakınma :  
Klinik Bulgular :  
FEV1 :  
TA :  
Nabız :  
Sat O2 :

Test Sonucu :  
İlaç Adı :  
Zaman :  
İlaç Dozu :  
Yakınma :  
Klinik Bulgular :  
FEV1 :  
TA :  
Nabız :  
Sat O2 :

**İLAÇ ALEJİSİ KİMLİK KARTI**

Adı Soyadı :  
Doğum Tarihi :  
Adres :  
Tel :  
ALERJİDEN SORUMLU İLAÇLAR

ACİL DURUMLARDA  
(0312) 567 70 00 / 7549-7545'DEN  
BİLGİ ALABİLİRSİNİZ

**KULLANILMAMASI GEREKLİ İLAÇLAR**

X

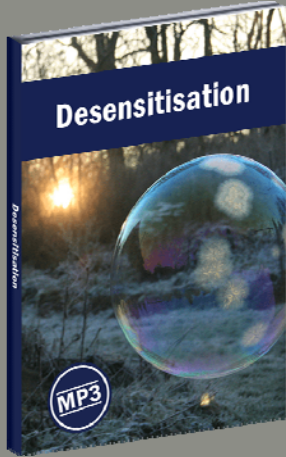
**KULLANILABİLECEĞİ ALTERNATİF İLAÇLAR**

ACİL DURUMLARDA  
(0312) 567 70 00 / 7549-7545'DEN  
BİLGİ ALABİLİRSİNİZ

- Weakly selective COX-1 inhibitors
- Acetaminophen
- Choline magnesium trisalicylate
- Diffunisal
- Salsalate
- Highly selective COX-2 inhibitors
- Celecoxib
- Etoricoxib†
- Lumiracoxib†
- Parecoxib†
- Preferentially selective COX-2 inhibitors (COX-1 inhibition at high doses)
- Meloxicam
- Nabumetone†
- Nimesulide†



# N-ERD'lı Hastalarda ASA Desensitizasyon Endikasyonları



- Farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen rinosinüzit semptomları (örn. Anozmi)
- Sık tekrarlayan nazal polip/hipertrofi
- Sinüs cerrahisi sonrasında nazal polip oluşumunun engellenmesi
- Standart tedavi ile kontrol altına alınmakta zorlanılan astım semptomları varlığı
- Krn oral KS dozunu azaltma ya da kesme ihtiyaç duyulması
- İskemik kalp hastalığı ya da inme gibi aspirin ile antiplatelet tedavisine ihtiyaç duyulması
- Krn antiinflamatuvar tedaviye ihtiyaç duyulması (örn. RA)

# NSAİİ'lerin indüklediği Ürtiker & Angioödem



Spectrum of symptoms	Urticaria/ angioedema	Urticaria/ angioedema and/or anaphylaxis
Onset of reaction	1hour to 6 hours	Minutes to 1 hour
History of cross-reactivity	Reactions to several Cox-1 inhibitors	Reactions to single NSAID
Underlying chronic disorder	Chronic urticaria	Usually no or atopy
Type of reaction	NECD	NIUA
Putative mechanisms	Non-immunological	Immunological
Skin testing or serum IgE	Not relevant	May be diagnostic
Oral challenge with aspirin	To confirm cross-reactive type	To exlude cross-reactive type
Oral challenge with culprit NSAID	Yes	Not recommended

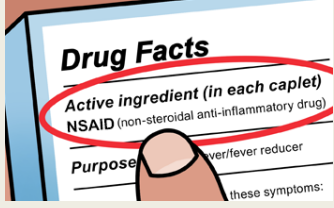
**NECD** (*NSAIDs- Exacerbated Cutaneous Disease*): NSAİİ'lerle alevlenen deri hastalıkları

- ASA/NSAİİ aracılı kutanöz reaksiyonların  $\frac{3}{4}$ 'ü bu gruptadır.
- Krn ürtikerli hst  $\approx$ %40'da görülür

**NIUA** (*NSAIDs -Induced Urticaria/Angioedema*): NSAİİ'lerle tetiklenen Ü/A

**SNIUAA**: Tek NSAİİ ile Tetiklenen Ürtiker/Anjiyoödem veya Anafilaksi

- En sık sorumlu olan NSAİİ'ler; *pirazolonlar, ibuprofen, diklofenak, ASA ve parasetamoldür*



# NSAİİ'lerin indüklediği Ürtiker & Angioödem'e Yaklaşım

**NECD**

Ürtiker/ AÖ

Standart tedavi

NSAİİ Aşırı Duyarlılığı

KORUNMA / KAÇINMA  
COX-1 inh  
ALTERNATİF İLAÇ tespiti  
Desensitizasyon yapılabilir ama  
önerilmez!

**NIUA**

NSAİİ Aşırı Duyarlılığı

KORUNMA / KAÇINMA  
COX-1 inh  
ALTERNATİF İLAÇ tespiti  
Desensitizasyon özel durumlarda  
yapılabilir

**SNIUAA**

NSAİİ Aşırı Duyarlılığı

KORUNMA / KAÇINMA  
Benzer kimyasal yapıdaki NSAİİler  
ALTERNATİF İLAÇ tespiti  
Farklı kimyasal yapıdaki NSAİİler  
Desensitizasyon önerilmez

# Karma Reaksiyonlar

## ➤ *Mix Reactions*

## ➤ *Blended Reactions*

- Solunumsal ve cilt lezyonlarının birlikte görülmesi
  - *Eş zamanlı birlikte olabilir*
  - *Zaman içinde evrimsel davranış*
- *ASA/NSAİİ ile ortaya çıkan deri reaksiyonlarının %19'u bu gruptandır*
- Patofizyolojisi ???
  - *HY'daki mast hc aktivasyonuna bağlı salınan inflamatuvar mediatörlerin sistemik dolaşıma sızması*

# Tek NSAİİ ile Tetiklenen Geç Tip Reaksiyonlar (SNIDR)



- Tek bir NSAİİ veya aynı kimyasal gruptan NSAİİ alımını takiben **24-48 saat sonra**
  - *Kutanöz semptomlar (kontakt dermatit, MPE, FİE)*
  - *Organ spesifik semptomlar (örn. böbrek, pulmoner)*
  - *Ciddi kütanöz reaksiyonlar (SJS/TEN, AGEP, DRESS)*
- Klinik bulgular olaya katılan ilaca göre değişebilir.
  - **Metamizol, parasetamol ve mefenamik asit sıklıkla FİE'ye,**
  - **İbuprofen ve naproksen ise MPE'ye yol açar.**
- **Tanı** → Öykü+ Yama Testleri/IDT geç okuma
- **Tedavi** →

**KORUNMA / KAÇINMA**  
Benzer kimyasal yapıdaki NSAİİler  
**ALTERNATİF İLAÇ tespiti**  
Farklı kimyasal yapıdaki NSAİİler

# Pediyatrik Hastaların Özellikleri

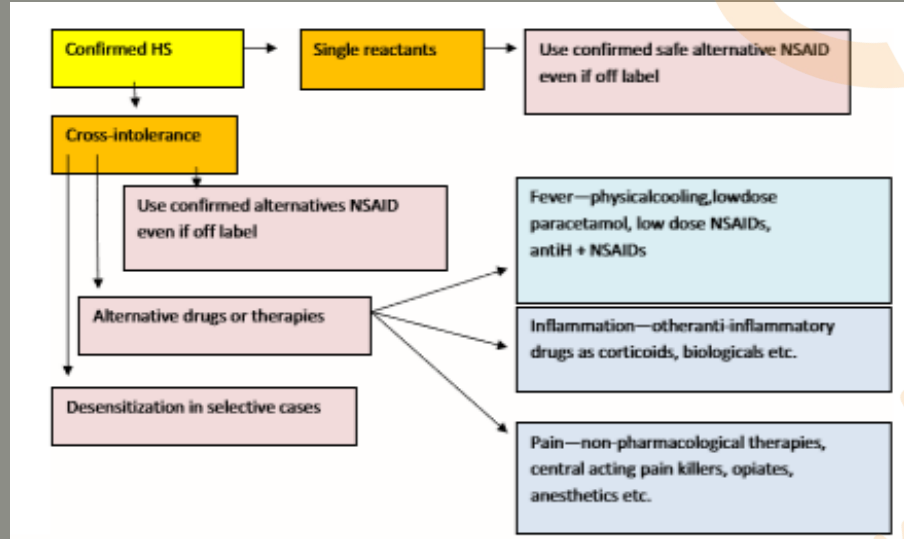
Accepted: 19 April 2018  
DOI: 10.1111/pai.12915

POSITION PAPER

WILEY

**EAACI/ENDA Position Paper: Diagnosis and management of hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in children and adolescents**

Mona Kidon<sup>1</sup> | Natalia Blanca-Lopez<sup>2</sup> | Eva Gomes<sup>3</sup> | Ingrid Terreehorst<sup>4</sup> | Luciana Tanno<sup>5,6,7</sup> | Claude Ponvert<sup>8</sup> | Chiang Wen Chin<sup>9</sup> | Jean Christoph Caubet<sup>10</sup> | Ozge Soyer<sup>11</sup> | Francesca Mori<sup>12</sup> | Miguel Blanca<sup>13</sup> | Marina Atanaskovic-Markovic<sup>14</sup>



- Çapraz intolerasyon reaksiyon tipi çocuklarda daha sık
- En sık indometazin, parasetamol ve ibuprofen
- N-ERD çocuklarda daha az görülür, rinitle prezantasyon astıma göre daha sık
- Çocuklarda NSAİİ'nin indüklediği Anafilaktik reaksiyon sıklığı %9-40 olup erişkenlere göre daha sık
- OPT tanıda altın standart



TÜRKİYE  
ULUSAL ALLERJİ  
VE KLİNİK İMMÜNÖLOJİ DERNEĞİ