

## Immunogenetic factors influencing hypersensitivity to the anesthetic drugs. Overview

Tamar Kemoklidze<sup>1</sup>, George Kamkamidze<sup>2</sup>

The University of Georgia, School of Health Sciences

<sup>1</sup>PhD student, Public Health; <sup>2</sup>Supervisor, MD, MSc, PhD, Professor

**Keywords:** Drug Hypersensitivity; Severe cutaneous adverse reactions (SCAR); Drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS); Human leukocyte antigen (HLA); Killer immunoglobulin-like receptors (KIR).

Drug hypersensitivity reactions are an important public health problem due to their potential to cause life-threatening anaphylaxis and rare severe cutaneous adverse reactions (SCAR). Drug hypersensitivity can be induced by immunologically mediated reactions (referred as drug allergies) as well as non-allergic direct mast cell-mediated drug reactions.

Immunologic reactions have been divided into four categories according to the classical Gel and Coombs system: type I reactions, which are immediate in onset and mediated by IgE and mast cells and/or basophils; type II reactions, which are delayed in onset and caused by antibody- (usually IgG) mediated cell destruction; type III reactions, which are delayed in onset and caused by IgG drug immune complex deposition and complement activation; and type IV reactions, which are delayed in onset and are T cell mediated [1]. According to the World Allergy Organization (WAO), drug hypersensitivity reactions can also be categorized into immediate reactions and delayed reactions based upon the timing of the appearance of symptoms [2].

Immediate-type reactions usually occur within minutes or hours of drug exposure. The clinical manifestations range from pruritus, urticaria, angioedema, and bronchospasm to anaphylaxis. Type I reactions require the presence of drug-specific IgE or the portion of the drug that forms a hapten complex. Drug-specific IgE is produced upon the first exposure to the drug antigen, and then, it binds to basophils or mast cells with the high-affinity Fc receptor. Upon the next exposure to the same drug, two or more IgE molecules on the basophil or mast cell surface may then bind to one multivalent antigen molecule, initiating a series of cellular activation events. This activation causes the extracellular release of granules with preformed inflammatory mediators, including histamine, leukotrienes, prostaglandins, heparin, and other cytokines [3]. IgE-mediated immunologic drug allergy represents a smaller fraction of drug hypersensitivity compared with nonimmunologic drug hypersensitivity [4]. According to the WAO classification system, immunologic anaphylaxis can be caused by an IgE-mediated or non-IgE-mediated mechanism, whereas nonimmunologic anaphylaxis involves direct mast cell activation [2]. Regardless of the underlying mechanism, however, the clinical

## საანესთეზიო პრეპარატების მიმართ

### ჰიპერმგრძობელობის იმუნოგენეტიკური

### ფაქტორები. ლიტერატურული მიმოხილვა

თამარ ქემოკლიძე<sup>1</sup>, გიორგი კამკამიძე<sup>2</sup>

საქართველოს უნივერსიტეტი, ჯანმრთელობის მეცნიერებების სკოლა

<sup>1</sup>დოქტორანტი, საზოგადოებრივი ჯანდაცვა;

<sup>2</sup>ხელმძღვანელი, მედიცინის აკადემიური

დოქტორი, პროფესორი

### საკვანძო სიტყვები:

წამლისმიერი ჰიპერმგრძობელობა; მძიმე კანისმხრივი გვერდითი რეაქციები; წამლისმიერი რეაქციები ეოზინოფილიითა და სისტემური სიმპტომებით; ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენი (HLA); კილერების იმუნოგლობულინის მსგავსი რეცეპტორები (KIR).

წამლისმიერი ჰიპერმგრძობელობის რეაქციები წარმოადგენს საზოგადოებრივი ჯანდაცვის მნიშვნელოვან პრობლემას, რადგან მას შეუძლია გამოიწვიოს სიცოცხლისათვის საშიში მდგომარეობა – ანაფილაქსია, ასევე იშვიათად მძიმე კანისმხრივი გვერდითი რეაქციები (SCAR). წამლისმიერი ჰიპერმგრძობელობა შესაძლოა გამოწვეული იყოს როგორც იმუნოლოგიურად გაშუალებული რეაქციებით (როგორცაა მაგალითად, მედიკამენტოზური ალერგია), ასევე არაალერგიული, უშუალოდ მასტოციტებით გაშუალებული წამლისმიერი რეაქციებით.

გელისა და კუმბსის კლასიფიკაციის მიხედვით, იმუნოლოგიური რეაქციები იყოფა ოთხ კატეგორიად: პირველი ტიპის რეაქციები არის დაუყოვნებელი ხასიათის და IgE ანტისხეულებით, მასტოციტებითა და/ან ბაზოფილებით გაშუალებული; მეორე ტიპის რეაქციები არის დაყოვნებული ხასიათის და გამოწვეულია ანტისხეულების (ჩვეულებრივ IgG კლასის) მიერ უჯრედული დაზიანებით; მესამე ტიპის რეაქციები ასევე დაყოვნებულია და გამოწვეულია IgG კლასის იმუნური კომპლექსების ჩალაგებითა და კომპლემენტის აქტივაციით; მეოთხე ტიპის რეაქციები კი დაყოვნებული და T უჯრედებით გაშუალებულია [1]. მსოფლიო ალერგიის ორგანიზაციის მიხედვით (WAO) წამლისმიერი ჰიპერმგრძობელობის რეაქციები შესაძლოა ასევე დაიყოს დაუყოვნებელი და დაყოვნებული ტიპის რეაქციებად სიმპტომების განვითარების დროის მიხედვით [2].

symptoms of both types of anaphylaxis are similar and often indistinguishable.

Delayed-type reactions consist primarily of type IV reactions, which are T cell-mediated delayed-type drug hypersensitivity reactions. These reactions usually take several days or even weeks to manifest following drug exposure. These manifestations range from mild maculopapular exanthema (MPE), contact dermatitis, chronic allergic rhinitis, chronic asthma, nephritis, hepatitis, and fixed drug eruptions (FDEs) to life-threatening SCAR. SCAR includes drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS), Stevens–Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) [5].

The MPE phenotype consists of self-limited diffuse erythematous macules and papules without systemic involvement [6].

DRESS syndrome, meanwhile, is characterized by cutaneous involvement with typical skin eruptions (e.g., exfoliative dermatitis and generalized maculopapular exanthema), fever, atypical lymphocytosis, eosinophilia, lymphadenopathy, and systemic involvement (e.g., liver involvement and kidney involvement). This hypersensitivity syndrome was first named after many different terms had already been used to describe the syndrome, with those terms, such as “anticonvulsant hypersensitivity syndrome,” “allopurinol hypersensitivity syndrome,” and “sulfone syndrome,” primarily depending on the culprit drug involved [7, 8]. The term “DRESS” was initially proposed by Bocquet et al. in 1996 in order to provide a more concise description of the syndrome [9].

SJS and TEN (SJS/TEN) are characterized as a rapidly progressing blistering exanthema of purpuric macules and target-like lesions accompanied by mucosal involvement and skin detachment. SJS is defined as involving less than 10% body surface area skin detachment, SJS-TEN overlap as involving 10–29%, and TEN as involving more than 30% [10].

AGEP, meanwhile, typically presents as a sudden eruption of small nonfollicular pustules on a background of erythema with systemic involvement along with fever and neutrophilia [11].

Most forms of drug hypersensitivity involve T cell-mediated immune responses against specific drug/peptide antigens, leading to various clinical phenotypes. T cell receptor (TCR), CD4<sup>+</sup>, and CD8<sup>+</sup> T cells are involved in the different delayed-type drug hypersensitivity reactions [12].

The molecular mechanisms and checkpoints for drug hypersensitivity include T cell activation and immune responses, cytotoxic proteins and cytokine/chemokine secretion and the cell death mechanisms (e.g., miR-18a-5p-

დაყოფილი ტიპის რეაქციები ძირითადად ვითარდება წამლის მოქმედებიდან რამდენიმე წუთის ან საათის შემდეგ. კლინიკური გამოვლინებები მოიცავს ქავილს, ურტიკარიას, ანგიოშემუშუბას, ბრონქოსპაზმსა და/ან ანაფილაქსიას. პირველი ტიპის რეაქციებისათვის აუცილებელია სპეციფიკური IgE ანტისხეულების არსებობა ან ჰაპტენური კომპლექსის წარმოქმნა. სპეციფიკური IgE ანტისხეულები წარმოიქმნება წამლისმიერ ანტიგენტან პირველადი კონტაქტისას, შემდეგ კი იგი უკავშირდება ბაზოფილებს ან მასტოციტებს მაღალი აფინურობის მქონდე Fc რეცეპტორით. იმავე წამლის შემდგომი მოქმედებისას, ბაზოფილების ან მასტოციტების ზედაპირზე არსებული ორი ან მეტი IgE მოლეკულა უკავშირდება ერთ მულტივალენტურ ანტიგენის მოლეკულას, რაც იწვევს უჯრედულ აქტივაციას. ეს აქტივაცია კი იწვევს გრანულების უჯრედგარეთა სივრცეში „წინასწარ მომზადებული“ ანთების მედიატორების გამონთავისუფლებას, როგორცაა ჰისტამინი, ლეიკოტრინები, პროსტაგლანდინები, ჰეპარინი და სხვა ციტოკინები [3]. IgE გაშუალებული იმუნოლოგიური წამლისმიერი ალერგია წარმოადგენს წამლისმიერი ჰიპერმგმობლობის მცირე ნაწილს არაიმუნოლოგიურ რეაქციებთან შედარებით [4]. WAO კლასიფიკაციის მიხედვით, იმუნოლოგიური ანაფილაქსია შესაძლოა გამოწვეული იყოს როგორც IgE ანტისხეულებით, ასევე არა IgE-გაშუალებული მექანიზმით, როდესაც ანაფილაქსია მიმდინარეობს მასტოციტების პირდაპირი აქტივაციით [2]. განვითარების მექანიზმის მიუხედავად, ანაფილაქსიის ორივე ტიპის კლინიკური სიმპტომები მსგავსია და ხშირად ერთანეთისგან განურჩეველი.

დაყოფილი ტიპის რეაქციები ძირითადად მოიცავს მეოთხე ტიპის რეაქციებს, რომლებიც T უჯრედებით გაშუალებული დაყოფილი ტიპის რეაქციებია. ასეთი რეაქციები ძირითადად წამლის მოქმედებიდან რამდენიმე დღის ან კვირის შემდეგ ვითარდება. კლინიკური გამოვლინებები შესაძლოა იყოს მსუბუქი ხასითის მაკულოპაპულური ეგზანთემა (MPE), კონტაქტური დერმატიტი, ქრონიკული ალერგიული რინიტი, ქრონიკული ასთმა, ნეფრიტი, ჰეპატიტი, ფიქსირებული წამლისმიერი დაზიანება (FDEs), სიცოცხლისათვის საშიში მძიმე კანისმხრივი გვერდითი რეაქციები (SCAR). SCAR მოიცავს წამლისმიერი რეაქციებს

induced apoptosis in keratinocytes). In addition, genetic polymorphisms and specific *HLA* loci also play an important role (e.g., *HLA-B\*15:02* for carbamazepine- (CBZ-) induced SJS/TEN, *HLA-B\*58:01* for allopurinol-induced SCAR, and *HLA-B\*57:01* for abacavir-induced hypersensitivity reactions). Moreover, environmental factors, autoimmune disorders, and patients with a prior medical history of viral infection have also been reported to be implicated in susceptibility to drug hypersensitivity. Immediate-type hypersensitivity reactions may range from urticaria and angioedema to severe fatal reactions, such as bronchospasm and anaphylaxis. Anaphylaxis is a life-threatening systemic hypersensitivity reaction mainly mediated by mast cells and basophil activation via IgE-mediated, non-IgE-mediated, or nonimmunologic mechanisms. Drugs are the most common anaphylaxis triggers in adults, while foods are the most common triggers in children and teenagers [13]. The incidence of drug-induced anaphylaxis has been reported to range from 0.04 to 3.1%, with a mortality rate of around 0.65% [2]. NSAIDs are the main culprits, followed by beta-lactam antibiotics [14, 15]. Perioperative anaphylaxis also remains an issue due to the administration of various combinations of neuromuscular blocking agents (NMBAs), induction agents (e.g., propofol, etomidate, midazolam, and ketamine), and antibiotics [16, 17]. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (with the exception of pyrazolones) are believed to rarely be among the causes of IgE-mediated anaphylaxis, but such anaphylaxis is more commonly related to an aberrant arachidonic acid metabolism [18–20]. The non-IgE-mediated immunologic mechanisms can be mediated by IgG antibodies, as well as by complement or contact system activation, but non-IgE-mediated anaphylaxis is clinically indistinguishable from IgE-mediated anaphylaxis [21, 22]. The causes of non-IgE-mediated immunologic anaphylaxis include biologics, lipid incipients, and dextran [2]. In contrast, nonimmunologic anaphylaxis, previously regarded as a form of pseudoallergic drug reaction, involves the direct stimulation of mast cell degranulation. These reactions are limited to certain groups of drugs, including NSAIDs, such as aspirin, as well as opiates, vancomycin, quinolones, and NMBAs [22, 23]. For radiocontrast media-induced anaphylaxis, the mechanisms are not entirely clear and several mechanisms may be involved, including IgE-mediated or direct stimulating histamine release or the activation of the complement cascades [22, 24, 25].

Genetic predisposing factors have been reported in cases of immediate-type drug hypersensitivity resulting from the use of beta-lactams, aspirin, and other NSAIDs. Interestingly, *HLA* class II genes (*HLA-DRA* and the *HLA-DRA|HLA-DRB5* interregion) have been linked to immediate reactions to beta-lactams [26]. The genetic variants of proinflammatory cytokines (*IL4*, *IL13*, *IL10*, *IL18*, *TNF*, and *IFNGR1*), the cytokine receptor (*IL4R*) are also strongly associated with beta-lactam-induced immediate reactions [27–33]. *HLA-DRB1* \*13:02 and *HLA-*

*DRB5* \*01:01 are associated with carbamazepine-induced SJS/TEN [27]. *HLA-DQA1* \*03:01 and *HLA-DQB1* \*06:01 are associated with allopurinol-induced SCAR [28]. *HLA-DQA1* \*01:01 and *HLA-DQB1* \*06:01 are associated with abacavir-induced hypersensitivity [29]. *HLA-DQA1* \*01:01 and *HLA-DQB1* \*06:01 are associated with carbamazepine-induced SJS/TEN [30]. *HLA-DQA1* \*01:01 and *HLA-DQB1* \*06:01 are associated with carbamazepine-induced SJS/TEN [31]. *HLA-DQA1* \*01:01 and *HLA-DQB1* \*06:01 are associated with carbamazepine-induced SJS/TEN [32]. *HLA-DQA1* \*01:01 and *HLA-DQB1* \*06:01 are associated with carbamazepine-induced SJS/TEN [33].

მაკულოპაპულური ეგზანთემა (MPE) ხასიათდება დიფუზური ერთემატოზული მაკულებისა და პაპულების არსებობით, რომელიც არ მოიცავს სისტემურ რეაქციებს და თვითლიმიტირებადია [6].

DRESS სინდრომი ხასიათდება კანისმხრივი რეაქციებით (ექსფოლიაციური დერმატიტი და გენერალიზებული მაკულოპაპულური ეგზანთემა), ცხელებით, ატოპიური ლიმფოციტოზით, ეოზინოფილით, ლიმფადენოპათიითა და სისტემური რეაქციებით (მაგალითად, ღვიძლისა და თირკმლის დაზიანება). ამ ტიპის ჰიპერმგრძობელობის სინდრომს წარსულში მოიხსენიებდნენ გამომწვევი წამლის მიხედვით - „ანტიკონვულსური ჰიპერმგრძობელობის სინდრომი“, „ალოპურინოლის სინდრომი“, „სულფონის სინდრომი“ [7,8]. ტერმინი „DRESS“ პირველად გამოიყენა ბოქუეტმა 1996 წელს აღნიშნული მდგომარეობის უკეთ განსაზღვრისათვის [9].

SJS და TEN ხასიათდება სწრაფად პროგრესირებადი პურპურული მაკულების ბლისტერული ეგზანთემით, რომელსაც მოჰყვება ლორწოვანის დაზიანება და კანის განშრევება. SJS მოიცავს სხეულის ზედაპირზე კანის დაზიანების 10 პროცენტზე ნაკლებს, SJS-TEN გადაფარვის სინდრომი - 10-29 პროცენტს, ხოლო TEN-ის დროს კანის საფარველის დაზიანება 30 პროცენტზე მეტია. [10].

AGEP ხასიათდება ერთეულ ფუძეზე მცირე არაფოლიკულური პუსტულების უეცარი გასკდომითა და სისტემური რეაქციებით, როგორცაა ცხელება და ნეიტროფილია [11]. მედიკამენტოზური ჰიპერმგრძობელობის ძირითადი ფორმები მოიცავს T უჯრედებით განპირობებულ იმუნურ პასუხს სპეციფიკური წამლისმიერი ანტიგენების საწინააღმდეგოდ, რომელიც განსხვავებულ კლინიკურ გამოვლინებებს იწვევს. T უჯრედის რეცეპტორი (TCR), CD4+ და CD8+ T უჯრედები მონაწილეობს სხვადასხვა დაყვანებული ტიპის რეაქციებში [12]. წამლისმიერი ჰიპერმგრძობელობის მოლეკულური

DRB1<sup>□</sup>06:09 are associated, meanwhile, with aspirin-induced urticaria/angioedema [34]. In addition, HLA-B44 and HLA-Cw5 have also been reported to be associated with chronic idiopathic urticaria associated with aspirin and/or NSAID-induced hypersensitivity [35]. Several genetic predisposing factors have been reported to be associated with immediate-type aspirin hypersensitivity, with those factors involving cytokines (TGFB1, TNF, and IL18) and the production and release of mediators (LTC4S, TBXA2R, PTGER4, FCER1A, MS4A2, FCER1G, and HNMT) [36, 37]. Immediate-type hypersensitivity to NSAIDs has also been reported to be associated with genes belonging to the arachidonic acid pathway (*ALOX5*, *ALOX5AP*, *ALOX15*, *TBXAS1*, *PTGDR*, and *CYSLTR1*) [32, 38].

Recently, the number of pharmacogenetic studies of HLA-associated drug hypersensitivity and related drug-induced syndromes, such as fixed drug reaction, delayed rash, lupus erythematosus, drug-induced liver disease, DRESS/DIHS, SJS, and TEN, has been increasing. These associations are usually drug and ethnic specific, which implies that specific HLA molecules may have higher binding affinities for specific drug antigens and present the drug antigens to specific TCRs, causing a series of T cell activations and adverse immune responses.

Drugs are considered to be foreign antigens and bind to the HLA/peptide/TCR complex to trigger immune and hypersensitivity reactions. There are four hypotheses regarding drug presentation mechanisms that have been proposed to explain how small drug antigens might interact with HLA and TCR in drug hypersensitivity: (1) the hapten theory, (2) the pharmacological interaction with immune receptors (p-i) concept, (3) the altered peptide repertoire model, and (4) the altered TCR repertoire model [39–43].

In addition to drug antigens, hypersensitivity reactions may be induced by other pathogens, such as *Mycoplasma pneumoniae*, or viral infections. Virus-drug interactions associated with viral reactivation may also exist. For example, it is well known that human herpesvirus-6 (HHV-6) plays an important role in DRESS/DIHS. HHV-6 reactivation in patients with DRESS/DIHS may increase T cell activity after the initiation of the drug eruption and induce the synthesis of proinflammatory cytokines, including TNF- $\alpha$  and IL-6 [45]. Shiohara et al. reviewed the associations between viral infections and drug rashes. The sequential reactivations of several herpes viruses (HHV-6, HHV-7, Epstein-Barr virus (EBV), and cytomegalovirus (CMV)) were found to be coincident with the clinical symptoms of drug hypersensitivity reactions [46]. A new variant of coxsackievirus A6 (CVA6) acting as the causative agent may induce widespread mucocutaneous blistering reactions mimicking the features of erythema multiforme major. In addition, the virus may also participate in HLA/drug/TCR

მექანიზმები მოცავს T უჯრედების აქტივაციასა და იმუნურ პასუხს, ციტოტოქსიკური პროტეინებისა და ციტოკინების/ქემოკინების სეკრეციასა და უჯრედული სიკვდილის მექანიზმებს (მაგალითად, miR-18a-5p-გამოწვეული აპოპტოზი კერატინოციტებში). ასევე მნიშვნელოვან როლს ასრულებს გენეტიკური პოლიმორფიზმი და სპეციფიკური HLA ლოკუსები (მაგალითად, HLA-B 15:02 კარბამაზეპინით განპირობებული SJS/TEN, HLA-B 58:01 ალოპურინოლით განპირობებული SCAR, HLA-B 57:01 აბაკავირით განპირობებული ჰიპერმგრძობელობის რეაქციები). ამასთანავე, გარემო პირობები, აუტოიმუნური დარღვევები და ვირუსული ინფექციები გარვეულ როლს თამაშობს წამლისმიერი ჰიპერმგრძობელობის განვითარებაში.

დაუყოვნებელი ტიპის რეაქციები მოიცავს როგორც ურტიკარიასა და ანგიოშემუპებას, ასევე სიცოცხლისათვის საშიშ რეაქციებს, როგორცაა ბრონქოსპაზმი და ანაფილაქსია. ანაფილაქსია წარმოადგენს სიცოცხლისათვის საშიშ სისტემურ ჰიპერმგრძობელობის რეაქციას, რომელიც გაშუალებულია მასტოციტებითა და ბაზოფილებით IgE, არა- IgE და არაიმუნოლოგიური მექანიზმების საშუალებით. მოზრდილებში ანაფილაქსიის ძირითადი გამომწვევია მედიკამენტები, ხოლო ბავშვებსა და მოზარდებში - საკვები ნივთიერებები [13]. წამლით განპირობებული ანაფილაქსიის ინსიდენსი მერყეობს 0.04–3.1 პროცენტს შორის, სიკვდილიანობის დონე კი 0.65 %-ის ფარგლებშია [2]. არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები და ბეტა-ლექტამური ანტიბიოტიკები წარმოადგენს ძირითად გამომწვევებს [14, 15]. პერიოპერაციული ანაფილაქსია კი განპირობებულია სხვადასხვა ნეიროკუნთოვანი მახლოკირებელი ნივთიერებებით (მაგალითად, პროპოფოლი, ეთომიდატი, მიდაზოლამი, კეტამინი) და ასევე ანტიბიოტიკებით [16, 17].

არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები (პირაზოლონის გარდა) იშვიათად წარმოადგენს IgE მექანიზმით განპირობებული ანაფილაქსიის მიზეზს, თუმცა ასეთი ტიპის ანაფილაქსია დაკავშირებულია არაქილონის მქავას მეტაბოლიზმთან [18–20]. არა-IgE განპირობებული იმუნოლოგიური რეაქციები გაშუალებულია IgG ანტისხეულებით, ასევე კომპლემენტის სისტემის აქტივაციით, თუმცა კლინიკურად მათი განსხვავება IgE განპირობებული რეაქციებისგან შეუძლებელია

interactions [44]. The presence of HHV peptides in patients with high-risk HLA alleles may trigger the activation of cytotoxic T cells, thereby resulting in the development of SCAR. The pathogenic factors underlying the unusual presentations of drug hypersensitivity related to viral infections need to be further investigated.

The most commonly used laboratory test for confirming a diagnosis of anaphylaxis consists of determining the patient's total serum tryptase level [47]. Serial measurements of tryptase levels can be taken during an anaphylactic episode, although measurements of the baseline level are considered to be most useful. In fact, while serial measurements of tryptase levels taken during an anaphylactic episode can serve as useful markers for evaluating these reactions, this approach is not used so widely in clinical practice due to the limitations involved in measuring tryptase during the acute phase of an episode. Elevated levels of histamine, the first mediator released by mast cells, in plasma or urine are also consistent with anaphylaxis [2]. However, plasma histamine levels are only transiently elevated, making them of little utility if the patient is evaluated more than 1 hour after onset of the episode [48]. At the same time, normal levels of tryptase or histamine do not preclude a diagnosis of drug hypersensitivity [13].

For IgE-mediated hypersensitivity reactions, serum drug-specific IgE (sIgE) quantification and the basophil activation test (BAT) are frequently used to assess the culprit drug. The tests used to conduct sIgE immunoassays consist of radioallergosorbent testing (RAST), enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs), and fluoroenzyme immunoassays (FEIAs) [49]. FEIAs can be performed using commercial products, such as the ImmunoCAP-FEIA system [50–52]. Flow cytometry after drug stimulation determines the levels of basophil activation or degranulation markers; CD63 and CD203c is also usually measured [54]. Of note, the results of the BAT for aspirin/NSAID-induced hypersensitivity remain inconclusive due to the fact that they encompass both IgE-mediated allergic reactions and nonimmunological intolerances. [55]. Mediator release assays, meanwhile, measure the mediator released (histamine or leukotriene 4), but these assays have exhibited sensitivity and specificity levels too low for them to be recommended for the purposes of diagnosis [53, 56].

The discovery of biomarkers for drug hypersensitivity is crucial for clinical purposes, including the early diagnosis and better prediction of this disease in order to prevent complications. We previously found granulysin to be a key cytotoxic molecule responsible for disseminated keratinocyte necrosis through the action of cytotoxic lymphocytes or NK-cell-mediated cytotoxicity with no direct cellular contact. A significant correlation between the granulysin levels in blister fluids and clinical severity was also found. In addition, the serum granulysin levels in patients with SJS/TEN have also been found to be significantly elevated

[21, 22]. არა-IgE განპირობებული იმუნოლოგიური ანაფილაქსია მოიცავს ბიოლოგიურ, ლიპიდურ ნივთიერებებს, დექსტრანს [2]. არაიმუნოლოგიური ანაფილაქსია, რომელიც ადრე ფსევდოალერგიულ რეაქციად მოიხსენიებოდა, მოიცავს მასტოციტების დეგრანულაციის პირდაპირ სტიმულაციას. ასეთ რეაქციებს ძირითადად განაპირობებს ასპირინი, ოპიატები, ვანკომიცინი, ქინოლონი, ნეიროკუნთოვანი მახლოკირებელი აგენტები [22, 23]. რადიოკონტრასტული ნივთიერებების მიერ ანაფილაქსიის გამოწვევის მექანიზმი ბოლომდე არაა შესწავლილი და სავარაუდოდ რამდენიმე მექანიზმი ჩართული, როგორც IgE-გამშუალებული, ასევე ჰისტამინის გამონთავისუფლების პირდაპირი სტიმულაცია ან კომპლემენტის სისტემის აქტივაცია [22, 24, 25].

დაუყოვნებელი ტიპის წამლისმიერი რეაქციების განვითარებაში გენეტიკური წინასწარგანწყობა დადგენილია ბეტა-ლაქტამური ჯგუფის ანტიბიოტიკების, ასპირინისა და არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებების შემთხვევებში. HLA კლასის II გენები (HLA-DRA და HLA-DRA/HLA-DRB5 ინტერრეგიონი) დაკავშირებულია ბეტა-ლაქტამების მიმართ დაუყოვნებელი რეაქციების განვითარებასთან [26]. ასევე აღნიშნული რეაქციების განვითარებაში მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს პროანთებითი ციტოკინების გენეტიკურ ვარიაციებს (IL4, IL13, IL10, IL18, TNF, IFNGRI), ციტოკინების რეცეპტორებს (IL4R) [27–33]. HLA-DRB1 13:02 და HLA-DRB1 06:09 ასოცირებულია ასპირინით გამოწვეულ ურტიკარია/ანგიოშემუშვებასთან [34]. HLA-B44 და HLA-Cw5 დაკავშირებულია ასპირინითა და სხვა არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებებით გამოწვეულ ქრონიკულ იდიოპათიურ ურტიკარიასთან [35]. ასპირინის მიმართ განვითარებული დაუყოვნებელი ტიპის რეაქციების განვითარებაში მნიშვნელოვანი ადგილი უჭირავს ასევე ციტოკინებს (TGFB1, TNF, IL18), მედიატორების პროდუქციასა და გამონთავისუფლებას (LTC4S, TBXA2R, PTGER4, FCER1A, MS4A2, FCER1G, HNMT). [36, 37]. ასევე აღნიშნული რეაქციები დაკავშირებულია არაქიდონის მქავას მეტაბოლიზმთან ასოცირებულ გენებთან (ALOX5, ALOX5AP, ALOX15, TBXAS1, PTGDR, CYSLTR1) [32, 38]. უკანასკნელი პერიოდის მანძილზე HLA გენებთან დაკავშირებული წამლისმიერი ჰიპერ-მგრძობელობის რეაქციების რიცხვმა იმატა, მათ

before the development of skin detachment or mucosal lesions but then to drop rapidly within 5 days of disease onset. Additionally, prolonged elevation of serum granulysin has also been found in DIHS patients, indicating that such elevation could possibly be used for the purposes of early diagnosis and predicting disease prognosis [57]. Furthermore, the levels of IL-15 were correlated with the disease progression and mortality of SJS/TEN at early stage. Serum IL-15 levels can be further utilized as a marker for early diagnosis and prognosis monitoring. For DRESS/DIHS, serum TARC levels in patients with DRESS/DIHS have been reported to be significantly higher than those in patients with SJS/TEN and MPE during the acute phase and to be correlated with skin eruptions. TARC was thus identified as a potential biomarker for the early indication and disease activity of DRESS/DIHS and also for determining the prognosis of systemic severity of inflammation in drug eruptions other than SJS/TEN. For AGEP, meanwhile, no specific markers for diagnosing or predicting the disease have been identified at present [58].

Drug rechallenge is considered the gold standard for confirming a potential offending drug; however, its use is not practical due to the possible life-threatening consequences. As such, there is still no standard method for the confirmation of drug causality. Nonetheless, HLA genotyping might be helpful for identifying culprit drugs via specific HLA alleles in at-risk populations [59]. Several *in vitro* tests can be used to assist in the confirmation of drug causality, but the exact sensitivity and specificity of such tests are not well known [60, 61]. There are several tests currently available: the lymphocyte transformation test (LTT), ELISpot (Enzyme-linked immunospot assay) intracellular cytokine staining, and the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). [62]. The LTT is a reproducible test for measuring the enhanced proliferative response of PBMC after the sensitization of T cells to a drug [63]. However, the sensitivity of the test has reportedly varied among various studies involving various drugs and clinical phenotypes and different timings for use of the test [64, 65]. The relevance of using the LTT in testing for SJS/TEN was relatively lower than those using than DRESS/DIHS and AGEP [65]. Several modifications can help to increase the sensitivity of the LTT or ELISPOT [62, 66-68]. The data for an ELISA-based test used to detect granulysin showed better sensitivity (86%) in SJS/TEN. [69]. Further larger studies will thus be needed to confirm both the sensitivity and specificity. *In vivo* patch tests provide a low-risk method for reproducing delayed hypersensitivity [70]. The value of patch testing depends on the phenotypes and drugs involved. The sensitivity of such testing is generally <70%, but higher sensitivities have been reported for AGEP and for some selected populations such as abacavir-hypersensitivity, carbamazepine-induced SJS/DRESS, and fixed drug eruption patients [61, 70, 71]. The skin tests involving a prick or intradermal testing are considered to be crucial tools for

შორისაა ფიქსირებული წამლისმიერი რეაქცია, დაყოვნებული ტიპის გამონაყარი, წითელი მგლურა, მედიკამენტოზური ღვიძლის დაზიანება, DRESS/DIHS, SJS, TEN სინდრომები. ასეთი ტიპის რეაქციები ხასიათდება წამალ- და რასა- სპეციფიკურობით. სპეციფიკური HLA მოლეკულები ხასიათდება სპეციფიკური წამლისმიერი ანტიგენებისადმი მაღალი აფინიტეტით და წარუდგენს მათ სპეციფიკურ TCR რეცეპტორებს, რაც იწვევს T უჯრედების აქტივაციასა და არასასურველ იმუნურ პასუხს.

წამლები წარმოადგენს უცხო ანტიგენებს და უერთდება HLA/პეპტიდი/TCR კომპლექსს, რაც იწვევს იმუნურ და ჰიპერმგრძობელობით რეაქციებს. წამლის წარდგენის მექანიზმების მიხედვით გამოიყოფა ოთხი ჰიპოთეზა: 1. ჰაპტენის თეორია; 2. ფარმაკოლოგიური ურთიერთქმედება იმუნურ რეცეპტორებთან; 3. შეცვლილი პეპტიდური ნაკრების მოდელი; 4. შეცვლილი TCR ნაკრების მოდელი [39-43].

წამლისმიერი ანტიგენების გარდა ჰიპერმგრძობელობის რეაქციები შესაძლოა გამოწვეული იყოს სხვა პათოგენებით, როგორცაა *Mycoplasma pneumonia* და სხვა ვირუსული ინფექციები. ასევე შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს ვირუსის რეაქტივაციას. მაგალითად, ადამიანის ჰერპესვირუსი-6 მნიშვნელოვან როლს თამაშობს DRESS/DIHS სინდრომის განვითარებაში. აღნიშნული ვირუსის რეაქტივაცია ზრდის T უჯრედების აქტივაციის დონეს და იწვევს პროანთებითი ციტოკინების სინთეზს, როგორცაა TNF- $\alpha$  და IL-6 [45]. შიოჰარას მიერ აღწერილია ასოციაცია ვირუსულ ინფექციებსა და წამლისმიერ გამონაყარს შორის. ჰერპეს ვირუსების შემდგომი რეაქტივაცია (HHV-6, HHV-7, EBV, CMV) გვხვდება წამლისმიერი ჰიპერმგრძობელობის რეაქციების კლინიკურ სიმპტომებთან ერთად [46]. კოქსსაკვირუსი A6 იწვევს მულტიფორმული ერთიემის მსგავს რეაქციებს. ასევე იგი შესაძლოა მონაწილეობდეს HLA/წამალი/TCR ურთიერთკავშირში [44]. ადამიანის ჰერპეს ვირუსის არსებობამ მაღალი რისკის HLA ალელების მქონე პაციენტში შესაძლოა გამოიწვიოს ციტოტოქსიკური უჯრედების აქტივაცია და შედეგად SCAR რეაქციების განვითარება. ვირუსულ ინფექციებთან დაკავშირებული წამლისმიერი ჰიპერმგრძობელობის რეაქციების პათოგენური ფაქტორები კვლავ მოითხოვს შესწავლას მომავალში.

evaluating drug hypersensitivity reactions, including IgE-mediated or delayed-type hypersensitivity, in both the European and American guidelines [20, 72-74]. However, these skin tests are usually not suggested for SCAR patients due to the risk of relapse. [70, 75].

Anaphylaxis is a medical emergency and epinephrine is the treatment of choice for anaphylaxis to prevent its progression to a life-threatening condition [13, 76]. Epinephrine should be administered as soon as possible without delay to avoid mortality [77]. The intramuscular injection of epinephrine into the middle of the outer thigh is recommended to treat anaphylaxis in most settings and in patients of all ages [78]. Glucagon is indicated for patients receiving beta-blockers with refractory symptoms [79]. The use of corticosteroids was previously believed to decrease the risk of biphasic and protracted reactions; however, a systematic review of the literature failed to retrieve any randomized controlled trials to confirm their effectiveness [80]. An emergency department-based study also failed to find a decrease in the rates of return visits or biphasic reactions among patients treated with glucocorticoids [81]. These adjunctive therapies, including corticosteroids, antihistamines, and bronchodilators, could help to relieve symptoms, but should not be substituted for epinephrine or delay the use of epinephrine [82, 83].

For the treatment of severe delayed-type drug hypersensitivity, there are no optimal treatment guidelines. The efficacy of systemic immunosuppressants or immunomodulatory treatments (e.g., corticosteroids, cyclosporine, intravenous immunoglobulins (IVIg), and plasmapheresis) still remains controversial. Systemic corticosteroids could be the most common treatment option, but the prior use of corticosteroids was found to prolong disease progression with no definite benefit in terms of survival [84-86]. IVIg is one of the most commonly utilized therapies for SJS/TEN and is frequently the adjunctive therapy used for severe cases or pediatric patients [87]. In a meta-analysis, however, IVIg, even high doses of IVIg, failed to achieve statistically significant results supporting the conclusion that it is clinically beneficial [87, 88]. IVIg has been found to yield better outcomes in pediatric patients, but children with TEN usually have lower rates of mortality and better prognoses than adult patients [87, 89]. Cyclosporine, has been found to decrease the mortality rate and the progression of detachment in adults [90]. However, one recent cohort study revealed a statistically insignificant survival benefit for cyclosporine therapy compared to supportive care [91]. In contrast, the first meta-analysis of 7 studies regarding the effect on mortality of cyclosporine in the treatment of SJS/TEN showed a beneficial effect [92]. A trend identified in the same study also indicated that cyclosporine demonstrated better survival than IVIg [92]. There have also been an

ანაფილაქსიის დიაგნოზის დასადგენად ყველაზე ხშირად გამოყენებად ლაბორატორიულ ტესტს წარმოადგენს პაციენტის შრატში ტრიკტაზის საერთო დონის განსაზღვრა [47]. ეპიზოდის დროს ხდება ტრიკტაზის დონის სერიული გაზომვები, თუმცა ბაზისური დონის განსაზღვრა ყველაზე მნიშვნელოვანია. კლინიკურ პრაქტიკაში მისი დონის განსაზღვრას გააჩნია გარკვეული შეზღუდვები მწვავე ეპიზოდისას. ჰისტამინის მომატებული დონე, რომელიც მასტოციტების მიერ გამოყოფილი პირველი მედიატორია, ანაფილაქსიის დროს პლაზმასა და შარდში ასევე მომატებულია [2]. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ პლაზმაში ჰისტამინის დონე დროებით არის მაღალი, ამიტომ მისი განსაზღვრა უმჯობესია ეპიზოდის დაწყებიდან ერთი საათის განმავლობაში [48]. ამავე დროს, ტრიკტაზის ან ჰისტამინის ნორმალური დონე წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობის დიაგნოზს არ გამორიცხავს [13].

IgE-გამუალებული ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციების დროს გამოიყენება წამლის აღმოსაჩენად ხშირად გამოიყენება წამალ-სპეციფიკური IgE-ს განსაზღვრა (sIgE) და ბაზოფილების აქტივაციის ტესტი (BAT). ეს გამოკვლევები მოიცავს: რადიოალერგოსორბენტულ ტესტს (RAST), ფერმენტ-დაკავშირებულ იმუნოსორბენტულ ტესტს (ELISAs), ფლოუროფერმენტულ იმუნოტესტს (FEIAs) [49]. FEIAs გამოკვლევა იყენებს ImmunoCAP-FEIA სისტემას [50-52]. წამლისმიერი სტიმულაციის შემდეგ ფლოუციტომეტრია განსაზღვრავს ბაზოფილების აქტივაციის ან დეგრანულაციის მარკერების დონეს. ასევე გაზომილია CD63 და CD203c [54]. ბაზოფილების აქტივაციის ტესტის შედეგები აპირინით გამოწვეული ჰიპერმგრძნობელობის დროს არასაკმარისია, რადგან იგი მოიცავს როგორც IgE-გამუალებულ, ასევე არაიმუნოლოგიურ რეაქციებს [55]. მედიტორების გამონთავისუფლების ტესტი ზომავს ჰისტამინის ან ლეიკოტრიენების დონეს, თუმცა აღნიშნული კვლევის მგრძნობელობისა და სპეციფიკურობის დონე დაბალია დიაგნოზის დასადგენად [53, 56].

კლინიკურ პრაქტიკაში გადამწყვეტი მნიშვნელობა ენიჭება წამლისმიერი ჰიპერმგრძნობელობის ბიომარკერების აღმოჩენას ადრეული დიაგნოზის დასადგენად და გართულებების თავიდან ასაცილებლად. აღმოჩნდა, რომ გრანულიზირებული წარმოადგენს ძირითად ციტოტოქსიკურ

increasing number of case reports regarding the benefit of treatment with anti-TNF- $\alpha$  biologic agents for patients with TEN [93-98]. One recent systemic review showed that glucocorticosteroids and cyclosporine are the most promising therapies in terms of survival benefit, but no such benefits were observed for IVIg, plasmapheresis, thalidomide, cyclophosphamide, hemoperfusion, tumor necrosis factor inhibitors, or granulocyte colony-stimulating factor [99].

Meanwhile, IL-15 was demonstrated to be a major cytokine orchestrating SJS/TEN, indicating that further novel therapeutics including IL-15 blockers [100]. That said, further prospective, randomized controlled studies are needed to provide more definitive conclusions regarding treatment in patients with SJS/TEN.

Systemic corticosteroids have been considered the treatment of choice for patients with DRESS/DIHS, but they may be associated with an increased risk of complications such as opportunistic infections [101]. CMV and HHV-6 viral loads were also reported to be increased in patients receiving systemic corticosteroids, while EBV loads were higher in patients not receiving systemic corticosteroids [102]. Antiviral medications such as ganciclovir can be given in addition to steroids and/or IVIg in cases of severe disease with confirmation of viral reactivation [103]. Several previous studies have reported the effectiveness of treatment with IVIg [104]. Plasmapheresis and other immunosuppressive drugs, such as cyclophosphamide, cyclosporine, interferons, muromonab-CD3, mycophenolate mofetil, and rituximab, may also be potential therapies [104]. Among the above treatments, the use of cyclosporine was successful in 2 recent cases with rapid response, and so, its use could be considered for patients with concerns about using longer courses of systemic corticosteroids [105]. Supportive treatment with topical steroid-based treatments for AGEP is suggested due to the mostly benign and self-limiting course of the condition [106, 107]. Meanwhile, the administration of systemic steroids for a short period can be considered for severe and refractory cases [58].

The avoidance of undesired events seems economically meaningful. In particular, pharmacogenetic testing can help prevent serious drug reactions. Genetic testing before carbamazepine treatment, for example, has been found to be cost-effective. However, that physicians generally did not perform the required genetic testing before using carbamazepine, but rather went ahead and directly prescribed the more expensive alternative drugs. This approach prevents the use of drugs that are known to be highly effective in favor of others of less certain efficacy, while burdening the health-care system with unnecessary costs.

Several studies have shown association of HLA (Human

მოლეკულას, რომელიც პასუხისმგებელია კერატინოციტების გავრცელებულ ნეკროზზე ციტოტოქსიკური ლიმფოციტების ან NK-უჯრედების მოქმედებით. ასევე მნიშვნელოვანი კავშირი დადგინდა გრანულიზინის მომატებულ დონესა და კლინიკური სურათის სიმძიმეს შორის. ამასთანავე, პაციენტებში SJS/TEN სინდრომით შრატის გრანულიზინის დონე მნიშვნელოვნად მაღალია კანისა და ლორწოვანის დაზიანების განვითარებამდე, შემდეგ კი იკლებს დაავადების დაწყებდან 5 დღეში. DIHS სინდრომის პაციენტებში აღინიშნება შრატის გრანულიზინის გახანგრძლივებულად მომატებული დონე, რაც ადრეული დიაგნოზის დასმისა და პროგნოზირების საშუალებას იძლევა [57]. IL-15 დონე კი დაკავშირებულია დაავადების პროგრესთან და სიკვდილიანობასთან SJS/TEN სინდრომის ადრეულ სტადიაზე. ამიტომ მისი, როგორც მარკერის გამოყენება, შესაძლებელია მომავალში ადრეული დიაგნოზის დადგენისა და პროგნოზის მონიტორინგის მიზნით. TARC დონე DRESS/DIHS სინდრომის მქონე პაციენტებში მნიშვნელოვნად მაღალია, ვიდრე SJS/TEN და MPE სინდრომების დროს მწვავე ფაზაში და დაკავშირებულია კანის დაზიანებებთან. ამგვარად, TARC განხილულია როგორც პოტენციური ბიომარკერი დაავადების ადრეული გამოვლენისა და პროგნოზისათვის DRESS/DIHS სინდრომისას. AGEP შემთხვევაში სპეციფიკური მარკერი ჯერჯერობით არ არის დადგენილი [58].

გამომწვევი წამლის დიაგნოზის დადგენის ოქროს სტანდარტად მიჩნეულია პროვოკაციული ტესტი. თუმცა, პრაქტიკულად მისი გამოყენება შესაძლოა სიცოცხლისათვის საშიში რეაქციებით დასრულდეს. ამიტომ გამომწვევი წამლის დადგენის სტანდარტული მეთოდი არ არის ჯერ კიდევ შემუშავებული. თუმცა, უნდა აღინიშნოს, რომ HLA გენოტიპირება შესაძლოა დაგეხმაროს წამლის დადგენაში რისკ-ჯგუფის პოპულაციაში სპეციფიკური HLA ალელების გამოვლენით [59]. ასევე გამოიყენება ზოგიერთი in vitro ტესტიც, თუმცა მათი სენსიტიურობა და სპეციფიკურობა არ არის დადგენილი [60, 61]. ამჟამად გამოყენებადი ტესტებია: ლიმფოციტების ტრანსფორმაციის ტესტი (LTT), ფერმენტ-დაკავშირებული იმუნოტესტი (ELISpot), ფერმენტ-დაკავშირებული იმუნოსორბენტული კვლევა (ELISA) [62]. LTT ზომავს PBMC მომატებულ პასუხს



leukocyte antigen )/KIR (Killer immunoglobulin-like receptors) profiles with the development of different diseases – both infectious, such as HIV, HCV, HPV, CMV, HBV and non-infectious. To investigate combinations of HLA and KIR genotypes associated with allergy to anesthetic agents will clarify immunogenetic mechanisms of development of drug-related allergies and will stimulate development of novel preventive and treatment strategies for drug hypersensitivity. We must compare intravenous specific IgE and skin allergy tests' results and detect risk-factors for allergic reactions to anesthetic agents (The questionnaire will include questions, including: gender, age, allergy in family members, food, latex and drug allergy, allergy on cosmetics and environmental factors, concomitant chronic and infectious diseases). The relevance of these reactions urges the need of discovering other biomarkers of DHRs and to elucidate all other factors involved in DHR pathogenesis to prevent DHR onset pre-clinically. Factors such as age, gender, viral infections among others are thought to play a role in DHR onset.

The importance of the proposed study is defined by the following factors: no precise data available about association between genetic predisposition and allergy to anesthetic agents; this will be initial immunogenetic studies which can lead to analyze several pathologies in Georgia; also it can be used to study genetic peculiarities of the population. Obtained results will contribute to our knowledge about immunogenetic factors associated with the allergic reactions to anesthetic agents which will help in development of preventive strategies.

#### References:

1. Pichler W. J. (2003). Delayed drug hypersensitivity reactions. *Annals of Internal Medicine*. 139(8):683–693.
2. Montañez M. I., Mayorga C., Bogas G., et al. (2017). Epidemiology, mechanisms, and diagnosis of drug-induced anaphylaxis. *Frontiers in Immunology*;8:p. 614.
3. Schnyder B., Pichler W. J. (2009). Mechanisms of drug-induced allergy. *Mayo Clinic Proceedings*;84 (3):268–272.
4. Johansson S. G., Bieber T., Dahl R., et al. (2004). Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*.113(5):832–836.
5. Mockenhaupt M. (2012). Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Chemical Immunology and Allergy*. 97:1–17.
6. Wong G. A., Shear N. H. (2005). Adverse drug interactions and reactions in dermatology: current issues of clinical relevance. *Dermatologic Clinics*. 23(2):335–342.

სენსიბილიზაციის შემდეგ [63]. თუმცა ტესტის მგრძობელობა განსხვავებულია განსხვავებულ კვლევებში სხვადასხვა წამლებისა და კლინიკური ფენოტიპების გამო [64, 65]. მნიშვნელოვანია LTT ტესტის გამოყენება DRESS/DIHS და AGEP სინდრომების დროს, ხოლო - ნაკლებად SJS/TEN შემთხვევებში [65]. სხვადასხვა მოდიფიკაციების საშუალებით შესაძლებელია აღნიშნული გამოკვლევების სენსიტიურობის გაზრდა [62, 66–68]. ELISA ტესტის მიერ გრანულოზინის აღმოჩენის სპეციფიკურობა მაღალია (86 %) SJS/TEN სინდრომის დროს [69]. შემდგომში კვლევების ჩატარება აუცილებელია მათი მგრძობელობისა და სპეციფიკურობის დასადგენად.

In vivo კონტაქტური ტესტი წარმოადგენს დაბალი რისკის გამოკვლევას დაყოვნებული ჰიპერმგრძობელობის შემთხვევებში [70]. მისი მნიშვნელობა დაკავშირებულია ფენოტიპსა და მედიკამენტზე. მგრძობელობა ძირითადად 70 %-ზე ნაკლებია, თუმცა შედარებით მაღალია AGEP სინდრომის, აბაკავირის მიმართ ჰიპერმგრძობელობის, კარბამაზეპინით გამოწვეული SJS/DRESS სინდრომისა და ფიქსირებული წამლისმიერი დაზიანების მქონე პაციენტებში [61, 70, 71]. კანის სინჯები, რომელიც მოიცავს პრიკ-ტესტირებასა და კანშიგა ტესტს, ასევე გამოიყენება მედიკამენტოზური ჰიპერმგრძობელობის რეაქციების გამოსაღწევად, როგორც IgE-გაშუალებული რეაქციებისას, ასევე დაყოვნებული ტიპის ჰიპერმგრძობელობის დროს, ევროპული და ამერიკული გაიდლაინების მიხედვით [20, 72–74]. კანის სინჯები არ არის მიზანშეწონილი SCAR პაციენტებში, რადგან გარკვეულ რისკებთან ასოცირდება [70, 75].

ანაფილაქსია წარმოადგენს დაყოვნებულ რეაქციას და ეპინეფრინი არის მისი განვითარების საწინააღმდეგოდ გამოსაყენებელი პირველი რიგის პრეპარატი საშიში გართულებების თავიდან ასაცილებლად [13, 76]. ეპინეფრინი უნდა იქნას გამოყენებული რაც შეიძლება სწრაფად სიკვდილიანობის თავიდან ასაცილებლად [77]. მისი ინექცია ხდება ინტრამუსკულარულად, ზარმაცის შუა მონაკვეთში ყველა ასაკის პაციენტებში [78]. გლუკაგონი კი ნაჩვენებია პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ბეტა-ბლოკერებს [79]. ადრე ითვლებოდა, რომ კორტიკოსტეროიდების გამოყენება ამცირებდა რეაქციების ბიფაზურ მიმდინარეობას, თუმცა

7. Vittorio C. C., Muglia J. J. (1995). Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Archives of Internal Medicine*. 155(21):2285–2290.
  8. Arellano F., Sacristan J. A. (1993). Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Annals of Pharmacotherapy*. 27(3):337–343.
  9. Bocquet H., Bagot M., Roujeau J. C. (1996). Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS) *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 15(4):250–257.
  10. Bastuji-Garin S., Rzany B., Stern R. S., Shear N. H., Naldi L., Roujeau J. C. (1993). Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Archives of Dermatology*. 129(1):92–96.
  11. Sidoroff A., Dunant A., Viboud C., et al. (2007). Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR) *British Journal of Dermatology*. 157(5):989–996.
  12. Lerch M., Pichler W. J. (2004). The immunological and clinical spectrum of delayed drug-induced exanthems. *Current Opinion Allergy and Clinical Immunology*. (5):411–419.
  13. Simons F. E., Arduzzo L. R., Bilò M. B., et al. (2011). World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 127(3):587–593.
  14. Jares E. J., Baena-Cagnani C. E., Sánchez-Borges M., et al. (2015). Drug-induced anaphylaxis in Latin American countries. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: in Practice*. 3(5):780–788.
  15. Lee Y. S., Sun W. Z. (2017). Epidemiology of anaphylaxis: a retrospective cohort study in Taiwan. *Asian Journal of Anesthesiology*. 55(1):9–12.
  16. Garvey L. H. (2016). Old, new and hidden causes of perioperative hypersensitivity. *Current Pharmaceutical Design*. 22(45):6814–6824.
  17. Iammatteo M., Keskin T., Jerschow E. (2017). Evaluation of periprocedural hypersensitivity reactions. *Annals of Allergy Asthma & Immunology*. 119(4):349.
  18. Blanca-Lopez N., Perez-Alzate D., Andreu I., et al. (2016). Immediate hypersensitivity reactions to ibuprofen and other arylpropionic acid derivatives. *Allergy*. 71(7):1048–1056.
  19. Canto M. G., Andreu I., Fernandez J., Blanca M. (2009). Selective immediate hypersensitivity reactions to NSAIDs. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 9(4):293–297.
  20. Brockow K., Garvey L. H., Aberer W., et al. (2013). Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 68(6):702–712.
- ლიტერატურული მიმოხილვებისა და რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევების შედეგად მათი ეფექტურობა ვერ დამტკიცდა [80]. არ იქნა შემცირებული ბიფაზური რეაქციების სიხშირე კორტიკოსტეროიდებით ნამკურნალებ პაციენტებში [81]. დამატებითი თერაპია, რომელიც მოიცავს კორტიკოსტეროიდებს, ანტიჰისტამინებსა და ბრონქოდილატატორებს, გვეხმარება სიმპტომების შემსუბუქებაში, თუმცა ვერ ანაცვლებს ეპინეფრინის დროულ გამოყენებას [82, 83].
- დაყოვნებული ტიპის წამლისმიერი ჰიპერმგრძობელობის მკურნალობის ოპტიმალური გაიდლაინი არ არსებობს. სისტემური იმუნოსუპრესანტებისა და იმუნომოდულატორული საშუალებების (მაგალითად, კორტიკოსტეროიდები, ციკლოსპირინი, ინტრავენური იმუნოგლობულინი, პლაზმაფერეზი) ეფექტურობა კვლავ საკამათოდ რჩება. სისტემური კორტიკოსტეროიდები ითვლება ამგვარი რეაქციების სამკურნალო პრეპარატებად, თუმცა მათი გამოყენებისას დაავადების განვითარების თავიდან აცილების მიზნით დადებითი შედეგები ხშირ შემთხვევებში არ გვხვდება [84–86]. ინტრავენური იმუნოგლობულინი გამოიყენება SJS/TEN სინდრომისას მძიმე შემთხვევებში ან პედიატრიულ პაციენტებში [87]. მეტა-ანალიზის შედეგად გამოვლინდა, რომ ინტრავენური იმუნოგლობულინის მაღალი დოზები არ ასრულებს მნიშვნელოვან როლს მკურნალობის თვალსაზრისით [87, 88]. მისი გამოყენებისას უკეთესი გამოსავალი შეინიშნება პედიატრიულ პაციენტებში, თუმცა საგულისხმოა, რომ ამ ასაკში სიკვდილიანობის დონე გაცილებით დაბალია [87, 89]. ასევე ითვლება, რომ ციკლოსპორინის გამოყენება ამცირებს სიკვდილიანობის დონეს მოზრდილებში [90]. თუმცა ერთი კოჰორტული კვლევის შედეგად საწინააღმდეგო ფაქტია დაფიქსირებული [91]. 7 კვლევის მეტა-ანალიზმა კი მისი დადებითი ზეგავლენა აჩვენა SJS/TEN სინდრომის დროს [92]. ციკლოსპორინმა აჩვენა უკეთესი შედეგი, ვიდრე ინტრავენურმა იმუნოგლობულინმა [92]. ასევე მნიშვნელოვანია anti-TNF- $\alpha$  ბიოლოგიური აგენტების გამოყენება TEN სინდრომის დროს [93–98]. ლიტერატურული მიმოხილვის შედეგად დაფიქსირდა, რომ გლუკოკორტიკოსტეროიდებსა და ციკლოსპორინს გააჩნია უფრო დადებითი ეფექტი, ვიდრე ინტრავენურ იმუნოგლობულინს, პლაზმაფერეზს, თალიდომიდს, ციკლოფოსფამიდს,

21. Munoz-Cano R., Picado C., Valero A., Bartra J. (2016). Mechanisms of anaphylaxis beyond IgE. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 26(2):73–82.
  22. Finkelman F. D., Khodoun M. V., Strait R. (2016). Human IgE-independent systemic anaphylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 137(6):1674–1680.
  23. Subramanian H., Gupta K., Ali H. (2016). Roles of Mas-related G protein-coupled receptor X2 on mast cell-mediated host defense, pseudoallergic drug reactions, and chronic inflammatory diseases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 138(3):700–710.
  24. Laroche D., Namour F., Lefrancois C., et al. (1999). Anaphylactoid and anaphylactic reactions to iodinated contrast material. *Allergy*. 54(Supplement 58):13–16.
  25. Farnam K., Chang C., Teuber S., Gershwin M. E. (2012). Nonallergic drug hypersensitivity reactions. *International Archives of Allergy and Immunology*. 159(4):327–345.
  26. Gueant J. L., Romano A., Cornejo-Garcia J. A., et al. (2015). HLA-DRA variants predict penicillin allergy in genome-wide fine-mapping genotyping. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 135(1):253–259.
  27. Apter A. J., Schelleman H., Walker A., Addya K., Rebbeck T. (2008). Clinical and genetic risk factors of self-reported penicillin allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 122(1):152–158.
  28. Gueant-Rodriguez R. M., Romano A., Beri-Dexheimer M., Viola M., Gaeta F., Gueant J. L. (2006). Gene-gene interactions of IL13 and IL4RA variants in immediate allergic reactions to betalactam antibiotics. *Pharmacogenetics and Genomics*. 16(10):713–719.
  29. Qiao H. L., Yang J., Zhang Y. W. (2005). Relationships between specific serum IgE, cytokines and polymorphisms in the IL-4, IL-4Ra in patients with penicillins allergy. *Allergy*. 60(8):1053–1059.
  30. Yang J., Qiao H. L., Dong Z. M. (2005). Polymorphisms of IL-13 and IL-4-IL-13-SNPs in patients with penicillin allergies. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 61(11):803–809.
  31. Ming L., Wen Q., Qiao H. L., Dong Z. M. (2011). Interleukin-18 and IL18-607A/C and -137G/C gene polymorphisms in patients with penicillin allergy. *Journal of International Medical Research*. 39(2):388–398.
  32. Oussalah A., Mayorga C., Blanca M., et al. (2016). Genetic variants associated with drugs-induced immediate hypersensitivity reactions: a PRISMA-compliant systematic review. *Allergy*. 71(4):443–462.
  33. Bursztejn A. C., Romano A., Gueant-Rodriguez R. M., et al. (2013). Allergy to betalactams and nucleotide-binding oligomerization domain (NOD) gene polymorphisms. *Allergy*. 68(8):1076–1080.
- ჰემოპერფუზინს, სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორის ინჰიბიტორებს, გრანულოციტების კოლონიის მასტიმულირებელ ფაქტორებს [99]. IL-15 ითვლება SJS/TEN სინდომის მთავარ ციტოკინად, ამიტომ მისი ბლოკირების გამოყენება სამომავლოდ საკმაოდ პერსპექტიულად ითვლება [100]. მომავალში არსებობს რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევების ჩატარების საჭიროება მკურნალობის ალგორითმის დასადგენად.
- DRESS/DIHS სინდრომის მკურნალობაში გამოიყენება სისტემური კორტიკოსტეროიდები, თუმცა მათი გამოყენება დაკავშირებულია ოპორტუნისტული ინფექციების განვითარების მომატებულ რისკთან [101]. ციტომეგალოვირუსი და ადამიანის ჰერპესვირუსი-6 გვხვდება პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ სისტემურ კორტიკოსტეროიდებს, ხოლო ებშტეინ-ბარის ვირუსი გვხვდება პაციენტებში, რომლებიც არ იღებდნენ სისტემურ კორტიკოსტეროიდებს [102]. ანტივირუსული მედიკამენტი, როგორცაა განციკლოვირი, მიიღება სტეროიდებთან და ინტრავენურ იმუნოგლობულინთან ერთად ვირუსული რეაქტივაციის მძიმე ფორმების დროს [103]. ზოგიერთმა კვლევამ ამ დროს ინტრავენური იმუნოგლობულინის ეფექტურობაც აჩვენა [104]. პლაზმაფერეზი და სხვა იმუნოსუპრესიული წამლები, როგორცაა ციკლოფოსფამიდი, ციკლოსპორინი, ინტერფერონი, მურომონაბ-CD3, მიკოფენოლატ მოფეტილი, რიტუქსიმაბი, ასევე შესაძლოა იქნას გამოყენებული [104]. მიზანშეწონილია ციკლოსპორინისა და სისტემური კორტიკოსტეროიდების გამოყენება [105], ასევე ტოპიკური სტეროიდების გამოყენებასაც გააჩნია დადებითი გავლენა AGEP სინდომის დროს [106, 107]. სისტემური სტეროიდების მოკლე კურსი გამოიყენება მძიმე და რეფრაქტერულ შემთხვევებში [58].
- წამლისმიერი არასასურველი რეაქციების თავიდან აცილება ეკონომიკური თვალსაზრისითაც ძალიან მნიშვნელოვანია. ფარმაცოგენეტიკური ტესტების მეშვეობით ხდება მძიმე წამლისმიერი რეაქციების თავიდან აცილება. მაგალითად, გენეტიკური ტესტირება კარბამაზეპინით მკურნალობის თანხების გადახდას და მკურნალობაც ხდება შედარებით ზუსტი.
- აუცილებელი. ამგვარად, ჯანდაცვის სისტემა თავიდან იცილებს არასაჭირო და ზედმეტი

34. Kim S. H., Ye Y. M., Lee S. K., Park H. S. (2006). Genetic mechanism of aspirin-induced urticaria/angioedema. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 6(4):266–270.
  35. Pacor M. L., Di Lorenzo G., Mansueto P., et al. (2006). Relationship between human leucocyte antigen class I and class II and chronic idiopathic urticaria associated with aspirin and/or NSAIDs hypersensitivity. *Mediators of Inflammation*. 2006:5.
  36. Palikhe N., Kim S. H., Yang E. M., et al. (2008). Analysis of high-affinity IgE receptor (FcεR1) polymorphisms in patients with aspirin-intolerant chronic urticaria. *Allergy and Asthma Proceedings*. 29(3):250–257.
  37. Kim S. H., Yang E. M., Park H. J., Ye Y. M., Lee H. Y., Park H. S. (2007). Differential contribution of the CysLTR1 gene in patients with aspirin hypersensitivity. *Journal of Clinical Immunology*. 27(6):613–619.
  38. Cornejo-Garcia J. A., Jagemann L. R., Blanca-Lopez N., et al. (2012). Genetic variants of the arachidonic acid pathway in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced acute urticaria. *Clinical & Experimental Allergy*. 42(12):1772–1781.
  39. Padovan E., Bauer T., Tongio M. M., Kalbacher H., Weltzien H. U. (1997). Penicilloyl peptides are recognized as T cell antigenic determinants in penicillin allergy. *European Journal of Immunology*. 27(6):1303–1307.
  40. Wei C. Y., Chung W. H., Huang H. W., Chen Y. T., Hung S. I. (2012). Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 129(6):1562–1569.
  41. Yun J., Marcaida M. J., Eriksson K. K., et al. (2014). Oxypurinol directly and immediately activates the drug-specific T cells via the preferential use of HLA-B\*58:01. *The Journal of Immunology*. 192(7):2984–2993.
  42. Illing P. T., Vivian J. P., Dudek N. L., et al. (2012). Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. *Nature*. 486(7404):554–558.
  43. Ostrov D. A., Grant B. J., Pompeu Y. A., et al. (2012). Drug hypersensitivity caused by alteration of the MHC-presented self-peptide repertoire. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 109(25):9959–9964.
  44. White K. D., Chung W. H., Hung S. I., Mallal S., Phillips E. J. (2015). Evolving models of the immunopathogenesis of T cell-mediated drug allergy: the role of host, pathogens, and drug response. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 136(2):219–234.
  45. Yoshikawa T., Fujita A., Yagami A., et al. (2006). Human herpesvirus 6 reactivation and inflammatory cytokine production in patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Journal of Clinical Virology*. 37 (Supplement 1):92–96.
- დაწყებამდე. წინააღმდეგ შემთხვევაში გაცილებით ძვირადღირებული წამლების გამოწერა ხდება ამგვარად, ჩატარებული კვლევებით დადგენილ იქნა HLA (ადამიანის ლეიკოციტური ანტიგენი)/KIR (კილერების იმუნოგლობულინის მსგავსი რეცეპტორები) პროფილების ასოციაცია სხვადასხვა დაავადებების განვითარებასთან, როგორც ინფექციურის, როგორცაა აივ-, ვირუსული C ჰეპატიტი, ადამიანის პაპილომავირუსი, ციტომეგალოვირუსი, ვირუსული B ჰეპატიტი, და ასევე არაინფექციურის. HLA და KIR გენოტიპური კომბინაციების ასოციაციის შესწავლა ანესთეტიკების მიმართ ალერგიული რეაქციების განვითარებაზე კი მეტ სიცხადეს შეიტანს წამლით განპირობებული ალერგიის განვითარების იმუნოგენეტიკური მექანიზმების ცოდნაში და ხელს შეუწყობს წამლისმიერი ჰიპერმგრძობელობის საწინააღმდეგო პრევენციული და სამკურნალო სტრატეგიების შემუშავებას., ასევე მოხდება ანესთეტიკების მიმართ განვითარებული ალერგიული რეაქციების რისკ-ფაქტორების (სქესი, ასაკი, ალერგიის ოჯახური ანამნეზი, კვებითი და მედიკამენტოზური ალერგია, ალერგია ლატექსზე, კოსმეტიკურ და გარემო ფაქტორებზე, თანმხლები ქრონიკული და ინფექციური დაავადებები) დადგენა და ინტრავენური სპეციფიკური IgE-სა და კანის ალერგიული სინჯების შედეგების შედარება. ჰიპერმგრძობელობის რეაქციების საფუძვლიანად შესწავლისათვის საჭიროა ამგვარი რეაქციების ბიომარკერების აღმოჩენა და ყველა იმ ფაქტორის გამოვლენა, რომელიც მონაწილეობას ღებულობს წამლისმიერი ალერგიის განვითარებაში, რათა მოხდეს მისი პრევენცია პრეკლინიკურად ანუ სიმპტომების წარმოშობამდე, ფაქტორები, როგორცაა გენეტიკა, ასაკი, სქესი, ვირუსული ინფექციები მიჩნეულია, რომ ასევე მონაწილეობს ჰიპერმგრძობელობის განვითარებაში. აღნიშნული თემა აქტუალურია, რადგან არ არსებობს ზუსტი მონაცემები საანესთეზიო საშუალებებზე ალერგიისა და გენეტიკურ კავშირს შორის, მან შესაძლებელია საფუძველი ჩაუყაროს სხვადასხვა პათოლოგიების იმუნოგენეტიკურ შესწავლას საქართველოში, აგრეთვე გენების განაწილება შესაძლოა გამოყენებულ იქნას პოპულაციის სპეციფიურობის დადგენაში. შესწავლილი საკითხების გარკვევა მნიშვნელოვან წვლილს შეიტანს ისეთი უმნიშვნელოვანესი პრობლემის გადაწყვეტის საქმეში, როგორცაა მედიკამენტოზური ალერგიის თავიდან აცილება.

46. Shiohara T., Kano Y. (2007). A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 33(1-2):124–133.
47. Simons F. E., Arduzzo L. R., Bilo M. B., et al. (2012). World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 12(4):389–399.
48. Lin R. Y., Schwartz L. B., Curry A., et al. (2000). Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: an emergency department-based study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 106(1):65–71.
49. Gomez E., Torres M. J., Mayorga C., Blanca M. (2012). Immunologic evaluation of drug allergy. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 4(5):251–263.
50. Blanca M., Mayorga C., Torres M. J., et al. (2001). Clinical evaluation of Pharmacia CAP system™ RAST FEIA amoxicilloyl and benzylpenicilloyl in patients with penicillin allergy. *Allergy*. 56(9):862–870.
51. Dona I., Torres M. J., Montanez M. I., Fernandez T. D. (2017). In vitro diagnostic testing for antibiotic allergy. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 9(4):288–298.
52. Mayorga C., Dona I., Perez-Inestrosa E., Fernandez T. D., Torres M. J. (2017). The value of in vitro tests to diminish drug challenges. *International Journal of Molecular Sciences*. 18(6)
53. Mayorga C., Celik G., Rouzaire P., et al. (2016). In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 71(8):1103–1134.
54. Leysen J., Sabato V., Verweij M. M., et al. (2011). The basophil activation test in the diagnosis of immediate drug hypersensitivity. *Expert Reviews of Clinical Immunology*. 7(3):349–355.
55. McGowan E. C., Saini S. (2013). Update on the performance and application of basophil activation tests. *Current Allergy and Asthma Reports*. 13(1):101–109.
56. De Week A. L., Sanz M. L., Gamboa P. M., et al. (2009). Diagnosis of immediate-type  $\beta$ -lactam allergy in vitro by flow-cytometric basophil activation test and sulfidoleukotriene production: a multicenter study. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. 19(2):91–109.
57. Saito N., Abe R., Yoshioka N., Murata J., Fujita Y., Shimizu H. (2012). Prolonged elevation of serum granulysin in drug-induced hypersensitivity syndrome. *British Journal of Dermatology*. 167(2):452–453.
58. Feldmeyer L., Heidemeyer K., Yawalkar N. (2016). Acute generalized exanthematous pustulosis: pathogenesis, genetic background, clinical variants and therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 17(8)
59. SC S., Hung S. I., Fan W. L., Dao R. L., Chung W. H. (2016). Severe cutaneous adverse reactions: the pharmacogenomics from research to clinical implementation. *International Journal of Molecular Sciences*. 17:p. 1890.
60. Elzagallaai A. A., Rieder M. J. (2015). In vitro testing for diagnosis of idiosyncratic adverse drug reactions: implications for pathophysiology. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 80(4):889–900.
61. Rive C. M., Bourke J., Phillips E. J. (2013). Testing for drug hypersensitivity syndromes. *The Clinical Biochemist Reviews*. 34(1):15–38.
62. Porebski G. (2017). In vitro assays in severe cutaneous adverse drug reactions: are they still research tools or diagnostic tests already? *International Journal of Molecular Sciences*. 18(8):p. 1737.
63. Pichler W. J., Tilch J. (2004). The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 59(8):809–820.
64. Nagao-Dias A. T., Teixeira F. M., Coelho H. L. (2009). Diagnosing immune-mediated reactions to drugs. *Allergologia et Immunopathologia*. 37(2):98–104.
65. Kano Y., Hirahara K., Mitsuyama Y., Takahashi R., Shiohara T. (2007). Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy*. 62(12):1439–1444.
66. Srinoulprasert Y., Pichler W. J. (2014). Enhancement of drug-specific lymphocyte proliferation using CD25hi-depleted CD3+ effector cells. *International Archives of Allergy and Immunology*. 163(3):198–205.
67. Kato K., Kawase A., Azukizawa H., et al. (2017). Novel interferon- $\gamma$  enzyme-linked immunospot assay using activated cells for identifying hypersensitivity-inducing drug culprits. *Journal of Dermatological Science*. 86(3):222–229.
68. Valeyrie-Allanore L., Mockenhaupt M., Sekula P., et al. (2014). Mechanisms that limit proliferative potential of drug-specific LTT in drug-induced severe cutaneous adverse reaction patients. *Clinical and Translational Allergy*. 4 (Supplement 3).
69. Chung W. H., Pan R. Y., Chu M. T., et al. (2015). Oxypurinol-specific T cells possess preferential TCR clonotypes and express granulysin in allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions. *Journal of Investigative Dermatology*. 135(9):2237–2248.
70. Barbaud A., Collet E., Milpied B., et al. (2013). A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *British Journal of Dermatology*. 168(3):555–562.
71. Lin Y. T., Chang Y. C., Hui R. C., et al. (2013). A patch testing and cross-sensitivity study of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 27(3):356–364.
72. Torres M. J., Romano A., Celik G., et al. (2017). Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. *Clinical and Translational Allergy*. 7(1):p. 7.
73. Joint Task Force on Practice Parameters. (2010). Drug allergy: an updated practice parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 105(4):259–273.
74. Brockow K., Romano A., Blanca M., Ring J., Pichler W., Demoly P. (2002). General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 57(1):45–51.
75. Duong T. A., Valeyrie-Allanore L., Wolkenstein P., Chosidow O. (2017). Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *The Lancet*. 390(10106):1996–2011.
76. Alrasbi M., Sheikh A. (2007). Comparison of international guidelines for the emergency medical management of anaphylaxis. *Allergy*. 62(8):838–841.
77. Sheikh A., Shehata Y. A., Brown S. G., Simons F. E. (2009). Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy*. 64(2):204–212.

78. Kawano T., Scheuermeyer F. X., Stenstrom R., Rowe B. H., Grafstein E., Grunau B. (2017). Epinephrine use in older patients with anaphylaxis: clinical outcomes and cardiovascular complications. *Resuscitation*. 112:53–58.
79. Thomas M., Crawford I. (2005). Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emergency Medicine Journal*. 22 (4):272–273.
80. Choo K. J., Simons F. E., Sheikh A. (2012). Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (4, article CD007596)
81. Michelson K. A., Monuteaux M. C., Neuman M. I. (2015). Glucocorticoids and hospital length of stay for children with anaphylaxis: a retrospective study. *The Journal of Pediatrics*. 167(3):719–724.
82. Sheikh A., Ten Broek V., Brown S. G., Simons F. E. (2007). H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. *Allergy*. 62(8):830–837.
83. Lieberman P., Nicklas R. A., Randolph C., et al. (2015). Anaphylaxis—a practice parameter update 2015. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 115(5):341–384.
84. Dodiuk-Gad R. P., Chung W. H., Yang C. H., CW L., Hui R. C., Shear N. H. (2014). The 8th International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions, Taiwan, 2013: focus on severe cutaneous adverse reactions. *Drug Safety*. 37(6):459–464.
85. Lee H. Y., Dunant A., Sekula P., et al. (2012). The role of prior corticosteroid use on the clinical course of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control analysis of patients selected from the multinational EuroSCAR and RegiSCAR studies. *British Journal of Dermatology*. 167(3):555–562.
86. Law E. H., Leung M. (2015). Corticosteroids in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: current evidence and implications for future research. *Annals of Pharmacotherapy*. 49(3):335–342.
87. Huang Y. C., Li Y. C., Chen T. J. (2012). The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 167(2):424–432.
88. Huang Y. C., Chien Y. N., Chen Y. T., Li Y. C., Chen T. J. (2016). Intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. 151(5):515–524.
89. Tristani-Firouzi P., Petersen M. J., Saffle J. R., Morris S. E., Zone J. J. (2002). Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 47(4):548–552.
90. Valeyrie-Allanore L., Wolkenstein P., Brochard L., et al. (2010). Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *British Journal of Dermatology*. 163(4):847–853.
91. Lee H. Y., Fook-Chong S., Koh H. Y., Thirumoorthy T., Pang S. M. (2017). Cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: retrospective analysis of a cohort treated in a specialized referral center. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 76 (1):106–113.
92. Chen Y.-T. H., Che-Yuan C. Y.-N., Lee W.-R., Huang Y.-C. (2017). Efficacy of cyclosporine for the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: systemic review and meta-analysis. *Dermatologica Sinica*. 35(3):131–137.
93. Wojtkiewicz A., Wysocki M., Fortuna J., Chrupek M., Matczuk M., Koltan A. (2008). Beneficial and rapid effect of infliximab on the course of toxic epidermal necrolysis. *Acta Dermato-Venereologica*. 88(4):420–421.
94. Paradisi A., Abeni D., Bergamo F., Ricci F., Didona D., Didona B. (2014). Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 71(2):278–283.
95. Fischer M., Fiedler E., Marsch W. C., Wohlrab J. (2002). Antitumor necrosis factor- $\alpha$  antibodies (infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. *British Journal of Dermatology*. 146(4):707–709.
96. Hunger R. E., Hunziker T., Buettiker U., Braathen L. R., Yawalkar N. (2005). Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF- $\alpha$  treatment. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 116(4):923–924.
97. Kreft B., Wohlrab J., Bramschiepe I., Eismann R., Winkler M., Marsch W. C. (2010). Etoricoxib-induced toxic epidermal necrolysis: successful treatment with infliximab. *The Journal of Dermatology*. 37(10):904–906.
98. Zarate-Correa L. C., Carrillo-Gomez D. C., Ramirez-Escobar A. F., Serrano-Reyes C. (2013). Toxic epidermal necrolysis successfully treated with infliximab. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*. 23(1):61–63.
99. Zimmermann S., Sekula P., Venhoff M., et al. (2017). Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 153(6):514–522.
100. Stern R. S., Divito S. J. (2017). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: associations, outcomes, and pathobiology—thirty years of progress but still much to be done. *Journal of Investigative Dermatology*. 137(5):1004–1008.
101. Cho Y. T., Yang C. W., Chu C. Y. (2017). Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an interplay among drugs, viruses, and immune system. *International Journal of Molecular Sciences*. 18(6)
102. Ishida T., Kano Y., Mizukawa Y., Shiohara T. (2014). The dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions: their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome. *Allergy*. 69(6):798–805.
103. Descamps V., Ben Said B., Sassolas B., et al. (2010). Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 137(11):703–708.
104. Husain Z., Reddy B. Y., Schwartz R. A. (2013). DRESS syndrome: part II. Management and therapeutics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 68(5):709.
105. Kirchhof M. G., Wong A., Dutz J. P. (2016). Cyclosporine treatment of drug-induced hypersensitivity syndrome. *JAMA Dermatology*. 152(11):1254–1257.
106. Hotz C., Valeyrie-Allanore L., Haddad C., et al. (2013). Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. *British Journal of Dermatology*. 169(6):1223–1232.
107. Ingen-Housz-Oro S., Hotz C., Valeyrie-Allanore L., et al. (2015). Acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective audit of practice between 1994 and 2011 at a single centre. *British Journal of Dermatology*. 172(5):1455–1457.