

Çoklu İlaç İntolerans Sendromu: Farmakofobi Olgusu

Multiple Drug Intolerance Syndrome: A Case of Pharmacophobia

¹ Nur Beyza EMİRALİ^a, ² Raziye TÜLÜMEN ÖZTÜRK^a, ³ Esmâ Nur AKTEPE SEZGİN^a,
⁴ Burcu ÇOBAN^a, ⁵ Özge ASLANTEKİN EKEN^a, ⁶ Hafize TİTİZ YILMAZTEPE^a, ⁷ Dane EDİGER^a

^aUludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları AD, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları BD, Bursa, Türkiye

ÖZET Farmakofobi, ilaç kullanımı konusunda yaşanan korku anlamına gelir ve hasta sağlığıyla yakından ilişkili bir durumdur. Çoklu ilaç intoleransı sendromu [multiple drug intolerance syndrome (MDIS)] ise, birçok ilaç ile intolerans reaksiyonu tarifleyen hastalar için kullanılan bir kavramdır. İlaç kullanımı sonrası gelişen olumsuz olaylar, anafilaktik şok yaşamak, hastane yatışlarının olması, medya ve internet haberleri, çevre ve kültür etkileri gibi farklı sebepler bu duruma sebep olabilmektedir. Olgumuz 26 yaşında kadın hasta olup, çoklu ilaç gruplarıyla aşırı duyarlılık reaksiyonları tarifliyordu. Yapılan testler sonrası semptomların psikolojik kökenli olduğu düşünülüp, psikiyatriye yönlendirildi. Beş haftalık psikoterapi sonrasında hasta, hem geçmişte hem de tarafımızca yapılan testler sırasında reaksiyon tariflediği tüm ilaçları bir sorun yaşamadan tolere edebildi. Bu olgu MDIS veya farmakofobi tarifleyen hastaların kapsamlı şekilde bilgilendirilmesi ve değerlendirilmesinin, korkuların engellenmesi adına önem taşıdığına dikkat çekmek için sunulmuştur.

ABSTRACT Pharmacophobia refers to the fear of using medications and is closely related to patient health. Multiple drug intolerance syndrome (MDIS) is a term used for patients who describe intolerance reactions to various medications. Adverse events following drug use, experiencing anaphylactic shock, hospital admissions, media and internet reports, environmental and cultural influences, and other factors can contribute to this condition. Our case involves a 26-year-old female patient who described hypersensitivity reactions to multiple drug groups. After conducting tests, it was believed that the symptoms had a psychological origin, and she was referred to psychiatry. After 5 weeks of psychotherapy, the patient was able to tolerate all the medications she had previously reacted to, both in the past and during the tests conducted by us, without any issues. This case is presented to highlight the importance of thoroughly informing and evaluating patients who describe MDIS or pharmacophobia, in order to prevent their fears.

Anahtar Kelimeler: İlaç aşırı duyarlılığı;
çoklu ilaç intolerans sendromu;
psikolojik değerlendirme; farmakofobi

Farmakofobi, ilaç kullanımı konusunda yaşanan korku anlamına gelir. Öncesinde aşırı doz veya yanlış ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen yan etkileri yaşamak, anafilaksi yaşamak veya bunlara tanık olmak, ölüm korkusu ve ilaç kullanım anksiyetesinin tetikleyicisi olabilmektedir. İlaçların alerjik ya da non-alerjik reaksiyonlarının oluşmasında psikolojik faktörler önemli bir rol oynayabilir. Plasebo (farmakolojik olarak etkisiz ilaç) verilen bazı hastalarda, sadece psikolojik beklentilere bağlı olarak nefes darlığı,

boğazda yanma hissi, vücutta kaşıntı gibi alerjik semptomlar görülebilmektedir. Bu, “nocebo etkisi” olarak adlandırılan durumu yansıtır. Nocebo etkisi, bir kişinin ilaç veya tedavi ile ilgili olumsuz beklentilerinin, placebo sonrası dahi yan etkileri tahmin edilenden fazla ve gerçekmiş gibi deneyimlemesine neden olur. Literatürde bu durum; MDIS [multiple drug intolerance syndrome (MDIS)] olarak geçmektedir. MDIS tanım olarak, farklı zamanlarda alınan kimyasal, farmakolojik ve immünolojik olarak ilgisi

Correspondence: Nur Beyza EMİRALİ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları AD, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları BD, Bursa, Türkiye

E-mail: beyzacigdem49@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Archives of Lung.

Received: 10 Jan 2025

Received in revised form: 06 Mar 2025

Accepted: 06 Mar 2025

Available online: 11 Mar 2025

2146-8958 / Copyright © 2025 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

olmayan en az 3 ilaca karşı olumsuz ilaç reaksiyonları ile karakterize klinik bir durumdur. Tariflenen ilaçlarla yapılan cilt testleri, yama testleri, spesifik ve total immünoglobulin E düzeylerinin ölçümü ve serum eozinofilik katyonik protein ölçümünü içeren bir dizi ilaç alerji testleri negatif sonuçlanır. Diğer taraftan daha önce literatürde çoklu ilaç alerjisi sendromu olarak adlandırılan, çoklu ilaç aşırı duyarlılık sendromu [multiple drug hypersensitivity syndrome (MDHS)] ise immün aracılı mekanizmalarla 2 veya daha fazla ilgisiz ilaca karşı oluşan alerjik reaksiyonlar olarak tanımlanmaktadır. MDIS ve MDHS ikisi de istenmeyen ilaç reaksiyonları başlığı altında ele alınan tanımlardır. Fark olarak MDHS immün aracılı mekanizmalarla oluşurken; MDIS, immün aracılı değildir ve advers reaksiyonlardan veya ilaçlara karşı iddia edilen intoleranstan sorumlu tanımlanmış bir mekanizmaya sahip değildir. Bilinen bir immünolojik mekanizmanın olmaması göz önüne alındığında, MDIS'in klinik sunumu spesifik olmayan öznel şikayetler olarak geniş bir değişiklik gösterir. MDIS için birincil risk faktörleri kadın cinsiyeti, artan yaş, daha yüksek ilaç maruziyeti oranları, daha önce hastaneye yatışlar, ölümcül olmayan eşlik eden hastalıklar (özellikle hipertansiyon), depresyon ve anksiyetedir.¹ Hastaların psikolojik durumunun değerlendirilmesi, gereği hâlinde farmakolojik ve/veya non-farmakolojik tedavilerle ilaç korkusunun kontrol altına alınması, hastaların medikal tedaviye uyumunu sağlayarak yaşam kalitesini artırılabilir.

Biz de burada farklı gruplardan çoklu ilaçla atipik alerjik reaksiyonlar tarifleyen ancak düzenli psikoterapi seansları sonrası ilaçları tolere edebilir duruma gelen MDIS olarak değerlendirdiğimiz bir vakamızı sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Yirmi altı yaşındaki kadın hasta, çeşitli ilaç gruplarıyla yaşadığı reaksiyonlar nedeniyle Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde tiroid kanseri nedeniyle tiroidektomi ameliyatı, sitomegalovirüs retinit kaynaklı bir gözde görme kaybı ve astımı mevcuttu. Öyküsünde, diklofenak tablet aldıktan 1 saat sonra bayılma hissi ve nefes darlığı; bilastin 20 mg tablet sonrası nefes dar-

lığı, kollarda kaşıntı-kızarıklık, başında uyuşma; azitromisin 500 mg sonrası göğüs ağrısı, başında uyuşma, ishal; lansoprazol 30 mg ile bayılma hissi, nefes darlığı ve göğüs ağrısı; salbutamol inhaler 1 puf sonrası yüzde yanma ve nefes darlığı; beklameta-zon/formoterol 6 mcg/100 mcg 1 puf sonrası nefes darlığı, göğüs ağrısı, tüm vücutta kaşıntı, kusma yaşadığını belirtmekteydi. Kornea ameliyatı sonrasında moksifloksasin, loteprednol ve tobramisim göz damlaları kullanımından 10 dk sonra kollarda yaygın kaşıntı ve kızarıklık; Eyestil (hyalüronik asit sodyum tuzu) göz damlasıyla da boğazda şişlik, göğüste daralma, gözde ağrı belirtmekteydi. Bu aşamada hastaya ilaç testlerine başlamadan önce risk değerlendirilmesi yapıldı. Risk değerlendirme parametrelerine göre hastanın tariflediği semptomların kaşıntı, kusma, uyuşma vb. gibi daha çok subjektif reaksiyonlar olması, çoğunun tedavisiz kısa sürede kendiliğinden kaybolması, hayati risk taşıyan organ tutulumu tariflememesi üzerine yüksek riskli kabul edilmeyip, reaksiyon tariflediği ilaçlardan suçlu ilacı ve alternatif olarak güvenli ilacı bulmak için alerji laboratuvarımızda ilaç provakasyon testlerine başlandı. Tarafımızca ilaç provakasyon testleri 3 gün olarak planlanıp, ilk günü nocebo etkisini dışlamak adına sadece placebo verilmektedir. Öncelikle reaksiyon tariflediği Salbutamol ile yapılan inhaler provakasyon testi başlangıcında, ilk gün plasebo olarak 1 cc serum fizyolojik in nebül şeklinde verilmesinin birinci saatinde göğüste baskı, nefeste sıkışma, baş dönmesi, dudakta uyuşma yaşadı, tedaviye gerek olmadan geriledi. Salbutamol nebül ile testlerine devam edildi ve alerjik reaksiyon gözlemlenmedi. İkinci olarak diklofenak ile öykü tarifleyen hastaya güvenli analjezik bulmak adına cyclooxygenase-2 inhibisyonu yapan NSAİ llerden meloksikam ile oral provakasyon testi planlandı. İlk gün plasebo kapsül kullandığında, 50 dk sonra baş ağrısı ve kollarda uyuşma, 12 saat sonra ishal, göğüs ağrısı gelişti, devamında meloksikam 1 tablet alımından 30 dk sonra da avuç içleri ve kollarda kaşıntı oluştu.

Şüpheli ve güvenli ilaçlarla yapılan provakasyon testlerinde objektif olmayan öznel, beklenmedik reaksiyonları gelişen ve plasebo ile de reaksiyon gözlenen hasta, testlerinin devamı açısından psikiyatrye yönlendirildi. Anksiyete bozukluğu olarak değerlendirildi.

dirilen hastaya, ek tedavisiz 5 hafta süresince psiko-terapi uygulandı. Bu sürecin ardından hastaya semp- tom tariflediği sistemik ve lokal bütün ilaçlarla (diklofenak tablet, lansoprazol tablet, göz damlaları, inhaler formeterol, antibiyotikler) provakasyon test- leri yapıldı ve herhangi bir reaksiyon gözlenmeden tüm ilaçları sorunsuz tolere etti.

Hastamızdan bilgilerinin paylaşılması konu- sunda bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır.

TARTIŞMA

MDIS kavramı, 3'ten fazla ilaç ile intolerans reaksi- yonu yaşayan hastaları tanımlamaktadır. Hastalar ta- rafından bildirilen, gastrointestinal semptomlar veya baş ağrıları gibi klinik semptomlar sıklıkla yanlış eti- ketlenir ve "alerjiler" olarak adlandırılıp, tedavi için birçok birinci basamak ilacın gereksiz yere kaçınıl- masına yol açar. Alerji uzmanları tarafından görülen bu hastaların çoğu MDIS tanısı almaktadır. Bu semp- tomlar elektronik sağlık sistemine alerji olarak değil, bunun yerine intoleranslar veya yan etkiler olarak kaydedilmelidir ve birden fazla ilaç "alerjisi" öyküsü olan veya klinik tablosu belirsiz olan hastalar ilaç alerjisi uzmanlarına yönlendirilmelidir. Alerji uz- manlarınca hastanın ilaç sonrası tariflediği semptom ve klinik durumu ayrıntılı şekilde değerlendirilip, Av- rupa alerji ve klinik immünooloji akademisi-Avrupa ilaç alerji ağı yayınlarının da önerdiği şekilde ilaç hi- persensivite reaksiyonları risk değerlendirmeleri yapı- lıp, buna göre planlanacak testlerle ilaç alerji tanısı konulmalı veya bu etiket kaldırılmalıdır. Bu risk de- ğerlendirme algoritması hastadaki bulguların de ğer- lendirilmesi (kusma, kaşıntı, baş ağrısı vs.), semptomların başlangıç (ani/geç reaksiyon, ani reak- siyonlar genelde daha yüksek risk taşıyor) ve iyileşme süresi, tedaviye yanıtı, cilt lezyonlarının genişliği, riskli organ tutulumu gibi parametreleri içermekte- dir.²

Hastaların tedaviden fayda yerine zarar görece- ğine inanması ve ilaç kullanımına bağlı oluşabilecek yan etkiler açısından korkuları farmakofobi oluştu- rup MDIS durumuna zemin hazırlamaktadır.³ Hasta- lar kendilerinin tüm ilaçlara alerjisi olduğuna inanırlar. Kültür ve inanç sistemlerinde görülen fark- lılıklar, hastalık veya ilaç hakkında yaygın yanlış ina-

nışlar, ilaç kullanımı sonrası gelişen advers olaylar, medya ve internet haberleri gibi faktörler de hastala- rın ilaç tedavilerine karşı yaklaşımını belirleyip korku durumu oluşturabilmektedir.^{4,5} Özellikle geçmişinde psikiyatrik hastalık öyküsü olan kişilerde ilaçlara karşı isteksizlik ve önyargı daha sıklıkla karşımıza çıkmaktadır.⁶ Hastaların psikolojik yönleri hekimleri tarafından dikkate alınmalıdır. Hem placebo hem de ilaç provokasyon testleri sırasında subjektif ve atipik semptomların ortaya çıkması, psikopatolojik süreç- leri düşündürmektedir. Bu süreçte ilaçların farmako- lojik, immünojenik olarak birbirinden bağımsız olması ve alerji testlerinin negatif gelmesi tanıda yar- dımcıdır.¹ İspanya'da yapılan bir çalışmada, ilaç-re- aksiyon nedensel ilişkisinin değerlendirilmesinde ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu olasılığını skorlayan, İ- spanyol Farmakovijilans Sistemi Algoritması da bu tanı aşamasında katkı sağlayabilir. Bu algoritma *za- mansal dizi* (şüpheli ilaç(lar)ın alımından advers et- kilerin ortaya çıkışı arasındaki zaman), *kaynaklar* (olumsuz etkinin, ilaç ilişkili olup olmadığını belir- lemek için referans metinlerin taranması), *çekilme et- kisi* (şüpheli ilaç geri çekildikten sonra olumsuz etkinin geçip geçmediğinin gözlemlenmesi), *yeniden maruz kalma* (ilacın tekrar alımı sırasında olumsuz etkilerin tekrarlayıp tekrarlamadığının gözlemlen- mesi), *alternatif nedenler* (gözlenen etkiler için ilaç dışı olası alternatif bir nedenin araştırılması), *neden- sonuç ilişkisi* (neden-sonuç ilişkisini destekleyebile- cek genetik, böbrek yetmezliği gibi herhangi bir alt faktör araştırılması), *tamamlayıcı araştırmalar* (ilaç testleri) şeklinde 7 parametre içermektedir. Her biri farklı puana karşılık gelen bu parametrelerin yanıtla- rına göre skorlama yapılır. Bu skorlamada 0 puan iliş- kisiz, 1-3 puan koşullu, 4-5 puan olası, 6-7 puan yüksek olası ve 8 puan kesin tanı olarak de ğerlendi- rilir. 4-5 puanın altındaysa ilaç hipersensivite olasılığı düşüktür.⁷ Bizim olgumuzda, bu skorlama sistemine göre 4 puanın altında kalıp ilaç hipersensivite olası- lığı düşük saptanmıştır.

ABD sağlık sisteminde hastalar üzerinde yapı- lan retrospektif bir çalışmada, nüfusun %6'sında MDIS saptanmış olup ve bu durumun anksiyete ve depresyon gibi psikojenik kökenli hastalıklarla ya- kından ilişkili olduğu, hem anksiyete hem de depres- yonu olan hastalarda MDIS olasılığının neredeyse 2

kat arttığı belirlenmiştir.⁸ Farmakofobi alanındaki araştırmalar genel olarak psikiyatrik hastalar ile gebelik dönemindeki kadınlar üzerinde yapılmış olsa da, ilaç kullanımından korkup, günlük hayatında ilaç korkusu yaşayan birçok kişi bulunmaktadır.⁹ Bu kişilerin bir kısmı daha önce bazı ilaçlarla yaşadığı gerçek bir aşırı duyarlılık reaksiyonu sonrası diğer ilaçlara karşı da korku geliştirmiş olabileceği gibi, bir ilaçla reaksiyon yaşamadan da ilaç korkusu geliştirmiş olabilir. Olgumuzdaki MDIS tarifleyen hastamızın özgeçmişinde herhangi bir ilaç alerjisi öyküsü bulunmuyordu. Geçmiş tıbbi öyküsündeki ciddi hastalıkların anksiyete düzeyini arttırdığı ve farmakolojik tedavilere karşı bir önyargı oluşturduğu düşünülmüştür. Hastamız 5 haftalık psikoterapi seans görüşmeleri sonrası ek bir tedavi gerekmesizin ilaçları tolere edebilir hale gelmiştir. Alerjik hastalıklar ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkinin patofizyolojik ve psikososyal sebepleri henüz net olarak aydınlatılamamış da olsa, hastanın ruhsal sorunlarına ilişkin yapılacak psikiyatrik müdahalenin tedaviye uyumu ve yanıtı değiştirebileceği açıktır.

MDIS olan hastalarda psikolojik semptomların önemi açıkça ortaya konmaktadır. Akılcı ilaç kullanımının desteklenmesi, ilaç uyumunun artırılması, doğru bilgilendirme ve danışmanlık, var olan korkuların giderilmesinde olduğu kadar, gelecekteki olası korkuların engellenmesi açısından da önem taşımaktadır.^{10,11} Anafilaktik şok, alerji ve ilaca bağlı diğer yan etkilerden korku duyan hastaların ayrıntılı şekilde bilgilendirilmesi ve değerlendirilmesi bu açıdan ay-

dınlatici olmaktadır. MDIS'li hastaların; immün aracı mekanizmalarla olan MDHS gibi ilaç reaksiyonlarından ayırt edilip, değerlendirilmesi alerji ve immünoloji uzmanlarının uygulama kapsamında olsa da, alerji dokümantasyonlarının iyileştirilmesi, birden fazla ilaçla atipik semptom tarifleyen hastaların alerji hekimine yönlendirilmesi hususunda diğer branş hekimlerinin de katılımları gerekmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Dane Ediger, Raziye Tülümen Öztürk, Nur Beyza Emirali, Burcu Çoban; **Tasarım:** Dane Ediger, Nur Beyza Emirali; **Denetleme/Danışmanlık:** Dane Ediger, Raziye Tülümen Öztürk; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Nur Beyza Emirali, Burcu Çoban, Özge Aslantekin Eken; **Analiz ve/veya Yorum:** Nur Beyza Emirali, Burcu Çoban, Hafize Titiz Yılmaztepe; **Kaynak Taraması:** Nur Beyza Emirali, Burcu Çoban, Esma Nur Aktepe Sezgin; **Makalenin Yazımı:** Nur Beyza Emirali; **Eleştirel İnceleme:** Dane Ediger.

KAYNAKLAR

1. Guyer A, Iammatteo M, Karagic M, Macy E, Jerschow E. Tackling the patient with multiple drug "allergies": multiple drug intolerance syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):2870-6. PMID: 33039011.
2. Barbaud A, Garvey LH, Torres M, Laguna JJ, Arcolaci A, Bonadonna P, et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy.* 2024;79(3):565-79. PMID: 38155501.
3. De Las Cuevas C, Motuca M, Baptista T, de Leon J. Skepticism and pharmacophobia toward medication may negatively impact adherence to psychiatric medications: a comparison among outpatient samples recruited in Spain, Argentina, and Venezuela. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:301-10. PMID: 29503532; PMCID: PMC5824753.
4. De Las Cuevas C, de Leon J. Reviving research on medication attitudes for improving pharmacotherapy: focusing on adherence. *Psychother Psychosom.* 2017;86(2):73-9. PMID: 28183085.
5. Özçelikay G. Akılcı ilaç kullanımı üzerinde pilot bir çalışma [A pilot study on rational drug use]. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi.* 2001;30:9-18. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/424755>
6. Angermeyer MC, Matschinger H. Public attitudes towards psychotropic drugs: have there been any changes in recent years? *Pharmacopsychiatry.* 2004;37(4):152-6. PMID: 15467970.
7. Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia [Causality assessment in reports on adverse drug reactions. Algorithm of Spanish pharmacovigilance system]. *Med Clin (Barc).* 2016;147(10):461-4. Spanish. PMID: 27450163.

-
8. Blumenthal KG, Li Y, Acker WW, Chang Y, Banerji A, Ghaznavi S, et al. Multiple drug intolerance syndrome and multiple drug allergy syndrome: epidemiology and associations with anxiety and depression. *Allergy*. 2018;73(10):2012-23. PMID: 29574787; PMCID: PMC6157012.
 9. McHugh RK, Whitton SW, Peckham AD, Welge JA, Otto MW. Patient preference for psychological vs pharmacologic treatment of psychiatric disorders: a meta-analytic review. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(6):595-602. PMID: 23842011; PMCID: PMC4156137.
 10. ÖZER Ö, ŞAR S. Farmakofobi: ilaç korkusu durumu ve diğer sağlık korkuları üzerine bir araştırma [Pharmacophobia: fear of the medication and other fears in healthcare]. *Ankara Ecz. Fak. Derg.* 2019;43(2):209-19. <https://doi.org/10.33483/jfpau.536304>
 11. Mastrovich JD, Patterson R, Davison R, Harris KE. Using test dose challenges to restore essential therapy in patients with idiopathic anaphylaxis and pharmacophobia: report of a patient with idiopathic anaphylaxis and statin phobia. *Allergy Asthma Proc.* 2001;22(5):303-9. PMID: 11715221.

ARTICLE IN PRESS