

Çoklu İlaç İntolerans Sendromu: Farmakofobi Olgusu

Multiple Drug Intolerance Syndrome: A Case of Pharmacophobia

^{ID} Nur Beyza EMİRALİ^a, ^{ID} Raziye TÜLÜMEN ÖZTÜRK^a, ^{ID} Esmâ Nur AKTEPE SEZGİN^a,
^{ID} Burcu ÇOBAN^a, ^{ID} Özge ASLANTEKİN EKEN^a, ^{ID} Hafize TİTİZ YILMAZTEPE^a, ^{ID} 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.

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

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.

Keywords: Drug hypersensitivity;
multiple drug intolerance syndrome;
psychological evaluation; pharmacophobia

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:

Emirali NB, Tülümen Öztürk R, Aktepe Sezgin EN, Çoban B, Aslantekin Eken Ö, Titiz Yilmaztepe H ve ark. Çoklu ilaç intolerans sendromu: Farmakofobi olgusu. Türkiye Klinikleri Arch Lung. 2025;24(2):36-40.

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/>).

Farmakofobi, ilaç kullanımında yaşanan korku anlamına gelir. Öncesinde aşırı doz veya yanlış ilaç kullanımına bağlı yan etkileri yaşamak, anafilaksi yaşamak veya ölüm korkusu ilaç kullanım anksiyetesinin tetikleyicisi olabilmektedir. İlaçların alerjik ya da non-alerjik reaksiyonlarının oluşmasında psikolojik faktörler önemli rol oynayabilir. Plasebo (farmakolojik olarak etkisiz ilaç) verilen bazı hastalarda, psikolojik beklentilere bağlı olarak nefes darlığı, boğazda yanma hissi, vücutta kaşıntı gibi semptomlar görülebilmektedir. Bu, “nocebo etkisi” olarak adlandırılır. Nocebo etkisi, kişinin ilaç veya tedavi ile ilgili olumsuz beklentilerinin, plasebo sonrası dahi yan etkileri olağandan fazla ve gerçekmiş gibi deneyimlemesine neden olur. Literatürde bu durum; Çoklu ilaç intolerans sendromu [multiple drug intolerance syndrome (MDIS)] olarak geçmektedir. MDIS, farklı zamanlarda alınan kimyasal, farmakolojik ve immünolojik olarak ilgisiz en az 3 ilaca karşı olumsuz ilaç reaksiyonları ile karakterize durumdur. Yapılan cilt testleri, spesifik ve total immünoglobulin E düzeylerinin ölçümü gibi ilaç alerji testleri negatif sonuçlanır. Diğer taraftan, 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 istenmeyen ilaç reaksiyonları başlığı altında ele alınmaktadır. Fark olarak MDHS immün aracılı mekanizmalarla oluşurken; MDIS’in tanımlı bir mekanizması yoktur ve immünolojik temeli bulunmadığı için klinik belirtileri spesifik olmayıp, değişkendir. MDIS için birincil risk faktörleri kadın cinsiyet, artan yaş, yüksek ilaç maruziyeti, hastane yatışları, eşlik eden hastalıklar, depresyon ve anksiyetedir.¹ Hastaların psikolojik durumunun değerlendirilmesi, gereği hâlinde farmakolojik ve/veya non-farmakolojik tedavilerle ilaç korkusunun giderilmesi, hastaların medikal tedaviye uyumunu sağlayabilmektedir.

Biz de burada çoklu ilaçla atipik alerjik reaksiyonlar tarifleyen ancak düzenli psikoterapi 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 (Dolorex®, Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A. Ş., Türkiye) tablet aldıktan 1 saat sonra bayılma hissi, nefes darlığı; bilastin (Bilaxten®, Menarini İlaç San. ve Tic. A. Ş., Türkiye) 20 mg tablet sonrası nefes darlığı, kollarda kaşıntı-kızarıklık, başında uyuşma; azitromisin (Azitro®, Deva Holding A. Ş., Türkiye) 500 mg sonrası göğüs ağrısı, başında uyuşma, ishal; lansoprazol (Lansor®, Sanovel İlaç San. ve Tic. A. Ş., Türkiye) 30 mg ile bayılma hissi, göğüs ağrısı; salbutamol inhaler (Ventolin®, GlaxoSmithKline, Türkiye) sonrası yüzde yanma ve nefes darlığı; beklametazon/formoterol (Foster®, Chiesi İlaç Tic. Ltd. Şti., Türkiye) 6 mcg/100 mcg sonrası nefes darlığı, göğüs ağrısı, kaşıntı, kusma belirtmekteydi. Kornea ameliyatı sonrasında moksisifloksasin (Avelox®, Bayer Türk Kimya San. ve Tic. Ltd. Şti., Türkiye), loteprednol (Lotebra®, Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A. Ş., Türkiye) ve tobramisin (Tobrex®, Novartis Sağlık Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A. Ş., Türkiye) göz damlalarından 10 dk sonra kollarda yaygın kaşıntı ve kızarıklık; Eyestil (Eyestil®, SIFI S.p.A., İtalya) (hyalüronik asit sodyum tuzu) göz damlasıyla, göğüste daralma, gözde ağrı belirtmekteydi. Hastanın reaksiyon tariflediği ilaçlardan suçlu ilacı ve alternatif olarak güvenli ilacı bulmak için ilaç provakasyon testlerine başlandı. Tarafımızca ilaç provakasyon testleri 3 gün planlanıp, ilk günü nocebo etkisini dışlamak adına placebo verilmektedir. Reaksiyon tariflediği Salbutamol ile inhaler provakasyon testi başlangıcında, plasebo olarak verilen serum fizyolojik nebül sonrası nefeste sıkışma, baş dönmesi, dudakta uyuşma yaşadı, tedavisiz geriledi. Salbutamol nebül ile testlerine devam edildi ve alerjik reaksiyon gözlemlenmedi. Diklofenak ile öykü tarifleyen hastaya güvenli analjezik bulmak adına

siklooksijenaz-2 inhibisyonu yapan non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAI)'dan meloksikam ile oral provakasyon testi planlandı. Plasebo kapsülden 50 dk sonra baş ağrısı ve kollarda uyuşma, 12 saat sonra ishal, göğüs ağrısı gelişti, devamında meloksikam (Melox®, Nobel İlaç San. ve Tic. A. Ş., Türkiye) 1 tabletten 30 dk sonra da avuç içleri ve kollarda kaşıntı oluştu.

Şüpheli ve güvenli ilaçlarla yapılan provakasyon testlerinde objektif olmayan reaksiyonlar ve plasebo ile de reaksiyon gözlenen hasta, testlerinin devamı açısından psikiyatriye yönlendirildi. Anksiyete bozukluğu olarak değerlendirilen hastaya, 5 hafta psikoterapi uygulandı. Sonrasında hastaya semptom tariflediği sistemik ve lokal bütün ilaçlarla provakasyon testleri yapıldı ve reaksiyon gözlenmeden tüm ilaçları tolere etti.

Hastamızdan bilgilerinin paylaşılması konusunda bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır.

TARTIŞMA

MDIS, 3'ten fazla ilaç ile intolerans yaşayan hastaları tanımlamaktadır. Tariflenen gastrointestinal veya baş ağrıları gibi klinik semptomlar sıklıkla yanlış etiketlenir ve "alerjiler" olarak adlandırılıp, tedavide birçok birinci basamak ilaçlardan gereksiz kaçınılmasına yol açar. Alerji uzmanlarınca bu hastaların çoğu MDIS tanısı almaktadır. Bu semptomlar elektronik sağlık sistemine alerji olarak değil, intoleranslar veya yan etkiler olarak kaydedilmelidir ve birden fazla ilaç "alerjisi" öyküsü olan hastalar alerji uzmanlarına yönlendirilmelidir. Alerji uzmanlarınca hastanın ilaç sonrası tariflediği semptom ve klinik durum değerlendirilip, Avrupa alerji ve klinik immünoloji akademisi-Avrupa ilaç alerji ağı yayınlarının önerdiği şekilde ilaç hipersensivite reaksiyonları risk değerlendirmeleri yapıp, planlanacak testlerle ilaç alerji tanısı konulmalı veya bu etiket kaldırılmalıdır. Risk değerlendirme algoritması bulguların değerlendirilmesi (kusma, kaşıntı, baş ağrısı vs.), semptomların başlangıç (ani/geç reaksiyon) ve iyileşme süresi, tedaviye yanıtı, cilt lezyonlarının genişliği, riskli organ tutulumu gibi parametreleri içermektedir.²

Hastaların tedaviden fayda yerine zarar göreceğine inanması ve yan etkiler açısından korkuları farmakofobi oluşturup MDIS durumuna zemin hazırlamaktadır.³ Hastalar tüm ilaçlara alerjisi olduğuna inanırlar. Kültür ve inanç sistemlerindeki farklılıklar, hastalık veya ilaç hakkında yanlış inanışlar, ilaç sonrası gelişen advers olaylar, medya haberleri gibi faktörler de ilaçlara karşı yaklaşımı belirleyip korku oluşturabilmektedir.^{4,5} Psikiyatrik hastalık öyküsü olanlarda ilaçlara karşı isteksizlik ve önyargı daha sıklıkla görülmektedir.⁶ Hastaların psikolojik yönleri hekimlerce dikkate alınmalıdır. Hem plasebo hem de ilaç provokasyon testleri sırasında subjektif ve atipik semptomların olması, psikopatolojik süreçleri düşündürmektedir. Bu süreçte ilaçların farmakolojik, immünojenik olarak birbirinden bağımsız olması ve alerji testlerinin negatif gelmesi tanıda yardımcıdır.¹ İspanya'da yapılan bir çalışmada, ilaç-reaksiyon nedensel ilişkisinde ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu olasılığını skorlayan, İspanyol Farmakovijilans Sistemi Algoritması bu tanı aşamasında katkı sağlayabilir. Bu algoritma *zaman-sal dizi* (şüpheli ilaç(lar)ın alımından advers etkilerin oluşumu arasındaki zaman), *kaynaklar* (olumsuz etkinin ilaçla ilişkisini belirlemek için referans metinlerin taranması), *çekilme etkisi* (ilaç kesilmesi sonrası olumsuz etkinin geçip geçmediği), *yeniden maruz kalma* (ilacın tekrar alımında etkilerin tekrarlayıp tekrarlamadığı), *alternatif nedenler* (ilaç dışı olası alternatif nedenin araştırılması), *neden-sonuç ilişkisi* (neden-sonuç ilişkisini destekleyebilecek bir alt faktör araştırılması), *tamamlayıcı araştırmalar* (ilaç testleri) şeklinde 7 parametre içermektedir. Her biri farklı puan olan bu parametrelere göre skorlama yapılır. Skorlamada 0 puan ilişkisiz, 1-3 puan koşullu, 4-5 puan olası, 6-7 puan yüksek olası ve 8 puan kesin tanı olarak değerlendirilir. 4-5 puanın altındaysa ilaç hipersensivite olasılığı düşüktür.⁷ Bizim olgumuzda, 4 puanın altında kalıp ilaç hipersensivite olasılığı düşük saptanmıştır.

ABD sağlık sisteminde yapılan retrospektif bir çalışmada, nüfusun %6'sında MDIS saptanmış olup, bunun psikojenik hastalıklarla yakından ilişkili olduğu, anksiyete ve depresyonu olanlarda MDIS olasılığının neredeyse 2 kat arttığı belirlenmiştir.⁸

Farmakofobi alanındaki araştırmalar çoğunlukla psikiyatrik hastalar ile gebelik dönemindeki kadınlar üzerinde yapılmış olsa da, günlük hayatında ilaç korkusu yaşayan birçok kişi bulunmaktadır.⁹ Olgumuzdaki hastamızın da özgeçmişindeki ciddi hastalıkların anksiyete düzeyini arttırdığı ve farmakolojik tedavilere önyargı oluşturduğu düşünülmüştür. Hastamız 5 haftalık psikoterapi sonrası ilaçları tolere edebilmiştir. Alerjik hastalıklar ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkinin patofizyolojik ve psikososyal sebepleri henüz net aydınlatılamamış da olsa, hastanın ruhsal sorunlarına ilişkin 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, ilaç korkusunun giderilmesi açısından önem taşımaktadır.^{10,11} MDIS'li hastaların; immün aracılı mekanizmalarla olan MDHS gibi ilaç reaksiyonlarından ayırt edilip, değerlendirilmesi alerji ve immünoloji uzmanlarının 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. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
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. [\[PubMed\]](#)
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. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
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. [\[PubMed\]](#)
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. [\[Link\]](#)
6. Angermeyer MC, Matschinger H. Public attitudes towards psychotropic drugs: have there been any changes in recent years? *Pharmacopsychiatry.* 2004;37(4):152-6. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#)
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. [\[PubMed\]](#)
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. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
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. [\[Crossref\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[PMC\]](#)
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. [\[Crossref\]](#)
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. [\[PubMed\]](#)