

Dozla ilişkili olmayan zıt
ilaç reaksiyonları

İstenmeyen bir ilaç etki şekli:

Dozla ilişkili olmayan advers (zıt) ilaç reaksiyonları

- doza bağılı olmayan (çok ufak dozlarda bile ortaya çıkabilen)
- öngörülemeyen
- bu nedenle tedavinin başında saptanamayan
- nitelik olarak ilacın etkilerinden farklı
- genellikle ciddi ve ölümcül olabilen reaksiyonlardır.

- İlaça maruz kalan kişilerin genellikle çok azında oluşurlar. Görülme sıklıkları düşük olmasına karşın etkileri şiddetlidir.
- Bu etkiler tedavinin başında saptanamazlar,
- **doz azaltılınca gerilemezler**
- Bireysel farklılıklara bağlı olarak gelişirler.

- Kişiyeye özgü ve yaygın olmayan bu tip reaksiyonlar genellikle **idiyosenkrazik reaksiyonlar** olarak tanımlanırlar.
- "**idiyosenkrazi**" deyimi mekanizması bilinmeyen ve ancak bireysel örnek olarak ortaya çıkan toksik etkiler için kullanılır.

- Eskiden “idiyosenkrazi” olarak tanımlanan birçok toksisite örnekleri bugün genetik mekanizma ile açıklanmaktadır.

Dozla ilişkili olmayan advers ilaç etkilerine zemin hazırlayan faktörler:

- 1. İlaç etkileşmeleri**
- 2. Farmasötik nedenler**
- 3. Genetik nedenler**
- 4. Alerjik reaksiyonlar**

1. İlaç etkileşmelerine bağlı advers etki:

Örnek:

- izoniazid rifampisin ile birlikte reçete edildiği zaman, hepatit görülme sıklığı artar.

2. İlacın üretim koşullarına bağlı (Farmasötik nedenler) advers etki:

Saf olmayan L-triptofan ile oluşan eozinofili-miyalji sendromu

- 1989 yılında ABD' de 1000' in üzerinde kişide kas ağrısı, solunum problemleri, deri sertleşmesi ve diğer bazı belirtilerle nedeni belirlenemeyen bir hastalık ortaya çıkmış ve 38 hasta ölmüştür.

3. Genetik nedenler

Genetik Nedenlere Bağlı Toksikite

Aynı tür içinde bireyler arasındaki genetik farklılık biyotransformasyon hızını ve dolayısıyla toksisiteyi etkilemektedir.

Kalıtsal (herediter) nedenlerle ilaç ve kimyasal maddelere karşı anormal cevap verilmesi kalitatif veya kantitatif nitelikte olabilir.

“**idiyosenkrazi**” deyimi önceleri kimyasal maddelere karşı bireyin diğer bireylerden farklı cevap vermesi olarak tanımlanmaktaydı.

Bazı araştırmacılar (Goldstein 1974), idiyosenkrazi olayını “genetik nedenle ortaya çıkan anormal ilaç reaksiyonu” olarak tanımlamaktadırlar.

Genetik Nedenlere Bağlı Toksisite Mekanizmaları

- Genetik yapıdaki bir değişiklik (mutasyon) nedeni ile, bir toplumun bazı bireylerinde anormal protein (enzim, hemoglobin, diğer vücut proteinleri) oluşabilir.
- Aynı enzimin farklı formlarına **izozim** denir.
- Bu modifiye enzimler, normal enzimler gibi aynı fonksiyonu görmekte beraber substrat ve inhibitörlere karşı değişik affinite gösterebilirler.

- İlaç veya ksenobiyotik metabolize eden enzimlerdeki bu fenotipik anormallikler nedeni ile kişiler kalıtımsal bir defekt olarak kimyasal maddelere karşı anormal cevap verirler.

Genetik farklılıklara dayalı anormal cevaplar birkaç grupta incelenebilir:

1. Kimyasal Maddelerin Kümülasyonuna (birikimine) Neden Olan Genetik Faktörler
2. İlaça Duyarlı Hemoglobinler
3. Kimyasal Maddeye Duyarlığın Artması

Alerjik Reaksiyonlar

Sensitizasyon (Alerji)

Alerji doza bağlı olmayan immünolojik bir reaksiyondur. İlaçlarla doza bağlı olmayan alerjiler ortaya çıkabilir.

Klinik sonuçları:

- Anafilaksi
- Hepatotoksisite
- Kan diskrazileri
- Ciddi deri reaksiyonları

İlaçların oluşturduğu alerjiye bağlı klinik sonuçlardan bir sonraki derste bahsedilecektir.

Ön çalışma için Toksikoloji kitabı sayfa 293