

İlaç Alerjilerinin Patogenezi

Mehtap Yazıcıoğlu

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Allerji Bilim Dalı, Edirne, Prof.Dr.

İlaç reaksiyonları, bir ilacın kullanılması sırasında ortaya çıkan, istenmeyen veya zararlı olabilen etkilerdir. Hastaneye yatırılan hastaların %10-20'sinde, tüm hastane başvurularının ise %3-5'inde ilaç reaksiyonları bildirilmektedir. İlaç reaksiyonları esas olarak beklenen ve beklenmeyen ilaç reaksiyonları olmak üzere sınıflanırlar. Beklenen ilaç reaksiyonları normal kişilerde görülen, ilacın dozu ve bilinen farmakolojik etkisi ile ilgili olan reaksiyonlardır. İlaç reaksiyonlarının %80'den fazlası bu tip reaksiyonlardır. Beklenmeyen ilaç reaksiyonları ise, duyarlı kişilerde gözlenen, genellikle ilacın dozu ve farmakolojik özelliği ile ilgili olmayan reaksiyonlardır. Tablo 1'de bu iki gruptaki reaksiyonlara örnekler verilmektedir.

İlaçları diğer allerjiden ayıran en önemli özellik, bunların çoğunun (L-asparaginaz, insulin, pıhtılaşma faktörleri dışında) küçük molekül ağırlığında (<1000Da) ve protein yapısında olmayan maddeler olmasıdır. İmmün sistem esas olarak büyük molekül ağırlıklı proteinleri tanır. Antijene özgül yanıt, immün sistemin B hücre yüzey reseptörlerine (yüzey immünglobulinleri) veya T hücre reseptörlerine (TCR) bağlanan antijenik epitoplara tanınmasına dayalıdır. Ancak, ilaçlar bu reseptörlerle direkt reaksiyona giremeyecek kadar küçüktürler ve immünojen olmaları için daha büyük molekül ağırlıklı bir taşıyıcı maddeye (genellikle bir peptide) bağlanmaları gerekir. İlaçlar bu nedenle kendileri antijen olmayıp, hapten olarak tanımlanırlar.

Beta-laktam grubu antibiyotikler reaktif şekillere metabolize edilmelerine gerek olmadan proteinleri haptene edebilirler (direkt haptenezasyon). Bunun yanında sulfonamid gibi ilaçların immünojen olabilmeleri için reaktif şekillere metabolize edilmeleri gereklidir (indirekt haptenezasyon).

Sulfonamidler esas olarak asetilizasyon veya oksidasyon yolu ile metabolize olurlar. Oksidasyonda (bioaktivasyon) sitokrom P450 enzimleri etkilidir ve normalde bioaktivasyon fazını detoksifikasyon (bioinaktivasyon) izler. Sonuç olarak, ilaçlar lipide eriyen, polar olamayan bileşiklerden, daha polar olan hidrofilik bileşiklere dönüşür ve daha kolay itrah edilirler. Ancak, eğer bioaktivasyon bioinaktivasyonu aşarsa, reaktif metabolitler serbest kalır ve direkt hücre nekrozuna veya immünojen ilaç-protein kompleksleri aracılığıyla hipersitivite cevaplarına neden olur. Benzer şekilde, ilaçları yavaş asetilize eden kişilerde, ilaç daha fazla bioaktivasyon yolu ile metabolize olur ve bu kişiler ilaç reaksiyonlarına daha duyarlıdırlar.

Yeni çalışmalarda bazı ilaçların T hücre reseptörleri ile direkt etkileşerek immün yanıtı başlatabileceği öne sürülmektedir (farmakolojik etkileşim, p-i concept).

İlaçlar kişinin kendi antijenlerine karşı antikor gelişmesine neden olarak da reaksiyonlara neden olabilir. Bu durum ilacın genel olarak immün sistemi uyarması sonucu olabileceği gibi (adjuvan etki), reaktif ilaç komponentlerin proteinler üzerinde yeni antijenik epitoplara gelişmesine yol açması ve bu epitoplara karşı immün yanıt sonucu da olabilir.

İlaç reaksiyonlarının çoğunda immün mekanizmalar etkili değildir. İmmün mekanizmalar sonucu oluşan ilaç reaksiyonları ilaç alerjileri olarak tanımlanmaktadır ve tüm ilaç reaksiyonlarının % 6 - % 10'unu oluşturur. İmmün mekanizmalar aracılığı ile oluşan ilaç reaksiyonları Gell ve Coombs sınıflamasının yeni düzenlemesine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılır:

Tip I - erken aşırı duyarlılık reaksiyonları: İlaça spesifik IgE antikorları aracılığıyla oluşur. Örnek: Anafilaksi, ürtiker, anjiödem.

Tip II - sitotoksik reaksiyonlar: Antijen spesifik IgG veya IgM antikorları etkilidir. Örnek: Hemolitik anemi, trombositopeni, interstisyel nefrit.

Tip III - immün kompleks reaksiyonları: Antijen spesifik IgG antikorları aracılığıyla oluşur. Örnek: Serum hastalığı, ilaç ateşi, bazı deri döküntüleri ve vaskulit.

Tip IVa- Th1 yardımcı lenfositler aracılığıyla oluşur. Örnek: Ekzema.

Tip IVb- Th2 yardımcı lenfositler aracılığıyla oluşur. Örnek: Makulopapüler ekzantem, büllöz ekzantem.

Tip IVc- Sitotoksik T lenfositler aracılığıyla oluşur. Örnek: Makulopapüler ekzantem, büllöz ekzantem, püstüler ekzantem.

Tip IVd- T lenfositler (IL-8) aracılığıyla oluşur. Örnek: Püstüler ekzantem.

Tablo 1: İlaç reaksiyonlarının sınıflandırılması	
Reaksiyon tipi	Örnek
Beklenen ilaç reaksiyonları	
Toksikite - yüksek doza bağlı olarak görülen olağan reaksiyonlar	Asetaminofen-karaciğer yetersizliği Teofilin-konvülsiyon
Yan etki-tedavi dozunda gözlenen olağan reaksiyon	Psödoefedrin-insomnia Antihistaminikler-sedasyon
Sekonder (indirekt) etki-ilaca bağlı veya hastalıkla ilgili reaksiyonlar	Antibiyotiklere bağlı bakteriyel floranın bozulması Viral infeksiyonlarda ampisilinle deri döküntüsü Eritromisinle teofilin veya digoksin kan düzeyinin yükselmesi
İlaçlar arası etkileşim	?
Beklenmeyen ilaç reaksiyonları	Aspirinin bir tek tableti ile tinnitus
İntolerans	G6PD eksikliği-antioksidan ilaç alınmasından sonra anemi
İdiosenkrazi	Aspirin-astım
Psödoallerjik reaksiyonlar	Betalaktam antibiyotikler-anafilaksi
İmmünolojik ilaç reaksiyonları (allerji)	

Birden fazla immun mekanizmanın etkili olduğu veya immun ve immun olmayan mekanizmaların birlikte rol aldığı ilaç reaksiyonları Gell ve Coombs sınıflamasına uymamaktadır. İlaça bağlı ürtiker reaksiyonunda, etkili mekanizma sorumlu ilaca göre değişmektedir. Ayrıca, ilaca bağlı Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi eksfoliatif dermatit sendromlarında kesin patogenezi henz bilinmemektedir.

Kaynaklar

1. Adkinson NF Jr, Essayan D, Gruchalla R, Haggerty H, Kawabata T, Sandler JD, Updyke L, Shear NH, Wierda D; The Health and Environmental Sciences Institute Task Force. Task force report: future research needs for the prevention and management of immune-mediated drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 109(3):S461-78, 2002.
2. Gruchalla RS. Drug metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 108:475-488, 2001.
3. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003;139:683-93.
4. Adkinson NF Jr. Drug Allergy. Middleton E Jr, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW (eds): *Allergy: Principles and Practice*, 5th ed. Mosby Co., St. Louis, 1998: 1212-24.
5. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. *BMJ* 316 (7140):1295-1298, 1998.