

## Olgu Sunumu

# Bupropion Tedavisi ve Allerjik Reaksiyonlar: Provokasyon ile Desteklenen Üç Olgu

S. ÖZTÜRK\*, M. GÜLEÇ\*, Z. ÇALIŞKANER\*, M. KARAAVVAZ\*

\* Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı, ANKARA

*Bupropion, nikotin bağımlı hastalarda sigara bırakmada kullanılan etkili ve güvenli bir tedavi şekli olarak sunulmaktadır. Ancak literatürde bu ilaç ile ilişkili değişik allerjik ve immünolojik reaksiyonlar bildirilmektedir.*

*Bu makalede kliniğimizde oral provokasyonla değerlendirilen üç olgu sunulmuştur.*

**Anahtar Kelimeler:** Bupropion, Allerji, Ürtiker.

### Bupropion Treatment and Allergic Reactions: Three Cases Proved by Challenge Test

*Bupropion has been proposed to an effective and safe treatment for nicotine dependence. However, there are some reports about allergic and immunologic reactions related with this drug. In this report, we described*

*three additional cases which were proved by challenge test.*

**Key Words:** Bupropion, Allergy, Urticaria.

Sigara kullanımı ve sigaraya bağlı hastalıklar tüm dünyada halk sağlığı problemidir. Kardiyovasküler ve akciğer hastalıkları için en önemli risk faktörüdür. Sigaranın bırakılması bu hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır. Ancak sigaranın bırakılması da önemli bir halk sağlığı problemidir. Özellikle kronik sigara içicileri, her türlü farmakolojik tedavi ve psikolojik destek tedavilerine rağmen sigarayı bırakmakta çok zorlanmaktadır. Bupropion, sigara bağımlılığının tedavisinde

etkin olduğu ileri sürülen ve halen ülkemizde de mevcut olan bir ilaçtır<sup>(1-4)</sup>.

İlaç tedavisi denildiğinde, allerji bilimi ile uğraşan herkesin aklına ilaçlara bağlı istenmeyen etkiler ve ilaç allerjileri gelmektedir. Allerji-immünoloji uzmanları için ilaçların tedavide etkin olmaları yanında, güvenli olmaları ve reaksiyonlara neden olmamaları da önem taşımaktadır. Tedavileri başlayan hekimler hangi uzmanlık alanından olursa olsun, sonuçta ortaya çıkan reaksiyonların tanıları ve tedavileri

**Yazışma Adresi:** Dr. S. ÖZTÜRK

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı, ANKARA

her zaman allerji-immünoloji uzmanlarının uğraş alanı olmaktadır.

Bupropion ile ilgili olarak, yaygın akut ürtiker ve serum hastalığı benzeri tablo gibi birtakım allerjik-immünolojik yan etkiler bildirilmiştir. Ayrıca ağız kuruluğu, insomnia, baş ağrısı ve bulantı gibi diğer yan etkileri de mevcuttur<sup>[3,5]</sup>. Bu makalede, bupropion tedavisi sırasında ortaya çıkan ve daha sonra oral provokasyon (challenge) ile ilaç-reaksiyon ilişkisi kanıtlanmış olan üç ilaç reaksiyonu olgusu tanımlanmıştır.

### **OLGU SUNUMU**

#### **Olgu 1 (28 Yaş, Erkek)**

Hasta dört yıldır günde yaklaşık 20 adet sigara kullanmaktaydı ve sigarayı bırakmak için tıbbi destek almayı kabul etmişti. Bu amaçla 17 gündür bupropion kullanmaktaydı. Tedavinin 14. gününde, daha önce mevcut olmayan deri ve solunum sistemi bulguları ortaya çıkmıştı: Yaygın ürtiker, gözde ve dudaklarda anjiyoödem, göğüste sıkışma hissi ve nefes darlığı. Bu bulgulara ek olarak basınç ürtikeri ve dermatografi ile uyumlu yakınmalar da mevcuttu.

#### **Olgu 2 (31 Yaş, Erkek)**

Onüç yıldır 20 adet/gün sigara içmekte olan hasta, üç haftadır bupropion tedavisi altında sigarayı bırakmıştı. Hastada iki gün önce ortaya çıkan yüz, gövde ve ekstremitelerde zaman zaman kaybolup tekrarlayan yaygın ürtiker plakları ile dudaklarında anjiyoödem bulguları vardı. Hastanın sigarayı bıraktıktan sonra sinirli bir yapıya döndüğü, fazlaca çerez yediği ve yemek yeme sıklığının arttığı, özellikle stresinin arttığı zamanlarda ürtiker plaklarının daha fazla olduğu tespit edildi. Ayrıca konstipasyon şeklinde sindirim sistemi yakınmaları da başlamıştı.

#### **Olgu 3 (40 Yaş, Erkek)**

Bu hasta da yaklaşık yedi yıldır 30 adet/gün sigara içmekteydi ve iki hafta önce bupropion tedavisi eşliğinde sigara içmeyi bırakmıştı. İki gündür yüz, gövde ve ekstremitelerde tekrarlayan yaygın ürtiker plakları ortaya çıkmıştı. Hastada bupropion kullandığı dönem içinde ağız kuruluğu, baş ağrısı ve bulantı yakınmasının başladığı, bu yakınmalarının alevlendiği

dönemlerde ise ürtiker plaklarının çok belirginleştiği tespit edildi.

### **Klinik Değerlendirme ve Yaklaşım**

Hastalar mevcut bulgularının tedavisi ve etyolojide bupropion olup olmadığının tespiti için Göğüs Hastalıkları Kliniği'nden, Allerjik Hastalıklar Kliniği'ne refere edildiler. Akut ürtiker tedavi yaklaşım prensipleri içerisinde öncelikle kullanılmakta olan ve hayati öneme haz olmayan ilaçlar (bupropion) kesildi. Akut semptomlara yönelik antihistaminik tedavisi başlandı. Tüm hastalarda deri bulguları iki gün içinde kayboldu ve tekrarlamadı.

Etyolojik tanı için, ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayeneyi takiben birtakım laboratuvar tetkikleri [tam kan sayımı, sedimentasyon, parazitolojik inceleme, serum biyokimyası, total immünglobulin E (IgE), antinükleer antikor (ANA), C3, C4, TSH, antitiroid peroksidaz antikor, antitiroglobulin antikor, HBsAg, anti-HCV] uygulandı. Ayrıca önce gıda allerjenleriyle ve takiben inhalan allerjenlerle allerji testleri uygulandı. Yapılan tetkiklerde etyolojik tanıya yönelik bir patoloji tespit edilmedi.

Olgu 2 ve olgu 3, kısa bir süre sonra tekrar ürtiker ve anjiyoödem bulgularıyla başvurduklar. Yapılan sorgulamada, bu hastaların sigaraya tekrar başlama korkusuyla kendi inisiyatifleri ile tekrar bupropion tedavisine başlamış oldukları ve ilacı kullanmaya başladıktan 24-48 saat sonra lezyonların tekrarlamış olduğu tespit edildi. Bupropion tedavisi tekrar sonlandırıldı ve semptomatik tedavi verildi.

Lezyonlar tamamen kaybolduktan sonra antihistaminik tedavi kesildi ve verilen ilacın eliminasyon süresi beklendikten sonra bu iki hastaya (olgu 2 ve 3) klinik şartlarında bupropion ile açık provokasyon (challenge) testi uygulandı. Her iki hastada da bupropion verildikten sonra 24 saat içinde ürtiker ve anjiyoödem tekrarladığı gözlemlendi.

### **TARTIŞMA**

Gözlenen bir reaksiyondan, kullanılmış ve ya kullanılmakta olan bir ilaç sorumlu tutulurken, ilaç-reaksiyon ilişkisinin diğer bir deyişle sebep-sonuç ilişkisinin çok iyi ortaya konması gereklidir. Ancak ne yazık ki, pratikte bu koşul

her zaman yerine getirilmemekte, bazen çok önemli ya da alternatifsiz ilaçlar, özellikle allerji uzmanı olmayan hekimlerce “yasaklanmakta” ve hastalar önemli tedavilerden mahrum bırakılmaktadır. Sorumlu tutulan ilaç “doğrudan hayati önem” taşımayabilir ve bu nedenle düşünmeden tedavi sonlandırılabilir. Ancak, reaksiyondaki sorumluluğu kanıtlanmadan kesilen ilacın hasta için “dolaylı hayati önemi” mevcutsa durum farklıdır. Hekim ilacı keserek bir anlamda sorunu kısa yoldan çözmüş ve sorumluluk almamış olur, ancak bu uygulamadan (olacaksa) en önemli zararı yine hasta görecektir. Bu açıdan bakıldığında, sigara gibi önemli bir mortalite ve morbidite kaynağı bağımlılığın tedavisinde kullanılan ve hastalara farmakolojik ve belki de bir oranda da psikolojik destek sağlayan bir ilaç, “dolaylı hayati önem” taşıyan bir ilaç olarak değerlendirilebilir.

İlaç reaksiyonlarının tanısında oral provokasyon testleri en değerli yöntemdir. Bu testlerin tek-kör, hatta çift-kör ve plasebo kontrollü olarak uygulanması idealdir. Ancak her preparatın plasebo formunu temin etmek her zaman mümkün olmamaktadır. Bu nedenle makalede sunulan olguların değerlendirilmesi açık ve plasebo kontrolsüz olarak gerçekleştirilmiştir. Ancak, semptomların ilk kez ortaya çıkışında ilaç-semptom ilişkisinin çok açık olması, biri hastaların kendi kendilerine, diğeri klinik gözlem altında yapılmış olan iki provokasyonun da pozitif olması (double-challenge) elde edilen sonuçların doğruluk oranının yüksek olduğunu düşündürmektedir. Yani bu iki hastada da akut başlangıçlı ürtiker ve anjiyoödem bupropion kullanımına bağlı olduğu kanaatine varılmıştır.

Diğer olguda ise (olgu 1), bupropion kullanımı sırasında ortaya çıkan ürtiker ve anjiyoödem solunum sistemi bulguları da eşlik etmiş olduğundan, sistemik reaksiyon riski nedeniyle provokasyon testi uygulanmamıştır. Ancak bu hastada da bupropion tedavisinin sonlandırılmasıyla semptomların süratle gerilemesi ve bir daha tekrarlamaması (dermografizm hariç), etyolojide bupropion olma olasılığını güçlendirmektedir.

Bupropion son yıllarda sigara bırakmada uygulanan emniyetli ve iyi tolere edilen bir ilaç

olarak tanımlanmaktadır. Ancak temel prensip olarak her ilacın allerjik ve/veya immünolojik reaksiyonlara neden olma potansiyeli vardır. Bu nedenle hiçbir ilaç için tam anlamıyla “emniyetli” terminolojisi kullanılamaz. Nitekim literatür verileri de bu yöndedir. Literatürde (Pubmed-medline taraması) bupropion ile ilişkilendirilen birçok allerjik ve immünolojik reaksiyon bildirisi mevcuttur. Bupropion ile ilişkili deri reaksiyonları yaklaşık olarak %4 oranında görüldüğü; artralji, miyalji, ateş ve döküntülerle karakterize serum hastalığı benzeri reaksiyonların daha nadir olduğu; anafilaktoid ve anafilaktik reaksiyonlara ise %0.1 oranında rastlandığı bildirilmektedir [3,6-11].

Sonuç olarak; literatür verileri ve klinik tecrübelerimiz, bupropionun birtakım spesifik allerjik yan etkileri olabileceğini göstermektedir. Daha önce de ifade edildiği gibi her ilaç allerjik deri döküntülerine neden olabilir. Ayrıca gözlenen reaksiyonların tedavi alan hastalara oranı, yani ilgili ilaca atfedilen reaksiyon sıklığı da önemlidir. Ancak literatürde düşük oranda da olsa anafilaktik reaksiyonlar da bildirildiğinden (1 nolu olgumuzda tanımlanan solunum sistemi semptomları), bupropion tedavisi başlayan hekimlerin muhtemel allerjik reaksiyonlara karşı uyanık olması gerekmektedir<sup>[10]</sup>. İlaç kullanımı sırasında ortaya çıkan semptomlar mutlaka bir allerji uzmanı ile konsülte edilmelidir. Çünkü bupropion tedavisi nedeniyle oluşabilecek reaksiyonlar hafif allerjik reaksiyonlardan fatal seyirli olabilen allerjik reaksiyonlara, uzun süreli hospitalizasyona kadar değişik klinik sorunlara neden olabilecektir.

#### KAYNAKLAR

1. Hays JT, Ebbert JO. Bupropion sustained release for treatment of tobacco dependence. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1020-4.
2. Holm KJ, Spencer CM. Bupropion: a review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000;59:1007-24.
3. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED ve ark. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337:1195-202.
4. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA ve ark. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91.
5. Evren EC. Sigarayı bırakmada antidepressanların kullanımı: Bu tedavide bupropion'un yeri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2001;11:198-211.

6. Fays S, Trechot P, Schmutz JL ve ark. Bupropion and generalized acute urticaria: eight cases. *Br J Dermatol* 2003;148:177-8.
7. Loo WJ, Alexandroff A, Flanagan N. Bupropion and generalized acute urticaria: a further case. *Br J Dermatol* 2003;149:660.
8. McCollom RA, Elbe DH, Ritchie AH. Bupropion-induced serum sickness-like reaction. *Ann Pharmacother* 2000;34:471-3.
9. Tripathi A, Greenberger PA. Bupropion hydrochloride induced serum sickness-like reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:165-6.
10. Yolles JC, Armenta WA, Aloa AO. Serum sickness induced by bupropion. *Ann Pharmacother* 1999;33:931-3.
11. West R. Bupropion SR for smoking cessation. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:533-40.